

GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Edición 2019



Sociedad Argentina de Hematología



Sociedad Argentina de Hematología

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTE

Dra. Dorotea Fantl

VICEPRESIDENTE

Dr. Germán Stemmelin

SECRETARIA

Dra. Cecilia Foncuberta

TESORERO

Dr. Patricio Duarte

PROTESORERO

Dra. Juliana Martínez Rolón

SECRETARIA DE ACTAS Y PUBLICACIONES

Dra. Ana Basquiera

VOCALES TITULARES

Dra. María Silvana Cugliari

Dra. Susana Garbiero

Dr. José M. Ceresetto

VOCALES SUPLENTE

Dr. Juan José García

Dr. Miguel González

Dr. Daniel Sutovsky

COORDINADORES GUÍAS EDICIÓN 2019:

Dra. Vera Milovic - veramilovic@gmail.com - Dra. Claudia Shanley - claudiashanley@gmail.com
Dra. Marisa Márquez - marisammarquez@hotmail.com - Dr. Jorge Korín - jkorin2009@hotmail.com

CORRECCIÓN GRAMATICAL:

Dr. Gustavo Chiappe

PRODUCCIÓN:

Mariela Escalante

DISEÑO GRÁFICO:

Glicela Díaz

CONTENIDO

Eritropatías	7
Anemias. Generalidades	9
• Anemia ferropénica	13
• Anemia de la inflamación	38
• Hemoglobinopatías	39
• Anemia megaloblástica	75
• Anemias hemolíticas	81
• Anemia y embarazo	105
• Anemias en período neonatal	109
• Anemia en la edad avanzada	117
• Hemocromatosis hereditaria	120
• Eritrocitosis no clonales	123
• Listado de pruebas de laboratorio	128
Gammapatías monoclonales	131
• Mieloma Múltiple	138
• Síndrome de POEMS	156
• Amiloidosis	159
• Macroglobulinemia de Waldenström	168
Hemofilia	177
Hemostasia y Trombosis	189
• Enfermedad de Von Willebrand	191
• Microangiopatía trombótica (MAT) en adultos y niños	207
• Trombocitopenia inmune	219
• Trombofilias	237
• Trombofilia y embarazo	245
• Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías	251
• Miocardiopatías y tratamiento anticoagulante	269
• Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas	275
• Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular	287
• Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos	293
• Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas	301
• Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)	309
• Trombosis venosa en sitios inusuales	323
Síndromes de fallo medular	333
• Fallo medular	335
• Anemia aplásica adquirida	336
• Hemoglobinuria paroxística nocturna	342
• Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)	349
• Síndrome de fallo medular hereditario	355
• Anemia de Blackfan-Diamond	357
• Anemia de Fanconi	361
Leucemias agudas	367
• Leucemia linfoblástica aguda	369
• Linfoma linfoblástico	389

• Leucemia mieloide aguda.....	393
• Leucemia promielocítica aguda.....	411
• Situaciones especiales	423
Síndromes linfoproliferativos crónicos.....	435
• Leucemia linfática crónica	437
• Leucemia de células vellosas (LCV).....	451
• Leucemia prolinfocítica B.....	457
Leucemia mieloide crónica.....	461
Linfomas	481
• Linfoma difuso de células grandes B	483
• Linfoma folicular.....	503
• Linfoma folicular transformado	507
• Linfoma del Manto.....	509
• Linfoma primario mediastinal.....	517
• Linfoma de Burkitt.....	523
• Linfoma Gástrico.....	529
• Linfoma Marginal esplénico	535
• Linfoma primario de Sistema Nervioso Central.....	539
• Linfoma de órbita y anexos oculares.....	545
• Linfoma y HIV	551
• Linfomas en inmunocomprometidos.....	563
• Linfoma no Hodgkin T periféricos	569
• Linfomas Cutáneos T	583
• Linfomas Cutáneos B.....	593
• Linfoma de Hodgkin clásico	599
• Anexo: esquemas de tratamiento.....	612
Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas	623
• Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)	627
• Policitemia vera.....	632
• Trombocitemia esencial.....	639
• Mielofibrosis primaria	644
• Síndromes hipereosinofílicos	654
• Mastocitosis.....	658
• Manejo de situaciones especiales	663
Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición	
mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa	667
• Síndrome mielodisplásico hipoplásico.....	672
• Síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa.....	688
• Anexo. Esquemas de tratamiento	696
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas	699
• Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo ...	738



Eritropatías

Coordinadoras:

Eandi Eberle, Silvia
seandieberle@yahoo.es

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

Autores:

Aixalá, Mónica
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
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:

La Dra Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Genzyme y Shire por concepto de conferencias, actividades educativas, asesorías o consultorías en las que ha participado y fondos para un miembro de su equipo de trabajo. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

1. Anemias. Generalidades.....	9
1.1. Definición – Valores de referencia.....	9
1.2. Orientación diagnóstica.....	10
1.3. Criterios diagnósticos.....	11
2. Anemia ferropénica.....	13
2.1. Anemia ferropénica en pediatría.....	13
2.2. Anemias microcíticas hipocrómicas en pediatría: guía de diagnóstico diferencial.....	26
2.3. Anemia ferropénica en el adulto.....	33
3. Anemia de la inflamación.....	38
4. Hemoglobinopatías.....	39
4.1. Síndromes talasémicos leves.....	40
4.1.1 Beta talasemia menor.....	40
4.1.2. Alfa talasemia (silente y leve).....	41
4.1.3. Delta-beta talasemia.....	42
4.2. Diagnóstico molecular de talasemias.....	42
4.3. Conducta postdiagnóstico de síndromes talasémicos leves.....	44
4.4. Talasemia intermedia (TI).....	45
4.4.1. Fisiopatología.....	45
4.4.2. Clínica.....	45
4.4.3. Complicaciones de la TI.....	46
4.4.4. Recomendaciones para el manejo de la TI.....	49
4.5. Hemoglobinopatías estructurales.....	53
4.5.1. Drepanocitosis (síndromes por hemoglobina S).....	53
4.5.2. Hemoglobinas inestables.....	73
5. Anemia megaloblástica.....	75
5.1. Diagnóstico.....	76
5.2. Determinación de la/s deficiencia/s causante/s de la anemia.....	77
5.3. Investigación de la/s causa/s de dicha/s deficiencia/s.....	77
5.4. Diagnóstico diferencial.....	78
5.5. Tratamiento.....	78
6. Anemias hemolíticas.....	81
6.1. Anemias hereditarias.....	82
6.1.1. Membranopatías.....	82
6.1.2. Enzimopatías.....	89
6.1.2.1. Deficiencia de G6PD.....	89
6.1.2.2. Deficiencia de PK.....	91
6.2. Anemia hemolítica autoinmune.....	94
6.2.1. Generalidades.....	94
6.2.2. AHAI en pediatría.....	97
6.2.3. AHAI en adultos.....	103
7. Anemia y embarazo.....	105
7.1. Embarazo normal.....	105
7.2. Embarazo y anemia.....	106
8. Anemias en período neonatal.....	109
8.1. Clasificación.....	109
8.2. Metodología de estudio.....	110
8.3. Anemias secundarias a hemorragia.....	111

8.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer.....	111
8.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón.....	112
8.3.3 Hemorragia interna	112
8.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica	112
8.4. Anemias hemolíticas.....	112
8.4.1 Hereditarias.....	112
8.4.2 Adquiridas.....	112
8.5. Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria	115
8.6. Anemia del prematuro.....	115
9. Anemia en la edad avanzada.....	117
10. Hemocromatosis hereditaria	120
11. Eritrocitosis no clonales	123
12. Listado de pruebas de laboratorio.....	128

Abreviaturas

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

1. Anemias. Generalidades

1.1. Definición – Valores de referencia

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

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

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

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

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

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

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

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**.

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

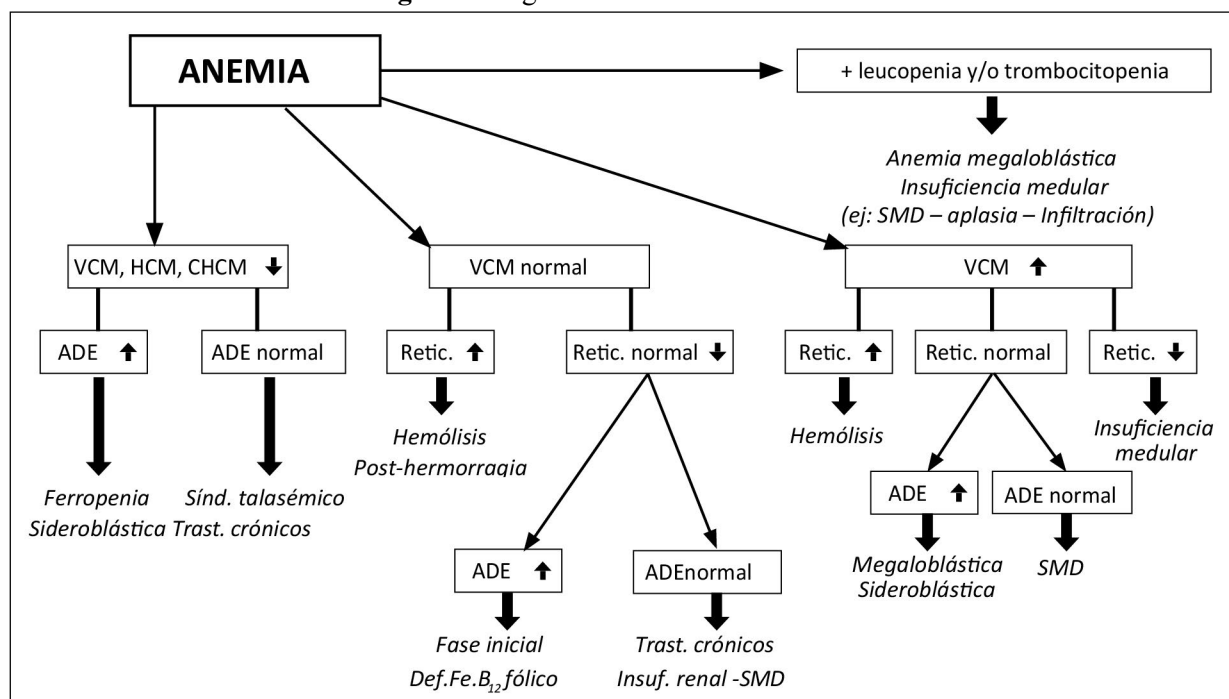
síndromes talasémicos. Las fases iniciales de anemias carenciales cursan con VCM y reticulocitos normales y con hematocritos no tan bajos (32% - 33%). Las anemias normocíticas, normocromicas con reticulocitos elevados se deben a hemólisis o a hemorragias agudas. Los cuadros hemolíticos también pueden 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.

Estudios de laboratorio

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

Figura 1. Algoritmo de estudio de anemias



1.3. Criterios diagnósticos

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

• ANEMIAS CARENCIALES

Anemia ferropénica

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

Anemia megaloblástica

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

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

• ANEMIA DE LOS PROCESOS CRÓNICOS O DE LA INFLAMACIÓN

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

• TRASTORNOS DE LA HEMOGLOBINA**Beta-talasemia menor**

Al menos uno de los siguientes criterios:

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

Alfa-talasemia

Al menos uno de los siguientes criterios:

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

Hemoglobinopatías estructurales

Al menos uno de los siguientes criterios:

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

Hemoglobinopatías talasémicas

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

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

• TRASTORNOS DE MEMBRANA

Esferocitosis hereditaria

Al menos tres de los siguientes criterios:

- o Presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica
 - o Historia familiar: diagnóstico de certeza en familiar de núcleo primario
 - o Algún parámetro o prueba de hemólisis incrementada positivo, con PCD negativa
 - o Alguna prueba de chequeo para esferocitosis positiva: 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

2. Anemia ferropénica

2.1. Anemia ferropénica en pediatría

Introducción

La deficiencia de hierro y la anemia son problemas de salud pública universal por sus consecuencias sobre la salud de los individuos y sobre aspectos sociales y/o económicos, que afectan en distinto grado a todos los países. Ocurre a todas las edades, pero su prevalencia es máxima en niños pequeños y mujeres en edad fértil. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2011), más de 2 billones de personas tienen deficiencia de hierro, lo que representa casi el 25% de la población mundial. La anemia está presente en 800 millones de personas, siendo niños 273 millones. Se estima que la sufren aproximadamente el 50% de los niños menores de 5 años y el 25% de los de 6-12 años de la población mundial (Tabla 3). La causa más frecuente de anemia en el mundo es la deficiencia de hierro, siendo su incidencia en países en vías de desarrollo 2,5 veces mayor que en países desarrollados. Se presenta especialmente entre los 6 y 24 meses de edad. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), en Argentina presentan anemia 16% de los menores de 5 años, 35% de los niños de 6-24 meses de edad y 20% de mujeres en edad fértil (Figura 2). Esta prevalencia varía en las distintas regiones, alcanzando valores considerablemente mayores en las de peores condiciones socioeconómicas; p.ej., en el Noreste la prevalencia de anemia en menores de 2 años llega a casi 46%. Se han comunicado cifras aún más elevadas. Estudios de la década del 90 en niños de 6-24 meses mostraban prevalencias de 60% de deficiencia de hierro y 47% de anemia en el Gran Buenos Aires y de 66% de anemia en Chaco.

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

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

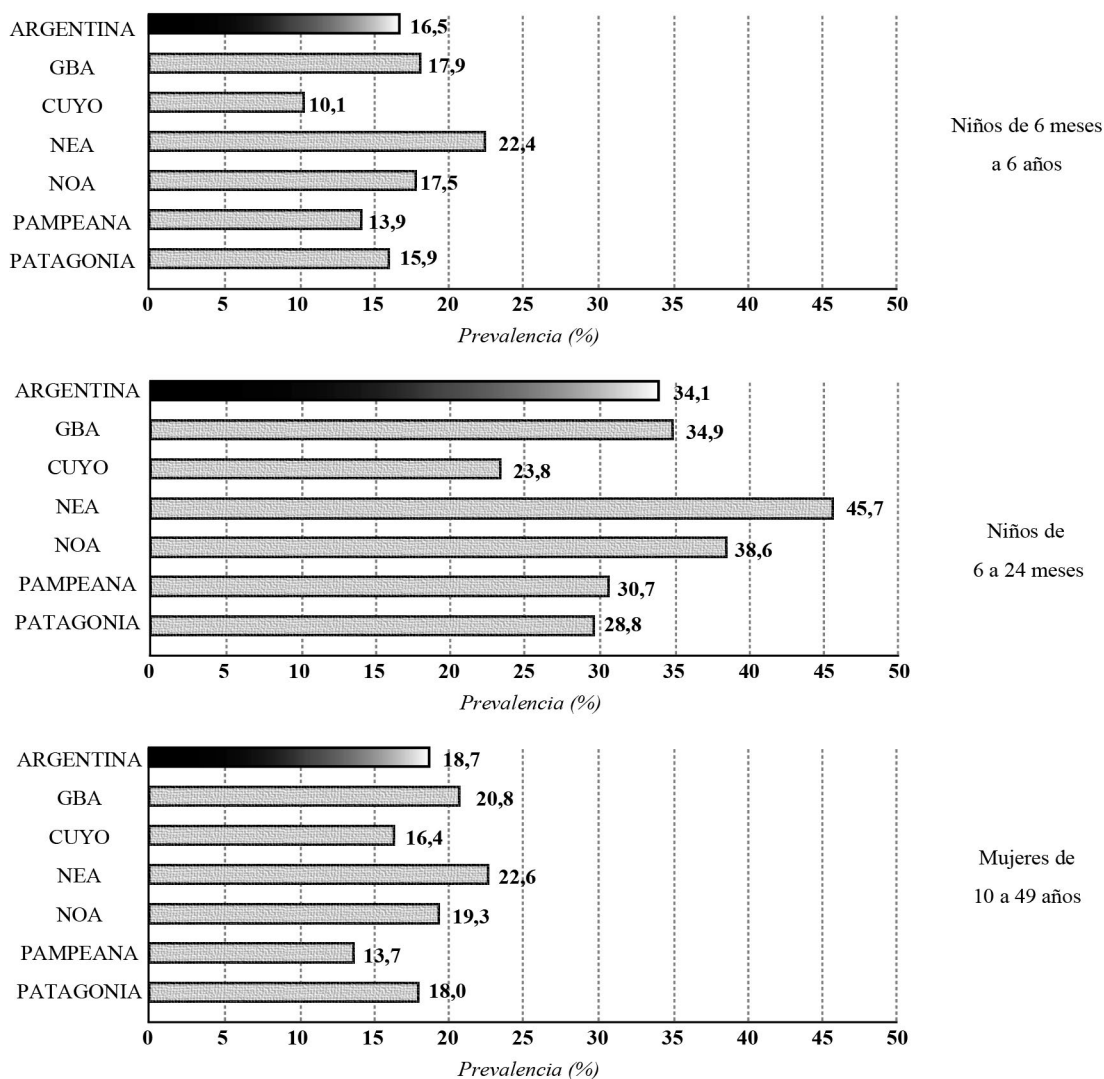
En nuestro país se han tomado medidas de salud pública que han demostrado ser eficaces para disminuir la prevalencia de la deficiencia de hierro y la anemia, como la recomendación de ligadura tardía del cordón umbilical, las leyes 25459/01 y 25630/02 de fortificación de los alimentos con hierro, zinc y vitaminas, y el acceso gratuito a la suplementación con sulfato ferroso de las mujeres embarazadas y los niños menores de 5 años que se atienden en los centros de atención primaria de la salud pública de todo el país a través del programa REMEDIAR. Pero, si bien no se dispone de publicaciones que evalúen técnicamente la aplicación de los programas y su implementación en cada contexto de salud pública, algunas investigaciones parciales y locales demuestran la insuficiente indicación del sulfato ferroso como preventivo en la atención primaria, según la evaluación del stock y de las recetas usadas en el programa REMEDIAR; en el mismo sentido, otros estudios señalan que el 32% de los niños de 6-24 meses no lo recibieron por falta de indicación médica.

El recién nacido normal de término tiene reservas adecuadas de hierro, suficientes para cubrir los requerimientos hasta los 4-6 meses de edad. Éstas provienen fundamentalmente del aporte de hierro materno durante la vida intrauterina y, en menor medida, del originado por la destrucción de los eritrocitos por envejecimiento durante los primeros 3 meses de vida. Como el hierro materno es incorporado por el feto durante el tercer trimestre del embarazo, el niño pretérmino nace con reservas disminuidas de hierro. Si bien actualmente está en discusión la influencia de la deficiencia materna sobre el estado del hierro en el

neonato, la mayor evidencia parece mostrar que los hijos de madres con anemia ferropénica nacen con depósitos disminuidos de hierro. A partir de los 4–6 meses de vida el niño depende en gran medida de la ingesta dietética para mantener un balance adecuado de hierro, por lo cual la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica en el lactante y en la primera infancia generalmente están determinadas por una dieta insuficiente o mal balanceada. La introducción tardía de alimentos ricos en hierro de alta biodisponibilidad (carnes) y/o la incorporación temprana de leche de vaca antes de los 6 meses de edad y/o las papillas en base a tubérculos o cereales no fortificados, son causas frecuentes e importantes. También es frecuente encontrar en niños mayores exceso de ingesta de leche y/o carbohidratos. Este tipo de alimentación, aunque pobre 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 2. 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 3**). En las leches, su contenido y biodisponibilidad varía enormemente; la leche materna, con el menor contenido de hierro, presenta la máxima absorción, aproximadamente 50%. En la **Figura 4** se muestra la biodisponibilidad del hierro presente en distintos tipos de leche. Los niños alimentados a pecho o con fórmulas tienen cubierto su requerimiento diario mínimo, no así los alimentados a leche de vaca no fortificada con hierro. La absorción de hierro por la mucosa intestinal está regulada por la cantidad de hierro corporal y el ritmo de eritropoyesis. La eritropoyesis depende también de muchos otros factores; p.ej., la vitamina A para la movilización de hierro desde los depósitos o la relación hierro/proteínas para el transporte.

Figura 3. Absorción de hierro de distintos alimentos.

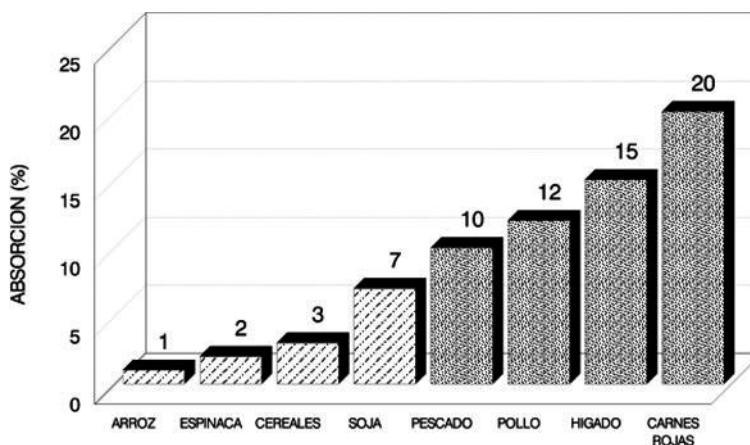
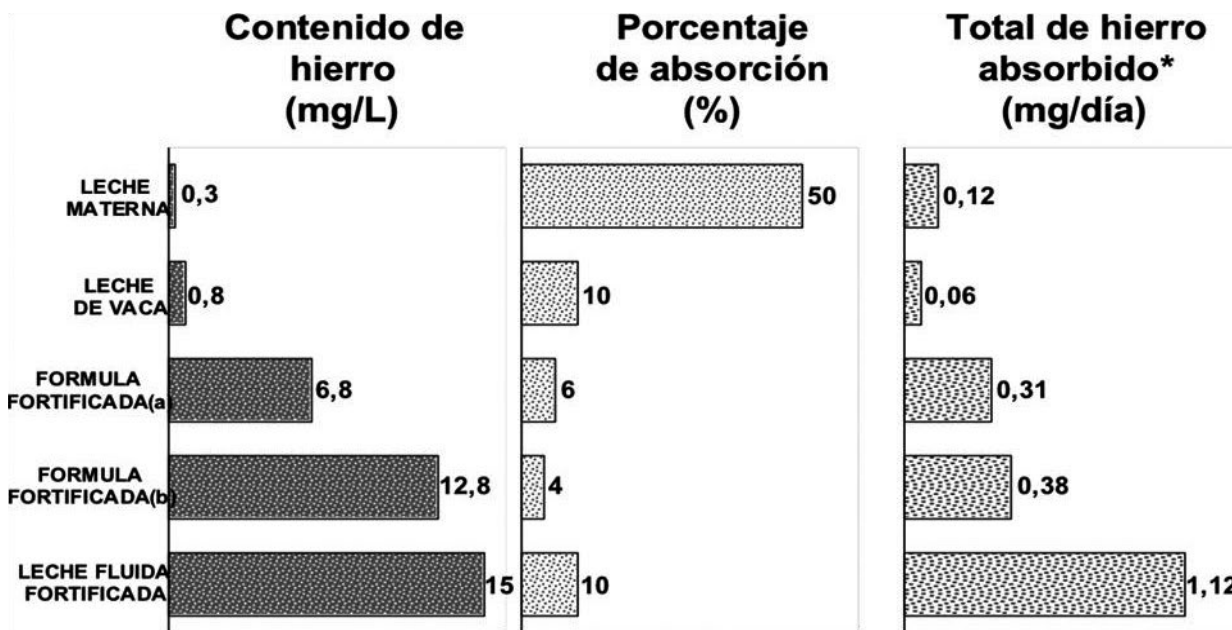


Figura 4. Biodisponibilidad del hierro en distintas leches.



* Calculado para una ingesta diaria de 750 ml de leche

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

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

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

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

*Se absorbe aproximadamente el 10%

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 5** se muestran los requerimientos diarios mínimos actualmente recomendados.

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

Tabla 5. Ingestas dietéticas de referencia.

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

Tabla 6. 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)
• Pérdidas 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 7**). La presencia o ausencia de manifestaciones clínicas está muchas veces relacionada con el tiempo de duración de la enfermedad, observándose que cuando la patología es de larga data la mayoría de las mismas no está presente o lo está en forma muy atenuada.

Tabla 7. 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**).

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

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

Diagnóstico

Debe basarse en:

1) interrogatorio. Prestar especial atención a:

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

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

3) Estudios de laboratorio.

• Hemograma:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnóstico diferencial

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

Detección

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

Tratamiento

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

A) Corrección de la causa primaria

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

B) Tratamiento con hierro

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

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

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

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

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

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

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

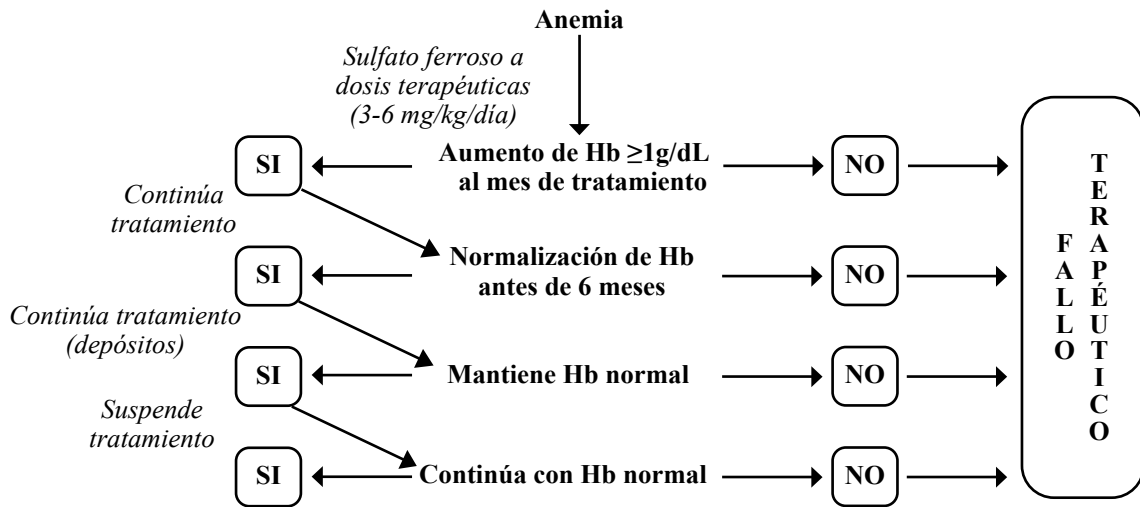
Las complicaciones que pueden observarse con el hierro parenteral son: dolor en el sitio de inyección, linfadenitis regional, hipotensión arterial, shock anafiláctico, cefalea, malestar general, urticaria, fiebre, mialgias, artralgias.

- **Control del tratamiento y alta hematológica:** Las pautas son similares, independientemente de la vía por la que se administró el tratamiento:

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

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

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



Las causas más frecuentes son:

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

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

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

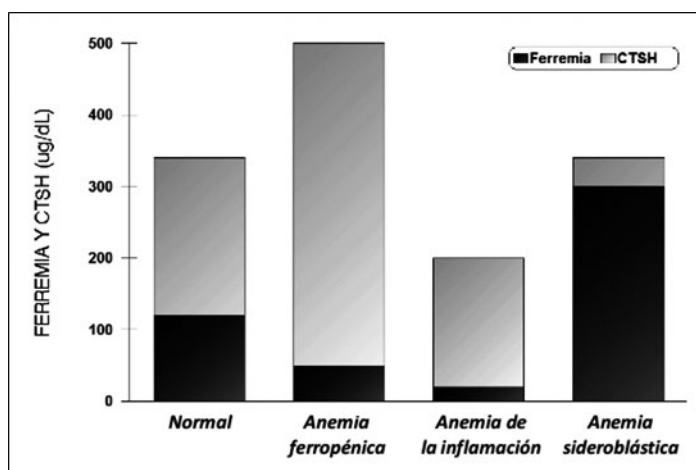
- Enfermedad coexistente: la anemia de la inflamación suele acompañar a enfermedades crónicas (colagenopatías, tumores, infecciones, etc.), pudiendo ser el síntoma único y/o inicial de estas patologías. Es una anemia hipocrómica microcítica indistinguible de la ferropénica por estudios habituales. La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

C) Transfusión de sangre

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

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

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



Profilaxis

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

A) Conductas perinatales

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

B) Conductas alimentarias

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

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

C) Conducta farmacológica

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

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

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

RN: Recién nacido

Bibliografía

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

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

Introducción

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

Tabla 13. Anemias microcíticas.

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

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

Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro

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

Tabla 14. Trastornos hereditarios del metabolismo del hierro.

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

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

Anemia por deficiencia de hierro refractaria al hierro (IRIDA)

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

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

Los hallazgos más característicos de esta enfermedad son los siguientes:

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

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

Hipotransferrinemia

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

Mutaciones del transportador de metales divalentes 1 (DMT1)

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

Anemia sideroblástica congénita

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

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

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

Aceruloplasminemia

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

Trastornos de la hemoglobina

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

Tabla 15. Trastornos de la hemoglobina.

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

N normal; A anormal

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

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

Síndromes talasémicos

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

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

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

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

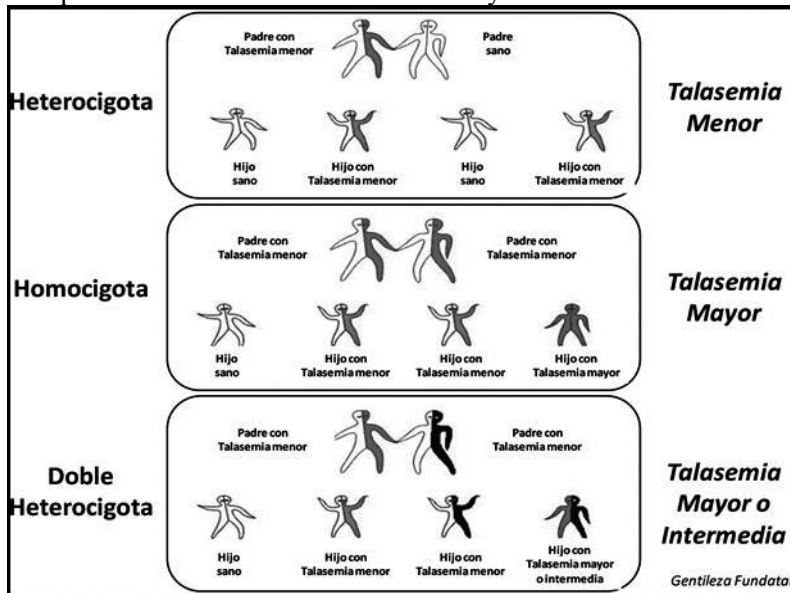
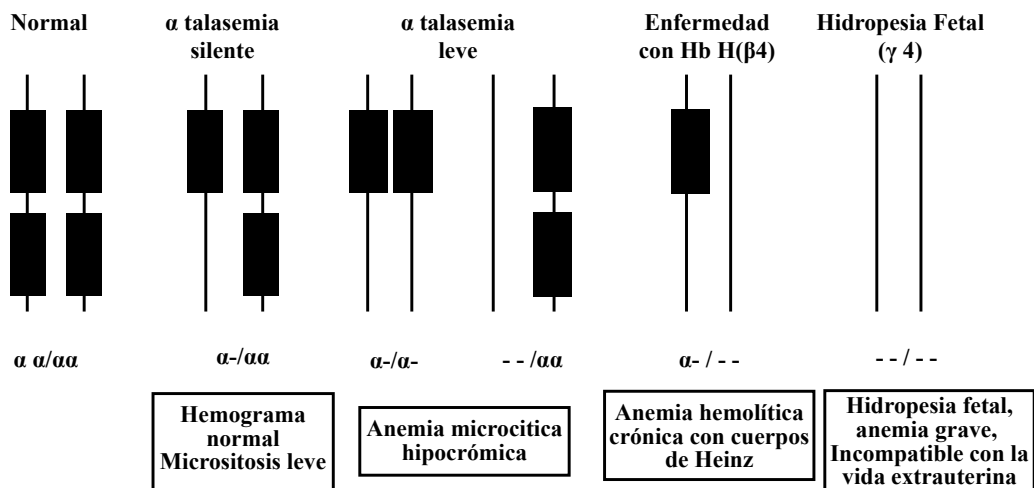


Tabla 16. Cuadros clínicos (fenotipos) de β -talasemia.

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

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

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



Hemoglobinopatías estructurales

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

Tabla 17. Hemoglobinopatías estructurales de importancia clínica.

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

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

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

Diagnóstico de trastornos de la hemoglobina

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

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

(persistencia hereditaria de hemoglobina fetal y otras).

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

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

Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

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

Tabla 18. Diagnóstico diferencial de anemias microcíticas

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

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

Bibliografía

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

2.3. Anemia ferropénica en el adulto

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

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

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

Diagnóstico

Sospecha clínica

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

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

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

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

Estadificación (ver Tabla 19)

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

Tabla 19. Secuencia de depleción de hierro.

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

N: normal; D: disminuido; A: aumentado

Situaciones diagnósticas especiales

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

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

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

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

Diagnóstico diferencial (ver Tabla 18)

Anemia de los procesos crónicos

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

Talasemia menor

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

Diagnóstico etiológico

Se debe identificar la causa del balance negativo de hierro:

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

Tratamiento

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

- Solucionar la causa etiológica
- Mejorar el aporte de hierro hemínico de los alimentos (carnes, etc.)
- Mediar con hierro:
 - oral (de elección): comprimidos de sales ferrosas (sulfato, succinato, fumarato, etc., en general con 60 mg de hierro elemental por comprimido), jarabe o gotas: 60 - 120 mg de hierro elemental por día 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 dextrán de bajo peso molecular, ampollas de 2 ml con 100 mg de hierro elemental. Requiere prueba de sensibilidad con 0,5 ml endovenoso en 30 minutos o más, esperar 60 minutos y aplicar la ampolla disuelta por goteo en 2 horas o más.
 - 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 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.

Hierro intramuscular

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

• Hierro endovenoso

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

Respuesta al tratamiento

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

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

Situaciones especiales a los 3-4 meses

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

Pensar en malabsorción:

- enfermedad celíaca:

- presente en 4-6 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
- el 100 % de los pacientes con enfermedad celíaca presentan refractoriedad al hierro oral.
- evaluar con:

- IgA anti transglutaminasa (negativa en casos leves).

- interconsulta a Gastroenterología (biopsia yeyunal, dieta libre de gluten: prueba terapéutica).

- gastritis autoinmune (gastritis atrófica):
 - presente en 20-27 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - evaluar con:
 - gastrina sérica.
 - anticuerpos anti célula parietal (poco específico) o anti factor intrínseco (especialmente bloqueantes).
 - video endoscopia alta y biopsia gástrica.
- infección por *H. pylori*
 - presente en más del 50 % de pacientes con anemia refractaria al hierro oral.
 - entre 64 y 75 % de los pacientes curan con la erradicación del *H. pylori*.
 - evaluar con video endoscopia alta y biopsia gástrica, anticuerpos anti *H. pylori*, prueba de la ureasa.
- gastrectomía o cirugía bariática (by-pass o manga).
- hipotiroidismo no tratado
- Refractariedad al hierro oral y (al menos parcialmente) parenteral.
Salvo IRIDA las demás cursan con aumento del hierro de depósito. Pensar en:
 - anemias hierrorestrictas:
 - por exceso de hepcidina:
 - anemia de los procesos crónicos.
 - IRIDA (anemia ferropénica refractaria al hierro). Ver tabla 8, página 13.
 - por déficit de transporte:
 - aceruloplasminemia.
 - deficiencia de DMT1.
 - hipotransferrinemia.
 - anemias sideroblásticas hereditarias:
 - autosómicas recesivas por mutaciones en
 - SLC25A38
 - GLRX5
 - ABC7
 - ligadas al X:
 - XLSA
 - XLSA con ataxia

Tratamiento de mantenimiento

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

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

Bibliografía

- Del Vecchio L, Locatelli F. Clinical practice guidelines on iron therapy: A critical evaluation. *Hemodial Int.* 2017 Jun;21Suppl1:S125-S131. PMID:28436206.
- De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017 Jul;42:16-23. PMID: 28528999.

- Breyman 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.

3. Anemia de la inflamación

Concepto

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

Fisiopatología

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

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

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

Diagnóstico

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

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

Tratamiento

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

Bibliografía

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

4. Hemoglobinopatías

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

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

Clasificación y cuadros clínicos

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

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

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

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

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

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

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

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

4.1. Síndromes talasémicos leves

Tabla 20. Síndromes talasémicos leves (pacientes heterocigotas)

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

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

4.1.1 Beta-talasemia menor

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

Comentarios

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

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

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

Tabla 21. Causas de aumento adquirido de Hb F.

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

Tabla 22. Causas de variaciones adquiridas de Hb A₂

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

4.1.2. Alfa-talasemia (silente y leve)

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

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

4.1.3. Delta-beta-talasemia

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

4.2 Diagnóstico molecular de talasemias

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

Diagnóstico molecular de beta talasemia

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

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

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

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

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

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

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

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

Solicitud del estudio

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

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

Diagnóstico molecular de alfa-talasemia

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

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

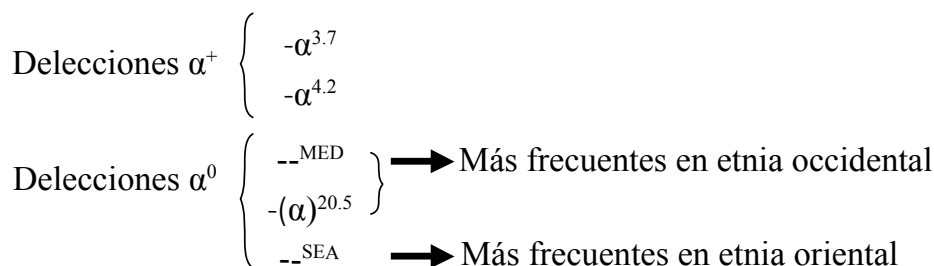
Las mutaciones más frecuentes son deleciones que pueden determinar la pérdida de una o las dos copias de genes *HBA* en un cromosoma (Figura 9).

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

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

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

Figura 9. Mutaciones más frecuentes de α -talasemia



Solicitud del estudio

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

Es conveniente seguir el siguiente algoritmo:

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

4.3. Conducta post diagnóstico de síndromes talasémicos leves

1) Tratamiento

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

2) Consejo genético

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

Bibliografía

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

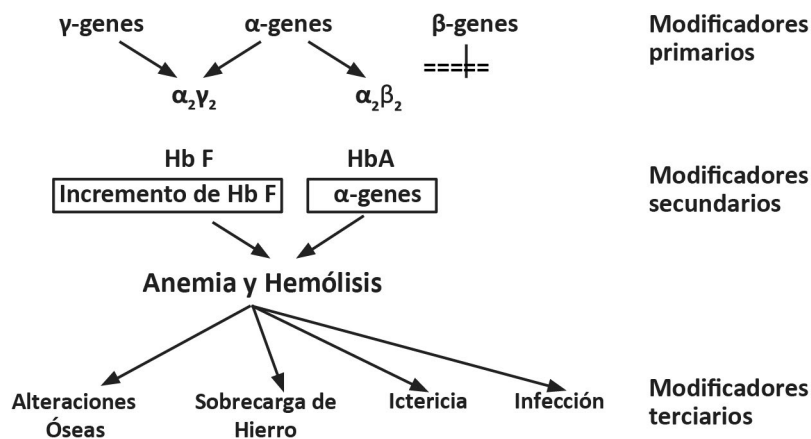
4.4. Talasemia intermedia (TI)

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

Las bases moleculares de las talasemias reconocen modificadores moleculares:

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

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



4.4. 1. Fisiopatología

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

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

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

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

4.4. 2. Clínica

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

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

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

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

Mayor probabilidad de:	Talasemia mayor	Talasemia intermedia
Clínica Edad del diagnóstico 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 A ₂ - Hb A ₂ límite

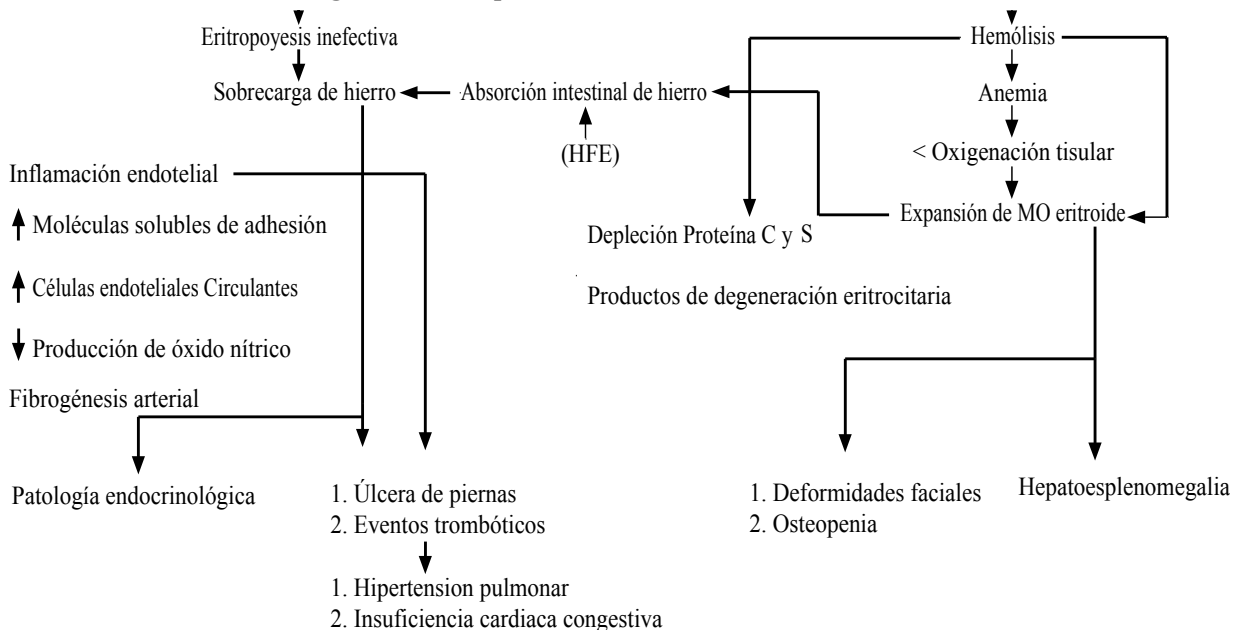
Tabla 25. Diferencias clínicas entre talasemia mayor e intermedia.

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

4.4.3. Complicaciones de la TI

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

Figura 11. Complicaciones en la TI sin tratamiento



Esplenomegalia y esplenectomía

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

Cálculos biliares y colecistectomía

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

Hematopoyesis extramedular

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

Cálculos renales

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

Úlceras en miembros inferiores

Son más comunes que en pacientes con talasemia mayor regularmente transfundidos. El riesgo aumenta con la edad. La anemia severa, la eritropoyesis inefectiva, la esplenectomía y el estado hipercoagulable son factores de riesgo conocidos para el desarrollo de las mismas. Luego de que una úlcera se desarrolla es muy dolorosa y difícil de curar. Medidas simples pueden ser beneficiosas: miembros inferiores 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 hidroxurea también proporciona cierto beneficio, ya sea sola o en combinación con eritropoyetina o factor de crecimiento plaquetario. Además, el uso de cámara de oxígeno puede suministrar alivio moderado dado que la hipoxia tisular puede ser una causa subyacente de la ulceración.

Trombofilia

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

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

- número elevado de eritroblastos nucleados
- trombocitosis

- evidencia de hipertensión pulmonar
- pacientes no transfundidos.

El manejo de la trombofilia:

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

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

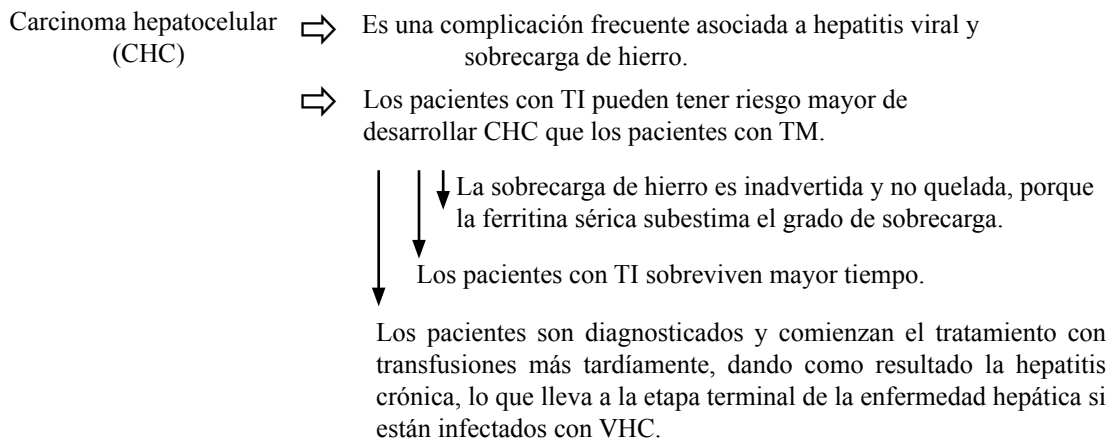
Hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva

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

Hepatitis

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

Figura 12. Carcinoma hepatocelular en TI



Complicaciones endócrinas

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

Embarazo en TI

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

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

Osteoporosis

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

Pseudoxantoma elástico

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

4.4.4. Recomendaciones para el manejo de la TI

1. Terapia transfusional

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

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

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

2. Esplenectomía

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

Previo a la esplenectomía deben recibir las siguientes vacunas:

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

Recomendaciones para realizar la esplenectomía

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

Postesplenectomía:

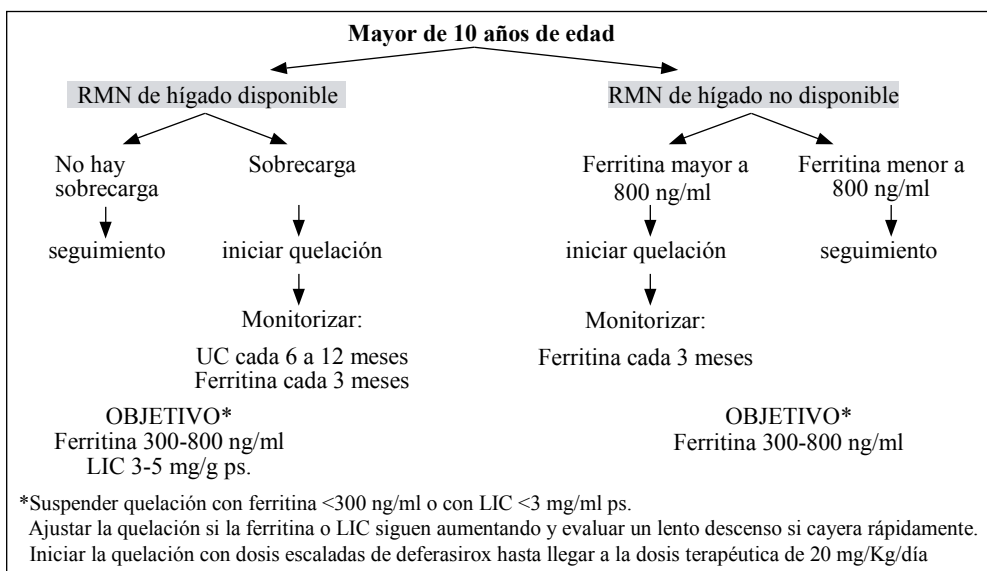
- vacuna contra la gripe, cada año.
- deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos hasta los 18 años y en adultos un mínimo de 5 años: penicilina oral ,125 mg dos veces al día para los niños menores de dos años, y 250 mg dos veces al día para los niños de dos años o más.

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

3. Tratamiento quelante de hierro

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

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



4. Hidroxiurea en el tratamiento de la TI

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

5. Trasplante de médula ósea

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

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

Talasemia mayor (ver referencia Guía Internacional)

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

Bibliografía

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

4.5 Hemoglobinopatías estructurales

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

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

Ver **Tabla 17**.

4.5.1 Drepanocitosis (síndromes por hemoglobina S)

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

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

Diagnóstico de laboratorio

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

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

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

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

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

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

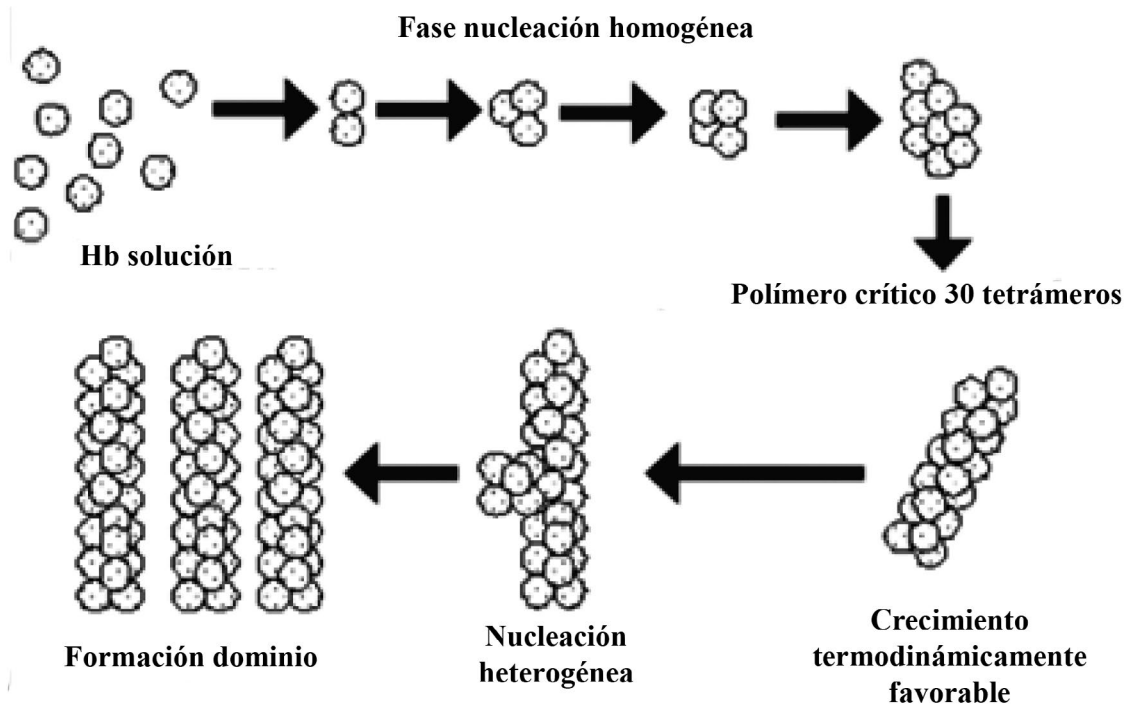
Prueba	Variantes de Hb S									
	Hb A/S	Hb S/S	Hb S/ β^0	Hb S/ β^+	Hb S/S+ α -	Hb S/S+ α -	Hb S/PHHF	Hb A/S+ α -	Hb A/S+ α -	Hb S/C
Hemograma Hb (g/dL) VCM (fL)	N N	6 - 10 N/lig \uparrow	7 - 11 \downarrow	9 - 12 \downarrow	8 - 9 \downarrow	9 - 10 \downarrow	>12 N/lig \downarrow			
Electroforesis de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

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

Fisiopatología

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

Figura 14. Formación del polímero de Hb S



Manifestaciones clínicas

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

Tabla 27. Manifestaciones clínicas

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

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

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

Anemia y sus complicaciones

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

HIPERHEMÓLISIS

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

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

SECUESTRO ESPLÉNICO

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

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

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

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

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

CRISIS APLÁSICAS

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

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

SOBRECARGA DE HIERRO

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

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

La terapia quelante se describe en la sección de tratamiento.

DOLOR

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

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

Existen tres factores que pueden predecir la frecuencia:

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

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

CAUSAS Y MECANISMOS

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

Tabla 28. Tipos de dolor

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

Prevención

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

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

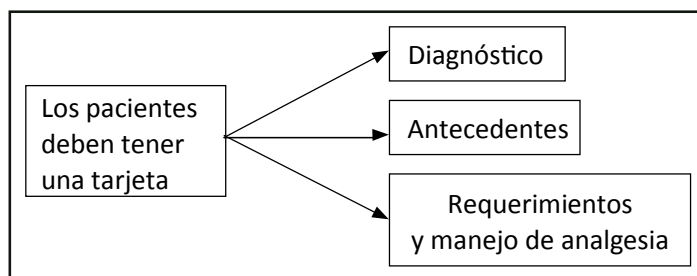
Figura 15. Escalas de dolor - 0: no hay dolor; 1-3: dolor leve; 4-6: dolor moderado; 7-9: dolor severo; 10: dolor intolerable



Manejo del dolor

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

Figura 16. Información que debe portar el paciente



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

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

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

Internación: la estrategia para el manejo debe considerar:

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

El manejo médico inicial debe enfocarse en:

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

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

Control del dolor: Consta de:

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

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

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

Analgésicos utilizados:

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

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

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

Los efectos adversos se dividen en:

- predecibles (dosis dependientes)

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

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

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

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

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

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

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

Dosis inicial*:

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

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

Rescates:

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

Aumento de dosis, con más de dos rescates:

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

Descenso de dosis:

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

Fórmulas magistrales:

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

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

Equivalencias:

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

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

Consideraciones sobre la administración de opioides:

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

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

El manejo del dolor en pacientes con drepanocitosis es multidisciplinario

Daño orgánico crónico

Complicaciones neurológicas

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

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

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

Prevención primaria de ACV isquémico:

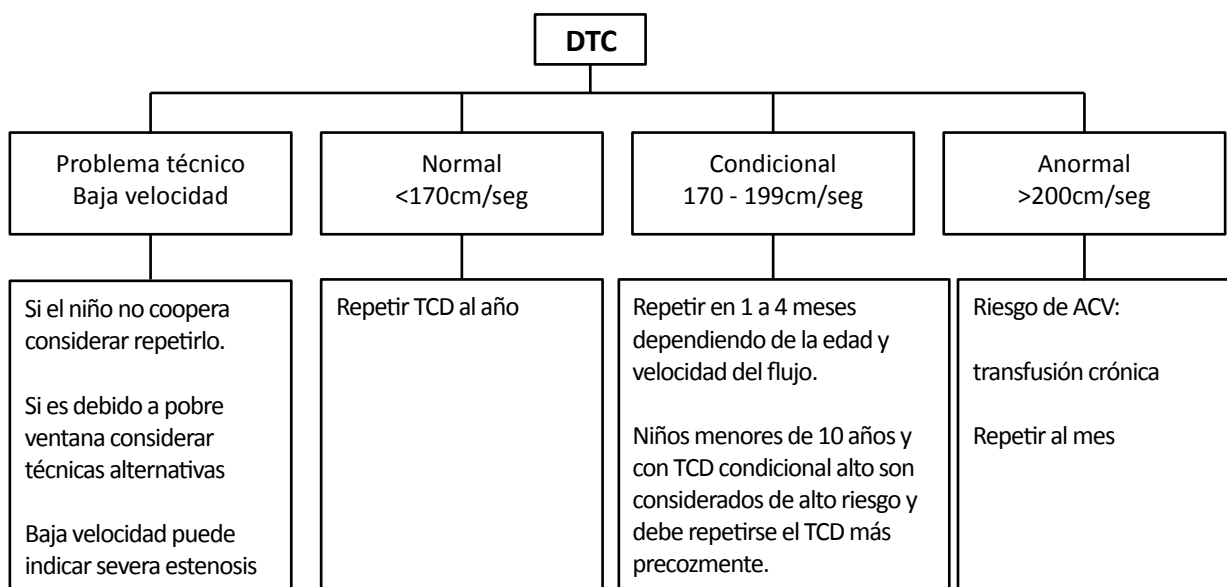
En la tabla 29 se muestran los valores para interpretación de resultados del Doppler transcraneal (DTC).

Tabla 29. Interpretación de resultados del Doppler transcraneal

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

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

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



Manejo del ACV:

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

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

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

ACV secundario/recurrente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Complicaciones pulmonares

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

Factores predisponentes: la incidencia de STA es dependiente de edad, genotipo y manifestaciones 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 ° talasemia, y menos frecuente en Hb S/C y S/β +. La coexpresión de delecciones del gen α, recuento plaquetario aumentado, Hb fetal aumentada y anemia severa disminuyen la incidencia, mientras que la leucocitosis la aumenta. Coexpresión de patología y fármacos: los pacientes asmáticos tienen mayor riesgo de STA, al igual que la anestesia y el tratamiento analgésico, los cuales pueden producir hipoventilación y atelectasia.

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

Tabla 30. Recomendaciones para el manejo de las complicaciones neurológicas

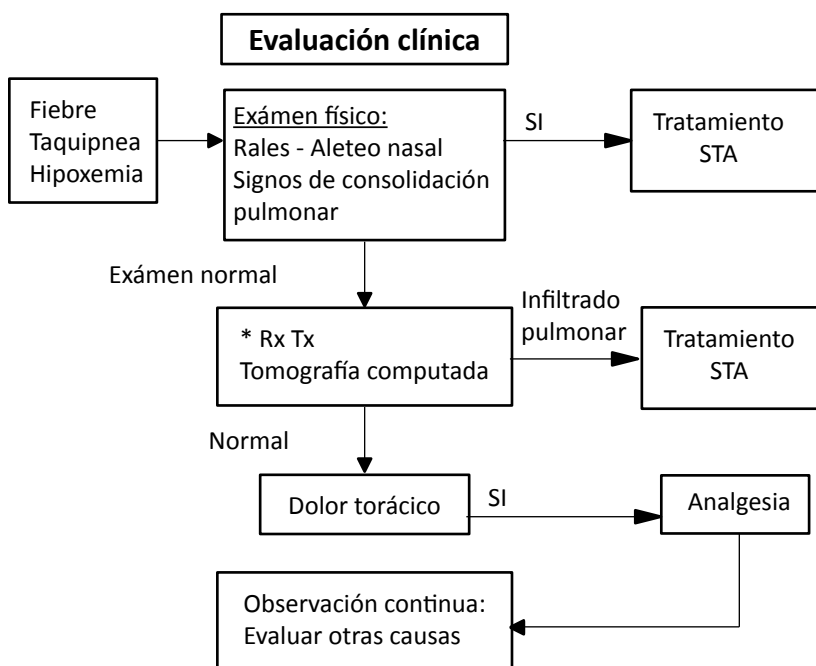
- Información a familia y paciente sobre los síntomas de accidente cerebrovascular
- Evaluación de imágenes (su frecuencia estará en relación a los resultados)
 - o Doppler transcraneano
 - o Resonancia magnética
 - o Angiorresonancia
- Evaluación neurocognitiva: lenguaje, comprensión, inteligencia,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

Causas

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

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

Figura 18. Diagnóstico y manejo del síndrome de tórax agudo



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

El manejo del STA debe comprender:

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

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

STA recurrente se asocia con enfermedad pulmonar y muerte precoz

Evaluar donante histocompatible para trasplante de células hematopoyéticas

Complicaciones cardiovasculares

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

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

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

Complicaciones hepato biliarias y gastrointestinales

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

Complicaciones esplénicas

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

Complicaciones del crecimiento y desarrollo

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

Complicaciones musculares, óseas y cutáneas

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

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

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

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

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

Complicaciones renales y genitourinarias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Complicaciones infecciosas

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

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

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

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

Complicaciones oftalmológicas

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

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

Complicaciones óticas

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

Tratamiento

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

Terapia transfusional

Los principales objetivos a alcanzar con la terapia transfusional son:

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

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

Las transfusiones pueden dividirse en dos categorías principales:

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

Existen dos métodos para el manejo transfusional:

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

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

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

Indicaciones

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

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

Transfusiones crónicas: las indicaciones son las siguientes:

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

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

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

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

Efectos adversos

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

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

Hidroxiurea

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

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

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

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

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

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

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

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

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

Objetivos

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

Indicaciones:

A. Con donante histocompatible relacionado

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

B. Con donante histocompatible no relacionado

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

El TCPH debe ser evaluado en forma individual

Tratamiento quelante

Indicaciones:

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

Esquema de tratamiento y manejo:

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

Dosis: 20-30 mg/kg/día por vía oral.

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

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

Bibliografía

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

4.5.2 Hemoglobinas inestables

Introducción:

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

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

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

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

Fisiopatología:

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

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

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

Diagnóstico

Hemograma:

Hemoglobina Nor / ↓ ↓ ↓

VCM Nor / ↑ (reticulocitosis)

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

Morfología eritrocitaria:

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

Electroforesis de hemoglobina:

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

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

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

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

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

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

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

Tinción con azul brillante de cresilo:

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

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

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

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

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

Otras determinaciones

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

Diagnóstico molecular

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

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

Manifestaciones clínicas

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

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

Algunos pacientes agravan la anemia por deficiencia de ácido fólico.

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

Tratamiento

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

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

Bibliografía

- Steinberg M and Nagel RL. Unstable Hemoglobins, Hemoglobins with Altered Oxygen Affinity, Hemoglobin M, and Other Variants of Clinical and Biological Interest. En: Steinberg M, editors. Disorders of Hemoglobin. 2nd. ed. New York: Cambridge University Press; 2009. p. 593-97.
- Giardine B, Borg J, Viennas E, Paylidis C, Moradkhani K, Joly P, Barsakoulia M, Riemer C, Miller W, Tzimas G, Wajcman H, Hardison RC, Patrinos G. Updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. Nucleic Acids Res. 2014; 42: database issue D1063-69. (<http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html>).
- Eandi Eberle S, Noguera NI, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Southampton [β 106(G8)Leu \rightarrow Pro, CTG \rightarrow CCG] in an Argentinean boy. Hemoglobin. 2006; 30 (3): 401-3.
- Eberle SE, Noguera Ni, Sciuccati G, Bonduel M, Díaz L, Staciuk R et al. Hb Alesha [β 67(E11)Val \rightarrow Met, GTG \rightarrow ATG] in an Argentinean girl. Hemoglobin. 2007; 31 (3): 379-82.
- Feliu Torres A, Eberle SE, Bragós IM, Sciuccati G, Ojeda MJ, Calvo KL et al. Hb S-San Martin: a new sickling hemoglobin with two amino acid substitutions [β 6(A3)Glu \rightarrow Val; β 105(G7)Leu \rightarrow Pro] in an Argentinean family. Hemoglobin. 2010; 34 (5): 500-4.
- Thom CS, Dickson CF, Olson JS, Gell DA and Weiss Mj. Hemoglobin: Normal and Abnormal. En: Nathan and Oski's, editors. Hematology of Infancy and Childhood, 8th. ed Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015.p.630-72.
- Eandi Eberle SJ, Feliu Torres A. Hemoglobinas inestables. Acta Bioquím Clín Latinoam. 2017; 51(3).

5. Anemia megaloblástica

Introducción

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

Causas

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

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

Tabla 31. Causas frecuentes de megaloblastosis

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

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

Tabla 32. Causas genéticas de megaloblastosis

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

5.1. Diagnóstico

Comprende tres aspectos:

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

Diagnóstico de anemia megaloblástica:

Manifestaciones clínicas

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

Tabla 33. Manifestaciones clínicas en la anemia megaloblástica

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

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

Estudios hematológicos

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 34. Datos de laboratorio en la anemia megaloblástica

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

A: aumentado N: normal D: disminuido

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

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

- † Interrogatorio: alimentación, hábitos dietéticos, alcohol, carencias, contacto con agentes químicos, drogas, medicamentos, enfermedades médicas y quirúrgicas, oficio/profesión, etc.;
- † Antecedentes familiares;
- † Examen físico
- † Exámenes complementarios (laboratorio, imágenes, instrumentales).

Estudios específicos:

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

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

Tabla 35. Afecciones que pueden ser causa de anemia megaloblástica

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

5.4. Diagnóstico diferencial

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

Tabla 36. Situaciones diferenciales

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

5.5. Tratamiento

Objetivos

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

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

Las preparaciones farmacéuticas efectivas contienen:

- Hidroxicobalamina

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

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

Si fuese necesario comenzar el tratamiento con urgencia:

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

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

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

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

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

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

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

La falta de respuesta al tratamiento específico hace aconsejable considerar:

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

Recomendaciones

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

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

Bibliografía

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

6. Anemias hemolíticas

Generalidades

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

Tabla 37. Vida media eritrocitaria.

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

Clasificación

Corpusculares (la mayoría hereditarias)

- Trastornos de la hemoglobina
- Membranopatías
- Enzimopatías

Extracorpúsculares (adquiridas)

- Inmunes
- No inmunes

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

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

Metodología de estudio

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

a) Anamnesis y manifestaciones clínicas

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

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

Las manifestaciones clínicas incluyen:

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

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

-

b) Pruebas generales de laboratorio

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

c) Pruebas especiales de laboratorio

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

Orientación diagnóstica

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

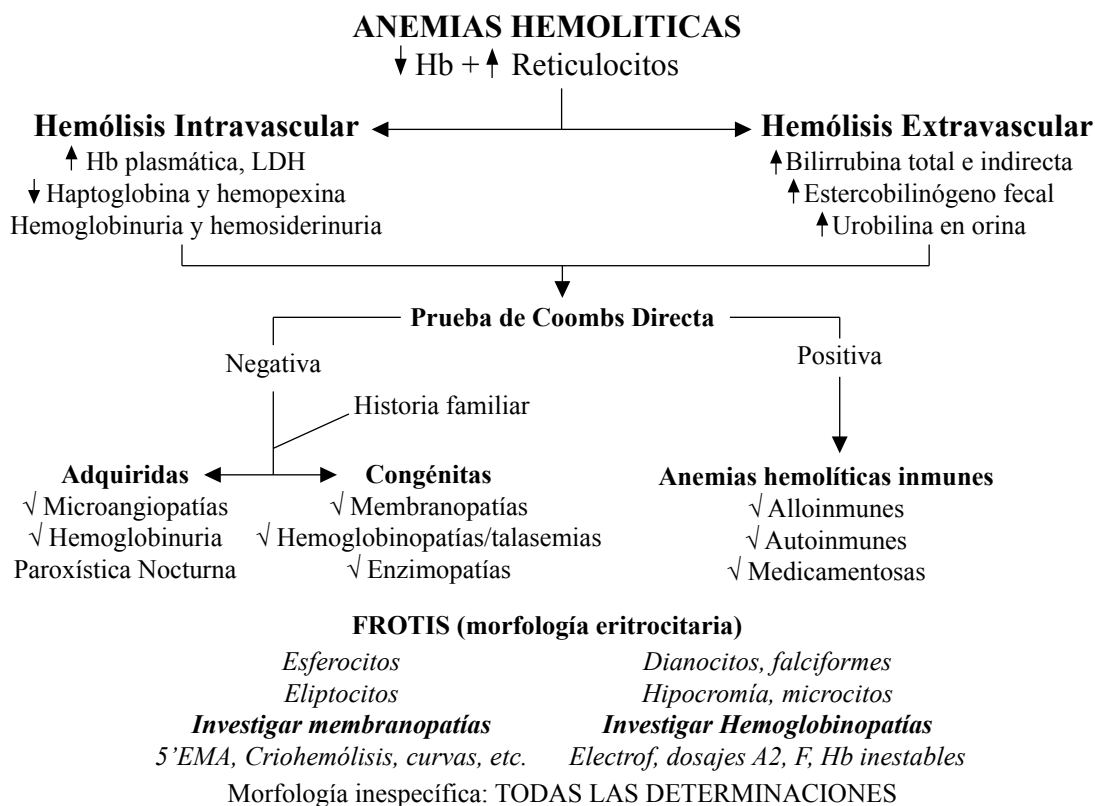
6.1. Anemias hereditarias

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

6.1.1. Membranopatías Esferocitosis hereditaria

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

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

Figura 19. Algoritmo para estudio de anemias hemolíticas

Transmisión genética

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

Diagnóstico

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

A) Manifestaciones clínicas

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

B) Datos de laboratorio general

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

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

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

C) Pruebas de laboratorio especializado

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

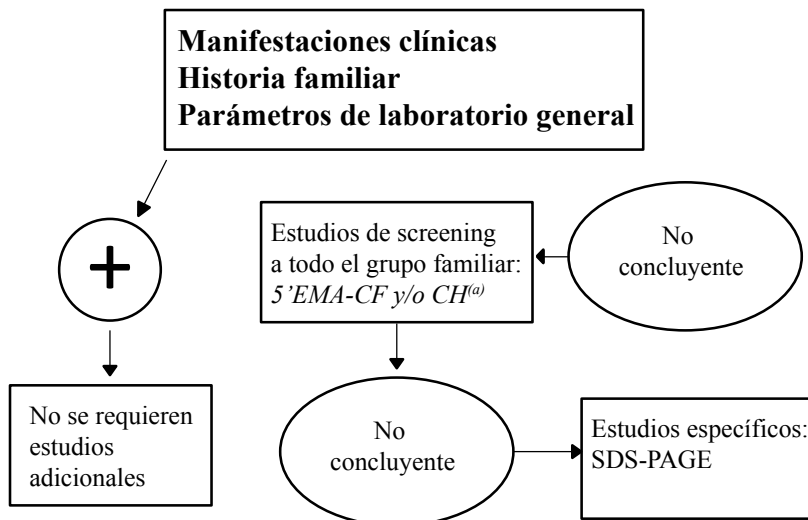
- Autohemólisis: aumentada, corrige con el agregado de glucosa. Puede no observarse corrección si existe un gran número de eritrocitos condicionados (pre-líticos). En la AHAI generalmente la presencia de glucosa incrementa marcadamente la hemólisis.
- Curvas de Fragilidad Osmótica Eritrocitaria (FOE):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

Problemas diagnósticos provocados por la coexistencia de ESH con otras anemias

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

Algoritmo diagnóstico

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

Figura 20. Algoritmo diagnóstico recomendado para esferocitosis hereditaria

^(a)Nivel de evidencia A
Recomendación grado 1

Formas clínicas

La ESH puede presentarse con distintos grados de severidad

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

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

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

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

Situaciones especiales

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

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

Complicaciones

Litiasis biliar: es una de las complicaciones más comunes, diagnosticada generalmente entre los 10 y 30 años de edad. Se sugiere el control periódico ecográfico anual a partir de los 4 años de edad. En la coherencia de ESH y síndrome de Gilbert, la incidencia de litiasis biliar es 5 veces mayor que en la población general.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento

Terapia transfusional: la transfusión es una decisión personalizada basada en el estado clínico del paciente y los factores agravantes que pudiera presentar. Generalmente se indica con niveles de Hb por debajo de 7 g/dL.

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

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

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

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

La vía laparoscópica es de elección para el procedimiento quirúrgico.

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

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

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

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

Bibliografía

- Aramburu Arriaga N, Fernández Cuesta MA, Martínez Gonzalez MJ, Astigarraga Aguirre I, Fernandez-Teijeiro Alvarez A, Navajas Gutierrez A et al. Hereditary spherocytosis in neonates. Review of our casuistics. *Ann Esp Pediatr.* 2000; 52:569–572.
- Bianchi P, Fermo E, Vercellati C, Marcello AP, Porretti L, 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, Schwartzman GA, Rapetti MC, Donato H. Use of capillary blood to diagnose hereditary spherocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 59 (7):1299-1301. doi:10.1002/pbc.24157.
- Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, Martorelli D. Anemias hemolíticas. En: Donato H, Rapetti MC (eds): *Hematología Neonatal.* Fundasap, Buenos Aires, 2007; p. 57-108.
- Girodon F, Garçon L, Bergoin E, Largier M, Delaunay J, Feneant-Thibault M et al. Usefulness of the eosin-5'-maleimide cytometric method as a first-line screening test for the diagnosis of hereditary spherocytosis: comparison with ektacytometry and protein electrophoresis. *Br J Haematol.* 2008; 140:468–470
- Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg, Fisher DE, Lux SE (eds) *Hematology of Infancy and Childhood.* Saunders, Philadelphia 2009; p. 659–838.
- King MJ, Behrens J, Rogers C, Flynn C, Greenwood D, Chambers K. Rapid flow cytometric test for the

- diagnosis of membrane cytoskeleton-associated haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2000; 111:924–933.
- Mariani M, Barcellini W, Vercellati C, Marcello AP, Fermo E, Pedotti P et al. Clinical and hematologic features of 300 patients affected by hereditary spherocytosis grouped according to the type of the membrane protein defect. *Haematologica.* 2008; 93:1310–1317.
 - Donato H, Crisp R, Rapetti MC. Anemias hemolíticas hereditarias por trastornos de membrana. En: Donato H, Rapetti MC, Crisp RL, eds. *Anemias en Pediatría.* Buenos Aires: Journal; 2014. Págs. 105-34.
 - Streichman S, Gesheidt Y, Tatarsky I. Hypertonic cryohemolysis: a diagnostic test for hereditary spherocytosis. *Am J Hematol.* 1990; 35:104–109.
 - Won DI, Suh JS. Flow cytometric detection of erythrocyte osmotic fragility. *Cytometry.* 2009; 76B: 135-141.
 - Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. “Esferocitosis Hereditaria. Revisión. II. Manifestaciones clínicas, evolución, complicaciones y tratamiento”. *Arch Argent Pediatr.* 2015, 113(2):168-176.
 - Donato H, Crisp RL, Rapetti MC, García E, Attie M. “Esferocitosis Hereditaria. Revisión. I. Historia, demografía, etiopatogenia y diagnóstico”. *Arch Argent Pediatr.* 2015, 113(1):69-80.

6.1.2. Enzimopatías

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

Las deficiencias enzimáticas más frecuentes son:

- Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Piruvato kinasa

6.1.2.1 Deficiencia de G6PD

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

Genética

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

Epidemiología

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

Fisiopatología

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

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

Cuadro clínico

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

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

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

Tabla 38. Variantes de déficit de G6PD. Clasificación OMS

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

Diagnóstico

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

Tratamiento

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

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

Con Hb <7 g/dL: transfundir

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

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

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

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

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

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

6.1.2.2 Deficiencia de PK

Deficiencia enzimática de la vía glicolítica, de distribución mundial. Transmitida en forma autosómica recesiva. El gen PKLR se ubica en el cromosoma 1q21, con afección similar en ambos sexos. Tanto los homocigotas como los 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, úlceras crónicas en piernas, sobrecarga de hierro por transfusiones múltiples, entre otras.

Diagnóstico

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

Tratamiento

Acido fólico

Transfusiones si es necesario.

Esplenectomía cuando el requerimiento transfusional es alto.

Otras deficiencias enzimáticas

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

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

Tabla 40. Anemias hemolíticas por deficiencias enzimáticas poco frecuentes

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

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

AD: Autosómica dominante AR: Autosómica recesiva

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

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

Bibliografía

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

6.2. Anemia hemolítica autoinmune

6.2.1. Generalidades

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

La AHAI primaria es menos frecuente que las formas secundarias.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los siguientes hallazgos:

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

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

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

Hemólisis + PCD positiva = Anemia hemolítica inmune

Dos interrogantes son fundamentales frente al hallazgo de AHAI:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

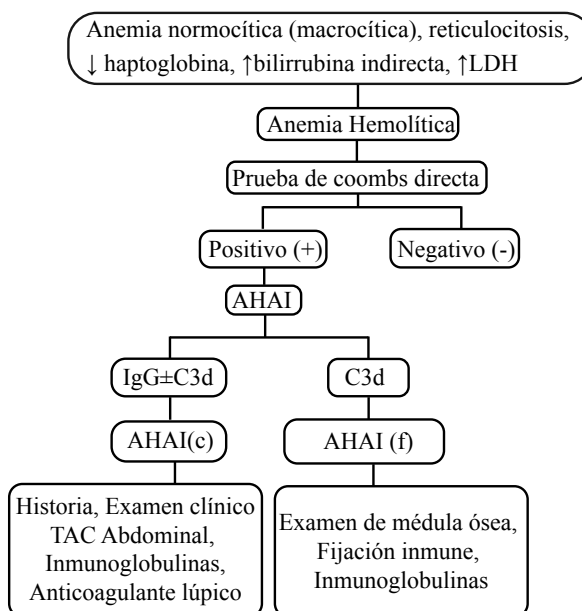
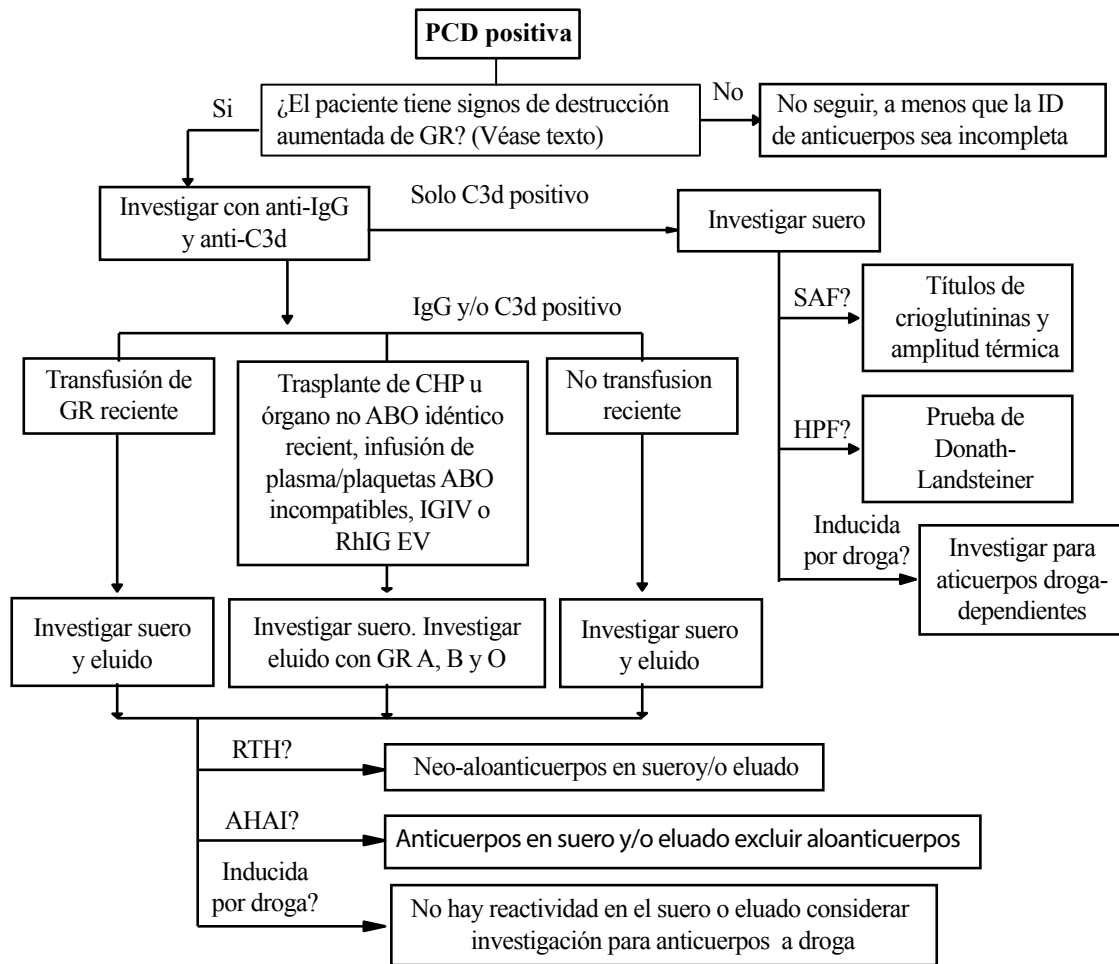
Figura 21. Algoritmo diagnóstico en AHAI

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

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

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

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

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

Diagnostico diferencial

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

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

6.2.2. AHAI en pediatría

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

Diagnóstico

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

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

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

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

□ AHAI primaria.

La anemia hemolítica primaria es un hallazgo.

No se identifica enfermedad sistémica asociada.

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

□ AHAI secundaria

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

El 50% de los pacientes con AHAI son secundarios.

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

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

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

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

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

Plan de Estudios: recomendaciones para el diagnóstico de AHAI

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

Tabla 43. Laboratorio inmunológico

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

Tratamiento de la AHAI(c) primaria

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

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

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

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.

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

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

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

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

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

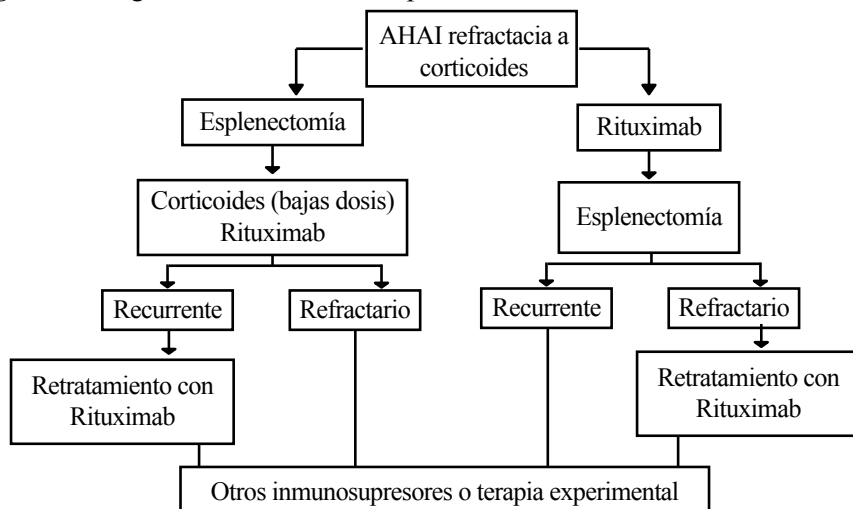
- o Retratamiento con corticosteroides (evaluar dosis relativamente más baja que al diagnóstico)
- o Rituximab
- o Para pacientes sin respuesta al rituximab se deberá programar la esplenectomía (de acuerdo a la edad).
- o Para pacientes que presentan recaída luego de una respuesta inicial cuya duración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

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

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

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

Figura 23. Algoritmo de tratamiento para AHAI refractarias a corticosteroides



Tratamiento de la AHAI(c) secundaria

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

Tratamiento de la AHAI(f)

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

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

Conclusión

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

Bibliografía

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

6.2.3. AHAI en adultos

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

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

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

Diagnóstico

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

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

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

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

Tratamiento

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

AHAI y enfermedad de base.

Respecto del tema, las posibilidades son:

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

Bibliografía

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

7. Anemia y embarazo

7.1. Embarazo normal.

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

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

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

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

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

Tabla 44. requerimientos de hierro durante el embarazo

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

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

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

Tabla 45: Variaciones a lo largo del embarazo

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

Manejo del embarazo normal

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

7.2. Embarazo y anemia

Consecuencias de la anemia durante el embarazo:

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

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

Corresponde diferenciar dos situaciones muy distintas:

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

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

1) Embarazo y anemia ferropénica

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

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

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

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

2) Embarazo y anemia megaloblástica

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

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

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

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

3) Embarazo y anemia aplásica

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

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

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

Tratamiento:

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

4) Embarazo e infección por parvovirus

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

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

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

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

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

5) Talasemia menor y embarazo

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

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

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

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

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

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

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

6) Hemoglobinopatías estructurales y embarazo

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

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

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

si heredó o no la condición materna.

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

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

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

9) Hemoglobinuria paroxística nocturna y embarazo

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

Bibliografía

- Breymann C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015 Oct;52(4):339-47. PMID: 26404445.
- Daru J, Cooper NA, Khan KS. Systematic review of randomized trials of the effect of iron supplementation on iron stores and oxygen carrying capacity in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Mar;95(3):270-9. PMID: 26509354.
- Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. *Clin Lab Med.* 2013 Jun;33(2):281-91. PMID: 23702118.
- Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. *Blood.* 017 zeb 23;129(8):940-949. PMID: 28034892.
- Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2017 Dec;106(Suppl 6):1567S-1574S. PMID: 29070542.

8. Anemias en periodo neonatal.

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

8.1 Clasificación

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

Tabla 46. Causas de anemia en periodo neonatal

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

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

8.2 Metodología de estudio

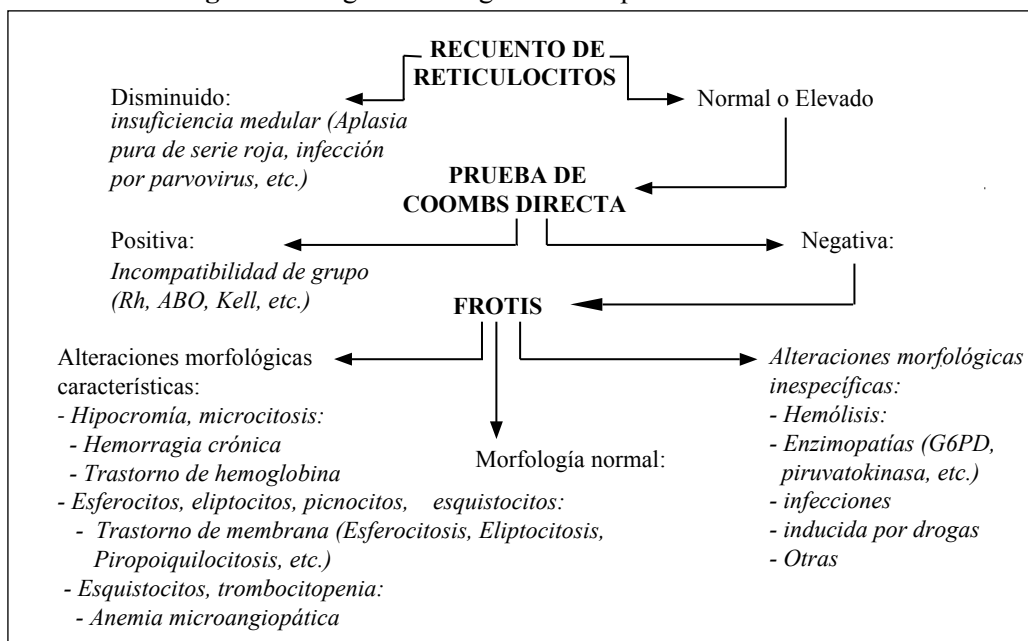
Frente a un recién nacido anémico se debe tratar de desarrollar un plan diagnóstico lo más simple y completo posible, de acuerdo a la siguiente metodología.

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

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

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

Figura 24. Algoritmo diagnóstico de pruebas de laboratorio.



8.3 Anemias secundarias a hemorragia

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

8.3.1 Hemorragia oculta antes de nacer

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

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

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

8.3.2 Accidentes obstétricos y malformaciones de la placenta o del cordón

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

8.3.3 Hemorragia interna

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

8.3.4 Pérdida sanguínea iatrogénica

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

8.4 A138.4.1 Hereditarias

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

8.4.2 Adquiridas

De causa inmune

Pueden ser producidas por aloanticuerpos o autoanticuerpos.

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

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

Tabla 47. Clasificación de la enfermedad hemolítica del recién nacido

por Incompatibilidad Rh según su gravedad.

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

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

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

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

EHRN: Enfermedad hemolítica del recién nacido; EST: Exsanguinotransfusión

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

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

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

volucrado, 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 ácido fólico a 1 mg/día.

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

De causa no inmune

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

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

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 supervivencia 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 piruvatoquinasa y anemia hemolítica microangiopática. El tratamiento es similar al de otras anemias hemolíticas: luminoterapia y/o EST para la hiperbilirrubinemia, y transfusión de GRD para la anemia severa.

8.5 Anemias por defecto de síntesis eritrocitaria

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

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

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

8.6 Anemia del prematuro (AP)

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

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

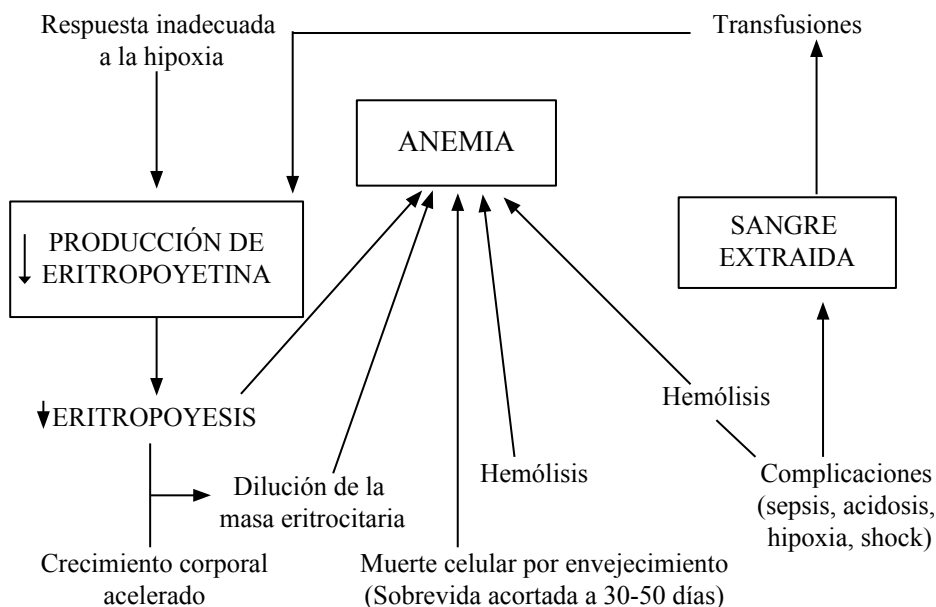


Tabla 49. Esquemas de tratamiento con eritropoyetina recombinante.

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

Bibliografía

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

9. Anemia en la edad avanzada

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

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

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

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

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

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

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

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

- **Anemia ferropénica** se observa en el 20% de los casos, aproximadamente. Es microcítica hipocrómica, pero puede estar enmascarada por la coexistencia de inflamación, alcoholismo, deficiencia de vitamina B12 y/o folato. Suele deberse a afecciones gastrointestinales con pérdida de sangre y/o mala absorción. En los pacientes añosos la concentración de ferritina sérica < 45 ng/ml orienta hacia anemia ferropénica. El índice RSTf / log ferritina > 2 es indicativo de ferropenia.
- **Anemia de la inflamación** se observa en procesos agudos y crónicos, en el 20% de los casos aproximadamente. Suele ser normocítica, pero puede confundirse con anemia ferropénica. Ambas patologías pueden presentarse asociadas. El RSTf es normal en la anemia de la inflamación. El cociente RSTf / log ferritina > 2 es indicativo de ferropenia asociada al proceso inflamatorio. La medición de eritrocitos hipocrómicos, CHr, IL-6, hepcidina y vitamina D3 en esta patología puede ser útil para el diagnóstico y el tratamiento.
- **Anemia de la insuficiencia renal crónica (IRC)** se ha encontrado en el 8,2% de casos como única causa, y en el 4,3% asociada con anemia de la inflamación. La producción inapropiada de Epo es la causa principal, y se hace manifiesta cuando la depuración de creatinina disminuye a valores entre 40 y 60 ml/min. En ocasiones se asocian deficiencias nutricionales (hierro, folato, vitamina B12). La ferritina sérica < 45 ng/ml es indicativa de deficiencia de hierro en estos pacientes. La deficiencia funcional de hierro puede observarse en pacientes con IRC tratados con Epo. En estos casos la ferritina sérica puede llegar hasta 120 ng/ml. El porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%HRC > 6%) y el CHr (< 29pg) permiten indicar tratamiento con hierro intravenoso.
- **Anemia megaloblástica**, por deficiencia de vitamina B12 y/o folato, se ha encontrado en alrededor del 15% de los pacientes. La concentración sérica de vitamina B12 < 200 pg/ml es signo de deficiencia. El consumo de antagonistas de los receptores H2 y/o de inhibidores de la bomba de protones se asocia con concentraciones bajas de vitamina B12 en suero. Si se prolonga durante dos años o más, se desarrolla deficiencia clínica de esta vitamina. La concentración de folato en suero < 2,6 ng/ml, y/o en eritrocitos < 102,6 ng/ml, se usa para diagnosticar la deficiencia en pacientes añosos.
- **Anemia asociada a endocrinopatías** se observó en menos del 5% de casos. En el hipotiroidismo puede verse anemia macrocítica por deficiencia de T3. Tanto en hiper como en hipotiroidismo puede asociarse deficiencia de factores de maduración (vitamina B12 y/o folato).

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

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

- **Afecciones neoplásicas de carácter sistémico** pueden presentarse en la edad avanzada. Los síndromes mielodisplásicos son causa de anemia en < 5% de casos. La presencia de mono, bi o tricitemia periférica con alteraciones madurativas requiere el estudio de médula ósea (PABMO), con inmunofenotipo, citogenético y FISH según corresponda. La anemia suele ser macrocítica, sin neutrófilos hiperlobulados en sangre periférica ni aumento importante de LDH o de bilirrubina indirecta.
- **Anemia de causa genética** raramente se diagnostica en pacientes mayores. Muy ocasionalmente se encuentra talasemia heterocigota u otras hemoglobinopatías que no fueron pesquiasadas 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 States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004;104:2263-2268.
- Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45:250-254.
- Artz AS. Anemia in Elderly Persons. Nov 26, 2015. [emedicine.medscape.com /article/1339998](http://emedicine.medscape.com/article/1339998)
- Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J et al. Age-Related Clonal Hematopoiesis Associated with Adverse Outcomes. *N Engl J Med.* 2014;371:2488-2498.
- Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in Older Persons. *Am Fam Phys.* 2010;82:481-487.
- Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:8-13.
- Rimon E, Levy S, Sapir A et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med.* 2002;162:445-449.
- Weiss G. Anemia of Chronic Disorders: New Diagnostic Tools and New Treatment Strategies. *Semin Hematol.* 2015;52:313-320.
- Fraenkel, PG. Understanding anemia of chronic disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:14-18.
- Musso AM. Eritrocitos y eritrocitopatías. *Hematología.* 2014;18:151-155.
- Jameson R, Schneider JL, Zhao W et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use

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

10. Hemocromatosis hereditaria

Sobrecarga de hierro. Clasificación

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

Hemocromatosis hereditaria

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

Síndrome hemocromatósico. Características

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

Hemocromatosis por mutaciones HFE. Estadificación.

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

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

Estadio 2: morbilidad clínica.

Hemocromatosis por mutaciones HFE. Factores de riesgo (predisponentes)

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

Cuadro clínico

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

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

- Si

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

Confirmación:

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

Exámenes complementarios:

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

Manejo

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

Bibliografía

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

11. Eritrocitosis no clonales

Eritrocitosis clonales. Guía

Terminología

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

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

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

Valores de referencia del volumen globular total determinado por métodos radioisotópicos (varones/mujeres):
 29/26 ± 3 ml/Kg (12%) con límite superior en 32/29 ml/Kg.

29/26 + 7 ml/Kg (25%) con límite superior en 36/33 ml/Kg.

- Eritrocitosis relativa (falsa): volumen globular total ≤32/29 ml/Kg (<12%)
- Eritrocitosis aparente (probable): volumen globular total >32/29 ml/Kg y ≤ 36/33 ml/Kg (> 12% y < 25%)
- Eritrocitosis absoluta (segura): volumen globular total >36/33 ml/Kg (>25%).

La “eritrocitosis” falsa se debe exclusivamente a hemoconcentración, ya sea por:

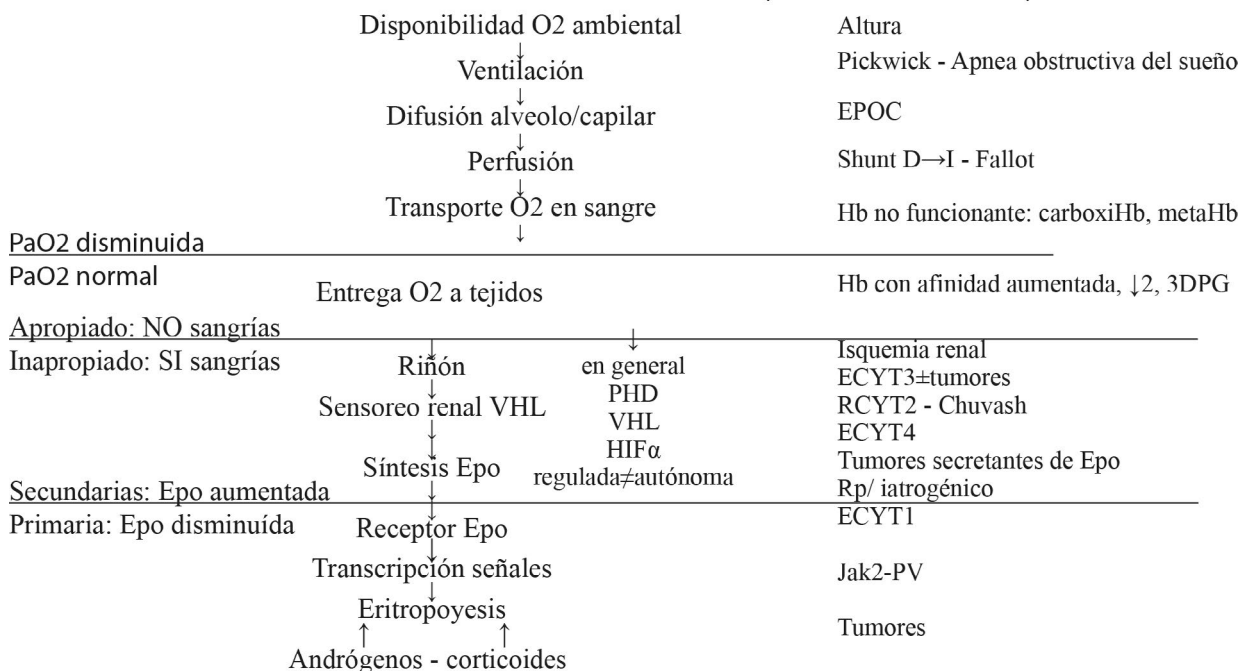
- a) disminución del volumen plasmático (hemoconcentración por deshidratación, diarrea, diabetes, quemaduras, diabetes, diuréticos, postoperatorios, etc.)
- b) combinación de un volumen globular total próximo al límite superior normal con un volumen plasmático total próximo al límite inferior normal (síndrome de Gaisböck).

Valores de referencia del hematocrito (varones/mujeres)

47/42 ± 6% con límite superior 53/48%, recordando que:

- el valor medio del rango de referencia (en promedio 45%) es el óptimo para lograr la máxima entrega de oxígeno a los tejidos en condiciones normales.
- un hematocrito de hasta 60% puede ser debido exclusivamente a hemoconcentración. Por encima de ese valor seguro que hay eritrocitosis (= aumento del volumen globular total).

Gráfico 1. Clasificación de las eritrocitosis absolutas (≠ hemoconcentración)



En la columna central del gráfico se resumen los mecanismos reguladores de la eritropoyesis (eritropoyetina arriba, andrógenos y corticoides abajo) y en la columna de la derecha las patologías correspondientes responsables de eritrocitosis absolutas.

Tres líneas horizontales dividen el gráfico en diferentes sectores.

La línea superior separa las eritrocitosis que cursan con hipoxemia (presión arterial de oxígeno disminuida) de las que cursan con normoxemia (presión arterial de oxígeno normal). Recordar que valores de saturación de oxígeno por pulsioximetría de 90 a 95% equivalen a presiones arteriales de oxígeno de 60 a 80 mmHg.

La línea del medio separa aproximadamente las eritrocitosis “apropiadas” (en las que, en principio, no corresponde indicar sangrías) de la “no apropiadas” (en las que, en principio, sí corresponde indicar sangrías). El concepto de eritrocitosis “apropiada” es equivalente al de “seudoanemia” (hipotiroidismo, hemoglobopatías con afinidad disminuida por el oxígeno), en las que el aporte de oxígeno a los tejidos es normal. Las eritrocitosis “apropiadas” son “compensadoras” para asegurar un aporte adecuado de oxígeno a los tejidos. Los defectos de entrega de oxígeno a los tejidos en ausencia de hipoxemia son las únicas patologías que se encuadran entre ambas líneas (afinidad alterada de la hemoglobina por el oxígeno).

La línea inferior separa las patologías en las que el defecto radica antes del precursor eritroide de aquéllas en las que hay un defecto en el propio precursor eritroide. En general las primeras cursan con una concentración sérica de eritropoyetina normal o aumentada, las segundas con una concentración sérica de eritropoyetina disminuida. También está disminuida la concentración sérica de eritropoyetina en las eritrocitosis secundarias a excesos de andrógenos o corticoides.

Plan de estudios

Frecuentemente el primer paso es descartar una patología clonal (policitemia vera, con compromiso trilineal y mutación JAK2V617F presente en 96% de los casos y en exones 12, 13 o 14 en un 3%) y, una vez descartada ésta, ponerse a investigar la causa de la eritrocitosis no clonal.

Tener en cuenta que las causas adquiridas son mucho más frecuentes que las hereditarias (que se sospechan por exclusión de todas las demás causas de eritrocitosis) y que las secundarias son mucho más frecuentes que las primarias.

- Interrogatorio: antecedentes personales y familiares de eritrocitosis y de causas de eritrocitosis. Tener en cuenta que la presencia de antecedentes familiares puede estar indicando tanto un componente genético como un componente ambiental compartido (altura, tabaquismo, etc.)
- investigación de JAK2 V617F o mutaciones en el exón 12, especialmente si el compromiso es de las tres series
- examen cardiológico y pulmonar por especialistas
- estudio funcional respiratorio para descartar enfermedad pulmonar hipóxica: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y apnea obstructiva del sueño
- ecografía abdominal y ecodoppler de arterias renales
- gases en sangre y dosaje de carboxihemoglobina y de metahemoglobina
- medición de la pO₂₅₀ en sangre venosa y arterial (presión de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada al 50%)
- Dosaje de eritropoyetina sérica (eventualmente pre y post sangrías)
- Estudios de ADN (NGS) para descartar defectos genéticos del sensor renal (si todas las demás causas han sido fehacientemente descartadas)

Comentarios sobre algunas patologías en particular

Adaptación de los altureños a la disminución del oxígeno ambiental

La hiperventilación consecuente a la hipoxemia por menor disponibilidad de oxígeno ambiental en las alturas determina una alcalosis respiratoria con la consecuente desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno) y menor entrega de oxígeno a los tejidos. El mecanismo de adaptación predominante es diferente en altureños andinos (aumento en la producción de eritropoyetina con poliglobulia compensadora) y tibetanos (aumento de la concentración de óxido nítrico con vasodilatación). El mecanismo de adaptación es más efectivo en los tibetanos que en los andinos (mayor frecuencia de hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad de

Monge, con menor supervivencia).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La eritrocitosis extrema conlleva un mayor riesgo de *cor pulmonale*. Corresponde indicar oxigenoterapia crónica si hipoxemia < 73 mmHg (o < 80 mmHg si hipoventilación nocturna)

Apnea obstructiva del sueño

Representa episodios repetidos de obstrucción parcial/completa del flujo aéreo durante el sueño. Los pacientes presentan pausas en la respiración durante el sueño, ronquidos fuertes, sensación de sueño no reparador e hipersomnia diurna consecuente. No confundir con la apnea del sueño en pacientes con policitemia vera, atribuible a una falla en la irrigación de los centros respiratorios por la hiperviscosidad y que desaparece con sangrías. Corresponde indicar oxigenoterapia con presión positiva continua (CPAP).

Eritrocitosis del fumador

En los tabaquistas severos distintos mecanismos contribuyen a la eritrocitosis: 1) hipoxemia por la deficiente ventilación y difusión por EPOC, 2) porcentaje elevado de carboxihemoglobina (no funcional, con una afinidad por el oxígeno 200 veces mayor que la hemoglobina), 3) desviación de la curva de disociación de la hemoglobina a la izquierda (aumento de la afinidad por el oxígeno) y 4) reducción del volumen plasmático.

Patología cardiopulmonar

Es imprescindible la interconsulta con los servicios de Cardiología y Neumonología para evaluar y manejar patologías específicas de la especialidad.

Eritrocitosis por isquemia renal local

Dado que la hipoxia por estenosis o compresión por poliquistosis, hidronefrosis, etc. de la arteria renal o de alguna de sus ramas es un defecto estrictamente local, la corrección de la eritrocitosis depende de la resolución de la causa etiológica.

Eritrocitosis post trasplante renal

Se define por hematocrito > 51% por más de un mes. Aparece al cabo de 8-12 meses en el 10-15% de pacientes sometidos a alotrasplantes renales, pero también en 1% de trasplantes de progenitores eritroides. Es más frecuente en pacientes varones, que no han recibido eritropoyetina previamente, tabaquistas, diabéticos, con ferritinemia baja, con estenosis de la arteria renal, que conservan el riñón nativo y que no han rechazado el riñón trasplantado. En su patogenia está involucrado el factor de crecimiento similar a la insulina-1, con aumento de la sensibilidad a la angiotensina II por mayor expresión de su receptor (AT1R), por lo que responde a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril) y a antagonistas del AT1R (losartán), que normalizan los valores en unos 3 meses. Como actualmente estas drogas se usan de rutina en forma precoz para tratar la HTA en estos pacientes, la incidencia de eritrocitosis post trasplante renal está en disminución. Las sangrías, con hematocrito diana en 50%, sólo están indicadas en pacientes sintomáticos.

Eritrocitosis hereditarias

Son las formas menos frecuentes de eritrocitosis, debiendo pensar en ellas sólo después de haber descartado fehacientemente todas las demás causas. Comprenden 4 grupos:

- Eritrocitosis con aumento de la metahemoglobina:	- deficiencia de NADH metahb reductasa	Herencia autosómica:
	- deficiencia de citocromo b5	recesiva
	- hemoglobinopatías M	recesiva
- Eritrocitosis con disminución de la pO ₂ 50:	- hemoglobinopatías con afinidad aumentada por el oxígeno	dominante
	- deficiencia de 2,3-difosfoglicerato mutasa	recesiva
- Eritrocitosis por defecto en la regulación de la Epo	- mutaciones en <i>PHD2</i> (no <i>PHD1</i> ni <i>PHD3</i>)	ECYT3 dominante
	- mutaciones en <i>VLH</i>	ECYT2 recesiva
	- mutaciones en <i>HIF2α</i> (no en <i>HIF1α</i>)	ECYT4 dominante
- Eritrocitosis primaria	- mutaciones por <i>EPOR</i>	ECYT1 dominante

Eritrocitosis por hemoglobinopatías y enzimopatías hereditarias

Pueden presentarse con:

a) metahemoglobinemia (hemoglobina no funcional con el hierro oxidado en estado férrico, por lo que la eritrocitosis es compensadora):

- por enzimopatía: mutaciones en el gen de la NADH metahemoglobinorreductasa (herencia autosómica recesiva)
- por hemoglobinopatías M: mutaciones en la histidina proximal o distal (o en algún aminoácido vecino) que no permiten mantener el hierro en estado ferroso (herencia autosómica dominante).

b) disminución de la pO₂50 (presión parcial de oxígeno a la cual la hemoglobina está saturada en un 50%:

rango normal: 26-27 mm Hg)

- por hemoglobinopatías con afinidad aumentada por el oxígeno (herencia autosómica dominante).
- por enzimopatía: mutaciones en el gen de la 1,3-difosfogliceratomutasa (herencia autosómica recesiva).

Eritrocitosis de Chuvash

De herencia autosómica recesiva por mutaciones homocigotas (R200W) en el gen VHL

Frecuencia génica 0.032 en la república rusa de Chuvash pero también alta en la isla italiana de Ischia.

La estabilización patológica del factor inducible por hipoxia (HIF) determina la activación de una serie de genes que intervienen en la prevención de la hipoxia, sólo uno de los cuales es la eritropoyetina. Por ende, el cuadro clínico es complejo e incluye, además de la eritrocitosis, hipertensión pulmonar, frecuentes eventos trombóticos (incluso ACV), presencia de hemangiomas, hipoglucemia, etc.

Corresponde corregir los factores de riesgo cardiovascular. Las sangrías son mal toleradas y, de hecho, no están indicadas. Los inhibidores de HIF pueden llegar a ser una alternativa terapéutica válida.

En los pacientes con eritrocitosis de Chuvash la proteína VHRL200W se une con mayor avidéz a la proteína SOCS1 (*suppressor of cytokine signaling 1*, regulador cooperativo de JAK2), con la consiguiente disminución en la degradación de JAK2, por lo que los inhibidores de JAK2 (ruxolitinib) serían de utilidad en estos pacientes.

Eritrocitosis y tumores

Algunas eritrocitosis hereditarias presentan una asociación llamativa con tumores. Mutaciones con ganancia de función en el gen que codifica para HIF2 α se acompañan de tumores neuroendócrinos, mientras que mutaciones con pérdida de función de VHL presentan alta incidencia de paragangliomas. Los inhibidores de HIF2 α pueden ser útiles en el tratamiento de estos tumores.

Manejo terapéutico

Tratamiento de la enfermedad de base. Obviamente es el tratamiento primordial en la medida en que sea factible.

Sangrías

El objetivo debe ser siempre lograr el mejor aporte de oxígeno a los tejidos con el menor hematocrito posible.

Recordar que con hematocritos por encima de 60% es importante el incremento de la viscosidad sanguínea con la consiguiente reducción del flujo capilar. Salvo en pacientes con cardiopatías congénitas con comunicación de derecha a izquierda, en general corresponde indicar sangrías si el hematocrito supera el 60%. Evitar que el hematocrito esté elevado “espúreamente” por deshidratación o por hipocromía (evitar ferropenia con HCM baja).

Tener siempre presente que la eritrocitosis puede ser un mecanismo imprescindible para permitir una llegada adecuada de oxígeno a los tejidos: en estos casos respetarla, ya que una “normalización” de los valores eritrocíticos implicaría un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos (= hipoxia tisular). En principio se puede decir que en el gráfico 1 la indicación de sangría es tanto menor cuanto más “arriba” se encuentra ubicada la patología. Por el contrario, en eritrocitosis primarias, con la policitemia vera como paradigma, la indicación de sangría es máxima, con hematocrito diana en 45%. En las patologías ubicadas inmediatamente por debajo de la línea del medio la indicación de sangrías corresponde manejarla con cautela. Apoyan la indicación de sangrías la presencia de síntomas, antecedentes de trombosis personales o en familiares con eritrocitosis hereditarias que compartan la misma mutación genética.

Un valor diana inicial de hemoglobina puede ser 55% (52% si hay antecedente de trombosis relacionable con la eritrocitosis). Es importante ir evaluando de cerca la mejoría o peoría de la sintomatología del paciente así como el tiempo de recuperación de los valores eritrocíticos presangría, tanto más corto cuanto más “apropiada” es la eritrocitosis.

Prevención primaria y secundaria de trombosis

El riesgo de trombosis es mucho menor en las eritrocitosis no clonales que en las clonales (policitemia vera). Es fundamental controlar los factores de riesgo cardiovascular, en particular hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, etc. En principio está indicada la administración de aspirina a dosis baja, recomendación extrapolada de las guías de síndromes mieloproliferativos.

Bibliografía

- Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol.* 2016 Jan;95(2):233-7. PMID: 26547864.
- McMullin MF. Investigation and Management of Erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep.* 2016 Oct;11(5):342-7. PMID: 27423232.
- Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2018 May;40 Suppl 1:62-67. PMID: 29741264.
- McMullin MFF, Mead AJ, Ali S et al; British Society for Haematology Guideline. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019 Jan;184(2):161-175. PMID: 30426472.

12. Listado de pruebas de laboratorio

- Consultar en la descripción de cada patología las indicaciones, los alcances y limitaciones de las pruebas a utilizar.
- Previamente a la obtención de la muestra consultar al laboratorio correspondiente sobre los requerimientos que aseguren la calidad de los resultados.

*	Estudio	Muestra	Muestra a remitir	Temperatura de conservación	Tiempo hasta el procesamiento
Metabolismo del hierro					
	Ferremia	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	% de saturación	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/2 meses
	Ferritina sérica	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/4 meses
*	Receptores solubles de transferrina	SP	suero	4-8°C/-20°C	5 días/ 4 meses
*	Receptores celulares de transferrina	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
*	Protoporfirina libre eritrocitaria	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Hemosiderina	MO	extendido	Temperatura ambiente	Sin restricción
	Sideroblastos	MO	extendido	Temperatura ambiente	Sin restricción
Metabolismo de vitamina B12 y fólico					
	Vitamina B12	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Fólico sérico	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Fólico intraeritrocitario	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
*	Ácido metilmalónico (sérico y urinario)	SP O	Suero 24 hs/aislada	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Homocisteína	SP	EDTA	-20°C (oscuridad)	2 meses (oscuridad)
	Anticuerpos anti factor intrínseco IgG	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Anticuerpos anti células parietales gástricas	SP	suero	4-8°C/-20°C	
Hemólisis					
	Reticulocitos	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Haptoglobina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobina libre en plasma	SP	citrate 3,8 %	4-8°C/-20°C	72 hs/1 mes
	Hemopexina	SP	suero	4-8°C/-20°C	72 hs/2 meses
	Hemoglobinuria	O	mañana	4-8 °C	3 hs
	Hemosiderinuria	O	noche/ mañana	4-8 °C	6 hs
	LDH	SP	suero	4-8°C	24 hs
	Bilirrubina indirecta	SP	suero	4-8°C Oscuridad	24 hs
	Urobilina urinaria	O	mañana	4-8 °C	3 hs

Mecanismo inmune					
	Prueba de Coombs directa	SP	EDTA	4-8°C	Procesamiento inmediato
	Anticuerpos fríos	SP	Toma de muestra y procesamiento a cargo del Servicio de Medicina Transfusional		
	Anticuerpos calientes	SP			
	Prueba de Donath-Landsteiner	SP			
Estudio de hemoglobinas					
	Cuantificación de Hb A2	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Cuantificación de Hb F	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH alcalino	SP	EDTA	4-8 °C	4 días
	Electroforesis de hemoglobina pH ácido	SP	EDTA	4-8°C	4 días
	Prueba de falciformación (ó prueba de <i>sickling</i>)	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
	Prueba de Carrell y Kay (Hb inestables)	SP	EDTA	4-8 °C	4 hs
	Prueba de termolabilidad (Dacie)	SP	EDTA	4-8 °C	Procesamiento inmediato
	Cuerpos de inclusión (HbH/ cuerpos de Heinz)	SP	EDTA	4-8 °C	3 hs
	Curva de disociación de la oxihemoglobina	SP	Heparina	----	Procesamiento inmediato
	Biología molecular	SP	EDTA	4-8°C/-20°C	4 días /2 meses
Estudios de enzimopatías					
	Test de Brewer	SP	EDTA	4-8 °C	< 24 hs
	Dosaje enzimático G6PD	SP	EDTA	4-8 °C	72 hs
Estudios de cationes intraeritrocitarios					

* *Determinación no habitual SP: sangre periférica MO: médula ósea O: orina CN: control normal*

- El paciente no debe haber recibido transfusiones o haber tenido crisis hemolíticas, aplásicas o megaloblásticas cercanas (por lo menos 1 mes antes)
- El paciente debe tener un adecuado metabolismo del hierro para poder interpretar determinados estudios (p ej.: electroforesis de hemoglobina, resistencia globular osmótica)
- Las horas de ayuno requeridas dependen de la determinación solicitada.
- Se debe informar al laboratorio medicación recibida, especialmente si es relevante para la interpretación de las pruebas (pe: hierro, corticoides)
- Si se sospecha de una eritropatía hereditaria, es aconsejable el estudio simultáneo de padres u otros familiares directos cercanos.

Gammapatías monoclonales



Coordinadores:

Corzo, Ariel
corzoar@hotmail.com

Shanley, Claudia
claudiashanley@gmail.com

Autores:

Arriola, Juan
Duarte, Patricio
Fantl, Dorotea
Garate, Gonzalo
Lopresti, Sergio
Ochoa, Paola
Quiroga, Luis
Remaggi, Guillermina
Schutz, Natalia
Seehaus, Cristian
Slavutsky, Irma
Zabaljauregui, Soledad

Agradecimiento: GAMM

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Claudia Shanley declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, BMS, Amgen y Janssen por concepto de asesorías, y por parte de Takeda, Bristol y Gador por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El Dr Ariel Corzo declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Amgen y BMS por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado y por consultorías / asesorías. El Dr Patricio Duarte declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Amgen y BMS por concepto de conferencias, actividades educativas, fondos para un miembro. La Dra Dorotea Fantl declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda, Amgen, BMS, Raffo, Tecnofarma y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. Por parte de Glaxo, Janssen, Takeda, Roche y Sanofi por concepto de investigación y por parte de Janssen, Takeda, BMS y Varifarma por Advisory Board. El Dr Gonzalo Garate declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Teva por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Paola Ochoa declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Amgen y Sanofi por consultoría y asesoría médica. La Dra Guillermina Remaggi declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Amgen por concepto de conferencias, actividades educativas y asesoría / consultoría en las que ha participado. La Dra Natalia Schutz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado, y de Amgen por concepto de consultorías / asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice General

Introducción	133
Mieloma Múltiple	138
Síndrome de POEMS	156
Amiloidosis	159
Macroglobulinemia de Waldenström	168

Introducción

Los desórdenes de células plasmáticas (CP) incluyen un amplio espectro evolutivo iniciando con una fase premaligna, denominada “gammapatía monoclonal de significado incierto” (MGUS), caracterizada por aparición de una población clonal de CP con secreción de una proteína monoclonal, que puede evolucionar posteriormente a una fase denominada “mieloma múltiple indolente o asintomático (MMA)” y finalmente al “mieloma múltiple” (MM). En la Tabla 1 se describe la clasificación y los criterios diagnósticos de las distintas gammapatías monoclonales.

Gammapatía monoclonal de significado incierto

La gammapatía monoclonal (GM) se define por la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en suero u orina. Se asocia frecuentemente a una proliferación linfoplasmocitaria, pero puede presentarse acompañando otras patologías (Tabla 2)

Se han identificado 3 variantes clínicas de MGUS, con distintas características biológicas y con distinta frecuencia y tipo de progresión (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de gammapatías monoclonales y criterios diagnósticos

	Definición	Riesgo de progresión	Patrón de progresión
MGUS no IgM	Componente monoclonal (no IgM) < 3 g/dl Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de células plasmáticas	0.5- 1% anual	MM , Amiloidosis AL, SLP,
MGUS IgM	Componente monoclonal IgM Ausencia de infiltración de MO por linfoma linfoplasmocítico	1-1.5% anual	MW , Amiloidosis AL, SLP
MGUS CLL	Relación anormal de la CLL k / λ, Aumento de la concentración de la CL involucrada Ausencia de expresión de cadena pesada por inmunofijación Infiltración plasmocitaria en MO < 10% Ausencia de síntomas de AL o MM M en orina menor a 500 mg/24 hs	0.3% anual	MM de CL , Amiloidosis AL
MM indolente	Se deben cumplir los 2 criterios <ul style="list-style-type: none"> Componente monoclonal (IgA o IgG) >3 g/dl o componente monoclonal urinario >500 mg/24 hs y/o Infiltración plasmocitaria en MO 10%- 60% Ausencia de eventos que definen mieloma 	10% anual (primeros 5 años) 3% anual (5-10 años seguimiento) 1% anual (mas 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 atribuibles a discrasia de células plasmáticas: <ul style="list-style-type: none"> Hipercalcemia: calcio sérico > 0.25 mmol/L (>1 mg/dl) por encima el 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 menor a 10 gr/dl Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas por radiografía, TC, RMN o PET/TC Biomarcadores de malignidad: <ul style="list-style-type: none"> Infiltración plasmocitaria en MO ≥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 punción de médula ósea (MO) y la evaluación por imágenes en GM de bajo riesgo: GM de tipo IgG, baja cuantía: < 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 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.

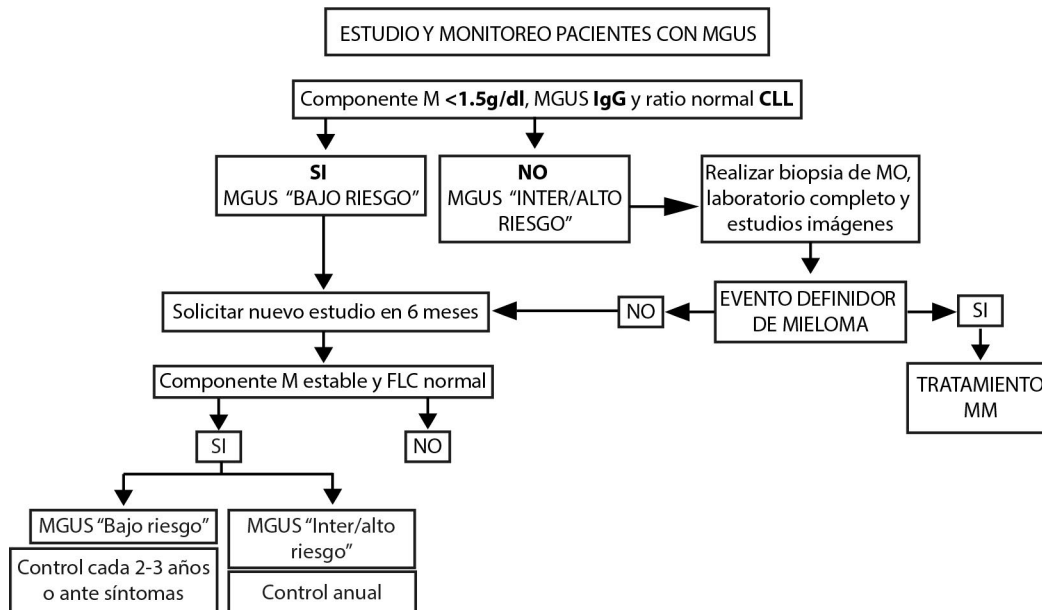
Tabla 3. Modelo de riesgo de progresión de MGUS de Mayo Clinic

RIESGO DE PROGRESIÓN	Nº DE FACTORES ANORMALES*	RIESGO ABSOLUTO DE PROGRESIÓN A 20 AÑOS
Bajo	0	5%
Intermedio-Bajo	1	21%
Intermedio -Alto	2	37%
Alto	3	58%

**Factores: MGUS no-IgG, componente M > 1.5 g/dl, cadenas livianas libres relación anormal (según rango de laboratorio)*

Seguimiento de GM

Se ha identificado como riesgo de progresión la presencia de inmunoparesia, la relación alterada de las CLL y la presencia de GM no IgG.

Figura 1. Recomendaciones de seguimiento de pacientes con MGUS

Leukemia (2010) 24, 1121–1127

En la Tabla 4 se listan hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden sugerir progresión maligna.

Tabla 4. Hallazgos que puedan sugerir progresión maligna

Hallazgos de laboratorio	Hallazgos clínicos
<ul style="list-style-type: none"> • Componente M sérico: IgG or IgA ≥ 3.0 g/dl • Componente M en orina ≥ 500 mg en 24 hs • CLL K o L ≥ 100 mg/dL y relación de CLL involucrada/no involucrada >100 • 50% de incremento en la proteína monoclonal (incremento absoluto ≥ 0.5 g/dL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Miocardiopatía restrictiva • Diarrea • Fracturas • Hepatomegalia • Hiperviscosidad • Hipercalcemia • Pseudo-obstrucción intestinal • Macroglosia • Síndrome nefrótico • Neuropatía • Púrpura • Insuficiencia renal

Gammapatía monoclonal de significado clínico (GMSC)

El término GMSC identifica a un grupo de pacientes en los cuales la GM podía generar manifestaciones renales y extrarrenales. La Tabla 5 lista las GMSC más frecuentes y los posibles mecanismos involucrados.

Tabla 5. Características de las gammopatías monoclonales de significado clínico - parte 1

Órgano involucrado	Presentación clínica	Rol de la paraproteína/fisiopatología
Piel Inhibidor de C1q adquirido Xantogranuloma necrobiótico Síndrome Schnitzer	Angioedema recurrente sin prurito ni urticaria. Acrosianosis, púrpura, úlceras cutáneas, neuropatía periférica, artralgias, glomerulonefritis. Pápulas o placas amarillo/naranjas con ulceraciones frecuentes (puede haber propotosis) y compromiso cardiovascular. Urticaria crónica, fiebre, dolor óseo, MGUS IgM.	Ac anti inhibidor C1q estearasa. Precipitación de Ag-Ac causando hiperviscosidad o vasculitis. Poco claro. Poco claro.
Endócrino Síndrome de insulina autoinmune	Episodio de confusión, diaforesis, mareos, letargia, palpitaciones, convulsiones.	Ac anti-insulina causando su inactivación
Hematológico Síndrome de von Willebrand adquirido Enfermedad de aglutininas frías TEMPI	Sangrado de encías al cepillado; puede haber sangrado en partes blandas por disminución del F VIII Acrocianosis, AHA por C3 ⁺ , rouleaux, más frecuentemente por MGUS IgG _k Telangiectasis, eritrocitosis, niveles elevado de EPO, MGUS, colecciones perinefricas, shunt intrapulmonar.	Ac anti-F vW causando su eliminación o interferencia con la unión a plaquetas o colágeno. Ac anti Ag I eritrocitario causando aglutinación y hemólisis. Poco claro.
Reumatológico Escleromixedema	Pápulas o placas de cera, artralgia, enfermedad pulmonar restrictiva, convulsiones.	Poco claro
Neurológico CANOMAD POEMS Neuropatía sensitivo motora Neruoopatía nemalínica esporádica de comienzo tardío	Neuropatía atáxica crónica, oftalmoplejía, MGUS IgM, aglutinina fría, anticuerpos disialosil. Polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, MGUS λ , cambios en la piel (ver capítulos POEMS). Neropatía adquirida simétrica, distal, desmielinizante, MGUS-IgM. Debilidad muscular y atrofia, insuficiencia respiratoria.	Anticuerpos anti gangliósido disialosil. Poco claro. Poco claro. Poco claro.

Mieloma múltiple indolente (*smoldering*) o asintomático MMA

Los pacientes con MMA tienen un riesgo de evolución a MM que disminuye con los años de seguimiento (Tabla 1).

En la Tabla 6 se listan factores indicadores de alto riesgo de progresión a MM, presentes en hasta un 15% de los MMA. El grupo español (PETHEMA) y el grupo de la Mayo Clinic desarrollaron modelos para la estratificación de riesgo, identificando aquellos con alto riesgo de progresión a 2 años aproximado del 50% (ver tabla 7). El Modelo de Mayo 20-2-20 incorpora los criterios revisados de IMWG 2014.

Tabla 6. Factores asociados con alto riesgo de progresión en MMA

BM \geq 3 gr/dl Relación CLL involucrada y no involucrada entre 8-100 MMA IgA Inmunoparesia con reducción de las dos Igs no involucradas Patente evolutiva de la BM* CL en orina \geq 500 mg/24 hs Ausencia (o < 5%) CP normales por inmunofenotipo más inmunoparesia Presencia de del(17p), t(4;14), gan (1p21) CP en MO 50-60% Aumento de CP circulantes Presencia de 1 lesión focal en la RMN o patrón difuso Lesión focal en PET-TC con incremento de la captación sin lesión lítica

*incremento del componente monoclonal en \geq 10% en cada una de 2 evaluaciones sucesivas en un período de 6 meses. MMA= mieloma múltiple asintomático. MO= médula ósea. BM= banda monoclonal. CP= células plasmáticas. CLL= cadenas livianas Libres. Igs= inmunoglobulinas Tabla 7.

Tabla 7. Mieloma múltiple indolente. Estratificación de riesgo

Modelo de Score	Riesgo	Criterios	Mediana de progresión
Revised Mayo 20-2-20 model¹	Alto	Debe cumplir al menos 2 <ul style="list-style-type: none"> • Infiltración plasmocitaria en MO>20% • BM>2 gr/dl • Relación CLL involucrada y no involucrada >20 	2.4 años
	Intermedio	Uno de los 2 criterios	5.6 años
	Bajo	Ningún criterio	9.1 años
Criterios PETHEMA²	Alto	Debe cumplir al menos 2 <ul style="list-style-type: none"> • \geq 95% CP aberrantes por CMF • inmunoparesia 	1.9 años
	Intermedio	Uno de los 2 criterios	6 años
	Bajo	Ningún criterio	NR

1. Lakshman et al. *Blood Cancer J.* 2018; 8:59
2. Cherry et al. *Leuk lymphoma.* 2013; 54:2215-2218

Mieloma múltiple (MM)

Los criterios diagnósticos: ver Tabla 1. En pacientes con “lesiones focales múltiples” sin infiltración difusa de MO y en plasmocitomas extraóseos, es necesaria la biopsia de una lesión para establecer el diagnóstico. La Tabla 8 describe los criterios diagnósticos de formas atípicas de MM.

Tabla 8. Formas atípicas de presentación del MM

Plasmocitoma solitario	<ul style="list-style-type: none"> Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por CP clonales, demostrado por biopsia Ausencia de CP clonales en MO RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria) Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de CP
Plasmocitoma solitario con compromiso mínimo de MO	<ul style="list-style-type: none"> Lesión ósea o extra ósea de partes blandas, con infiltración por CP clonales, demostrado por biopsia Infiltración plasmocitaria en MO < 10% RMN (o TC) de columna y pelvis sin lesiones (excepto la lesión solitaria primaria) Ausencia de anemia, hipercalcemia, insuficiencia renal, lesiones óseas o amiloidosis atribuibles a discrasia de CP
Leucemia de células plasmáticas	<ul style="list-style-type: none"> Primaria o secundaria (fase terminal del MM) Aumento de células plasmáticas clonales en sangre periférica: > 2000/ul o ≥ 20% del recuento leucocitario. Presencia de células plasmáticas clonales en MO.
Mieloma osteoesclerótico	<ul style="list-style-type: none"> Ver Guía 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 de orientación (T. Quick, APTT, TT.)
Estudio de la médula ósea	Punción aspiración de médula ósea (medulograma) y/o biopsia de MO Citología, histología inmunohistoquímica (CD38, CD138, K/λ citoplasmática) Inmunofenotipo por citometría de flujo: K / λ citoplasmática, CD38, CD138, CD56, CD45, CD19, CD20, CD117, CD27, CD28, CD81. Ploidía por citometría de flujo (optativo) Citogenético, FISH p53, alteraciones de IGH, t(4;14), t(14;16), t(14:20) ganancia/amplificación de 1q y delección 1p. Idealmente en CP separadas
Análisis bioquímicos	Urea, creatinina, glucemia, electrolitos Hepatograma LDH y β2-microglobulina Calcio sérico e iónico. Pro BNP, troponinas Depuración de creatinina Orina completa y proteinuria de 24 hs
Estudios proteicos	Proteinograma electroforético sérico Inmunofijación de suero y orina (identificación de cadenas pesadas y livianas de la GM) Dosaje de IgG, A y M séricos Proteinograma electroforético de orina Nivel y relación de CLL en suero (Involucrada/No involucrada)
Estudios por imágenes	TC de baja dosis de cuerpo entero sin contraste ev para búsqueda de lesiones óseas. <i>De preferencia.</i> RNM en pacientes con mieloma asintomático (MMA). Evaluación para el compromiso de MO, lesión vertebral, compresión de canal medular, compromiso de SNC o meníngeo y en caso de Rx óseas dudosas o sospechosas de lesión costal. PET/TC con FDG sin contraste ev en sospecha de lesiones extra óseas, plasmocitomas solitarios y/o si se utilizará para evaluar respuesta al tratamiento. TC de cuerpo entero sin contraste, en caso de no contar con los anteriores.
Circunstancias especiales. De sospechar	Amiloidosis: investigar amiloide en BMO, punción de grasa abdominal o biopsia de recto si estas son negativas biopsiar órgano comprometido Crioglobulinemia: investigarlas en suero Mieloma no secretor o amiloidosis realizar nivel y relación de CLL

La Tabla 10 compara la clasificación por estadios según el Sistema de estadificación internacional para mieloma o ISS (*International Staging System*), y los criterios “revisados” o R-ISS (*Revised International Staging System*).

Tabla 10. Sistemas de estadificación internacional en MM

	Índice Pronóstico Internacional (IMWG) - (ISS)	ISS Revisado (Palumbo y col) – ISS-R
I	$\beta 2$ microglobulina < 3.5 mg/L Albúmina > 3.5 mg/dL	$\beta 2$ 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	$\beta 2$ microglobulina > 5.5 mg/L	$\beta 2$ microglobulina > 5.5 mg/l Citogenético de alto riesgo t(4;14), t(14:16) o del (17p) o LDH elevada

Tabla 11. Grupos de riesgo de acuerdo a estudio molecular del tumor

Riesgo alto (15% de los pacientes)	t(14;16)(q32;q23) (FISH) t(14;20)(q32;q11) (FISH) del(17)(p13) (FISH) del13q o monosomía 13 en metafase (citogenético) Cariotipo complejo
Riesgo intermedio (10% de los pacientes)	t(4;14)(p16;q32) (FISH) Ganancia 1q (Grupo español alto riesgo)
Riesgo bajo (75% de los pacientes)	Hiperdiploidía t(11;14)(q13;q32) (FISH) t(6;14)(p21;q32) (FISH)

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).

Tratamiento

El tratamiento inicial está condicionado por la edad, las características clínico evolutivas del mieloma, la condición general del paciente, factores pronósticos, la calidad y expectativa de vida y a la preferencia del paciente.

Es importante evitar fármacos como el melfalán durante el tratamiento de inducción en aquellos pacientes que serán sometidos a un trasplante para no comprometer la recolección de células hematopoyéticas.

1- Pacientes elegibles para realizar trasplante autólogo

Se recomienda realizar trasplante autólogo en pacientes < 65 o 70 años en buenas condiciones clínicas. Los pacientes entre 70 y 75 años podrían ser candidatos luego de una evaluación geriátrica.

En este grupo de pacientes la SLP y la SG es el objetivo, al igual que la profundidad (enfermedad mínima residual - ERM) y la duración de la respuesta. Los pacientes deben ser tratados con 4 a 6 ciclos de quimioterapia con 3 drogas que incluyan un inhibidor de proteosoma y un inmunomodulador a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante (Nivel de evidencia 1).

El esquema de elección es RVD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona) en función de su eficacia y baja toxicidad. Otros esquemas utilizados son VTD (bortezomib talidomida y dexametasona) y VCD (bortezomib ciclofosfamida y dexametasona).

Se recomienda el uso de dexametasona en dosis bajas (40 mg semanal) para minimizar toxicidad con beneficio en SG respecto a regímenes con dosis más altas (nivel de evidencia 1). En condiciones especiales que se necesite rápida reducción de la masa tumoral se recomienda dexametasona en dosis altas y bortezomib

en aplicación 1-4-8-11 cada 21 días por al menos 2 ciclos (nivel de evidencia 2A).

Se recomienda realizar colecta de progenitores hematopoyéticos de médula ósea luego de 3 a 4 ciclos y, de ser posible, con celularidad suficiente para realizar 2 trasplantes. De alcanzar al menos remisión parcial (RP) efectuar TAMO al final de la inducción (trasplante temprano).

Aquellos pacientes que presenten menos que RP también se beneficiarían con TAMO (según estudios retrospectivos) sin necesidad de recibir esquema de 2da línea al mismo.

En la Tabla 12 se listan estudios recomendados para el seguimiento durante el tratamiento y en la Tabla 13 se listan los criterios de respuesta propuestos por IMWG y actualizados a 2016 con los criterios de EMR.

Aquellos pacientes con enfermedad extramedular agresiva o leucemia de células plasmáticas, se pueden beneficiar con tratamiento de inducción de poliquimioterapia como VTD-PACE (bortezomib, talidomida, dexametasona, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido), seguido de trasplante tándem y terapia de mantenimiento posterior. En este grupo de pacientes sería de importancia intentar alcanzar la EMR negativa.

2- Pacientes no elegibles para realizar trasplante autólogo

En este grupo de pacientes la calidad de vida, la tolerancia y la duración del tratamiento son objetivos importantes en la elección de un esquema de inducción. En estos pacientes se recomienda realizar una evaluación geriátrica (<http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/>) y de acuerdo a la misma utilizar un esquema basado en 3 drogas, reservando un esquema de 2 drogas para pacientes frágiles.

Para pacientes sin fragilidad se recomienda el uso de esquemas basados en inhibidores de proteosoma como VCD, VMP, VRD lite o Rd continuo. Recientemente se ha aprobado el esquema Dara-VMP y por aprobar Dara Rd.

En los pacientes que reciben inducción con esquemas con tres drogas incluyendo un inhibidor de proteosoma se recomienda 8 a 9 ciclos de tratamiento y posterior mantenimiento. Los pacientes que reciben lenalidomida dexametasona se benefician del tratamiento continuo hasta progresión o suspensión por falta de tolerancia.

Considerar suspender la dexametasona y/o reducir la dosis de lenalidomida luego de 9 ciclos de tratamiento. Para pacientes con citogenético de alto riesgo, Rd no ha logrado mejorar los resultados de supervivencia por lo que se recomienda el uso de esquemas basados en IP.

Existen varios ensayos en curso con Elo-Rd, IRd, Dara-Rd.

En los pacientes mayores de 80 años o con criterios de fragilidad el tratamiento debe enfocarse en controlar los síntomas, mantener un estado independiente y preservar la calidad de vida. La terapia continua debe ofrecerse por encima de una terapia de duración fija cuando se inicia un régimen con inmunomodulador o basado en IP. Se recomienda asimismo considerar el ajuste de la dosis de los tratamientos. (Tabla 14)

Tabla 12. Estudios a efectuar durante el tratamiento cada 1 o 2 ciclos

Durante la inducción	Control clínico Hemograma completo Análisis bioquímicos (especialmente las pruebas alteradas al diagnóstico) Evaluación proteica: - Electroforesis de proteínas en sangre y orina con cuantificación del CM- inmunofijación en caso de ausencia de CM – - CLL en caso de enfermedad no medible por electroforesis en suero y orina - Proteinuria de 24hs
----------------------	--

Tabla 13. Criterios de respuesta

CRITERIOS DE RESPUESTA*	
Criterios EMR de IMWG (requiere RC como se define más abajo)	
EMR negativa sostenida	EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS, o los dos) y por imágenes como se define debajo, <u>confirmado con al menos un año de diferencia</u>
EMR negativa por CMF	Ausencia de células plasmáticas clonales en aspirado de médula ósea por CMF de nueva generación utilizando el procedimiento de detección de EMR de EuroFlow para mieloma múltiple (o método equivalente validado) con un mínimo de sensibilidad de 1 en 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 nucleada
EMR negativa de PET positivo	EMR negativa en médula ósea (CMF de nueva generación o NGS) más la desaparición de las áreas con aumento del metabolismo de PET/TC basal o precedente, o disminución de la avidéz con captación menor comparado al 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 medula ósea corroborado por inmunohistoquímica (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ , respectivamente, luego de contar ≥ 100 células plasmáticas)
RC	Inmunofijación negativa en suero y orina; desaparición de plasmocitomas y $<5\%$ de células plasmáticas en aspirado de médula ósea. En pacientes que no posean componente M medible la normalización de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada (0.26- 1.65)
MBRP	Componente M detectable por inmunofijación, pero no por electroforesis O $\geq 90\%$ de reducción del nivel del componente M en suero y nivel de componente M en orina < 100 mg/24 hs orina. En pacientes que no posean componente M medible $\geq 90\%$ de reducción relación entre CLL involucrada y la no involucrada
RP	Reducción de $\geq 50\%$ del componente M en suero y reducción del componente M en orina de 24 hs del $> 90\%$ o < 200 mg/24 hs orina. De no tener componente M medible, una reducción $\geq 50\%$ de la relación entre CLL involucrada y la no involucrada. De no haber componente M medible ni relación alterada de CLL; reducción de $\geq 50\%$ del porcentaje de infiltración de médula ósea en caso que el porcentaje basal de infiltración fuera $\geq 30\%$; En adición a los anteriores criterios $\geq 50\%$ reducción el tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Respuesta mínima	Reducción de $\geq 25\%$ pero $\leq 49\%$ del componente M en suero y reducción del componente M en orina de 24 hs del 50-89%. En adición a los anteriores criterios $\geq 50\%$ reducción el tamaño de los plasmocitomas de partes blandas si los hubiera
Enfermedad estable	No cumple los criterios de RC, RP, MBRP o progresión de enfermedad

Enfermedad progresiva	<p>Requiere al menos uno de los siguientes: Incremento del 25% desde el menor valor confirmado de uno o más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente M en suero (el incremento absoluto debe ser ≥ 0.5 gr/dl) • Incremento del componente M en suero ≥ 1 gr/dl, si el menor componente fue ≥ 5 gr/dl; • Componente M en orina (el incremento absoluto debe ser ≥ 200 mg/24); • En pacientes que no posean componente M medible, la diferencia entre CLL involucrada y no involucrada (el incremento absoluto debe ser >10 mg/dl) • En pacientes que no posean componente M medible, ni cadena involucrada medible, incremento de células plasmáticas en médula ósea independiente del valor basal (el incremento debe ser $\geq 10\%$ de infiltración) <p>Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas, o incremento $\geq 50\%$ del nadir de la suma de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles; o $\geq 50\%$ de incremento en el diámetro mayor de una lesión previa > 1 cm en el eje corto; Incremento $\geq 50\%$ en las células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si es la única forma de medir la enfermedad <u>La positividad de la inmunofijación en un paciente que alcanzó remisión completa no debe considerarse enfermedad progresiva.</u></p>
Recaída clínica	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aparición de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas (las fracturas osteoporóticas no constituyen progresión). • Aumento del tamaño de plasmocitomas o lesiones óseas preexistentes $\geq 50\%$ y ≥ 1 cm en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de las lesiones medibles • Algunos de los siguientes atribuible al mieloma <ul style="list-style-type: none"> – Hipercalcemia – Anemia (caída de la Hb >2 g/dL) no relacionada al tratamiento u otras condiciones no vinculadas a mieloma. – Aumento de las cifras de creatinina > 2 mg/gl o más, desde el inicio del tratamiento y atribuible al mieloma – Hiperviscosidad relacionada a paraproteína
Recaída desde remisión completa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reaparece componente M en suero o en orina por inmunofijación o electroforesis • Reaparecen $>5\%$ células plasmáticas en MO • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)
Recaída desde EMR negativa	<p>Requiere al menos uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida del estado EMR negativa (evidencia de células plasmáticas clonales por CMF o NGS, o positividad de estudio para recurrencia de mieloma) • Reaparece componente M en suero o en orina, por inmunofijación o electroforesis • Reaparecen $>5\%$ células plasmáticas en MO • Aparición de cualquier signo de progresión (nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de partes blandas o hipercalcemia)

IMWG=International Myeloma Working Group. EMR=enfermedad mínima residual. RC= remisión completa. RCs= remisión completa estricta. MBRP= muy buena remisión parcial. RP= remisión parcial. CMF= citometría de flujo. NGS= next-generation sequencing (secuenciación de ADN de nueva generación). CLL= cadenas livianas libres.

*Todas las categorías de respuesta requieren dos determinaciones consecutivas. Se recomienda realizar evaluación de EMR sólo si se sospecha remisión completa; y no es necesario 2 determinaciones.

Tabla 14. Ajuste de dosis de acuerdo a fragilidad

Evaluación del estado del paciente			
Edad (score 0-1-2)		Charlson (score 0-1)	
ADL (score 0-1)		IADL (score 0-1)	
APTO	NO APTO	FRAGIL	
Puntuación total = 0	Puntuación total = 1	Puntuación total ≥ 2	
GO-GO	MODERATE-GO	SLOW-GO	
Dosis completa	Dosis reducida	Dosis más reducida	
Nivel de dosis 0	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2	
Lenalidomida	25 mg/d	15 mg/d	10 mg/d
Bortezomib	1.3 mg/m ² /s	1.0 mg/m ² /s	0.7 mg/m ² /s
Dexametasona	40 mg/s	20 mg/s	10 mg/s
Ciclofosfamida	300 mg/m ² d 1, 8, 15	50 mg/d	50 mg/c 2 d

Indicaciones de trasplante autólogo de médula ósea

Ver sección de trasplante de médula ósea

Consolidación post trasplante

Es un tratamiento de corta duración que intenta mejorar y profundizar la respuesta. Se inicia a los 100 días postrasplante. Se utiliza habitualmente el esquema de inducción u otra combinación con IP o IMiDs por 2 o 4 ciclos. Se recomienda en pacientes que no hayan logrado una RC o en aquellos que recibieron menos de 6 ciclos de tratamiento de inducción.

Mantenimiento post trasplante

El mantenimiento se considera estándar de tratamiento y debe iniciarse a los 100 días postrasplante o al finalizar la consolidación. La duración del mismo es por lo menos 2 años o hasta progresión o intolerancia. Los tratamientos de mantenimiento recomendados son:

- Lenalidomida 10 o 15 mg por día por 2 años o hasta progresión o intolerancia. Evaluar el aumento de incidencia de neoplasias secundarias.
- Bortezomib 1,3 mg/m² cada 15 días subcutáneo por dos años o hasta progresión o intolerancia. Se sugiere considerar este tipo de mantenimiento en los pacientes con insuficiencia renal, compromiso óseo extenso o intolerancia a la lenalidomida
- Bortezomib con lenalidomida o RVD: Se recomienda el mantenimiento con inhibidores de proteosoma y lenalidomida para los pacientes de alto riesgo citogenético, enfermedad extramedular o leucemia de células plasmáticas.
- Existen ensayos en curso con ixazomib y daratumumab.

Estudios a efectuar durante la consolidación /mantenimiento: cada 2 meses

Examen clínico
Hemograma completo
Bioquímica
Evaluación proteica

Tabla 15. Esquemas de quimioterapia utilizados en mieloma múltiple

Esquema	Dosis
MP Melfalán-prednisona	Melfalán 8-10 mg oral días 1-7 Prednisona 60 mg oral días 1-7 Ciclos cada 6 semanas
TD Talidomida Dexametasona	Talidomida 200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
RD Lenalidomida Dexametasona	Lenalidomida 25 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
MPT Melfalán Prednisona Talidomida	Melfalán 0.25 mg/kg oral en días 1-4 (utilizar 0.20 mg/kg día en >75 años) Talidomida 100-200 mg día oral días 1-28 (utilizar 100 mg en >75 años) Prednisona 2 mg/kg días 1-4 Ciclos cada 6 semanas
VMP Bortezomib Melfalán Prednisona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Melfalán 9 mg/m ² oral en días 1-4 Prednisona 60 mg/m ² días 1-4 Ciclos cada 5 semanas
VTD Bortezomib Talidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Talidomida 100-200 mg día oral días 1-28 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
VCD Bortezomib Ciclofosfamida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15, 22 Ciclofosfamida 500 mg/m ² oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
CyBorD Bortezomib Ciclofosfamida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² endovenoso (o sc) días 1, 4, 8, 11 Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral en días 1-8-15-22 Dexametasona 40 mg oral días 1-4, 9-12, 17-20 Ciclos cada 4 semanas
KD Carfilzomib Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
KRD Carfilzomib Lenalidomida Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Lenalidomida 25 mg día oral días 1-21 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
KCD Carfilzomib Ciclofosfamida Dexametasona	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Ciclofosfamida 300 mg/m ² oral en días 1-8-15 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 4 semanas
PD Pomalidomida Dexametasona	Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas
KPD Carfilzomib Pomalidomida Dexametasona (pendiente aprobación por ANMAT)	Carfilzomib 27 mg/m ² endovenoso días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 (día 1 y 2 de ciclo 1 la dosis de carfilzomib 20 mg/m ²) Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 4 semanas

Dara-Rd Daratumumab Lenalidomida Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev días 1, 8, 15, 22 por 8 semanas (ciclos 1 y 2), cada 2 semanas días 1 y 15 por 16 semanas (ciclos 3 a 6), luego cada 4 semanas Lenalidomida 25 mg días 1-21 cada 28 días Dexametasona 40 mg semanal
Dara-Vd Daratumumab Bortezomib Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev días 1, 8 y 15 ciclos 1-3, una vez cada 3 semanas (día 1) durante ciclos 4-8 y una vez cada 4 semanas del ciclo 9 en adelante Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 4, 8 y 11 en los ciclos 1-8 (ciclos de 21 días) Dexametasona 20 mg días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12. Para pacientes ≥ 75 años dexametasona 20 mg una vez por semana
Dara-VMP Daratumumab Bortezomib Melfalán Prednisona	Daratumumab 16 mg/kg ev una vez por semana en ciclo 1, cada 3 semanas en ciclos 2-9 y cada 4 semanas del ciclo 10 en adelante hasta progresión o toxicidad Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo 2 veces por semana en semanas 1, 2, 4 y 5 del ciclo 1, y una vez por semana en semanas 1, 2, 4 y 5 de los ciclos 2-9 (ciclos de 42 días) Melfalán 9 mg/m ² / día en días 1-4 de cada ciclo Prednisona 60 mg/m ² / día en días 1-4 de cada ciclo
Dara-Pd Daratumumab Pomalidomida Dexametasona	Daratumumab 16 mg/kg ev semanal en ciclos 1 y 2 , luego cada 2 semanas en ciclos 3 a 6 y cada 4 semanas del 7 ciclo en adelante Pomalidomida 4 mg oral días 1-21 Dexametasona 40 mg días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 días
Dara Daratumumab	Daratumumab 16 mg/kg ev semanal en semanas 1 a 8 , cada 2 semanas en semanas 9 a 24 y luego cada 4 semanas de semana 25 en adelante hasta progresión de enfermedad
RVD Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15 Lenalidomida 25 mg día oral días 1-14 Dexametasona 20 mg días 1, 2, 8, 9, 15 y 16 o 40 mg días 1, 8, 15 Ciclos cada 3 semanas
RVD lite Bortezomib Lenalidomida Dexametasona	Bortezomib 1.3 mg/m ² subcutáneo días 1, 8, 15 y 22 Lenalidomida 15 mg oral días 1-21 Dexametasona 20 mg oral días 1-2, 8-9, 15-16, 22-23 para pacientes < 75 años y días 1, 8, 15, 22 para ≥ 75 años Ciclos cada 35 días
DT-PACE Dexametasona Talidomida Platino Doxorrubicina Ciclofosfamida Etopósido	Dexametasona 40 mg oral días 1-4 Infusión continua de 24 hs días 1-4 de cisplatino 10 mg/m ² /día, doxorubicina 10 mg/m ² /día, ciclofosfamida 400 mg/m ² /día y etopósido 40 mg/m ² /día administrados cada 4-6 semanas Talidomida 200 mg oral por día (rango 50-200 mg)
VDT-PACE Idem + Bortezomib	Al esquema DT-PACE se agrega Bortezomib 1.0 mg/ m ² ev días 1, 4 , 8, 11
DCEP Dexametasona Ciclofosfamida Etopósido Platino	Infusión continua de 24 hs días 1-4 de ciclofosfamida 400 mg/m ² /día, etopósido 40 mg/m ² /día, cisplatino 15 mg/m ² /día Dexametasona 40 mg ev en bolo lento días 1-4
IRD Ixazomib Lenalidomida Dexametasona	Ixazomib 4 mg oral Días 1,8,15 Lenalidomida 25mg oral Dia 1-21 Dexametasona 40mg Días 1, 8, 15, 22 Ciclos cada 28 días

Enfermedad recaída

La enfermedad recaída en pacientes con MM se presenta de diferentes maneras (Tabla 16), y debe ser confirmada con diversos estudios.

Estudios a efectuar para demostrar recaída:

CLL (según el tipo de mieloma).

PAMO con el fin de evaluar el riesgo CTG por FISH.

Estudios por imágenes si refiere dolor o sospecha de nuevas lesiones

Tabla 16. Tipos de recaída – situaciones

<ul style="list-style-type: none"> • Recaída bioquímica vs clínica <p>Diferentes situaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recaídas luego de una o más líneas de tratamiento • Recaídas luego de tratamiento previo que incluyó TAMO • Recaídas en pacientes con tratamiento previo que no recibieron TAMO y ele-gibles 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:

- Si el paciente tiene un FISH de alto riesgo
- Enfermedad clínicamente agresiva al diagnóstico
- Recaída bioquímica significativa (Tabla 17)
- Recaída precoz dentro del año post trasplante

Tabla 17. Recaída bioquímica significativa

Duplicación del CM *
Aumento absoluto del CM en suero ≥ 1 gr/dL o en orina ≥ 500 mg/24 hs *
Aumento absoluto del valor de la CLL involucrada ≥ 200 mg/L (+ FLCr anormal) o incremento del 25% *
*por 2 determinaciones consecutivas en 2 meses

1- Primera recaída

Considerar:

- a. El estado general del paciente, incluyendo la toxicidad de tratamientos previos y el compromiso actual de órganos blanco.
- b. La naturaleza de la recaída (agresiva versus indolente) y el tiempo de duración de la remisión con la primera línea
- c. Los agentes usados previamente y la calidad de la respuesta a los mismos
- d. Los datos obtenidos del FISH

Los pacientes pueden presentar la recaída bajo tratamiento (ya sea como parte del mantenimiento pos trasplante o en forma de terapia continua en los pacientes no elegibles) o sin recibirlo.

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), considerando la tolerancia del paciente y la toxicidad. En casos de comorbilidades significativas pueden usarse combinaciones de dos drogas como Rd, Pd, Vd o Kd.

La duración de la terapia debe ser continua o hasta progresión o intolerancia. En este sentido resulta fundamental ajustar las dosis de los diferentes fármacos a cada paciente en base a su edad y situación clínica.

PRIMERA RECAÍDA *			
RECIBIENDO MANTENIMIENTO		FUERA DE MANTENIMIENTO	
Paciente apto	Paciente frágil	Paciente apto	Paciente frágil
Bajo IMID • KPd # • DVd • KCd # • Kd • DRd** • IRd** Bajo IP • DRd • KRd • Kd	Bajo IMID • DVd • Icd # • IRd** Bajo IP • IRd • DRd • Rd	• KRd • DRd • IRd • Rd	• IRd • ERd • Rd

*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.

**Si recibe lenalidomida mantenimiento 10 mg/d, se puede considerar aumentar la dosis a 25 mg y completar la tripleta en aquellos pacientes que presenten recaídas de progresión lenta, sin comportamiento agresivo.

#Esquemas aun no aprobados en la Argentina, al momento de elaborar la guía

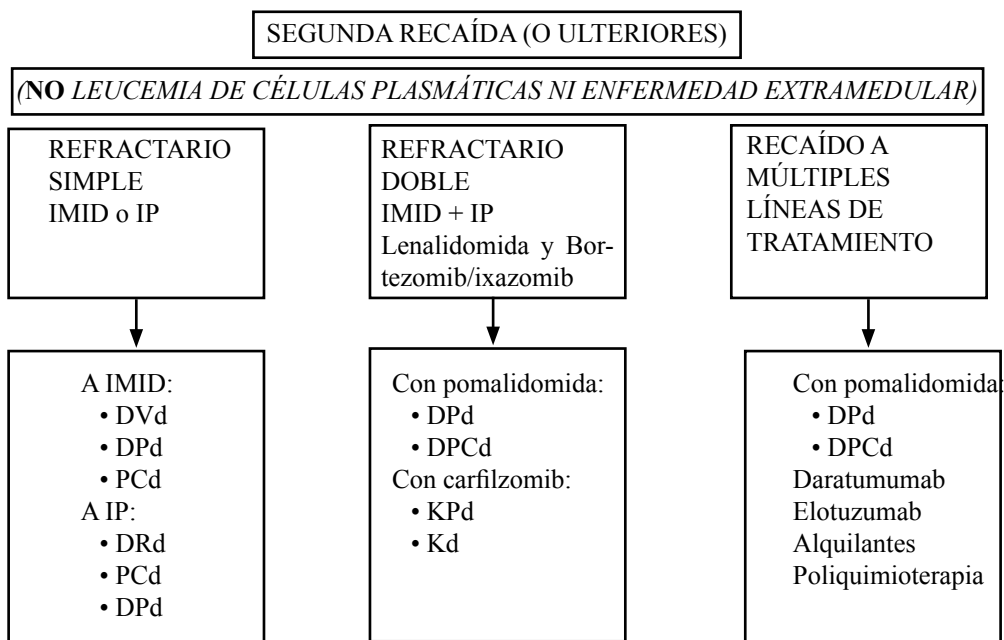
DRd: daratumumab, lenalidomida, dexametasona. **DVd:** daratumumab, bortezomib, dexametasona.
ERd: elotuzumab, lenalidomida, dexametasona. **ICd:** ixazomib, ciclofosfamida, dexametasona.
IRd: ixazomib, lenalidomida, dexametasona. **KCd:** carfilzomib, ciclofosfamida, dexametasona.
KPd: carfilzomib, pomalidomida, dexametasona. **KRd:** carfilzomib, lenalidomida, dexametasona

2- Segundas recaídas (y ulteriores)

La decisión del tratamiento se vuelve más compleja no solo 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.

Considerar que en etapas avanzadas la enfermedad puede volverse oligo o no secretora y presentarse de forma más agresiva, con plasmocitomas extramedulares o leucemia secundaria de células plasmáticas (estas situaciones se tratan en el punto siguiente).

En el gráfico siguiente se enumeran las posibles combinaciones de acuerdo a los tratamientos previos recibidos y la sensibilidad de las recaídas anteriores a los mismos.



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.

Se debe considerar el uso de quimioterapia como DT-PACE (talidomida, dexametasona, platino, doxorrubicina, ciclofosfamida y etopósido), VDT-PACE (combinado bortezomib), reduciendo las dosis de acuerdo a las citopenias del paciente y a la función renal. Los alquilantes (melfalán, ciclofosfamida) y los corticoides continúan teniendo utilidad en fases avanzadas de la enfermedad. También puede usarse bendamustina.

3- Recaída como leucemia de células plasmáticas o con enfermedad extramedular.

Requieren el uso de quimioterapia: C-VAD o VDT/VD-PACE o DCEP. De contar con células progenitoras puede consolidarse con un trasplante y deben seguir luego con mantenimiento.

4- El paciente primariamente refractario.

Puede beneficiarse del uso de quimioterapia

5- Consideraciones sobre el trasplante alogénico.

No representa una alternativa terapéutica curativa y no está definido su rol en el tratamiento del mieloma recaído. Eventualmente podrían ser elegible pacientes jóvenes con enfermedad de mal pronóstico por FISH, que ya hayan recibido un trasplante autólogo y que hayan logrado una excelente respuesta con la terapia de rescate.

6- Protocolos de investigación clínica.

Toda vez que se encuentre disponible debe ofrecerse al paciente su participación en ensayos clínicos.

Tratamiento de las complicaciones

Enfermedad ósea

El uso de bifosfonatos demostró reducir los eventos óseos en comparación con placebo

Iniciar los bifosfonatos (BF) en pacientes con MM sintomático independientemente de la presencia de lesiones óseas.

Pamidronato: 90 mg EV en infusión no menor de 2-4 hs. para minimizar el riesgo de daño renal. Se ha

demostrado igual eficacia con pamidronato 30 mg EV. Esta dosis se recomienda especialmente en casos de insuficiencia renal, no debiendo administrarse con depuración menor a 30 ml/min. Ácido zoledrónico: 4 mg EV en infusión de 15-30 min. En pacientes con falla renal severa evaluar el uso de 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.

Las complicaciones serias por infusión de BF son: hipocalcemia, hipofosfatemia, daño renal y osteonecrosis del maxilar. La toxicidad renal requiere suspender el BF hasta que se recupere la función renal pudiendo reiniciarse a menor dosis (zoledrónico) o prolongando la infusión (pamidronato).

Osteonecrosis (ON) del maxilar: factores de riesgo: mala higiene dental, cirugía de maxilar o extracción dentaria, edad, duración del MM, tiempo de uso del BF, y uso de ácido zoledrónico. La IMWG se sugiere la interrupción temporal de BF durante 90 días antes y después de los procedimientos dentales invasivos

Control del dolor:

El dolor óseo por lesiones líticas generalmente se controla con analgésicos en combinación con quimioterapia. Tener precaución con el uso de AINEs.

La radioterapia puede ser útil como control del dolor cuando las lesiones líticas son refractarias a la terapia sistémica (20 a 30 Gy en 5-10 fracciones).

Fracturas patológicas

Las fracturas de huesos largos requieren intervención ortopédica o quirúrgica seguida de radioterapia.

Grandes lesiones osteolíticas con riesgo de fractura: debe considerarse una intervención ortopédica profiláctica. En colapsos vertebrales y dolor severo está indicada la vertebroplastia o cifoplastia.

Compresión de la médula espinal

Debe considerarse una emergencia médica, el tratamiento de elección consiste en altas dosis de corticoides EV y radioterapia. La cirugía descompresiva y estabilizadora se reserva para los casos de compresión medular por fractura vertebral o cuando no mejora el déficit neurológico con los tratamientos instituidos previamente, en cuyo caso la cirugía debe ser de urgencia.

Hipercalcemia

Se observa en 15% a 20% de los pacientes con MM al inicio. El diagnóstico de hipercalcemia se basa en el aumento del calcio iónico. También debe considerarse emergencia médica. El manejo incluye hidratación, preferentemente con solución salina isotónica más corticoides (dexametasona), diuréticos de asa como la furosemida para hipercalcemia leve (< 12 mg/dl). Para hipercalcemia moderada a severa (>12 y < 18 mg/dl), se puede agregar bifosfonatos (pamidronato, ácido zoledrónico). Si los pacientes son refractarios a bifosfonatos y se necesita reducción rápida del calcio, se puede utilizar calcitonina. Hipercalcemias extremadamente severas (> 18 mg/dl) pueden requerir, además hemodiálisis. Considerar denosumab en casos de insuficiencia renal.

Insuficiencia renal

La IR constituye un factor pronóstico desfavorable.

Se recomienda contar con una depuración de creatinina, y de una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) medida en ml/min/1.73 m².

Se sugiere en todos los pacientes con MM tomar medidas que minimicen el daño renal. Evitar nefrotóxicos

(como aminoglucósidos y AINEs) e indicar una buena hidratación para mantener diuresis 3 lts/día. La insuficiencia renal debido a nefropatía por cadenas livianas puede impactar en la elección del tratamiento inicial, es una urgencia que debe tratarse con dexametasona en altas dosis por cuatro días e iniciar un triplete que contenga un IP como el CyBorD.

Tabla 18. Ajuste de drogas con falla renal

Tabla. Modificaciones de dosis en mieloma múltiple con insuficiencia renal.					
Droga	Cl de Creat >60 mL/min	Cl de Creat 30-59 mL/min	Cl de Creat 15-29 mL/min	Cl de Creat <15 mL/min	En diálisis
Dexametasona	20-40 mg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Melfalán	Oral 0.15-0.20 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 200mg/m ²	Oral 0.11-0.19 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²	Oral 0.11-0.19 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²	Oral 0.0175-0.125 mg/kg/día 4-7 días Alta dosis 140mg/m ²
Ciclofosfamida	Acorde al esquema	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Doxorrubicina	Acorde al esquema	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Bortezomib	1.3mg/m ² días 1-4-8 y 11 o semanal	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Carfilzomib	20mg/m ² días 1 y 2 de ciclo 1 y luego 27 o 56 mg/m ² 8-9-15 y 16	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Ixazomib	4 mg días 1-8-15	4mg	3mg	3mg	3mg
Talidomida	50-200 mg día	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Lenalidomida	25 mg día	10 mg día. Puede aumentar a 15 mg día de no haber toxicidad	15 mg día por medio. Puede aumentar a 10 mg día de no haber toxicidad	5 mg día	5 mg día (el día que dializa tomarlo luego de la diálisis)
Pomalidomida	4 mg día	4 mg día	4 mg día	4 mg día	4 mg día
Daratumumab	16 mg/kg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis
Elotuzumab	10 mg/kg	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis

Anemia

La evaluación inicial de la anemia debe incluir una búsqueda de causas comunes de anemia en pacientes sin mieloma (déficit de hierro o vitamínico). El tratamiento de la anemia asociada al mieloma dependerá de la severidad de la anemia, de la presencia de síntomas relacionados y si el paciente está recibiendo tratamiento quimioterápico activo.

Se debe iniciar tratamiento con EPO en pacientes sintomáticos con Hb <10 g/dl, y los niveles de Hb no deben ser > a 12 g/dl.

Discontinuar su uso si no responde en 8 semanas (aumento de Hb < 1-2 g/dL, luego de 8 semanas)

Se recomienda eritropoyetina recombinante humana: 40.000 UI por semana o darbepoetin: 300 mcg cada 2 o 3 semanas.

Tabla 19. Ajuste de dosis por toxicidad hematológica

Droga	PMN <1000/mm ³	PMN <500/mm ³	Plaquetas <30.000/mm ³
Lenalidomida tratamiento	Si fuera única toxicidad, suspender hasta PMN >1000. Con otra toxicidad realizar reducción dosis. Si nuevo recuento <1000, suspender hasta valor >1000 y reducir dosis.		Suspender tratamiento hasta recuento >30.000. Reiniciar dosis con menor. Ante nuevo descenso, descender a nivel inferior. No se debería indicar dosis < a 2.5 mg/día.
Lenalidomida mantenimiento		Suspender tratamiento hasta PMN>500. Reiniciar dosis con reducción. Si ya hubo reducción y la dosis es de 5 mg, recibir días 1-21 de ciclo 28 días.	Suspender tratamiento hasta recuento >30.000. Reiniciar dosis con reducción. Si ya hubo reducción y la dosis es de 5 mg, recibir días 1-21 de ciclo 28 días.
Pomalidomida	Asociado a fiebre suspender. Reiniciar con dosis más bajas (3 mg).	Suspender tratamiento Reiniciar con >1000, con dosis más bajas (3 mg). En caso de nuevo descenso, reanudar con >1000, con dosis 1 mg menos de la dosis previa.	Suspender tratamiento. Reiniciar con >50.000 con dosis más bajas (3 mg). En caso de nuevo descenso, reanudar con >50000, con dosis 1 mg menos de la dosis previa.
Bortezomib	Si en una dosis diaria el recuento es ≤ 750 (otro día diferente al día 1), el tratamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administración bisemanal o ≥ 2 dosis administración semanal), se debe reducir la dosis en 1 nivel		Aguardar tratamiento > 30.000 para inicio ciclo. Si en una dosis diaria el recuento es ≤ 30000 (otro día diferente al día 1), interrumpir el tratamiento. Si en un ciclo se interrumpen varias dosis (≥ 3 dosis durante la administración bisemanal o ≥ 2 dosis administración semanal), se debe reducir la dosis en 1 nivel
Carfilzomib		Suspender tratamiento, continuar con misma dosis al recuperar ≥500. Ante niveles posteriores <500 suspender y considerar reducir al nivel inferior de dosis	Suspender tratamiento si <10,000 o sangrado con trombocitopenia. Continuar con misma dosis si ≥10,000. Ante nuevo descenso, considerar reducir al nivel inferior
Ixazomib		Suspender IRD hasta recuento >500. Considerar G-CSF. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lenalidomida. Ante nuevo descenso recuento <500, suspender y realizar ajuste de ixazomib.	Suspender IRD hasta recuento >30.000. Considerar reanudar misma dosis y ajustar lenalidomida. Ante nuevo descenso recuento <30.000, suspender y realizar ajuste de ixazomib.

Bortezomib, dosis inicial: 1.3 mg/m². Nivel-1: 1 mg/m². Nivel-2: 0.7 mg/m². Previo al inicio de un ciclo el recuento de plaquetas debe ser ≥ 70.000/mm³ y PMN ≥ 1.000/mm³.

Carfilzomib, dosis inicial es de 27 mg/m²: Nivel -1: 20 mg/m². Nivel -2: 15 mg/m². Si la toxicidad persiste suspenda carfilzomib.

Carfilzomib, dosis inicial es de 56 mg/m²: Nivel -1: 45 mg / m². Nivel -2: 36 mg / m². Nivel -3: 27 mg/m². Si la toxicidad persiste suspenda carfilzomib.

Ixazomib, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2.3 mg. Si no se tolera 2.3 mg, discontinuar tratamiento. Para inicio de tratamiento PMN ≥ 1.000/mm³ y recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000/mm³

Lenalidomida, dosis inicial 25 mg. Nivel-1: 15 mg. Nivel-2: 10 mg. Nivel-3: 5 mg. Dosis tratamiento, no se

debe iniciar ciclo si PMN $<1.000/\text{mm}^3$ o si recuento de plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$.

Lenalidomida, dosis de mantenimiento. El tratamiento se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el TAMO en pacientes sin evidencia de progresión. No se debe iniciar si PMN $<1.000/\text{mm}^3$ o si recuento plaquetas $<75.000/\text{mm}^3$.

Pomalidomida, dosis inicial 4 mg. Nivel -1: 3 mg. Nivel -2: 2 mg. Iniciar ciclo con PMN $>1000/\text{mm}^3$ y plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$.

Cardiotoxicidad

Los IP, en especial el carfilzomib, parecen estar asociados a un incremento de los efectos adversos cardíacos. Para un manejo adecuado de los IP se recomienda:

- Evaluación cardiológica antes del comienzo del régimen terapéutico
- Posible beneficio del uso de un ecocardiograma y biomarcadores cardíacos, como pro-BNP y troponina ultrasensible para el monitoreo de toxicidad
- Control clínico de los pacientes en búsqueda de signos y/o síntomas de hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica
- Suspender el IP en caso de toxicidad grado 3-4 hasta su recuperación
- Considerar reiniciarlos con reducción de un nivel luego de una adecuada evaluación del perfil de riesgo beneficio.
- Ajuste de líquidos/hidratación de acuerdo al riesgo de falla cardíaca.

Tener en cuenta:

- Antes de iniciar la infusión con carfilzomib se debe contralar la presión arterial. No administrar si la PA es $> 140/80$.
- Aun sin anomalías medibles cardio-pulmonares, el 25% de los pacientes pueden manifestar disnea leve-moderada autolimitada después de la infusión de Carfilzomib.
- Hay un incrementado riesgo de insuficiencia cardíaca en pacientes con historia previa de enfermedad cardíaca leve y en los > 75 años.

Complicaciones neurológicas

Compresión de la médula espinal: evaluar descompresión quirúrgica e indicar Dexametasona alta dosis. Pueden tener compresión de raíces nerviosas, plasmocitoma intracraneal, leptomeningitis, neuropatía periférica y alteración del nivel de conciencia. Ésta última puede estar causada por hipercalcemia, uremia, síndrome de hiperviscosidad, plasmocitoma intracraneal y encefalopatía hiperamoniémica.

Neuropatía periférica

Puede ser secundaria a la propia enfermedad o relacionada al tratamiento. Cerca de un 20% presenta al momento del diagnóstico y hasta un 75% puede presentarla durante el tratamiento, principalmente con talidomida y bortezomib.

La neuropatía asociada con MM es principalmente sensitiva o sensitivo-motora, y los síntomas son predominantemente simétricos, incluyendo parestesia, entumecimiento, sensación de ardor y debilidad, habitualmente leve, pero en raras ocasiones pueden ser graves.

Talidomida produce PNP sensorial dosis-dependiente. Usualmente es irreversible, por lo que cuando un paciente comienza con hipoestesia o parestesia se debe reducir la dosis o discontinuar la droga, además de hacer seguimiento neurológico cuidadoso.

Bortezomib también provoca PNP sensorial, pero se agrega dolor neuropático y es generalmente reversible al bajar o discontinuar la droga. Puede haber también presentaciones atípicas, como proximales o motoras.

Por ello conviene seguir las siguientes recomendaciones:

- PNP por talidomida: para PNP grado 1, no se requieren ajustes de dosis. Para grado 2, reducir dosis en 50%. Para grado 3, interrumpir la droga hasta que la PNP revierta a por lo menos, grado 1.

- PNP por bortezomib: para dolor neuropático grado 1 y para PNP sensorial grado 2, reducir dosis a 1,0 mg/m². Para dolor neuropático grado 2 o PNP grado 3 se debe interrumpir la droga hasta que todo revierta a grado 1 o menos y entonces retomar con dosis de 0,7 mg/m². Para PNP grado 4, discontinuar el agente.

Otra variante de estas recomendaciones consiste en espaciar las dosis de bortezomib (aplicaciones semanales). La vía de aplicación subcutánea logró disminuir su frecuencia

Complicaciones infecciosas

Son una causa importante de morbi-mortalidad. Se sugiere realizar serologías virales al momento del diagnóstico previo al tratamiento (HIV, HCV, HBV)

Las causas más frecuentes de infección en pacientes con MM son *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae*, bacilos gramnegativos y virus (influenza y herpes zoster).

Produciéndose principalmente cuadros infecciosos respiratorios y urinarios.

El riesgo de infección es particularmente alto en los 2 ó 3 primeros meses de comenzado el tratamiento, por ello se deben iniciar algunas medidas profilácticas en esa etapa. Se recomienda el uso de antibióticos profilácticos como quinolonas (según política de cada centro), SMZ/TMP (en los que inician corticoides en dosis altas) y aciclovir (en especial en los que reciben IP y Ac monoclonales, ya que la reactivación de varicela zoster es una complicación frecuente en estos pacientes. Dosis 400 mg cada 12 hs (en pacientes con función renal normal).

Debe realizarse la inmunización con vacunas antineumocócica y antiinfluenza. El uso profiláctico de inmunoglobulinas IV tiene indicación en aquellos pacientes que presentan infecciones severas a repetición asociada con hipogammaglobulinemia. Los pacientes neutropénicos post quimioterapia pueden recibir G-CSF.

Síndrome de hiperviscosidad

Se puede presentar ocasionalmente. Se caracteriza por sangrado oronasal, visión borrosa, síntomas neurológicos, confusión y falla cardíaca. La medida de la viscosidad sérica no se correlaciona con los síntomas o con los hallazgos clínicos. Si el paciente está sintomático, la plasmaféresis mejora rápidamente los síntomas y debe ser realizada independientemente del nivel de viscosidad en forma conjunta con el inicio de la quimioterapia.

Complicaciones trombóticas

El propio mieloma, las terapias anti-mieloma, infecciones, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), inmovilidad, obesidad, paraplejía, tratamiento con EPO, comorbilidades, deshidratación e insuficiencia renal son factores importantes para el desarrollo del ETV.

La incidencia de ETV durante primera línea de tratamiento es del 1% al 2% con terapias convencionales y se duplica con el uso de doxorubicina u otros agentes quimioterapéuticos, mientras que el uso de IMiDs en combinación con dexametasona o agentes produce un riesgo de ETV de hasta el 70% en ausencia de anticoagulación. Como agentes profilácticos se han demostrado eficaces HBPM, AAS y warfarina/acenocumarol a dosis plenas.

Recomendaciones

Administrar AAS a bajas dosis (81-100 mg) a pacientes de riesgo bajo o estándar (sin o con sólo 1 factor de riesgo como hiperviscosidad, antecedentes personales o familiares de TEV, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30), comorbilidades: cardíaca, diabetes, IR, crónica enfermedad inflamatoria, inmovilidad, trombofilias, presencia concomitante de trastornos mieloproliferativos, hemoglobinopatías, cirugía reciente (dentro de 6 semanas), fármacos: EPO, terapia de remplazo hormonal, tamoxifeno / estilbestrol, doxorubicina, esteroides a altas dosis (≥ 480 mg de dexametasona / mes)).

Administrar HBPM a dosis profilácticas a pacientes de alto riesgo (≥ 2 factores de riesgo), al menos durante los primeros 4 ciclos de tratamiento y, posteriormente, si el riesgo disminuye, cambiar a AAS durante el resto del tratamiento. Es necesario ajustar la dosis de HBPM en función de la depuración de creatinina para evitar sobredosificación y posibles complicaciones hemorrágicas.

Mantener la anticoagulación en pacientes que estuvieran anticoagulados por otro motivo, vigilando que estén en niveles adecuados.

Si el paciente presenta trombocitopenia, ($< 50 \times 10^9/L$ plaquetas), valorar el beneficio de la anticoagulación y

el riesgo de sangrado para mantenerla junto con soporte transfusional, o bien, retirar la anticoagulación hasta la recuperación de plaquetas.

Bibliografía

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;17;364(11):1046- 60.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018; 93; 1091-110.
- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, Shaughnessy J et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*. 2009; 23: 1–12.
- Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A et al; International Myeloma Working Group. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. *Blood*. 2011 Jun 9;117(23):6063-73. Epub 2011 Mar 29.
- Berenson JR. Updates in the treatment of multiple myeloma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012 Oct;10(10):667-9.
- San-Miguel JF. Consolidation therapy in myeloma: a consolidated approach? *Blood*. 2012 Jul 5;120(1):2-3.
- Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, Palumbo A, San Miguel J et al; International Myeloma Working Group. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012 Mar 29;119(13):3003-15.
- 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.
- Delforge M. Treatment of disease complications and unusual forms of myeloma. *Hematology Education*. 2010; 4: 157-162.
- Mateos MV. How to maintain patients on long-term therapy: understanding the pro- file and kinetics of adverse events *Leuk Res*. 2012 Nov;36 Suppl 1:S35-43.
- Moreau P, Richardson PG, Cavo M, Orłowski RZ, San Miguel JF, Palumbo A, Harsanyi JL. Proteasome inhibitors in multiple myeloma: 10 years later. *Blood*. 2012 Aug 2;120(5):947-59.
- Ludwig H, Avet-Loiseau H, Bladé J, Boccadoro M et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies: update following recent congresses. *Oncologist*. 2012; 17(5):592-606.
- Bianchi G., Richardson PG, Anderson KC. Best Treatment Strategies in High-Risk Multiple Myeloma: Navigating a Gray Area. *JCO*. 2014;(32): 20, July 10, 2125-2132 2014.
- 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. *JCO*. Jul 10, 2014;2173-2180.
- 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. *JCO* Feb 20, 2014;587-600.
- Gertz M, Dingli D. How we manage autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma. *Blood*. 2014 124:882-890.
- 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(2)232-242.
- Walker BA et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis. *Leukemia*. 2019; 33: 159-70.
- Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, Usmani S, Siegel D, Anderson KC et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group. *Blood*. 2016;127: 2955–2962.
- Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano JV, Belch A, Cavo M, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2018;131: 301–310.
- Dingli et al. Therapy for Relapsed Multiple Myeloma: Guidelines From the Mayo Stratification for Myeloma and Risk-Adapted Therapy. *Mayo Clin Proc*. 2017 Apr;92(4):578-598.
- *Lancet Oncol* 2016; 17: e328–46
- *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8; 2017(1): 508–517.

Síndrome de POEMS

(*Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes*)

Introducción

El síndrome de POEMS se caracteriza por la presencia de una discrasia de células plasmáticas, neuropatía periférica y uno o más de las siguientes características: mieloma con lesiones óseas escleróticas, enfermedad de Castleman, aumento de los niveles séricos de VEGF (*vascular endothelial growth factor*), organomegalia, endocrinopatía, edema, alteraciones en la piel y edema de papila.

El síndrome de POEMS es muy poco frecuente. La mayoría de los pacientes se presentan en la 5ª y 6ª décadas de la vida. Su causa es desconocida. Este síndrome se caracteriza por la sobreproducción crónica de citoquinas proinflamatorias (IL 1 β , TNF alfa, IL 6) y otras citoquinas como el VEGF, lo cual podría tener un rol en las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.

Características clínicas y criterios diagnósticos:

Las manifestaciones clínicas son variadas. Por definición, todos los pacientes deben tener dos criterios obligatorios más al menos un criterio mayor, y más al menos un criterio menor. Casi siempre está implicada la cadena liviana lambda. En base a la frecuencia de presentación estas características se han clasificado en: obligatorias, mayores y menores.

Síndrome de POEMS - Manifestaciones clínicas		
Obligatorias	Mayores	Menores
<ul style="list-style-type: none"> - Trastorno clonal de las células plasmáticas - Neuropatías 	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones óseas osteoscleróticas - Aumento de los niveles de VEGF sérico - Enfermedad de Castleman 	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones endócrinas - Alteraciones cutáneas - Organomegalia - Trombocitosis/policitemia - Sobrecarga de volumen (edemas) - Edema de papilas

Todos los pacientes deben tener evidencia de un trastorno clonal de las células plasmáticas, ya sea mediante una inmunoelectroforesis en sangre u orina, inmunomarcación o citometría de flujo en médula ósea o ganglios en el caso de enfermedad de Castleman, presente en el 15% de los pacientes.

Neuropatía periférica. Suele comenzar como una neuropatía sensitiva e involucrar posteriormente la parte motora. Es distal, simétrica, invalidante y progresiva con un compromiso proximal gradual. Más de la mitad de los pacientes tienen debilidad. No son frecuentes las manifestaciones autonómicas.

Lesiones esclerosas óseas son detectables por radiografía convencional. Puede ser una lesión solitaria o múltiple y en el 50% de los casos hay también lesiones líticas. La tomografía y el centellograma óseo son más sensibles.

Los niveles de VEGF no siempre están accesibles en la práctica clínica. Se considera significativo un valor al menos cuatro veces por arriba del rango normal del laboratorio.

Alteraciones endócrinas al momento del diagnóstico: 66% de los pacientes, también pueden desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Las más frecuentes son el hipogonadismo, hiperprolactinemia y ginecomastia, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus e hiperparatiroidismo. Dada la alta prevalencia del hipotiroidismo y la diabetes mellitus en la población general, estas dos manifestaciones no se consideran criterios menores para el diagnóstico de POEMS.

Alteraciones cutáneas: 66% de los pacientes. Las más comunes son la hiperpigmentación, hipertrichosis, acrocianosis, plétora, los hemangiomas y las telangiectasias. También pueden verse lesiones esclerodérmicas, Raynaud y uñas blancas.

Organomegalia (hepatomegalia, esplenomegalia o adenomegalias) (50%). Las biopsias de las adenopatías en estos pacientes suelen mostrar cambios reactivos o enfermedad de Castleman.

Diagnóstico

Es necesario un alto índice de sospecha clínica para diagnosticar este síndrome.

Se recomiendan los siguientes estudios:

- Historia clínica
- Examen físico completo con fondo de ojo
- Examen neurológico con evaluación de la neuropatía
- Hemograma con plaquetas
- Proteinograma
- Inmunoelectroforesis en suero y orina
- Chequeo óseo radiográfico
- TAC ósea en caso de un examen radiográfico normal o indeterminado
- Biopsia de médula ósea
- Evaluación endocrinológica
- Examen funcional respiratorio y ecodoppler cardíaco si el paciente tiene síntomas respiratorios.

Biopsia de médula ósea

La biopsia de médula ósea muchas veces no es diagnóstica, mostrando una médula hiper celular de aspecto reactivo o normal. Menos del 15% de los pacientes tienen más de 10% de plasmocitos en la médula ósea.

En la mayoría de los pacientes se puede demostrar por inmunohistoquímica la presencia de un proceso proliferativo clonal de plasmocitos con cadenas livianas lambda.

Estudio citogenético y FISH

Los pacientes presentan las mismas alteraciones citogenéticas y citomoleculares que las observadas en otros desórdenes a células plasmáticas (Bryce et al, 2008; Kang et al, 2013)

Tabla 1. Frecuencia de anomalías citogenéticas en POEMS

Anomalía	Frecuencia (%)
- t(11;14)(q13;q32)	10-25
- del 13q	25-30
- ganancia 1q21	20
- hiperdiploidía	13
- t(4;14)(p16;q32)	15
- del 17p	0

Diagnósticos diferenciales

- Mieloma múltiple
- Plasmocitoma solitario
- MGUS
- Macroglobulinemia de Waldenström
- Amiloidosis primaria
- Crioglobulinemia
- CIDP

Tratamiento

Se sugiere el control clínico de estos casos hasta el desarrollo de los síntomas características, excepto pacientes muy sintomáticos.

Enfermedad ósea localizada (1-3 lesiones) sin evidencia de compromiso de MO: radioterapia (40-50 Gy en campo comprometido).

Progresión de la enfermedad: evaluar tratamiento sistémico incluyendo trasplante.

Enfermedad ósea diseminada, compromiso de médula ósea o neuropatía rápidamente progresiva: quimioterapia y eventual trasplante de médula ósea similar a los protocolos usados para mieloma múltiple.

Los esquemas utilizados en estos pacientes incluyen:

- Tratamientos con lenalidomida
- Tratamientos con talidomida
- Tratamientos con bortezomib
- Melfalán - dexametasona
- Melfalán - prednisona

Se recomienda el trasplante autólogo de médula ósea para los pacientes elegibles para trasplante con lesiones óseas diseminadas o neuropatía rápidamente progresiva. Prácticamente la totalidad de los pacientes presenta mejoría clínica con este tratamiento.

Evaluación de la respuesta

Los objetivos del tratamiento son:

- Estabilizar y revertir la disfunción orgánica
- Eliminar el clon de células plasmáticas malignas.

Evaluación de respuesta:

- Niveles de paraproteína sérica
- Niveles de VEGF (si están disponibles en el laboratorio)
- Estudios por imágenes
- Respuesta clínica

Si bien no hay criterios universales de respuesta para POEMS, desde el punto de vista hematológico se usan en general los mismos criterios de respuesta que para el mieloma múltiple.

Pronóstico

El síndrome de POEMS tiene una evolución crónica y la mayoría de los pacientes tienen sobrevividas más prolongadas que los pacientes con mieloma múltiple. La sobrevivida media es de aproximadamente 13 años, siendo significativamente menor en los pacientes con sobrecarga de volumen (2-7 años).

La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad de curso crónico con neuropatía progresiva invalidante y mueren de infecciones o complicaciones asociadas a la postración.

Bibliografía

- Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101:2496.
- D'Souza A, Hayman SR, Buadi F et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood*. 2011; 118:4663.
- Shibuya K, Misawa S, Horikoshi T et al. Detection of bone lesions by CT in POEMS syndrome. *Intern Med*. 2011; 50:1393.
- D'Souza A, Lacy M, Gertz M et al. Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood*. 2012; 120:56.
- Dao LN, Hanson CA, Dispenzieri A et al. Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid findings in 87 patients. *Blood*. 2011; 117:6438.
- Gandhi GY, Basu R, Dispenzieri A et al. Endocrinopathy in POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82:836.
- Miest RY, Comfere NI, Dispenzieri A et al. Cutaneous manifestations in patients with POEMS syndrome. *Int J Dermatol*. 2013; 52:1349.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2009; 23:3.
- Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome. *Blood*. 2012; 119:5650.
- Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K et al. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, en-

- doctrinopathy, 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

Las amiloidosis son enfermedades conformacionales de proteínas causadas por el plegamiento incorrecto y la agregación de proteínas autólogas que se depositan en los tejidos en forma de fibrillas amiloides.

El depósito de amiloide puede ser sistémico o localizado, como en las amiloidosis cerebrales, siendo la enfermedad de Alzheimer la más frecuente; y en la amiloidosis de cadena liviana localizada, que afecta principalmente a las vías respiratorias, la piel y el tracto urinario, que generalmente no requiere terapia sistémica.

La amiloidosis de la cadena liviana (AL), representa la forma más común de amiloidosis sistémica, es causada por un clon de células plasmáticas generalmente pequeño (aproximadamente en el 50% de los casos la infiltración de la médula ósea es menor al 10%), que produce una cadena liviana mal plegada que se deposita en los tejidos. La supervivencia (SV) está determinada principalmente por la severidad de afectación cardíaca.

El diagnóstico requiere tecnología adecuada, disponible en los centros de referencia, para la tipificación de amiloides. Se requiere de un alto índice de sospecha y rápido diagnóstico, ya que las demoras dan como resultado que aproximadamente el 30% de los pacientes tengan afectación irreversible de órganos y mueran a los pocos meses del diagnóstico a pesar de los nuevos tratamientos.

En series recientes, la SV general a 4 años varía de 40% a 60%. Sin embargo, no se observó mejoría en la mortalidad temprana debido al daño cardíaco avanzado; con aproximadamente el 30% de los pacientes que fallecieron en el plazo de 1 año desde el diagnóstico.

La disponibilidad de **biomarcadores precisos de daño de órgano blanco presintomático** puede ayudar identificar pacientes con MGUS y relación de cadenas livianas libres alterada, que son potenciales candidatos a desarrollar amiloidosis AL antes de que se conviertan en sintomáticos; y así reducir las demoras en el diagnóstico y mejorar la supervivencia.

Las formas más comunes de amiloidosis sistémica se enumeran en la (Tabla 1).

Tabla 1. Formas de amiloidosis

Tipos mas 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, su mecanismo no está aclarado, aunque puede ser el resultado de la falla cardíaca progresiva. Los mareos y el síncope ortostático son bastante frecuentes y pueden ser el resultado de la reducción del volumen intravascular debido a la hipoalbuminemia, el uso de diuréticos y la falla autonómica.

Los órganos afectados con mayor frecuencia son: corazón (75%), riñón (proteinuria posiblemente evolucionando en insuficiencia renal, 65%), tejidos blandos (15%), hígado (15%), sistema nervioso periférico y / o autónomo (10%), tracto gastrointestinal (5%).

Compromiso cardíaco: es el factor pronóstico más importante y ocurre en el 75% de los pacientes. Se presentan con fatiga, disnea de ejercicio, edemas periféricos, ingurgitación yugular y derrame pleural. También pueden presentarse con arritmias, que potencialmente pueden provocar muerte súbita o síncope, y raramente con infarto de miocardio debido al depósito de amiloide en las arteriolas coronarias.

El daño miocárdico provocado por las cadenas livianas amiloidogénicas genera elevación del NT-proBNP. En el ECG se evidencia bajo voltaje en las derivaciones de los miembros (<0.5 mV, en 46 al 70%), un patrón de pseudo-infarto con pobre progresión de ondas R en las derivaciones precordiales (47%), y fibrilación auricular.

El ecocardiograma puede demostrar **engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo y del septum interventricular**. Estos hallazgos reflejan que la amiloidosis cardíaca es predominantemente **una enfermedad diastólica, que se manifiesta como una miocardiopatía restrictiva con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada**.

El patrón oro para diagnosticar el compromiso cardíaco es la biopsia endomiocárdica, aunque técnicas por imagen no invasivas pueden reemplazarla. 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.

Compromiso renal: ocurre en el 58% de los pacientes y habitualmente se presenta como proteinuria no selectiva o síndrome nefrótico; con edemas periféricos, anasarca, orina espumosa o síntomas de uremia. Las pruebas de laboratorio pueden evidenciar niveles elevados de lípidos, hipoalbuminemia y proteinuria no selectiva. La ecografía o tomografía computada pueden revelar 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 imagen 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 debida a 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

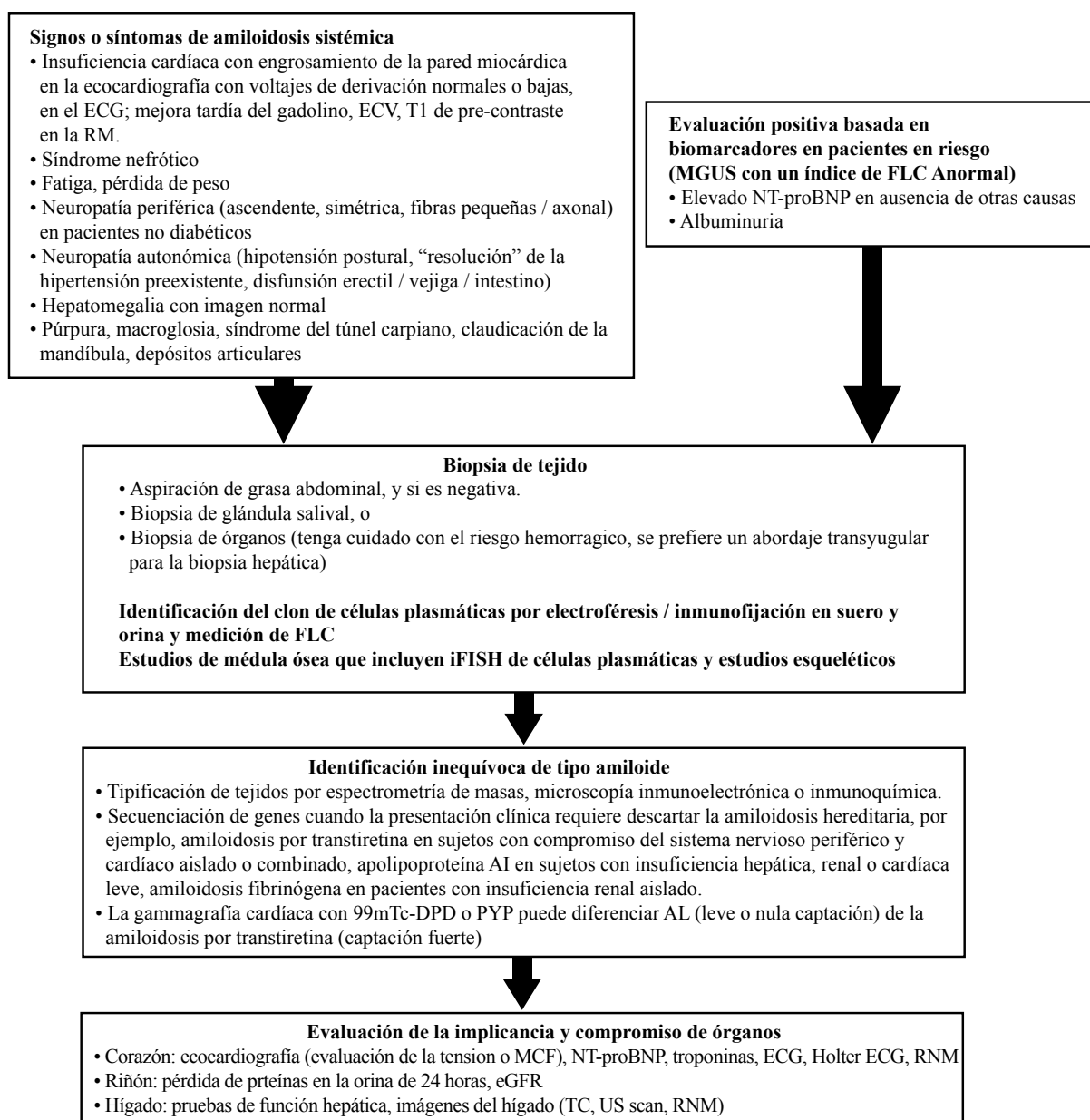
de la coagulación por enfermedad hepática avanzada y enfermedad de von Willebrand adquirida. Sin embargo, algunos pacientes con sangrado anormal no presentaron alteración en las pruebas de coagulación, en dichos casos debe sospecharse infiltración amiloide de los vasos sanguíneos.

En un 5-7% de los pacientes, la amiloidosis AL se asocia a un linfoma linfoplasmocítico subyacente secretor de IgM con mutación de MYD88. Estos pacientes tienen mayor edad, mayor prevalencia de neuropatía y compromiso de ganglios linfáticos, y en menor proporción compromiso cardíaco.

Diagnóstico

El diagnóstico de amiloidosis AL es habitualmente tardío, en el 40% de los pacientes se realiza más de un año después del comienzo de los síntomas. Como consecuencia una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 25%) se presentan con daño cardíaco avanzado e irreversible y fallecen dentro de los 12 meses de realizado el diagnóstico. Ver cuadro 1.

Cuadro 1



El diagnóstico de amiloidosis AL de acuerdo al *International Myeloma Working Group (IMWG)* requiere de la presencia de los siguientes cuatro criterios:

- 1- Presencia de un síndrome sistémico vinculado a amiloide.
- 2- Presencia de amiloide en algún tejido demostrado a través de la tinción de rojo Congo.
- 3- Evidencia que el amiloide es vinculable a cadenas livianas establecido por evaluación directa del mismo utilizando análisis proteómico basado en espectrometría de masa o microscopía inmunoelectrónica.
- 4- Evidencia de un desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas (proteína monoclonal sérica o urinaria, relación de cadenas livianas libres anormal, o células plasmáticas anormales en la médula ósea).

Anomalías cromosómicas

El FISH es pronóstico en amiloidosis AL sin tratamiento y debe guiar decisiones terapéuticas.

Las anomalías genéticas más frecuentes en amiloidosis AL son: t(11;14) (50%); monosomía 13/del13q (36%); y trisomías (26%).

La presencia de la t(11;14) se asocia a pobres resultados usando esquemas basados en bortezomib y drogas inmunomoduladoras (IMiDs), estos pacientes tienen menor tasa de muy buena respuesta parcial o mejores y menor supervivencia global cuando se tratan con bortezomib.

Las trisomías se asocian a menor supervivencia global, alcanzando significancia estadística sólo en pacientes tratados con melfalán.

Pacientes con la t(11;14) deben ser considerados candidatos a TAMO o dosis estándar de melfalán al diagnóstico, ya que puede abolirse su desventaja en supervivencia global.

Raramente se encuentran en amiloidosis 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 son menos frecuentes en amiloidosis que en mieloma múltiple, se encuentran en el 20% de los pacientes, no confieren mal pronóstico en pacientes tratados con bortezomib.

Tabla 2. Anomalías cromosómicas.

Anomalía	Frecuencia (%)
t(11;14)(q13;q32)	38-55
del13q	21-42
ganancia 1 q21	19-21
hiperdiploidía	4-11
t(4;14)(p16;q32)	3-4
t(14;16)(Q32;Q23)	2-3
del 17p	0-1

Estratificación pronóstica y evaluación de riesgos

La supervivencia depende de dos factores principales: la extensión del daño cardíaco y la carga/biología de las células plasmáticas. (**Tabla 3**)

En adición al porcentaje de células plasmáticas y anomalías descritas en el FISH, una diferencia de concentración entre la cadena liviana libre involucrada y no involucrada (dFLC) >180 mg/L revela un mal pronóstico. La combinación de NT-proBNP y los niveles de troponinas cardíacas permiten separar a los pacientes en tres grupos de riesgo. Dentro del estadio III, concentraciones muy elevadas de NT-proBNP (>8500 ng/L) o hipotensión identifican a los pacientes con daño cardíaco muy avanzado y supervivencia restringida a pocas semanas del diagnóstico (estadio IIIb).

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=Vcadena ligera libre; NT-proBNP=péptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA= Asociación de Corazón de Nueva York; PS=estado de rendimiento.

Tabla 4

Sistemas de Estadificación	Marcadores y Umbrales	Estadios
Mayo Clinic estándar	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 332 ng/L • cTnT > 0.035 ng/mL (o cTn-I > 0.01 ng/mL) 	I. No hay marcadores por encima del corte II. Un marcador por encima del corte III. Ambos marcadores por encima del corte
Estadificación Europea de Compromiso Cardíaco Avanzado	Mayo Clinic Standard Stage III plus <ul style="list-style-type: none"> • BP sistólica < 100 mmHg • NT-proBNP > 8500 ng/L 	a. No hay factores de alto riesgo b. Un factor de alto riesgo c. Dos factores de alto riesgo
Mayo Clinic Revisado / Actualizado	<ul style="list-style-type: none"> • NT-proBNP > 1800 ng/L • cTnT > 0.25 ng/mL • dFLC > 180 mg/L* 	I. No hay marcadores por encima del corte II. Un marcador por encima del corte III. Dos marcadores por encima del corte IV. Tres marcadores por encima del corte
Renal	eGFR < 50 ml/min por 1,73 m ² Proteinuria > 5 g/24h	I. Tanto eGFR arriba como proteinuria debajo de los puntos de corte II. eGFR por debajo o proteinuria por encima de los puntos de corte III. Tanto eGFR por debajo como proteinuria por encima de los puntos de corte

cTn, troponina cardíaca; dFLC, diferencia entre cadena ligera libre circulante implicada (amiloidogénica) y no involucrada; eGFR, tasa de filtración glomerular estimada; NT-proBNP, N terminal péptido pro-natriurético tipo B.

Impacto pronóstico de las cadenas ligeras libres de inmunoglobulina en suero y de la carga de células plasmáticas y su biología

Las cadenas ligeras libres (FLC) de inmunoglobulina sérica son pronósticas y se incorporaron al sistema de estadificación de la amiloidosis AL de mayo 2012 (Tabla 5).

El tratamiento de la amiloidosis AL se dirige a una reducción de las cadenas ligeras libres involucradas a menos de 4 mg/dL como objetivo deseado de la terapia, y el fracaso para alcanzar este nivel puede provocar un cambio de terapia en algunos pacientes. Esto también se agrega a la valoración de la respuesta del Órgano Comprometido (Tabla 6)

Recientemente, se demostró que los pacientes con más de 10% de plasmocitosis en médula ósea, independientemente del CRAB (C - calcio elevado, R - disfunción renal, A - anemia o B - lesiones óseas) obtienen resultados inferiores en comparación con pacientes con 10% o menos de células plasmáticas en médula ósea y ahora se considera que tienen amiloidosis AL con MM. Se ha demostrado que el punto de corte del 10% afecta notablemente el pronóstico independiente de la cadena liviana libre de inmunoglobulina sérica y los biomarcadores cardíacos. A pesar de la irregularidad de la infiltración, el uso de la estimación de la plasmoci-

tosis 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 más reciente es apuntar al menos a un 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 si se puede lograr sin efectos tóxicos relacionados con el exceso de terapia. 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 - COMMO<10%	26-94 meses	10-15%
Riesgo Intermedio	- Mayo II y - Mayo actualizado II-III (NT proBNP<8500pg/L) - CPMMO<10%	14-40 meses	25-30%
Riesgo Alto	- Mayo III y - Mayo actualizado III-IV (NT proBNP<8500pg/L) - CPMMO>10% sin criterios de MM	9-20 meses	25-30%
Muy Alto Riesgo	- Mayo III y - Mayo actualizado IV (NT proBNP<8500pg/L) - CPMMO>10% y criterios de MM	3-6 meses	10-15%

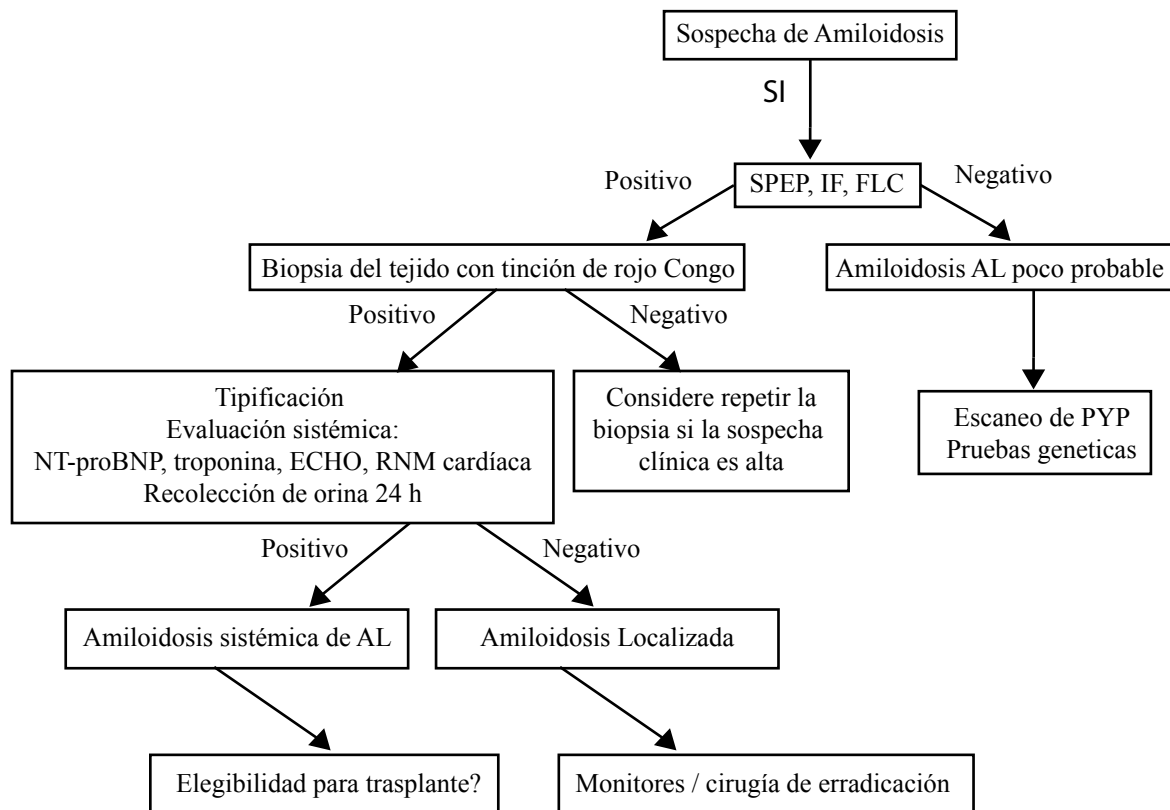
Tabla 6

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

Criterios de respuesta	Definición
Respuesta hematológica • Respuesta completa • My buena respuesta parcial • Respuesta parcial • Ninguna respuesta	• Inmunofijación negativa en suero y orina y cociente FLC normal • dFLC<40 mg/L • Disminución de FLC>50% en comparación con el basal • Todos los demás pacientes
Respuesta Cardíaca	• Disminución de NT-proBNP en>30% y 300 ng/L (si la línea de base NT-proBNP >650 ng/L), o una disminución de al menos 2 puntos de la clase de la NYHA (si el basal de NYHA es III o IV)
Respuesta Renal	• Al menos 30% de disminución en la proteinuria o caída por debajo de 0,5 g/ 24 horas, en ausencia de progresión renal definida como >25% de disminución en la eGFR
Respuesta Hepática	50% de disminución en el valor anormal de la fosfatasa alcalina o dsiminución del tamaño del hígado radiográfico en 2 cm

La sospecha clínica y la metodología del diagnóstico y la evaluación inicial de la amiloidosis AL, se resumen en el siguiente gráfico. (Cuadro 2)

Cuadro 2



Tratamiento (Tabla 7)

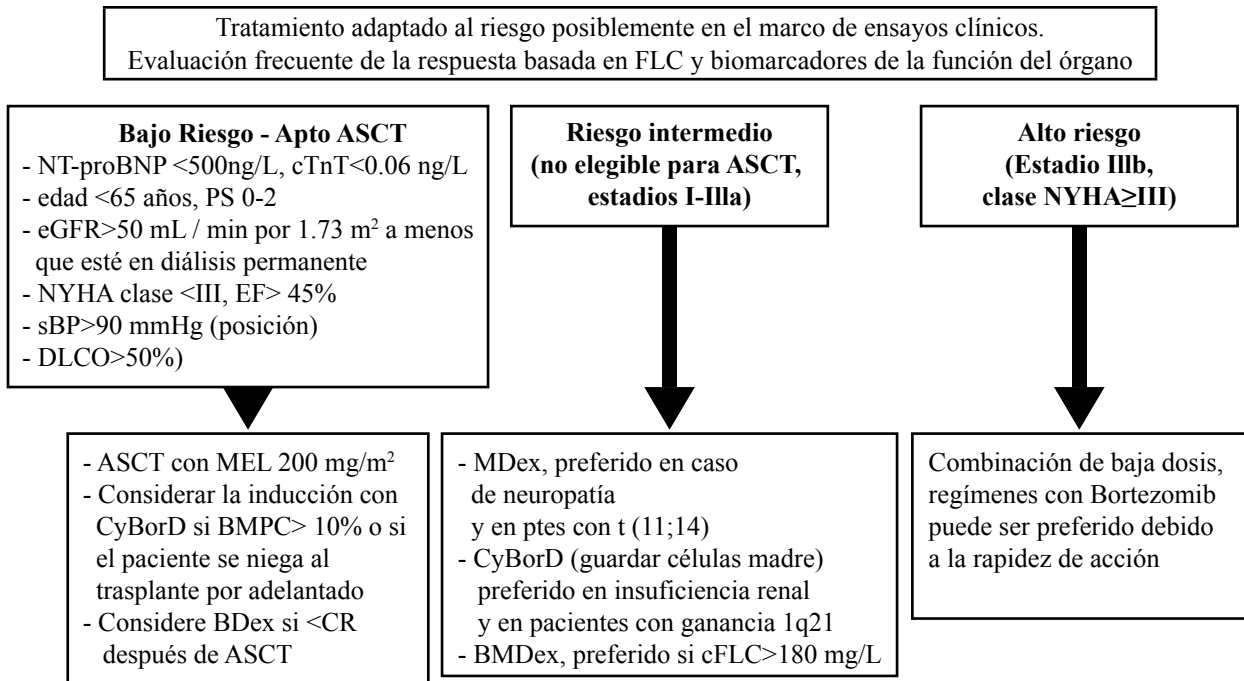
El objetivo del tratamiento (si hay compromiso cardíaco) debe ser una reducción del 30% en NT-proBNP o mejor. Nivel de evidencia. III - Grado de recomendación B

El objetivo del tratamiento debe ser una respuesta hematológica de muy buena respuesta parcial (VGPR) o mejor. Nivel de evidencia. III - Grado de recomendación B.

Los esquemas recomendados son los que incluyen el bortezomib. Se debe considerar en la primera línea tanto de pacientes candidatos a trasplante autólogo, como aquellos que no lo son.

Otra herramienta útil, aunque con regular tolerancia para disminuir la mortalidad cardiovascular, es la doxiciclina a una dosis de 100 mg cada 12 hs durante seis meses.

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

Tabla 7.**Tratamiento de pacientes recaídos/refractarios**

Se recomienda considerar un nuevo tratamiento con elevación de cadenas livianas libres, antes de la aparición de daño de órgano blanco incluso de elevación del NT-proBNP.

Teniendo en cuenta que siempre debe considerarse la participación en ensayos clínicos, a continuación, se detallan algunos esquemas con resultados muy alentadores.

Ixazomib: en un estudio fase I/II en 27 pacientes tuvieron respuesta hematológica global del 52% y VGPR del 43% con respuesta cardíaca y renal del 45%.

Pomalidomida: 36 meses de supervivencia en respondedores vs 19 meses en no respondedores.

Daratumumab: respuestas globales del 60 a 75%, actualmente en estudio en 1ª línea asociado a CyBorD (Tabla 8).

Tabla 8 .

Tratamiento de pacientes recidivantes / refractarios
<ul style="list-style-type: none"> • Repita la terapia de primera línea en pacientes recidivantes si es posible • Bortezomib-naïve: bortezomib, ixazomib • Alquilantes-naïve: melfalán/Dex, ASCT si es elegible • Bortezomib refractario: lenalidomida, pomalidomida, bendamustina, daratumumab

Bibliografía

- Dispenzieri Angela, Buadi Francis, Kumar Shaji et al. Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement. *Mayo Clinic Proc.* 2015 August; 90(8):1054-1081.
- Joseph NS, Kaufman JL. Novel Approaches for the Management of AL Amyloidosis. *Curr Hematol Malign Rep.* 2018 Jun;13(3):212-219.
- Merlini Giampaolo. AL amyloidosis: from molecular mechanism to targeted therapies. Ham-Wasserman Lecture. American Society of Hematology. Educational Program. 2017.
- Milani Paolo et al. Pomalidomide and Dexamethasone Grant Rapid Hematologic Responses in Patients with Relapsed and Refractory AL Amyloidosis: A European Retrospective Series of 150 Patients. *Blood.* 2018 132:3264.
- Palladini Giovanni, Merlini Giampaolo. What is new in diagnosis and treatment of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016 July.
- Palladini G et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica.* 2014 Feb;99(2):209-21.
- Vaxman Iuliana, Gertz Morie. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Hematologica.* 2019 January; 141:93-106.

Macroglobulinemia de Waldenström

Introducción

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado caracterizado por la infiltración de médula ósea de células linfoplasmocíticas que secretan una proteína monoclonal IgM. Corresponde a la variante de linfoma linfoplasmocítico (LPL) de la clasificación de la OMS. La mayoría de los LPL son MW, siendo menos del 5% LPL secretores de IgG, IgA o no secretores.

La MW es una enfermedad infrecuente, 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de presentación de 63-68 años y un predominio masculino. La etiología de la MW es desconocida, pero se describe una elevada predisposición familiar: el 20% de los pacientes con MW presentan un familiar de primer grado con esta enfermedad o algún otro linfoproliferativo B. En ausencia de síntomas específicos no se recomienda el estudio sistemático en familiares. (**Grado 1B**)

Clínica

La morbilidad asociada a MW es causada por la concurrencia de dos componentes fundamentales: la infiltración de los tejidos por las células neoplásicas (**Tabla 1**) y, más frecuentemente, la mediada por las propiedades físico químicas de la IgM (**Tabla 2**).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas por infiltración.

Síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, pérdida de peso)	50%
Esplenomegalia, hepatomegalia, polidenopatías	20%
Síntomas B	25%
Síndrome de hiperviscosidad	20-30%
Infiltración pulmonar, con derrame pleural, sistema GI y SNC	Poco frecuentes

Tabla 2. Manifestaciones clínicas vinculadas a propiedades físicoquímicas de la proteína monoclonal IgM

Propiedades de la IgM monoclonal	Condición diagnóstica	Manifestación clínica
Estructura pentamérica	Hiperviscosidad	Cefalea, visión borrosa, hemorragias retinianas, calambres, mareos, hemorragia oronasal e intracraneal, secreción inadecuada de eritropoyetina, insuficiencia cardíaca.
Precipitación del frío	Crioglobulinemia (Tipo I)	Fenómeno de Raynaud, acrosianosis, úlceras, púrpura, urticaria por frío
Actividad de autoanticuerpo anti MAG y GM1	Neuropatía periférica sensitivo motora	Inestabilidad, temblor y disfunción sensorial vibratoria prominente pero con poca participación motora, parestesias, disestesias, dolores lacerantes, ataxia y atrofia muscular en estadios avanzados
Actividad de anticuerpo anti IgG	Crioglobulinemia (Tipo II)	Púrpura, ulceraciones, artralgias, glomerulonefritis, neuropatía sensitivo-motora
Actividad de anticuerpo anti GR (anti I/i)	Aglutininas frías	Anemias hemolíticas, fenómeno de Raynaud, acrocianosis, livedo reticularis
Depósito de agregados amorfos de IgM	Disfunción orgánica	Piel: pápulas, enfermedad bullosa, rash (síndrome de 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 esplenomegalia, macroglosia, cardiomegalia, fallo renal y hepático, neuropatía sensitiva y disautonómica

Genética

La MW no presenta anomalías cromosómicas específicas. La alteración citogenética más frecuente es la deleción del brazo largo del cromosoma 6 (del6q) observada en el 40% de los pacientes. La misma determina la deleción monoalélica del gen TNFAIP3 (*tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3*) (6q23.3), regulador negativo de NFκB, determinando su activación constitutiva. Otras alteraciones incluyen: del(13)(q14) (10% de los casos), trisomía 4 (12%) y 18 (17%).

Estudios de secuenciación masiva de última generación permitieron detectar una mutación activante en el gen MYD88 (*myeloid differentiation primary response 88*) (3p22.2), que determina el cambio del aminoácido leucina por prolina en la posición 265 de la proteína (L265P). La misma se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con MW y en el 10-50% de los MGUS IgM, dependiendo de la metodología empleada para su detección. Los MGUS IgM portadores de la mutación tienen mayor probabilidad de progresar a MW. MYD88L265P induce la activación de las kinasas IRAK (*interleukin-1 receptor-associated kinase*) y BTK (*Bruton's tyrosine kinase*) llevando a la activación de NK-κB y al desarrollo neoplásico. Además de MYD88, el 27-29% de los casos con MW presentan mutaciones en el gen CXCR4 (*G-protein coupled receptor*), un receptor de quemokina que promueve la supervivencia, migración y adhesión al estroma de la MO a través de la interacción con su ligando CXCL12. Estas mutaciones ocurren en el carboxilo terminal citoplasmático (*c-tail*) determinando la pérdida de las serinas regulatorias y su activación prolongada. Prácticamente todos los pacientes que tienen mutación de CXCR4 también portan la mutación de MYD88, en tanto que los no mutados tampoco tienen mutación de MYD88. Estudios recientes muestran que ambas mutaciones son determinantes importantes de la presentación clínica e impactan en la supervivencia de los pacientes, observándose el peor pronóstico en los casos con MYD88L265P y CXCR4 *wild type*.

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 crioprecipitinas séricas.
- Títulos de anticuerpos anti glicoproteína asociada a la mielina (anti MAG), anti gangliósido M1 (anti-GM1) y anti-sulfatide.
- Electromiograma con velocidad de conducción sensitiva y motora.
- Crioglobulinas (realizar todos los dosajes a 37°C).
- Ecografías y/o tomografía computada.

Criterios diagnósticos según WMIWG

- Gammapatía IgM de cualquier concentración.
- Infiltración de médula ósea por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular.
- CD19 positivo, CD20 positivo, sIgM positivo; CD5, CD10 y CD23 pueden estar presentes en 10-20% de los casos y no invalidan el diagnóstico.

Tabla 4. Diagnóstico diferencial

Entidad	Características clínicas	Inmunofenotipo	Citogenético
Macroglobulemia de Waldenström	Adenopatías y esplenomegalia <15%	CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD79a y CD79b, FMC7, IgMs (+) CD5 y CD23 se expresa en una minoría de los casos CD103 (-) Ciclina D1 (-)	50% del 6q Infrecuente traslocaciones que involucren gen IGH en 14q32 o del 17p. 90% mutación puntual L265P en gen MDY88
Linfoma marginal esplénico	Frecuente esplenomegalia	CD11c (++) CD25 (++) 40% CD103 (+)	Del 7q31-32
Linfoma del manto	Compromiso ganglionar y gastrointestinal frecuente	Ciclina D1 (+)	t(11;14)(q13;q32)
Mieloma múltiple IgM	Lesiones líticas Insuficiencia renal	Ausencia de infiltración 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% trisomía 12 Del 11q22-23 Del 17p13

Tratamiento

La MW es una enfermedad incurable y no hay un beneficio demostrado para iniciar tratamiento específico en los pacientes asintomáticos. Estos pacientes, que corresponden al 25% de los pacientes al diagnóstico, pueden controlarse en intervalos de 3-6 meses.

El riesgo de progresión de enfermedad es de 59% a 5 años de seguimiento. Se recomienda realizar la estratificación según el índice internacional de riesgo para MW (**Tabla 5**), sin embargo, no debe ser utilizado para definir el inicio de tratamiento (**Grado 1C**).

Tabla 5. Índice internacional pronóstico para macroglobulinemia de Waldenström

Grupo de Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Puntaje SG a 5 años (%)	0-1 (excepto edad) 87	Edad ≥65 años ó 2 68	≥3 36
Factor de Riesgo	Puntaje		
Edad ≥65 años	1		
Hemoglobina ≤11.5 g/dl	1		
Plaquetas ≤100.000x10 ⁹ /l	1		
B-2 microglobulina >3 mg/dl	1		
IgM >3000 mg/dl	1		

*Adaptado de Morel et al. *International prognostic scoring System for Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2009; 113:4163-70*

Existe un consenso generalizado de iniciar tratamiento solamente en los pacientes con síntomas relacionados con su enfermedad (**Tabla 6**). Los niveles elevados de IgM per se no son una indicación de inicio

de tratamiento. La respuesta al tratamiento debe ser definida de acuerdo a criterios uniformes (Grado 1A) (Tabla 7).

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström
Indicaciones clínicas y de laboratorio para inicio de tratamiento

- Relacionado al LLP
- Hb < 10 g/dL
- Plt < 100.000x10⁹/l
- Progresión de adenopatías
- Organomegalias sintomáticas
- Síntomas B
- Relacionados a la BM
- Hiperviscosidad
- Neuropatía
- Crioglobulinemia sintomática
- Anemia hemolítica
- Amiloidosis
- Disfunción orgánica

Tabla 7. Criterios de respuesta*

Categoría de respuesta	
Respuesta completa (RC)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausencia de IgM monoclonal por inmunofijación. 2. Nivel sérico normal de IgM. 3. Resolución completa de visceromegalias y adenomegalias. 4. Médula ósea sin infiltración tumoral.
Muy buena respuesta parcial (MBRP)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $\geq 90\%$ de IgM respecto del nivel basal. 3. Resolución completa de visceromegalias y adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Respuesta parcial (PR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $\geq 50\%$ pero $< 90\%$ de IgM respecto del nivel basal. 3. Reducción de visceromegalias y adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Respuesta mínima (RM)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $\geq 25\%$ pero $< 50\%$ de IgM respecto del nivel basal. 3. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Enfermedad estable (EE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. IgM monoclonal detectable. 2. Reducción $< 25\%$ o $< 25\%$ de incremento de IgM respecto del nivel basal. 3. No progresión de visceromegalias ni adenomegalias. 4. No signos o síntomas nuevos relacionados a la enfermedad.
Progresión de enfermedad (PE)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Incremento $\geq 25\%$ de IgM respecto del nivel basal y/o signos/síntomas de progresión clínica de enfermedad.

*Consenso adaptado del *Workshop Internacional de MW 2013*.

Tratamiento de primera línea

Las recomendaciones de tratamiento suelen derivar de estudios fase 2 no aleatorizados, de escaso número de pacientes. No existe un tratamiento estándar para la MW. La elección del esquema terapéutico dependerá de la edad del paciente, estado funcional, comorbilidades y, en algunos casos, de la preferencia del paciente (Tabla 8).

Tabla 8. Recomendaciones para el inicio de tratamiento en base a las características clínicas del paciente.

MW con citopenias y/o visceromegalias	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamu - Rituximab / bortezomib
MW con neuropatía	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamu - Rituximab monodroga - Rituximab / fludarabina
MW con hiperviscosidad sintomática o crioglobulinemia	- Rituximab / bendamu - Rituximab / bortezomib / dexametazona - Rituximab / fludarabina / ciclofosfamida
MW en pacientes sin comorbilidades	- Rituximab / dexametasona / ciclofosfamida - Rituximab / bendamu - Rituximab CHOP - Ibrutinib
MW en pacientes con comorbilidades o estado funcional pobre	- Fludarabina oral - Clorambucilo - Rituximab monodroga - Ibrutinib

Las opciones terapéuticas incluyen: agentes alquilantes, análogos de purinas, bortezomib, el anticuerpo monoclonal rituximab y al inhibidor de la tirosin-kinasa de Bruton ibrutinib (**Tabla 9**). Sin embargo, las combinaciones basadas en rituximab serían las más efectivas (**Grado 1A**). El tratamiento con rituximab puede asociarse con un incremento “paradojal” de IgM en aproximadamente el 26% de los pacientes. Este fenómeno disminuye cuando se utiliza terapias combinadas.

Tabla 9. Esquemas de tratamiento

Esquema	Drogas
RCD	Rituximab 375 mg/m ² , dexametasona 40 mg IV en día 1, ciclofosfamida 100 mg/m ² cada 12 hs oral días 1 a 5, cada 21-28 días por 6 ciclos.
BR	Rituximab 375 mg/m ² día 1, bendamustina 90 mg/m ² días 1 y 2, cada 28 días por 6 ciclos.
R-cladribine	Rituximab 375 mg/m ² día 1, cladribine 0,1 mg/kg/día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
R-fludarabina	Rituximab 375 mg/m ² semanal por 8 semanas, fludarabina 25 mg/m ² /día, días 1 a 5, cada 28 días por 6 ciclos.
FCR	Rituximab 375 mg/m ² día 1, fludarabina 25 mg/m ² días 2 a 4, ciclofosfamida 250 mg/m ² días 2 a 4, cada 28 días por 6 ciclos.
BDR	Ciclo N° 1: bortezomib 1,3mg/m ² bisemanal por 2 semanas, seguido de 5 ciclos de rituximab 375 mg/m ² día 1 + dexametasona 40 mg día 1 a 4, bortezomib 1.6mg/m ² por semana cada 28 días.
Ibrutinib	Ibrutinib 420 mg VO/día hasta progresión o toxicidad inaceptable (Treon SP y col. N Engl J Med. 2015; 372:1430-1440)
Clorambucilo (monodroga)	Clorambucilo 8 mg/m ² /día VO (6 mg/m ² /día si > 75 años) por 10 días, cada 28 días por máximo de 12 ciclos.
Fludarabina (monodroga)	40 mg/m ² /día VO (30 mg/m ² /día si > 75 años) por 5 días, cada 28 días por 6 ciclos.
CzRD	Inducción: carfilzomib 20 mg/m ² (ciclo 1) y 36 mg/m ² (ciclos 2-6), con dexametasona 20 mg EV días 1, 2, 8 y 9 y rituximab 375 mg/m ² , días 2 y 9 (luego de carfilzomib y dexametasona) cada 21 días. Mantenimiento (inicia a las 8 semanas posteriores a inducción): carfilzomib 36 mg/m ² y dexametasona 20 mg EV días 1 y 2 y rituximab 375 mg/m ² en día 2, cada 8 semanas por 8 ciclos.

**indicación no aprobada aún por agencias regulatorias (BRD y CzRD)*

En nuestro medio los esquemas más utilizados son RCD y BR. Un estudio reciente comparativo, demostró similares tasas de respuesta entre ambos esquemas, con una tendencia a mejor SLP para el grupo BR. Las toxicidades grado 3 o más fueron similares para ambos esquemas.

En los pacientes añosos o con comorbilidades se aconseja:

- Fludarabina oral.
- Clorambucilo con o sin rituximab.
- Rituximab monodroga.
- Ibrutinib oral.

Tratamiento mantenimiento

No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso de mantenimiento en estos pacientes. Estudios de rama única han demostrado que el mantenimiento con rituximab podría prolongar la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global.

Tratamiento de la recaída

Los criterios para la reintroducción del tratamiento en la recaída son en general similares a los utilizados en la presentación. No se recomienda el re-tratamiento en función a los cambios en la concentración de la paraproteína exclusivamente (Grado 1A).

- No tratar a los pacientes asintomáticos.
- Plasmaféresis si presenta síndrome de hiperviscosidad.
- Recaída > 12 meses, podría utilizarse el esquema inicial.
- Recaída < 12 meses, considerar esquema alternativo con rituximab.
- Recaída < 12 meses con comportamiento agresivo, considerar:
- autotrasplante de CPH, alotrasplante de CPH (recaídos post auto TCPH) o un ensayo clínico.

Se recomienda el uso de:

- Bortezomib
- Bortezomib / rituximab (BR)
- Talidomida / rituximab
- Lenalidomida / rituximab
- Ibrutinib
- Ofatumumab
- Obinutuzumab
- Everolimus
- Carfilzomib

El ibrutinib ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Waldenström en base a los resultados de un estudio fase 2 en pacientes recaídos. La tasa de respuesta global fue del 90.5%, obteniéndose mayores respuestas en aquellos pacientes con mutación en MYD88L265P.

Los agentes alquilantes y los análogos de la purina agotan el número de células madre y por lo tanto se deben evitar en pacientes que son candidatos potenciales a TCPH autólogo.

El trasplante alogénico puede ser considerado en un paciente joven con recaída y curso clínico agresivo (**Grado 2B**), pero preferiblemente dentro de los ensayos clínicos.

Trasplante hematopoyético en MW

No se recomienda el uso de TCPH autólogo o alogénico en primera línea. El TCPH autólogo podría considerarse como consolidación en pacientes con recaídas tempranas (menor a 12 meses) o refractarios, físicamente aptos. El TCPH alogénico es considerado todavía una terapia experimental, pero podría valorarse en pacientes seleccionados.

Tratamiento para la transformación histológica

Pacientes WM con LDCGB demostrado por biopsia deben recibir los regímenes intensivos de quimio-

pia utilizados en pacientes con LDCGB primario (Grado 1B). Los pacientes más jóvenes que logran una respuesta satisfactoria pueden ser candidatos para trasplante, ya sea autólogo o alogénico, y se debe discutir con un centro de trasplantes.

Síndrome de hiperviscosidad (SHV)

En los pacientes con SHV se recomienda la realización de plasmaféresis independientemente de la VS (**Grado 1A**), ya que rápidamente disminuye las concentraciones de IgM y revierte las manifestaciones clínicas.

Neuropatía periférica

El tratamiento conservador es a menudo adecuado cuando la neuropatía es sólo lentamente progresiva, pero el tratamiento anti-MW puede estar indicado para los pacientes con inhabilitación o síntomas rápidamente progresivos. En estos últimos puede ser de utilidad realizar un curso de plasmaféresis o inmunoglobulinas endovenosas. En pacientes con neuropatía IgM se recomienda la utilización rituximab-fludarabina (RF), bendamustina / rituximab (BR) y RDC.

Enfermedad por hemaglutininas frías

No todos los pacientes requieren tratamiento, pero los que tienen síntomas y anemia dependiente de transfusión y/o presentan síntomas inhabilitantes causados por el frío deben ser considerados para intervención terapéutica.

Se puede utilizar:

- Rituximab como agente único (375 mg/m² semanal por 4 semanas) RG 50%.
- Fludarabina / rituximab RG 75%.

Crioglobulinemia

Rituximab (375 mg/m² x 4 semanas) y corticosteroides.

También puede ser adecuado el empleo de regímenes de inmuno-quimioterapia estándar como se detalla anteriormente.

Gráfico 1. Algoritmos de tratamiento en primera línea

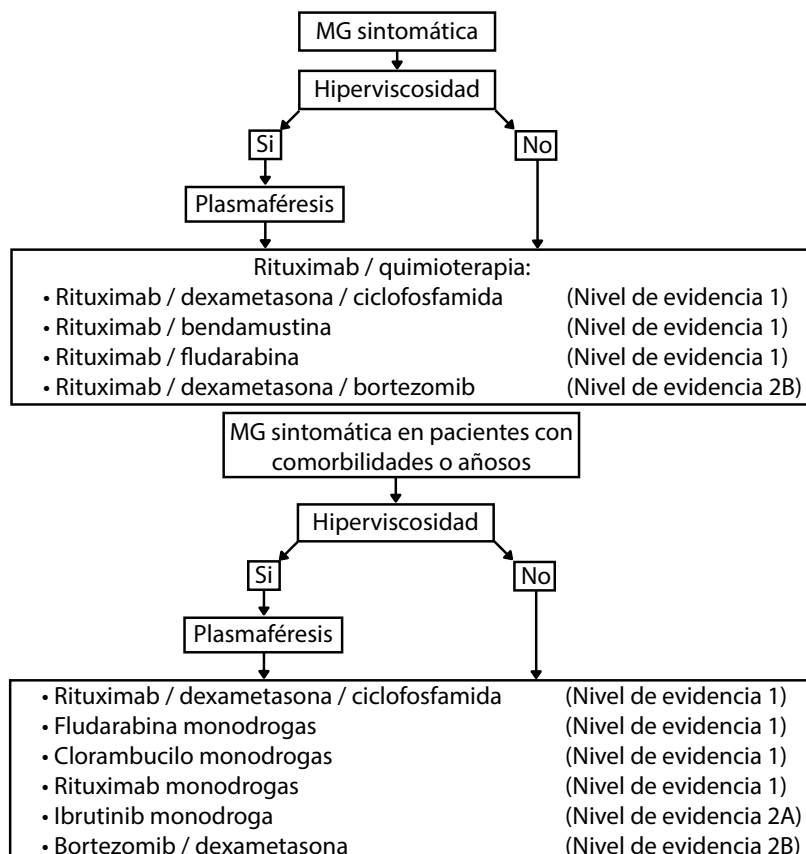
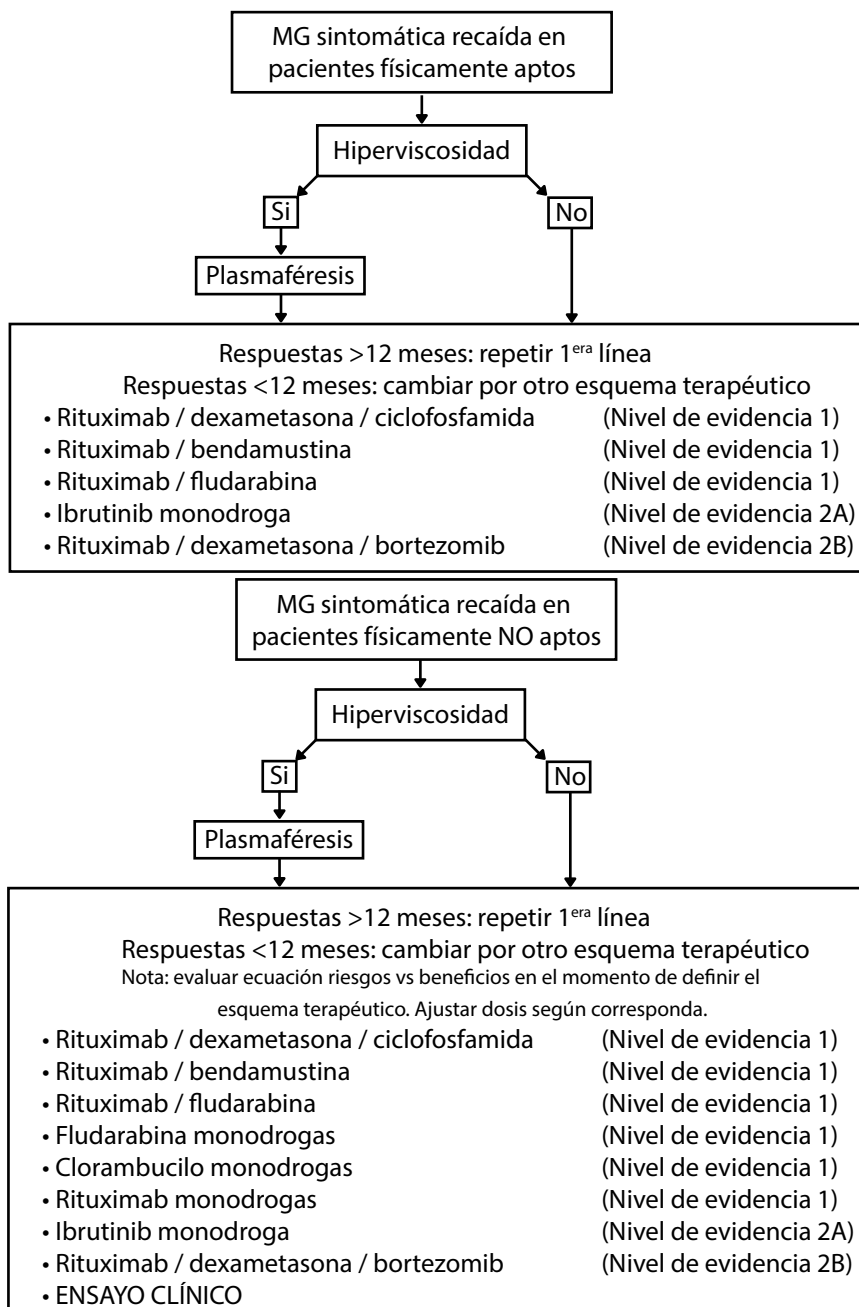


Gráfico 2. Algoritmos de tratamiento de la recaída. Pacientes asintomáticos se recomienda observación.



Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissue (IARC WHO Classifications of Tumors). World Health Organization. Lyon, 2008; 4th edition.
- Simon L, Baron M, Leblond B. How we manage patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Br J Haematol.* 2018. 181:737-751.
- Gertz M. Waldenstrom macroglobulinemia: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019. 94:266-276.
- Paludo J, Abeykoon J, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab vs dexametasone, rituximab, and cyclophosphamide in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Ann of Hematol.* 2018; 97:1417-1425.
- Garcia-Sanz R, Jimenez C, Gonzalez de la Calle V et al. A safety profile of medications used to treat Waldenstrom's macroglobulinemia. *Expert Opin Drug Saf.* 2018.17:609-621.
- Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Consensus on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Blood.* 2016,128:1321-1328.
- Treon SP, Tripsas C, Meid K y col. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom Macroglobulinemia. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1430-1440.
- Treon SP, Cao Y, Xu L et al. Somatic mutations in MYD88 and CXCR4 are determinants of clinical presentation and overall survival in Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood.* 2014; 123: 2791-6.
- 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.
- 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.



Hemofilia

Coordinadoras:

Garbiero, Susana
sugarjp@gmail.com

Neme, Daniela
dneme@hemofilia.org.ar

Autores:

Borchichi, Sandra
Campregher, Gabriel
Cocca, Andrea
Costa, Alejandra
Do Nascimneto, Patricia
Elhelou, Ludmila
Golobuzky, Verónica
López, María José
Martínez, Mónica
Pierdominich, Marta
Portalez, Ana
Quinteros, Rosana
Radic, Pamela
Romero Maciel, Ángeles
Rosetti, Liliana
Sliba, Gabriela

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Daniela Neme declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Shire y CSL Behring por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra María Alejandra Costa declara haber recibido honorarios por parte de Bayer y Novonordisk en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Patricia Do Nascimneto declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk, Roche, Sanofi y Shire en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Baxter y Novonordisk en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Mónica Martínez declara haber recibido honorarios por parte de Grifols y Novonordisk en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Definición, manifestaciones clínicas, clasificación y diagnóstico	179
Cuidados generales	180
Agentes hemostáticos.....	181
Tratamiento de las hemorragias	181
Manejo odontológico	183
Manejo de cirugías.....	183
Profilaxis en pacientes con hemofilia.....	184
Inhibidores en hemofilia	185
Manejo del paciente con inhibidores	185
Tratamiento de eventos hemorrágicos	186
Profilaxis con agentes bypaseantes	187
Profilaxis con emicizumab.....	187

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 severa limitación 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% de factor	Entre el 1% al 5%	>5% y 40%
Las hemorragias articulares son muy frecuentes, pueden ser espontáneas. Hay compromiso de varias articulaciones	Las hemorragias son menos frecuentes	Las hemorragias se asocian a traumatismos severos, cirugías etc.

Diagnóstico (1)

La hemofilia se sospecha por la prolongación del APTT (que corrige con el agregado de plasma normal) y es necesaria la determinación del nivel de FVIII/FIX para su diagnóstico. (Tener en cuenta que en la enfermedad de von Willebrand, de mayor incidencia, el dosaje de FVIII puede estar disminuido). En las siguientes situaciones clínicas se debe considerar el diagnóstico de hemofilia:

- Neonatos: con presencia de hematomas musculares en los sitios de administración de vitamina K o vacunas, hemorragia intracraneal, cefalohematoma, hematomas en sitios de venopunción, etc.
- Niños: el inicio de la deambulación (menos frecuentemente el gateo) puede originar hematomas glúteos, subcutáneos en piernas, hemartrosis en tobillos o rodillas en pacientes con hemofilia severa. El corte del frenillo del labio superior (en general traumático) suele ser otra localización habitual de hemorragia persistente en estos pacientes.

Diagnóstico precoz en pacientes con antecedentes familiares (1)

Se aconseja obtener sangre del cordón umbilical (colocar en un tubo con citrato, centrifugar y separar el plasma) y determinar el nivel de FVIII/FIX en caso de neonatos masculinos de madres portadoras o con posibilidad de serlo. El diagnóstico de hemofilia B leve puede ser dificultoso por los niveles normalmente disminuidos de FIX en los neonatos (que se normalizan alrededor del sexto mes).

Diagnóstico molecular (1)

Constituye el método para identificar la mutación responsable de la hemofilia y es el método recomendado para detección de portadoras.

Diagnóstico prenatal (2A)

Es posible realizar un diagnóstico prenatal por medio del estudio genético de una biopsia de vellosidades coriónicas entre las semanas 9 y 11 de gestación, o de amniocentesis (alrededor de la semana 20 de gestación). También, en algunos casos, es posible realizar el estudio genético (preimplantatorio) en embriones.

Se recomienda conocer la mutación de la familia con anterioridad para poder realizar los estudios.

Cuidados generales en pacientes con hemofilia (1)

- El mejor tratamiento para las personas con hemofilia es el que puede ofrecer un **centro de atención integral**. Las prioridades a tener en cuenta para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes incluyen: la prevención de hemorragias y daño articular, la aplicación inmediata de un tratamiento para las hemorragias y el manejo de las complicaciones.
- Las hemorragias deben ser tratadas lo más **precozmente** posible. El tratamiento consiste en la administración por vía endovenosa del concentrado que contiene el factor plasmático deficiente (FVIII o FIX). La demora en la administración del concentrado determina mayor dificultad en la resolución del cuadro y mayores secuelas. Comprimir en forma sostenida durante 5 minutos luego de toda venopunción.
- El **tratamiento domiciliario** es la forma ideal de manejo de los episodios leves (y algunos moderados), para lo cual es importante aprender a reconocer los síntomas iniciales de las hemorragias, determinar su severidad, contar con la medicación en el domicilio, infundir con la técnica correcta y realizar un uso responsable de los concentrados.
- Los concentrados pueden producir (con poca frecuencia) reacciones alérgicas (rinorrea, urticaria, fiebre, broncoespasmo, vómitos, etc.) que se presentan, en general durante la infusión o dentro de las horas siguientes. Los antihistamínicos controlan los síntomas. Tener en cuenta que las **reacciones alérgicas** en pacientes con hemofilia B pueden preceder o ser simultáneas a la presencia de un inhibidor. Se recomienda que la administración de las primeras 20 dosis de FIX sean realizadas en un ámbito hospitalario.
- Es imprescindible llevar un **registro** de la administración domiciliaria de los concentrados.
- Es importante que los pacientes asistan a los talleres educativos a fin de incorporar o afianzar conceptos necesarios para un manejo más adecuado del tratamiento.
- Los pacientes deben evitar aquellas actividades en las que podrían producirse traumatismos (juegos bruscos, fútbol, boxeo, rugby, etc.). Debe fomentarse la práctica regular de ejercicio y otras **actividades** que estimulen el desarrollo psicomotriz normal para promover el fortalecimiento de los músculos, el desarrollo del equilibrio y la coordinación.
- Debe evitarse el uso de **medicamentos** que afecten la función plaquetaria, particularmente el ácido acetilsalicílico (aspirina). El uso de analgésicos como paracetamol es una alternativa segura. Los antiinflamatorios (diclofenac, ibuprofeno, meloxicam, etc.) se indican en dosis más bajas que las habitualmente recomendadas y por períodos cortos de tiempo. Los pacientes con hemofilia tienen mayor riesgo de presentar hemorragia del tubo digestivo, por lo que se recomienda la protección gástrica cuando se administran antiinflamatorios en forma prolongada.
- Deben elevarse los niveles de factor a los valores adecuados antes de someterse a cualquier procedimiento invasivo.
- Las **inyecciones intramusculares** deben evitarse. De ser necesarias, se deberá administrar una dosis de factor previa para evitar una hemorragia muscular.
- Considerando el riesgo de hemorragia cerebral, los pacientes con hipertensión arterial deben ser controlados y tratados adecuadamente.
- El sobrepeso corporal impacta de manera negativa en los pacientes con hemofilia, produciendo disminución del rango articular, aumento del dolor artropático, aumento del desarrollo de lesiones articulares, así como incremento del riesgo de diabetes, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular.
- Los niños deben recibir el plan de **vacunación** habitual en forma completa. En caso de ser posible, las vacunas deberán ser aplicadas en forma subcutánea. En caso de administración intramuscular, se deberá administrar una dosis de factor previo a la vacunación. Todos los pacientes deben estar inmunizados para las hepatitis A y B. Se podrá aplicar una compresa fría durante 5 minutos en el área donde se administrará la vacuna; debe emplearse una aguja con el menor calibre disponible (25-27 G) y realizar luego compresión sostenida en el área durante 5 minutos.
- Los **controles de hemostasia** se realizan en forma periódica desde el inicio de la administración de

los concentrados (ver determinación de inhibidores).

- Las **mujeres** familiares de un paciente con hemofilia (madre, hermanas, hijas) deben tener determinado el nivel de FVIII/IX, sobre todo antes de una cirugía, antes de un embarazo, del parto o en presencia de síntomas de sangrado. Se deberá determinar el nivel de FVIII en el tercer trimestre del embarazo, en caso de que el nivel basal de la portadora sea inferior a 50%. Para el parto, los niveles de FVIII/FIX de las mujeres portadoras deberán ser $\geq 50\%$.
- Las mujeres **portadoras** o con posibilidad de serlo que cursen un embarazo de feto masculino, deberán entregar las siguientes **recomendaciones** escritas al obstetra:
 - Evitar el uso de fórceps, ventosas, electrodos o muestras de cuero cabelludo
 - Evitar inyecciones intramusculares y procedimientos quirúrgicos
 - Obtener sangre de cordón (para dosaje del factor)
 - Realizar ecografía transcraneana, sobre todo en caso de parto laborioso
 - Compresión sostenida (5 min) luego de toda venopunción.

Agentes hemostáticos y tratamiento

Concentrados de factor de coagulación

- Concentrados de factor VIII y IX fraccionados del plasma
- Concentrados recombinantes de FVIII y FIX de vida media estándar y de vida media prolongada (estos últimos aún no disponibles en Argentina).

Otros productos del plasma

- Crioprecipitados (CP): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FVIII no estén disponibles. (1 bolsa de CP: ≥ 80 UI de FVIII)
- Plasma fresco congelado (PFC): no se recomienda su uso y sólo puede justificarse en situaciones en las que los concentrados de FIX no estén disponibles.

Otras opciones terapéuticas

- Desmopresina: es el tratamiento más recomendable para los pacientes con hemofilia A leve, cuando el FVIII puede elevarse hasta un nivel terapéutico adecuado. Dosis: 0,3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$. (Se debe realizar el test de desmopresina previamente). No se recomienda la administración de más de 2 dosis. No se recomienda su uso en menores de 2 años ni en mayores de 65 años.
- Antifibrinolíticos:
 - Ácido tranexámico: es útil como terapia coadyuvante, principalmente en sangrados mucosos. Su uso está contraindicado en hematuria. Dosis: 25 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).

Selección de productos terapéuticos (2A)

Se recomienda que la elección del producto (plasmático vs recombinante) en los niños que nunca han sido expuestos a concentrados (PUP por sus siglas en inglés) sea discutida en conjunto con los padres del paciente. Los aspectos a tener en cuenta son la seguridad, el riesgo de desarrollo de inhibidor, volumen, facilidad de reconstitución, disponibilidad, etc.

Modalidades de tratamiento

- A demanda: administración de los concentrados sólo ante la aparición de un evento hemorrágico
- Profilaxis: administración de concentrados para disminuir o evitar la presencia de hemorragias articulares.

Modo de administración de concentrados de FVIII/FIX (vida media estándar)

- En bolo endovenoso
- En infusión continua (en caso de hemorragias graves, cirugías), que permite mantener niveles estables del factor infundido (es necesario el monitoreo de los niveles plasmáticos deseados).

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, la dosis deberá multiplicarse por 1,2 en adultos y 1,5 en niños).

Manejo de hemorragias específicas

- Hemartrosis: elevar el nivel del factor a $\geq 30\%$ con los primeros síntomas o después del trauma. No es necesaria la realización de un estudio por imagen para iniciar el tratamiento. Para una hemorragia articular más significativa elevar el nivel al 50-60%. Continuar tratamiento durante 2 a 3 días hasta que los síntomas hayan mejorado significativamente. Repetir la dosis cada 24 horas. 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-iliaco: esta hemorragia puede presentarse simulando un abdomen agudo (diagnóstico diferencial con apendicitis, en la localización derecha) con dolor en fosa iliaca, ingle y/o región lumbar, dolor y limitación en la extensión del muslo (pero no en la rotación de la cadera). Puede haber parestesias e hipoestesia en muslo. Ante sospecha de hematoma de psoas se recomienda internar al paciente, reposo absoluto y elevar inmediatamente el nivel de factor por encima del 50% durante 48 a 96 horas. Mantener luego niveles superiores a 30% durante 5 a 7 días más. Si la evolución es adecuada, disminuir paulatinamente los niveles del factor y continuar con profilaxis durante 4 a 12 semanas, mientras se inicia la actividad física. Realizar estudios por imágenes (ecografía o tomografía computada), para confirmación diagnóstica y seguimiento. La fisioterapia es necesaria, una vez resuelto el hematoma, para restaurar la fuerza muscular y la actividad plena.
- Hematuria: no usar antifibrinolíticos. Indicar hidratación abundante durante 48-72 horas y reposo. Evaluar causas de hematuria (infección, litiasis, etc.). Si persiste (por más de 72-96 hs), elevar el nivel del factor al 30%. Tener en cuenta que la administración del factor puede llevar a la formación de coágulos en la vía urinaria. En presencia de dolor tipo cólico utilizar analgésicos y antiespasmódicos.
- Hemorragia en cavidad bucal: algunas hemorragias pueden ser controladas con el uso de antifibrinolíticos solamente, otras requieren el agregado del factor (nivel a alcanzar $>30\%$). Se debe asegurar una adecuada hemostasia para la cicatrización, por lo que en general, el tratamiento es de 3-4 días. Indicar dieta blanda y fría durante varios días. En niños evitar el uso de chupete hasta la resolución del cuadro.
- Epistaxis: en algunos casos es suficiente la aplicación de un taponaje adecuado y la administración de antifibrinolíticos. Aplicar presión firme en la parte blanda de la nariz durante al menos 20 minutos. Si continúa el cuadro clínico administrar tratamiento sustitutivo con factor (nivel $>30\%$).
- Hematomas subcutáneos: en general no requieren terapia sustitutiva. Puede ser útil la aplicación de presión firme y hielo. Evaluar en niños la extensión para determinar la necesidad de tratamiento con factor.
- Heridas cortantes: en heridas superficiales realizar limpieza de la herida y aplicar presión. En heridas profundas, elevar el nivel de factor al 50% y realizar sutura correspondiente. Continuar tratamiento durante 3-4 días. Para retirar los puntos de sutura generalmente se requiere otra infusión de factor.
- Fracturas: elevar nivel factor $\geq 50\%$ y mantener durante 5 días. Continuar con niveles de 30% durante 5-10 días. Considerar profilaxis por 1 a 3 meses. Tratar de evitar colocación de yeso completo. En caso de necesidad de resolución quirúrgica, manejar esquema de cirugía mayor.

Manejo de hemorragias graves

Ante hemorragias severas (toda hemorragia que ponga en riesgo la vida del paciente o la vitalidad de un miembro u órgano), administrar factor inmediatamente, antes de la confirmación diagnóstica, con el objetivo de alcanzar un nivel de factor del 70 al 100%.

- Traumatismo de cráneo/hemorragia en SNC: ante traumatismos de cráneo y/o síntomas/signos sugestivos de hemorragia en SNC administrar el factor de inmediato. Luego solicitar estudio por imágenes. En presencia de hemorragia en SNC continuar con factor diario durante al menos 15 días (nivel 50%). Luego indicar profilaxis por al menos 6 meses. En caso de recurrencia de la hemorragia, la profilaxis deberá ser de por vida.
- Vía aérea superior: los traumatismos de cuello, amigdalitis severas, procesos o procedimientos odontológicos pueden producir hemorragias que comprometen la vía aérea, poniendo en riesgo la vida del paciente. Hospitalizar al paciente, puede ser necesaria la intubación orotraqueal para mantener permeable la vía aérea. Continuar tratamiento sustitutivo diario hasta resolución del cuadro.
- Hemorragias digestivas: evaluar causa de la misma y requerimiento de tratamiento local de ser necesario. Indicar tratamiento diario con factor hasta resolución del cuadro. Continuar con profilaxis por al menos 3-4 semanas.

Localización de la hemorragia	Nivel de FVIII/FIX deseado	Duración (días)
articular	30-50%	1-3
muscular superficial/pequeño	30-50%	2-4
muscular profundo/extenso o músculo psoas	inicial: >50% mantenimiento: 30-50%	2-3 5-7 y luego profilaxis 1-3 meses
SNC	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	5-7 7-15 y luego profilaxis por 6 meses
vía aérea superior	70-100%	5-7
gastrointestinal	inicial: 70-100% mantenimiento: 50%	2-3 5-7 y luego profilaxis por 3-4 semanas

Manejo odontológico

Administrar factor para alcanzar un nivel plasmático $\geq 50\%$ antes de procedimientos que requieran anestesia troncular. Para extracciones dentales administrar factor 10-15 minutos antes de la anestesia para alcanzar un nivel mínimo del 50% del factor correspondiente. Continuar tratamiento con una dosis diaria por 48 hs (nivel requerido 30-50%). En caso de procedimientos extensos, además iniciar tratamiento con agentes antifibrinolíticos 12 horas antes del procedimiento, continuar con el mismo por 5-7 días. Para los procedimientos extensos o las intervenciones en pacientes con inhibidor se sugiere hospitalización para un manejo médico apropiado.

Cuando se recambian los dientes primarios pueden ocurrir hemorragias. Realizar compresión y colocar hielo para controlar el sangrado. Si esto no resulta efectivo, iniciar terapia con antifibrinolíticos. En pocos casos, podría ser necesario administrar factor.

Manejo de cirugías

El manejo del paciente que requiere cirugía 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, sinovecto-

mías químicas, etc.): infundir factor 10 minutos antes de la realización de los mismos para alcanzar nivel plasmático del 50%. Continuar con niveles $\geq 30\%$ durante 48 hs.

Profilaxis en pacientes con hemofilia (1)

La profilaxis continua desde temprana edad (primaria) es el tratamiento ideal del paciente con hemofilia severa y es el único capaz de prevenir la artropatía hemofílica. Los pacientes con hemofilia moderada que presenten hemartrosis recurrentes deberían recibir tratamiento profiláctico a corto o largo plazo.

Profilaxis primaria	Tratamiento regular continuo (mínimo de 45 semanas anuales) 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 en SNC (en ausencia de las 2 situaciones previas).
Profilaxis secundaria	Tratamiento regular continuo que comienza a aplicarse después de que se han producido más de 2 hemartrosis o en presencia de daño articular
Profilaxis intermitente	Tratamiento que se aplica para prevenir hemorragias o recurrencias durante períodos cortos (entre 1 a 6 meses) 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: los esquemas para profilaxis continua son: 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. Se puede iniciar un esquema de una dosis por semana e ir escalando hasta administrar el esquema óptimo.

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.

Evaluación: los pacientes deberán ser controlados clínicamente, con estudios de laboratorio (farmacocinética) y con estudios de imágenes, en forma periódica. Se controlará adherencia al tratamiento y técnicas correctas de infusión del factor domiciliario.

Duración de la profilaxis: la profilaxis debe continuarse más allá de la adolescencia. En los pacientes con un fenotipo de sangrado leve, se puede considerar suspender la profilaxis. Si estos pacientes presentan sangrados recurrentes, deberán retomar el tratamiento de profilaxis. En los pacientes con fenotipo de sangrado severo (hemorragias frecuentes) se debería indicar profilaxis en forma indefinida, ajustando dosis e intervalos según clínica y actividad del paciente.

Profilaxis en adultos: debe considerarse profilaxis a largo plazo en pacientes con artropatía avanzada, si los episodios de sangrado recurrentes interfieren de manera significativa con el trabajo o la motilidad del paciente.

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 importante indicio 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/ml. El mayor riesgo de desarrollo de inhibidor se presenta en las primeras 20 exposiciones al FVIII/IX.

Los inhibidores se **clasifican** en inhibidores de:

- Baja respuesta: los títulos persisten por debajo de 5 UB/ml, aún después de la administración de FVIII o FIX.
- Alta respuesta: determinación del título de inhibidor mayor a 5 UB/ml en cualquier momento, que en general aumenta con la administración de FVIII/IX (respuesta anamnésica). Estos pacientes pueden presentar en algún momento títulos bajos (<5 UB/ml) o negativos como consecuencia de la falta de exposición al factor. En estos casos, el uso de FVIII/FIX en altas dosis está indicado **solamente** cuando la hemorragia pone en riesgo la vida del paciente, la vitalidad de un miembro o en caso de una cirugía.

La determinación del título de inhibidor deberá realizarse idealmente en un período de *washout* (48-72 hs sin administración de factores), en las siguientes circunstancias:

- Al inicio del tratamiento sustitutivo: cada 5 días de exposición (DE) durante las primeras 20 exposiciones o cada 3 meses (lo que ocurra primero), luego cada 10 DE hasta la exposición número 50. (Nota: 1 DE es un día calendario, independiente de la cantidad de dosis de factor recibidas en esas 24 hs).
- Luego de un tratamiento intenso (≥ 5 DE continuados) en pacientes mínimamente expuestos y en pacientes con hemofilia A leve.
- Previo a cirugía o procedimiento invasivo
- Ante la falta de respuesta al tratamiento habitual de una hemorragia (no es necesario el *washout*)
- Cada 6 meses en pacientes en profilaxis
- Una vez al año en todos los pacientes
- En pacientes con hemofilia B ante la presencia de una reacción alérgica asociada a la infusión del FIX.

Manejo de los pacientes con inhibidores

El manejo de los pacientes con inhibidor comprende:

- Tratamiento de inmunotolerancia (IT) (1): es el único tratamiento demostrado efectivo para erradicar el inhibidor. Tasa de éxito de 60-80% en hemofilia A y $<40\%$ en hemofilia B. Es el tratamiento de elección en niños con hemofilia A severa con reciente diagnóstico de inhibidor.
- Tratamiento de los episodios hemorrágicos (1)
- Profilaxis con agentes *bypaseantes* (2A)
- Profilaxis con emicizumab (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*, 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 5° 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 con agentes *bypaseantes* en pacientes con hemofilia e inhibidor.

Se sugiere considerar profilaxis con agentes *bypaseantes* en los siguientes escenarios:

- *Niños con diagnóstico reciente de inhibidor, candidatos a inmunotolerancia (IT)*:
 - Antes y durante la IT, con el fin de disminuir los episodios hemorrágicos y prevenir artropatía.
 - Previo a IT se recomienda usar rFVIIa a fin de evitar el aumento del título inhibitor (anamnesis).
 - Durante IT: suspender profilaxis cuando se obtengan valores medibles de FVIII/FIX.
- *Pacientes con hemorragia en SNC*:
 - Profilaxis posterior al evento durante ≥ 6 meses. Usar esquemas con las dosis más elevadas. En caso de recurrencia debería considerarse profilaxis de por vida.
- *Hemorragias graves con riesgo de vida*
 - Profilaxis posterior al evento durante 1-3 meses.
- *Pacientes no candidatos a IT*
 - Hemorragias múltiples que afecten la asistencia escolar/laboral, responsables de hospitalizaciones periódicas, etc.
 - Articulación blanco
 - Posterior a hematoma muscular
 - Previo/post cirugía ortopédica (para rehabilitación)
- *Post fracaso IT en niños: considerar profilaxis a largo plazo*

La duración de la profilaxis se debería determinar definiendo un objetivo claro y según la evolución del paciente.

Esquemas

Se recomienda realizar la elección del producto para la profilaxis en forma individual considerando respuesta conocida al tratamiento, disponibilidad, adherencia, factibilidad, etc.

- rFVIIa 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, o días alternos, o 90-270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ trisemanal. o
- CCPa 85 UI/kg ($\pm 15\%$) trisemanal
- Si el esquema inicial no es efectivo, incrementar la frecuencia de la infusión sería más efectivo que incrementar la dosis.
- En pacientes adultos candidatos a profilaxis con *bypaseantes*, considerar y vigilar las comorbilidades que puedan incrementar el riesgo de trombosis.
- No todos los pacientes mostrarán beneficio con la profilaxis con *bypaseantes*.

Profilaxis con emicizumab

Emicizumab: anticuerpo monoclonal biespecífico, que se une al FIXa y al FX, activando finalmente el FX. Indicado como profilaxis en pacientes con hemofilia A e inhibidor (la indicación en pacientes sin inhibidor aún no está aprobada en nuestro país).

Dosis de carga: 3 mg/kg/semana, subcutáneo por 4 semanas

Dosis de mantenimiento: 1,5 mg/kg/semana

Recomendado en pacientes con hemofilia A e inhibidor que fracasaron IT o que no son candidatos a IT, y que presentan hemorragias frecuentes.

En caso de *evento hemorrágico* se recomienda como primera opción el uso de rFVIIa en dosis de 90-120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1-3 dosis). Si se usa CCPa, la dosis no deberá exceder las 50 UI/kg (dosis diaria máxima de 100 UI/kg) y las 24 horas de tratamiento (casos informados de eventos tromboembólicos y microangiopatía trom-

bótica con su uso concomitante).

El uso de emicizumab durante la IT podría ser una opción (sin datos clínicos suficientes). En este caso, la dosis máxima de FVIII recomendada para la IT es de 50 UI/kg.

Durante el tratamiento con emicizumab, las determinaciones de FVIII y de título de inhibidor se deben realizar con el método cromogénico y el uso de reactivos bovinos (con el método coagulométrico se obtendrán valores del APTT falsamente normalizados y niveles más elevados de FVIII).

Bibliografía

- Guías de diagnóstico y tratamiento de la SAH, edición 2017.
- Guías para el Tratamiento de la Hemofilia. 2° edición. Federación Mundial de Hemofilia.
- Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). British Journal of Haematology. 2013, 160, 153–170.
- Guía para el manejo de la hemofilia congénita. 2° edición. Fundación de la Hemofilia. 2015.
- A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. British Journal of Haematology. 2010;149: 498–507.
- MASAC Recommendation Concerning Prophylaxis (document #179).
- MASAC Recommendation Regarding Prophylaxis with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia and High Titer Inhibitors (document #220).
- MASAC Recommendation Regarding the Use of Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A or B and Inhibitors (document #220).
- When should prophylaxis therapy in inhibitor patients be considered? Haemophilia. 2011,17, e849-e857.
- MASAC Recommendation on the use and management of emicizumab for hemophilia A with and without inhibitors (document #255).

Hemostasia y Trombosis

Coordinadoras:

María del Carmen Gallo
emecegallo@yahoo.com.ar

Analía Sánchez Luceros
sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar



Índice

Enfermedad de Von Willebrand	191
Microangiopatía trombótica (MAT) en adultos y niños.....	207
Trombocitopenia inmune	219
Trombofilias	237
Trombofilia y embarazo	245
Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías	251
Miocardopatías y tratamiento anticoagulante	269
Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas.....	275
Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular...	287
Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos.....	293
Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas	301
Trombocitopenia inducida por heparina (HIT).....	309
Trombosis venosa en sitios inusuales	323

Enfermedad de von Willebrand



Coordinadores:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Xavier, David Luis
xavierhematol@yahoo.com.ar

Autores:

Benzadon, Ricardo
Cambiazzo, Silvia
Casais, Patricia
Cédola, Alejandra
Gómez, Mariela
Martínez, Mónica
Molnar, Soledad
Riveros, Dardo
Rondot Radío, Pedro
Sánchez Luceros, Analía
Siccardi, Mariana

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Raffo por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Definición y epidemiología.....	192
Biosíntesis del VWF y modulación por factores no genéticos	193
Genética	193
Clasificación.....	193
Diagnóstico clínico	194
Diagnóstico de laboratorio.....	195
Tratamiento: DDAVP (desmopresina), antifibrinolíticos, hemocomponentes y hemoderivados	198
Von Willebrand adquirido	201
Enfermedad de Von Willebrand en la mujer: menorragia y otros problemas ginecológicos, Embarazo y parto	202
Anexo: índice BAT de la ISTH.....	204

Abreviaturas

AVWS	síndrome de von Willebrand adquirido
BAT	bleeding assessment tool
Cc.	concentrado
DDAVP	1-deamino 8-D-arginina vasopresina (desmopresina)
FVIII:C	factor VIII coagulante
HA	hemofilia A
HF	historia familiar
(U)HMWM	multímeros (ultra) alto peso molecular
PPP	plasma pobre en plaquetas
PRP	plasma rico en plaquetas
PT-VWD	(seudo) von Willebrand tipo plaquetario
RIPA	aglutinación plaquetaria inducida por ristocetina
VPN	valor predictivo negativo
VWD	enfermedad de von Willebrand
VWD1-2-3	enfermedad de von Willebrand tipo 1-2-3
VWF	factor de von Willebrand
VWFpp	propéptido del factor von Willebrand
VWF:Ag	antígeno de von Willebrand
VWF:RCo	cofactor de ristocetina
VWF:CB	capacidad de unión al colágeno del factor von Willebrand
VWF:FVIII	capacidad del factor von Willebrand de unirse al FVIII

Definición. La enfermedad de von Willebrand (VWD) se debe al déficit o disfunción de la proteína o factor de von Willebrand (VWF). El VWF es una glicoproteína plasmática que media la adhesión plaquetaria así como se une al FVIII circulante, contribuyendo entonces a la hemostasia primaria y a formar el coágulo de fibrina. VWD es usualmente hereditaria aunque hay formas adquiridas. Se transmite de manera autosómica dominante aunque hay formas codominantes y recesivas. El comportamiento clínico es heterogéneo: casos asintomáticos, otros con hemorragias cutáneo-mucosas y sangrado post desafíos hemostáticos hasta sangrados con riesgo vital.

Epidemiología. Es la coagulopatía hereditaria más frecuente aunque resulta muy difícil calcular su prevalencia. Distintas publicaciones la estimaron entre 1:100 y 1:10.000. Aproximadamente 1-2 x 1.000 son formas clínicamente relevantes que llevan a consultar. Entre 1 y 6 x 1.000.000 son formas severas con sangrado mayor. Entre 0.5 y 2% de la población presenta valores de VWF algo disminuidos: estos casos de

“bajo von Willebrand” tienen una relevancia clínica incierta. Muchos son asintomáticos, con baja heredabilidad y sin evidencia de alteración en el gen VWF. Se discute si el “bajo VWF” es en realidad VWD aunque estudios recientes muestran un mayor riesgo relativo de sangrado.

Biosíntesis del VWF

El locus VWF se ubica en cromosoma 12p. Este gen se expresa en células endoteliales y megacariocitos. El VWF en parte se secreta en forma constitutiva y en parte se almacena (corpúsculos de Weibel Palade de las células endoteliales y gránulos alfa de megacariocitos y plaquetas) y es liberado en respuesta a estímulos. El VWF es una proteína multimérica resultado del ensamblaje de subunidades idénticas, formando cadenas lineales de tamaño variable o “multímeros”. El proceso consiste en la síntesis en megacariocitos y endotelio de un pre-pro-VW, la dimerización en el retículo endoplásmico, la multimerización y glicosilación del pro-VW en el Golgi y el empaquetamiento dentro de los gránulos alfa y cuerpos de Weibel Palade de UHMWMs (durante este paso se cliva el VWFpp). Una parte de los UHMWMs es liberada al plasma, quedando unidos a la célula endotelial donde ADAMTS13 los proteolisa a HMWM y otros más pequeños. Por último, los multímeros plasmáticos son internalizados por macrófagos de hígado y bazo: la velocidad de aclaramiento es mayor cuanto más glicosilados se encuentren.

Existen diferencias entre el VWF plaquetario y plasmático. El VWF plasmático deriva principalmente de la síntesis endotelial y su vida media es de 9 a 15 hs. En condiciones normales, no hay unión del VWF a las plaquetas circulantes. Cuando se produce injuria vascular, el VWF se une al colágeno expuesto mientras que el aumento del “shear rate” de la microcirculación induce un cambio conformacional que facilita la unión con la glicoproteína plaquetaria Ib plaqueta en causando la adhesión y activación de la plaqueta.

Factores que modifican los niveles de VWF

Diferentes factores ambientales y adquiridos pueden modificar los niveles de VWF (Tabla 1). Esto deberá tenerse en cuenta al momento de obtener una muestra para diagnóstico. El nivel de VWF depende en un 65% de la genética (locus VWF y otros loci) y en un 30% con el grupo sanguíneo AB0: los individuos del grupo sanguíneo 0 muestran valores de VWF más bajos. En estos casos una historia personal y familiar de sangrado va a favor de VWD real.

Tabla 1. Factores capaces de modificar los niveles de VWF

Aumento	Disminución
<ul style="list-style-type: none"> • Edad (neonatos y ancianos) • Raza africana (vs. caucásicos) • Incremento agudo: ejercicio, estrés, adrenalina, hemorragia, inflamación (IAM, trauma, cirugía), infección (hasta 2 semanas después) • Incremento crónico: daño endotelial (DBT), estrógenos, hipertiroidismo. En el embarazo aumenta 3-5 veces el basal luego del primer trimestre 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotiroidismo • Ácido valproico • Grupo sanguíneo 0 • Anticuerpos anti VWF

Genética de la enfermedad de Von Willebrand

La genética es compleja. Se han identificado diferentes mecanismos que llevan a la alteración del gen: mutaciones a nivel transcripcional, deleciones puntuales, duplicaciones, cambio del marco de lectura, etc. Los tipos 1, 2A, 2B y 2M son autosómicos dominantes, expresándose en heterocigotas. VWD1 puede mostrar penetrancia incompleta resultando en un fenotipo a/oligosintomático. Un VWD1 homocigota puede presentar un fenotipo severo pero esto no lo hace un VWD3. VWD2N y VWD3 son autosómicos recesivos por lo tanto se manifiestan fenotípicamente en homocigotas o heterocigotas compuestas (alelo mutado/alelo nulo). En estos casos, cada padre será portador y usualmente asintomático.

Clasificación

La VWD se clasifica según criterios desarrollados por el subcomité de VWF de la ISTH publicados por

primera vez en 1994 y revisados en el año 2006 (Tabla 2).

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

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad de von Willebrand y características más relevantes

Tipo	Frecuencia*	Alteración genética	Herencia	Características biológicas
1	60-70 %	Cambios de sentido o mutaciones con sentido equivocado (90%). Alelo nulo (10%)	Autosómica dominante	Deficiencia cuantitativa parcial VWF:Ag 5-40 UI/dL Relación VWF:RCo /VWF:Ag >0.6 Formas con clearance acelerado y relación VWFpp/VWF >3 (VWD Vicenza, antes 1C)
2	20-30 %	Cambios de sentido		Defecto cualitativo Alteración en la capacidad de unión del VWF a plaquetas, colágeno o FVIII:C Relación VWF:RCo/VWF:Ag disminuida ≤ 0.6
2A		Mutaciones en dominios D1,D2, D3,A1,A2, o C-K	Autosómica dominante o recesiva	Disminución de multímeros de peso molecular alto e intermedio Disminución de unión a GPIIb α Falla la adhesión a plaquetas
2B		Mutaciones en dominio A1	Autosómica dominante	Disminución de HMWMs Aumento de afinidad por GPIIb α Unión a plaquetas en ausencia de estímulo Hiperagrega con dosis bajas de ristocetina 1/3 tendrá plaquetopenia
2M		Mutaciones en dominios A1 y A3	Autosómica dominante	Patrón multimérico normal pero con un defecto intrínseco no visible Disminución de adhesión a la GPIIb α o al colágeno
2N		Mutaciones en dominios D' D3	Autosómica recesiva	Patrón multimérico normal Niveles normales de VWF:Ag y VWF:RCo Anormalidad en la unión al FVIII:C Relación FVIII:C/FVW:Ag <0.6 Proteólisis acelerada del FVIII:C con disminución de sus niveles plasmáticos Plantea diagnóstico diferencial con HA
3	<5%	Alelos nulos	Autosómica recesiva o codominante	Nivel de FVW:Ag < 5 UI/dL o indetectable

*del total de casos de VWD

Diagnóstico clínico:

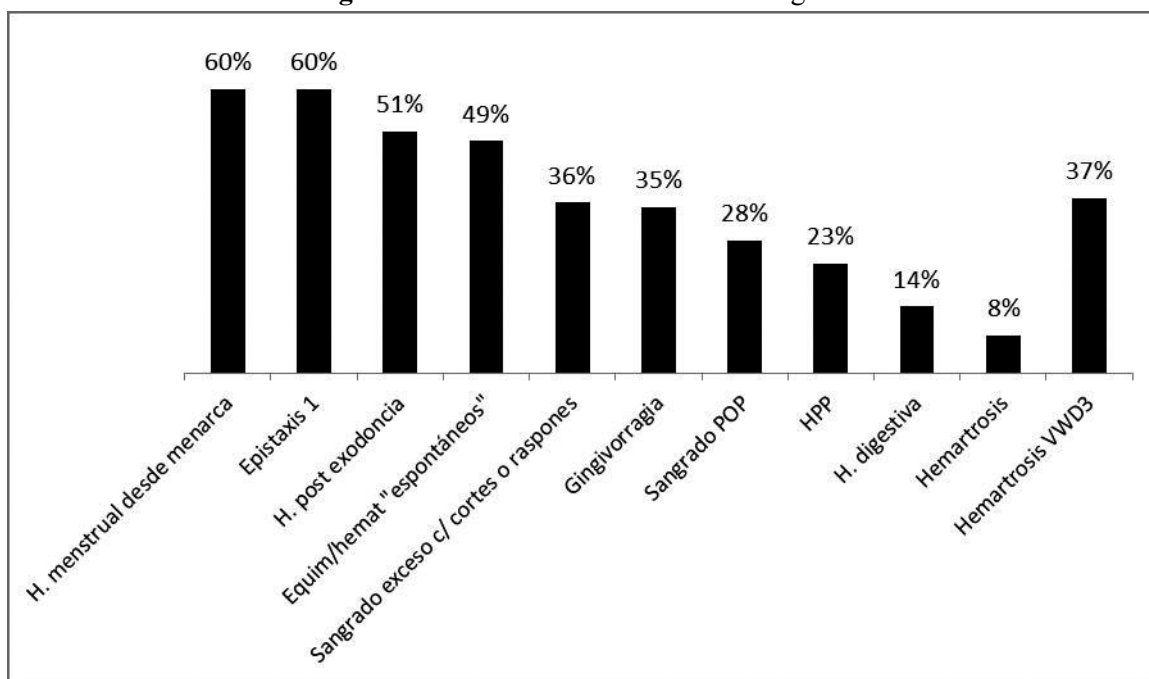
El diagnóstico de VWD se basa: **clínica** de sangrado significativo, **historia familiar** de VWD o de sangrado (ausente en las formas recesivas) y **niveles de VWF descendidos** en más de una ocasión.

En lo concerniente a la clínica, debemos recordar que:

Los síntomas de sangrado más frecuentes se resumen en la Figura 1. Usualmente compromete piel y mucosas. En las formas leves puede estar ausente y presentarse sólo ante desafíos hemostáticos como exodoncias o cirugías (en especial plásticas y ORL). Las mujeres suelen ser más sintomáticas. Recordar que hasta 25% de normales refiere algún síntoma hemorrágico (pero apenas 8% presenta 2 síntomas). La presencia de 3

síntomas de sangrado tiene 99% de sensibilidad para identificar un trastorno de la hemostasia.

Figura 1. Frecuencia de síntomas de sangrado



1 tiende a disminuir con la edad. H hemorragia. POP postoperatorio. PP posparto

La severidad del sangrado muestra correlación con el nivel residual de FVIII. En las formas severas (VWD3) así como en el VWD2N la clínica se asemeja a la hemofilia, con sangrado en músculos y articulaciones y hemorragia digestiva.

Se han publicado diferentes índices para adultos y niños que facilitan sistematizar el interrogatorio del sangrado. Estos índices ayudan a establecer si el sujeto "sangra más que lo normal": un valor bajo tiene un alto VPN e identifica a aquél que NO necesita estudiarse. Son complejos de utilizar y pueden resultar inaplicables en pacientes sin historia de desafíos hemostáticos (pediatría).

El Anexo 1 detalla el índice BAT.

Una historia familiar positiva requiere historia de sangrado mucocutáneo o laboratorio compatible en, al menos, un consanguíneo de primer grado o dos de segundo grado. En las formas recesivas la HF es negativa. En VWD1 la HF puede estar ausente debido a la penetrancia variable.

Recomendaciones en relación a la evaluación inicial:

1. Uso de un índice estandarizado para recolectar los síntomas de sangrado (grado 2B)
2. En pacientes o familias con un diagnóstico "histórico" de VWD, sugerimos confirmar la exactitud de ese diagnóstico (grado 1)

Diagnóstico de laboratorio

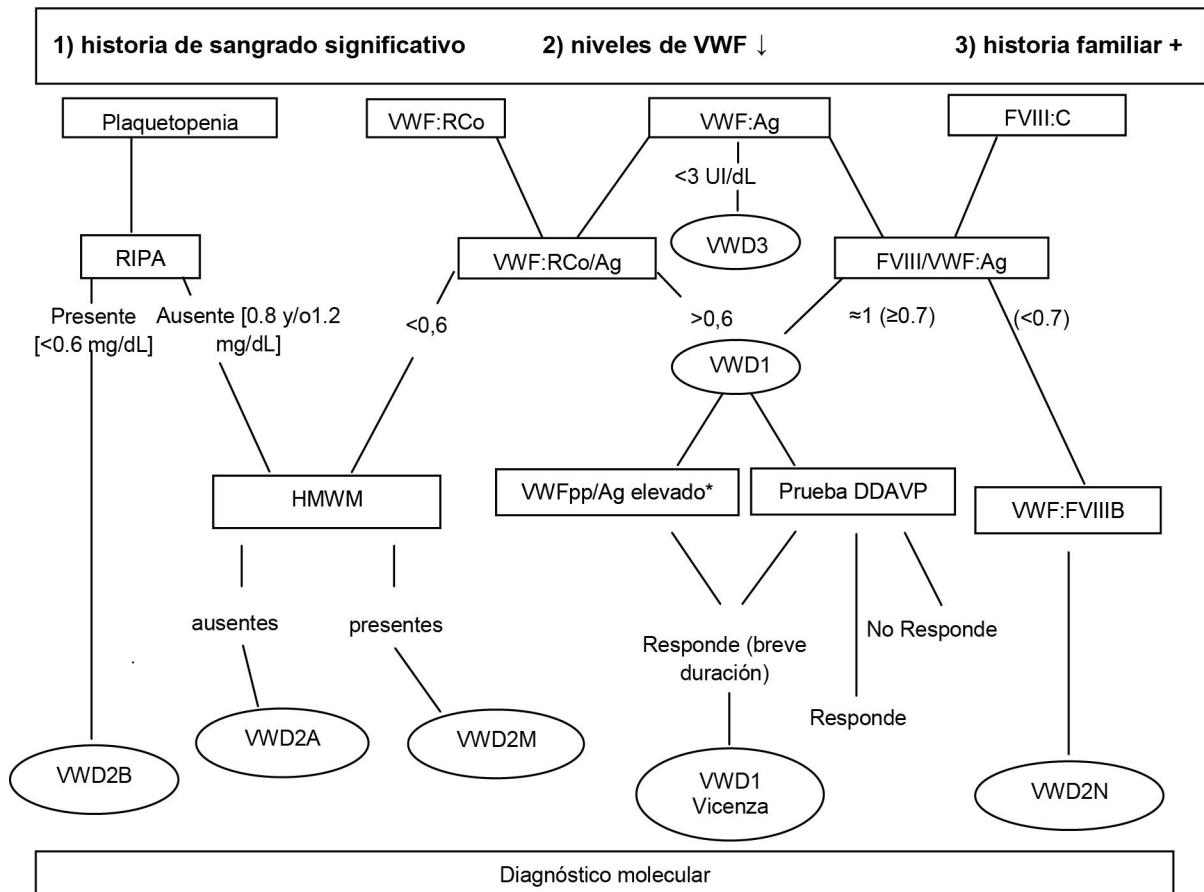
No existe un único test que permita confirmar el diagnóstico de VWD. Al momento de la toma de muestra deben asegurarse condiciones preanalíticas adecuadas que eviten aumentos espurios del nivel de VWF que enmascaren el diagnóstico.

El laboratorio inicial comprende la determinación de plaquetas, APTT, FVIII:C, VWF:Ag y VWF:RCo. El tiempo de sangría prolongado (Ivy o template) o la adhesividad plaquetaria disminuida no son pruebas actualmente consideradas para el diagnóstico. Cuando VWF:RCo sea menor a 30%, tendremos diagnóstico *definitivo* de VWD. Si el valor es menor a 10% sugiere VWD3 (en especial en presencia de FVIII:C \leq 10%) y un FVW:Ag < 3% lo confirma. Cuando el cociente VWF:RCo/VWF:Ag resulte < 0.7 sugiere la presencia de una molécula disfuncional que obliga a realizar pruebas adicionales para identificar las variantes 2A, 2B

o 2M. Una relación FVIII:C/FVW:Ag <0.7 sugiere variante 2N debiendo realizarse prueba de enlace al FVIII (VWF:FVIII) que permite la confirmación y el diagnóstico diferencial con HA: sin embargo, el diagnóstico definitivo de esta variante surge del estudio molecular. La Figura 2 resume la marcha diagnóstica.

En las formas leves, el laboratorio inicial puede no ser concluyente. En estos casos, en especial si hay clínica compatible, el laboratorio deberá repetirse en una segunda ocasión y no más de 3 veces. Esto podría ser particularmente necesario en pediatría así como en mujeres en edad fértil en las cuales la nueva muestra puede tomarse durante la menstruación. Los recién nacidos no deberían estudiarse antes de los 6 meses excepto cuando haya necesidad de cirugía e HF de enfermedad severa.

Figura 2. Algoritmo de diagnóstico ante sospecha de VWD



*cociente >2 muy sugerente de sobrevida acortada y respuesta a desmopresina de breve duración

Otras pruebas de laboratorio:

- **VWF:GP1bM, VWF:GP1bR, VWF:Ab.** Nuevas técnicas automatizadas no agregométricas. Utilizan GP1b α mutada o recombinante o anticuerpos dirigidos contra un epítipo del dominio A1. Brindan una información funcional equivalente al VWF:RCo. Aún sin aplicación extendida en la clínica.

- **PFA100:** estudio funcional de mayor sensibilidad que el tiempo de sangría. Su utilidad como herramienta de diagnóstico no está clara.

- **RIPA:** agregación plaquetaria del PRP del paciente en presencia de concentraciones crecientes de ristocetina (0.25-1.2). La agregación a concentraciones ≤ 0.7 (usualmente 0.5-0.6) indica mayor afinidad del VWF por la GP1b y sugiere VWD2B o PT-VWD. En VWD3 y en una minoría de VWD1 RIPA mostrará ausencia de agregación con concentraciones de 0.8 o mayores.

- **VWF:CB.** Prueba funcional que mide unión al colágeno. Necesita de la presencia de HMWMs. Podría ser una herramienta complementaria para la diferenciación entre VWD1 y subtipos 2A y 2B (en 2M es normal).

- **Multímeros de VWF en gel de baja y alta resolución:** permite separar casos con todos los multímeros presentes (VWD1, VWD2M y VWD2N) de aquéllos donde faltan multímeros de peso alto e intermedio

(VWD2A). La mayoría de VWD2B tiene disminución o ausencia de HMWMs. En VWD3 todos los multímeros están ausentes.

- **Propéptido (VWFpp):** circula en plasma como un homodímero. En condiciones normales, su concentración es proporcional al nivel de VWF:Ag. Por su vida media corta (2-3 hs) y diferente al VWF, permite identificar casos donde la sobrevida del VWF está acortada (VWD1 Vicenza, algunos VWD2A y algunas formas adquiridas): estas condiciones cursan con una relación VWFpp/VWF:Ag >2.

El paciente con valores de VWF 30-50%

Estos pacientes con “bajo VWF” pueden ser formas leves de VWD reales o no. Se ha demostrado que niveles de VWF 30-50% se acompañan de un riesgo relativo para hemorragia de 1.9 (“personas con tendencia al sangrado”). Estos individuos presentan ciertas características que los diferencian de aquéllos con VWD definitivo (Tabla 3). Una historia de desafíos hemostáticos sin sangrado en un sujeto de grupo sanguíneo 0 sugiere que probablemente no se trate de VWD. En cambio, si no tuvo desafíos hemostáticos no podrá descartarse por completo que se trate de VWD: en este caso cabe la posibilidad de que el sujeto necesite soporte hemostático ante procedimientos invasivos. En sujetos con “bajo VWF”, una historia de sangrado grave debe hacer sospechar la presencia de otra coagulopatía.

Tabla 3. Diferentes características según nivel residual de VWF (Ag o RCo)

Definitivamente VWD	Bajo VWF
<30 UI/dL (<30%)	30-50 UI/dL (30-50%)
Correlaciona con:	Mayor prevalencia grupo sanguíneo 0 (Modesto) factor de riesgo para sangrado
- Síntomas de sangrado	Baja heredabilidad
- Heredabilidad	Baja penetrancia
- Alta penetrancia	95% multímeros normales
- Presencia de multímeros anormales	50% sin alteraciones gen VWF
Cosegrega con mutaciones del locus VWF	Procedimientos invasivos pueden no necesitar tratamiento, en especial si ya hubo desafíos hemostáticos sin sangrado (pero... otras veces sí)
Necesidad de tratamiento constante	

Recomendaciones en relación a las pruebas de diagnóstico:

1. Asegurar condiciones preanalíticas adecuadas a fin de evitar falsos normales/descensos. En recién nacidos, evitar estudios diagnósticos antes de los 6 meses de edad, excepto necesidad de cirugía e HF de enfermedad grave (grado 1)
2. Laboratorio inicial: plaquetas, TTPA, FVIII, VWF:Ag, VWF:RCo (grado 1)
3. RIPA y multímeros (a pesar de que por su complejidad no están al alcance de la mayoría de los laboratorios), deberían realizarse en presencia de plaquetopenia o discordancia VWF:RCo/VWF:Ag. Esto evitará que “todos los casos resulten VWD1” y permitirá diferenciar 2A de 2M (grado 1)
4. Un valor de VWF <30% establece el diagnóstico de VWD (grado 1). Lo anterior no excluye el diagnóstico de VWD en individuos que presenten valores 30-50% si hay evidencia clínica y/o familiar de VWD o presencia de otros familiares con niveles equivalentes o se identifica una alteración en el locus del VWF.
5. Los sujetos con VWF 30-50% e historia significativa de sangrado deben considerarse portadores de un trastorno hemorrágico y con riesgo aumentado de sangrado. Estos pacientes pueden requerir el uso de agentes hemostáticos en situaciones de riesgo (grado 2B).
6. Los sujetos con VWF 30-50% y grupo sanguíneo no-0 deberían estudiarse en más de una ocasión, en especial si presenta clínica de sangrado o familiares con niveles equivalentes (grado 3)
7. La evaluación exhaustiva del VWD2 es compleja y accesible sólo a laboratorios especializados. Una evaluación mínima y clínicamente útil incluye FVIII:C, recuento plaquetario y agregación con dosis bajas de ristocetina: permitirá sospechar VWD2B y VWD2N que tienen requerimientos especiales (grado 2A)

8. Es apropiado estudiar a los familiares de un caso índice, aún aquellos asintomáticos (grado 2A)
9. El estudio genético estará indicado cuando sirva para clarificar el diagnóstico o modificar el manejo (VWD Vicenza, VWD2, VWD3) (grado 1)

Tratamiento

DDAVP o desmopresina. Análogo sintético de la vasopresina. Provoca la liberación del VWF almacenado en el endotelio, no así el plaquetario. Poco efecto presor, antidiurético y uteroconstrictor. **Es el tratamiento de primera elección.** 90% de los VWD1 serán respondedores. En VWD2B puede agravar la trombocitopenia por lo que algunos la contraindican en este subtipo. En VWD1 Vicenza y en VWD2N, pueden alcanzarse valores hemostáticos de FVW o FVIII:C aunque desaparecen rápidamente. VWD3 no responde.

Efectos colaterales: enrojecimiento facial y en la región de la esclavina, tos, cefalea, hiper/hipotensión, parestesias, antidiuresis (con eventuales retención hídrica, hiponatremia y convulsiones, en especial con dosis repetidas, en pacientes sobrehidratados o uso en post operatorio), molestias abdominales. En infusiones sucesivas se pierde progresivamente el efecto hemostático ($\approx 30\%$) pero conserva el efecto antidiurético. Se han reportado eventos trombóticos en pacientes añosos o con uremia así como en mujeres jóvenes sometidas a cirugía mayor y que recibían anticonceptivos hormonales. En pacientes con HTA no controlada, IAM o ACV recientes o historia de angina de pecho, utilizar sólo con autorización cardiológica.

Prueba de respuesta a la desmopresina: deberá ofrecerse a todo paciente neodiagnosticado con VWD no-2B no-3, en especial con niveles de VWF 10-30% y de FVIII:C $>20\%$. Los pacientes con niveles menores en general no logran una respuesta útil. La prueba se realiza una sola vez en la vida, fuera de un sangrado activo y antes de su uso clínico. Se debe comparar el nivel basal preinfusión con el que se alcanza a los 60 minutos. La realidad muestra que FVIII:C y VWF siguen aumentando y que a los 120 minutos los valores son casi siempre más altos que a los 60 (excepto en variantes con sobrevida acortada). Se recomienda también una medición a las 4 horas (para ver duración de la respuesta) aunque en la práctica resulta engorrosa. Se considera una respuesta positiva cuando VWF:RCo y FVIII:C alcanzan $>50\%$

Algunos consideran a la respuesta a desmopresina como una prueba útil para el diagnóstico de la variante. Ya se mencionó la respuesta breve de VWF y FVIIIc en caso de VWD1 Vicenza y VWD2N, respectivamente. Una caída en el recuento de plaquetas es sugestiva de VWD2B. Puede ser de utilidad para diferenciar entre VWD1 severo y VWD3 o entre VWD2M y VWD1 cuando el cofactor es muy bajo.

En quién no realizar la prueba: sujetos añosos con o sin historia cardiovascular, personas con enfermedad arterial conocida. Embarazadas. Niños menores de 2 años. En niños mayores, en especial aquellos con malos accesos venosos, limitar a casos donde el costo/beneficio lo justifique.

Dosis de desmopresina: disponible en ampollas de 4 y 15 microgramos. La dosis es 0,3 microgramos/kg en 50 ml de solución salina en goteo EV de 15-30 minutos. Aguardar otros 30 minutos antes de comenzar el procedimiento. No administrar más de 2 dosis consecutivas, ni con intervalos menores a 12 hs ni por más de 3 días ya que presenta taquiflaxia.

Desmopresina uso subcutáneo: la ampolla que contiene 15 microgramos es adecuada para su administración SC. Simplifica el manejo ante procedimientos menores o ambulatorios. En estos casos deberá aguardarse 60-90 minutos antes de comenzar la intervención.

Duración del efecto hemostático: los niveles hemostáticos suelen mantenerse 4 a 8 horas (dependiendo del pico alcanzado), excepto en pacientes con molécula anormal (VWD1 Vicenza, y algunos VWD2A y VWD2N): en estos casos deberán utilizarse concentrados ya que las dosis adicionales de desmopresina no pueden administrarse antes de 12 horas y muestran una respuesta 30% menor. Los concentrados también serán de elección en cirugías prolongadas o cuando se anticipe la necesidad de tratamiento postoperatorio por varios días.

Desmopresina en pediatría: contraindicada en menores de 6 meses y hasta los 2 años porque puede causar hiponatremia y convulsiones. Si después de una consideración cuidadosa, se decide su empleo, se reco-

mienda la restricción hídrica y el monitoreo del balance hídrico y del sodio (por lo menos 2 determinaciones en las primeras 24 hs). Contraindicado en niños con historia de convulsiones. No administrar dosis mayores a 20 microgramos. Limitar a 20 ml el volumen de la infusión.

Uso de desmopresina en pacientes sin prueba de respuesta previa y que deben ser sometidos a algún procedimiento invasivo: esta situación no es infrecuente. A sabiendas de que la gran mayoría de VWD1 responderá, la tentación de emplear desmopresina “a ciegas” es grande, y así evitar el uso de hemoderivados y hemocomponentes. En procedimientos de bajo riesgo puede utilizarse (en exodoncias, sumar antifibrinolíticos). En procedimientos más complejos, deberá discutirse con el paciente la posibilidad de que el uso “a ciegas” falle debiendo recibir terapia de remplazo cuya disponibilidad deberá preverse. En procedimientos de muy alto riesgo y en aquellos donde la consecuencia del sangrado pudiera comprometer la función o la vida es preferible la terapia de remplazo.

En todos los casos, a *posteriori* se deberá realizar la prueba de respuesta a fin de confirmar que el buen resultado no fue debido al simple azar.

Antifibrinolíticos: podrán ser usados en casos de sangrado mucoso, particularmente luego de amigdalectomía, epistaxis, extracción dentaria y menorragia. Como único tratamiento si el sangrado es pequeño o como adyuvante en sangrados más severos. Por vía tópica, en forma de buches, o por uso oral o endovenoso.

Dosis de ácido tranexámico: pediatría: 25 mg/kg/dosis (dosis máxima 1.5 g/dosis) vía oral. Adultos: 10 mg/kg (EV) o 20 mg/kg (oral) cada 6-8 hs o 500-1000 mg cada 8 hs.

Dosis de ácido epsilonaminocaproico: pediatría y adultos: 25-50 mg/kg/dosis. Cada 4-6 horas.

Como efectos adversos de ambos se observan náuseas, vómitos, diarrea. Ambas deben ajustarse o evitarse en caso de insuficiencia renal. Contraindicados en hematuria de origen renal o ureteral.

Terapia de remplazo con hemoderivados comerciales o hemocomponentes

Son la opción de elección en pacientes que no responden o tengan CI para desmopresina. También en procedimientos en sitios u órganos de difícil visualización, sitios en donde un sangrado sería devastador, intervenciones con gran disección de tejidos o de larga duración o procedimientos de alta demanda hemostática. También cuando se anticipe que el soporte hemostático deberá mantenerse por más de 3-4 días consecutivos.

Crioprecipitados 1 u cada 5-10 kg de peso, una o dos veces al día. Sólo si son la única opción disponible.

Hemoderivados de origen comercial. Deben utilizarse concentrados que garanticen una relación FVW:RCo/FVIIIc ≥ 1 así como un contenido adecuado de HMWMs y una adecuada vida media del VWF:RCo. Existe una gran variabilidad en el contenido relativo de FVIIIc y de VWF:RCo entre las diferentes marcas comerciales (Tabla 4).

TENER EN CUENTA que habitualmente el nombre comercial (X500 o Z1000) alude al contenido de FVIII:C y no al contenido de VWF.

La dosis depende de la exigencia hemostática del procedimiento. El objetivo de la terapia de remplazo es alcanzar niveles de FVIII:C y VWF:RCo $>50\%$ ($\approx 100\%$ en caso de cirugía mayor o sangrado de SNC o retroperitoneal) y mantenerlos el tiempo suficiente para permitir la cicatrización. Para la prevención del sangrado quirúrgico, la dosis suele calcularse en UI FVIII/kg peso. La frecuencia de aplicación así como la duración de la terapia de remplazo se deben ajustar al riesgo del procedimiento (Tabla 5).

Concentrados puros de VWF, ni el plasmático ni el recombinante están disponibles en el país. Son inadecuados para la emergencia ya que, al no aportar FVIII, se requieren de 6 a 8 hs para que el organismo sintetice FVIII endógeno suficiente. Recientemente se ha administrado conjuntamente rVWF con rFVIII en relación 1.3:1 (VWF:RCo/FVIII:C). El Cc. de VWF parece especialmente apropiado para la profilaxis de largo plazo.

Efectos adversos de los Cc: alergia, anafilaxis, rash urticariano, prurito, opresión torácica. En estos casos, disminuir el ritmo o suspender la infusión. Utilizar con precaución en pacientes con factores de riesgo car-

diovascular, obesidad, edad avanzada o que reciban terapia de remplazo hormonal. Luego de varios días de terapia de remplazo se sugiere monitorear los niveles de FVIII evitando valores por encima de 250% por el riesgo de trombosis.

Entre 5 y 10% de los pacientes con enfermedad VWD3 politransfundidos desarrollan aloanticuerpos, a partir de lo cual pierden la respuesta a productos que contengan VWF pudiendo sufrir, además, reacciones anafilácticas graves. El manejo ulterior de estos pacientes será con concentrados de FVIII de alta pureza o recombinantes, rFVIIa, concentrados de plaquetas y antifibrinolíticos

Concentrados plaquetarios podrían tener un lugar en VWD2B con plaquetopenia significativa. También en VWD3 con sangrado persistente luego de la infusión de concentrados, en especial cuando haya aloanticuerpos. Además, son el tratamiento de elección en PT-VWD.

Tabla 4. Concentrados comerciales de FVIII+VWF

Nombre comercial	Presentación	Volumen en ml	Actividad FVIII:C por vial	Actividad FVII:R-Co por vial
HEMATE P	250-500-1000	5-10-15	250-500-1000	600-1200-2400
WILATE	450-500-900-1000	5-5-10-10	450-500-900-1000	400-500-800-1000
FANHDI	250-500-1000-1500	10-10-10-15	250-500-1000-1500	300-600-1200-1800

Tabla 5. Dosis de concentrados de FVIII/VWF en diferentes situaciones clínicas

Tipo de cirugía	Dosis FVIII (u/kg)	Frecuencia infusión	Objetivo a alcanzar (FVIII)*
Mayor	50	1/d hasta 1/d x medio	100% D1-3. Luego, >50% al menos hasta D7
Menor	30	1/d hasta 1/d x medio	>50% D1-3. Luego, >30% al menos hasta D5-7
Cesárea Parto vaginal Anestesia regional	30-40	única	>50%
Extracción dentaria	20-40	única	30-50% (al menos x 6 hs)
Sangrado espontáneo o postraumático	20-40	única (infusiones ulteriores según necesidad clínica)	>30%
Profilaxis en sangrado severo y recurrente	20-40	2-3 veces x semana	Ajustar según respuesta clínica

*Al menos en cirugía mayor, se recomienda también buscar y mantener VWF:RCo >50%. Una dosis de 1 u/kg incrementa el nivel de FVIII en \approx 2% y el de VWF:RCo en 1.5-2%

Profilaxis

La profilaxis a largo plazo en pacientes con VWD con fenotipo severo está aún en estudio. Se desconoce la edad óptima de inicio, así como la dosis y el tipo de concentrado. Por lo que se deberá valorar beneficios y riesgo de cada paciente individual. Estaría indicada en pacientes con sangrado severo (requerimiento de transfusión, internación, etc.) y recurrente, tales como epistaxis severa, sangrado gastrointestinal recurrente (por ej., asociado a angiodisplasia), hemartrosis o menorragia.

Resultan adecuados los concentrados de FVIII-VWF así como los concentrados puros de VWF. Los estudios realizados administraron dosis de 30–50 UI/kg VWF:RCo, 2–3 veces por semana o en el día 1 y 2 del ciclo menstrual.

Recomendaciones en relación a la terapéutica:

1. Se deberá realizar una prueba de respuesta a la desmopresina en todo paciente diagnosticado con

- VWD y VWF:RCo >10% . Se deberá medir FVIII, VWF:Ag y VWF:RCo basalmente, a la hora y a las 2-4 hs (grado 1)
2. En respondedores, el tratamiento con desmopresina deberá preferirse a la terapia de remplazo, excepto en aquéllos que presenten alguna contraindicación para su uso (grado 1)
 3. Cuando se utilice terapia de remplazo, deberá seleccionarse un producto con adecuado contenido de VWF en relación a FVIII, manufacturado con métodos adecuados de inactivación viral, ajustando las unidades de FVIII:C y VWF:RCo a infundir, así como la duración, a la complejidad del procedimiento (grado 1)
 4. La profilaxis deberá considerarse excepcionalmente, independientemente del tipo de VWD, en casos con sangrado severo o recurrente. En estos casos, deberá utilizarse preferentemente, un concentrado puro de VWF (grado 2A)

Von Willebrand adquirido (AVWS)

Mucho más infrecuente que la forma hereditaria. Deficiencia cuantitativa o funcional del VWF. Aparición de síntomas hemorrágicos en un adulto sin historia previa de sangrado a pesar de desafíos y sin historia familiar. Resulta muy orientador cuando, a la vez, se identifica otra patología potencialmente causante de AVWS. Las enfermedades más frecuentemente asociadas son: linfoproliferativas y gammopatías (48%), cardiovasculares (21%), mieloproliferativas (15%), otras neoplasias (5%) y enfermedades autoinmunes (2%).

Fisiopatología: menor síntesis (hipotiroidismo) o remoción acelerada de la proteína a través de diferentes mecanismos: autoanticuerpos (inespecíficos o dirigido contra dominios funcionales del VWF); adsorción del VWF por un clon de células malignas o atípicas (por ej. tumor de Wilms, enfermedad de Gaucher); mayor proteólisis del VWF (mieloproliferativos); pérdida de HMWMs bajo condiciones de alto “shear rate” (angiodisplasia, valvulopatías). Ningún mecanismo es específico de una enfermedad, incluso en algunas enfermedades varios mecanismos pueden estar presentes.

Clínica: similar a la forma congénita pero se presenta a menudo en pacientes de mayor edad, alrededor de los 60 años. En la población pediátrica, el AVWS es mucho más raro, pudiendo presentarse en asociación con tumor de Wilms y otros.

Laboratorio: se caracteriza por niveles bajos de factor VIII y VWF, pronunciado descenso de VWF:RCo y VWF:CB. El cociente VWF:RCo/VWF:Ag está frecuentemente bajo (VWD2). Debido a la etiología diversa del AVWS, las pruebas de laboratorio no presentan un patrón constante. La síntesis acelerada/mayor proteólisis que caracteriza a la mayoría de la formas de AVWS se traduce en un cociente VWFpp/VWF:Ag elevado. El patrón multimérico suele demostrar la falta de HMWM (VWD2). En caso de un inhibidor, la mezcla de plasma del paciente con un pool de plasmas normales no corrige los niveles disminuidos de VWF:RCo.

Tratamiento: sólo se tratan aquellos pacientes sintomáticos o que deban someterse a procedimientos invasivos, Para determinar la terapéutica se debe considerar la enfermedad subyacente y el mecanismo fisiopatológico. Con frecuencia alcanza con tratar la enfermedad de base (reemplazo valvular, corrección del hipotiroidismo, tratamiento del tumor de Wilms). Las opciones disponibles para la forma congénita pueden ser eficaces en AVWS, aunque la duración de la respuesta puede ser menor, relacionada con una depuración acelerada del VWF liberado o infundido. Por lo tanto, para tratar una hemorragia activa o prevenir sangrado en una cirugía mayor podrían ser necesarias infusiones más frecuentes. Se recomienda realizar prueba de desmopresina evaluando respuesta y duración. En no respondedores o respuestas de corta duración, utilizar concentrados: es recomendable medir el nivel de FVIII a las 12 hs de la infusión ya que los pacientes con inhibidores pueden requerir dosis más altas que las usuales. La inmunoglobulina endovenosa es una opción en casos asociados a enfermedades autoinmunes, linfoproliferativos y gammopatías monoclonales. También en caso de sangrado continuado a pesar de otras terapéuticas y como preparación para cirugía. La respuesta a inmunoglobulina EV demora al menos 1-2 días y se mantiene por 2-3 semanas, por lo cual la indicación preferente es fuera de la emergencia. En autoanticuerpos tipo IgM, gammaglobulina EV suele fracasar siendo preferible el concentrados de VWF/FVIII. En casos refractarios se ha publicado el uso de plasmaféresis o inmunoabsorción. El rFVIIa fue eficaz para controlar el sangrado pero conlleva riesgo trombótico en pacientes que suelen ser de edad avanzada.

Recomendaciones en relación a AVWS:

1. Diagnóstico: FVIII, VWF, VWF:RCo (Grado 1). Cuando sea posible: VWF:CB, cociente VWFpp/VWF:Ag y patrón mutimérico (Grado 1). En pacientes con síntomas de reciente comienzo y enfermedad de base conocidamente asociada a AVWS.
2. Tratamiento: enfermedad de base. Desmopresina (con prueba previa para evaluar duración de la respuesta). En no respondedores, concentrados de VWF/FVIII con control del nivel de FVIII:C a las 12 hs post infusión. (Grado 2A)

Enfermedad de von Willebrand en la mujer: menorragia y embarazo

Debido al desafío hemostático que deben enfrentar en relación con el ciclo menstrual y durante el embarazo y parto, las mujeres están más predisuestas a las manifestaciones hemorrágicas de todos los trastornos de coagulación, incluso aquellos leves.

Menorragia: se observa en hasta 50% de las mujeres con VWD. Por otra parte, en mujeres con menorragia la prevalencia de VWD es cercana al 15%

El tratamiento de la menorragia asociada a VWD varía de acuerdo a las cuestiones personales así como a planes de un embarazo próximo o futuro.

Tratamiento con fármacos hemostáticos:

- Antifibrinolíticos: de fácil acceso. Administración oral y bajo costo. Los disponibles en nuestro país son: ácido tranexámico (10-20 mg/kg cada 8 hs) y ácido epsilon aminocaproico (50 mg/kg/ cada 6 hs). Por 4-7 días.
- Desmopresina subcutánea: dosis 0.3 µg/kg/día, los días 2 y 3 del ciclo. Deben utilizarse las ampollas de 15 µg. Recordar que con las dosis repetidas se puede perder parte de la eficacia hemostática, pero se conserva todo el efecto antidiurético. Restringir la toma de líquidos a no más de 1 litro día en los días que reciba la medicación.
- Terapia de remplazo: con concentrados de FVIII/VWF. Esta indicación está reservada para casos severos o VWD3, cuando el síntoma sea grave como para necesitar internación.

Tratamientos hormonales: en casos donde no se planee embarazo. Ninguna combinación de ha demostrado ser superior. El especialista deberá decidir la más adecuada a cada caso. Las opciones incluyen:

- Anticonceptivos combinados
- Inhibidores GnRh
- DIU liberador de hormonas-levonorgestrel (Mirena®)

Tratamientos quirúrgicos:

- Embolización selectiva
- Ablación endometrial
- Histerectomía (situaciones donde no sea necesario preservar fertilidad)

Otros problemas ginecológicos en mujeres con VWD

- *Quieste folicular hemorrágico* (6,8%) con sangrado limitado al folículo, o con vuelco al peritoneo, ligamentos anchos o retroperitoneo. De ahí que la conducta en agudo pueda ser expectante o quirúrgica, de acuerdo a la severidad del sangrado. Para prevenir recurrencias a largo plazo, pueden indicarse anovulatores combinados para suprimir la ovulación e incrementar los niveles de factores.

- *Endometriosis:* el mecanismo se desconoce. Probablemente relacionado con menstruación abundante y retrógrada.

Aunque sin una relación causal, es más probable que las mujeres con VWD pongan de manifiesto lesiones orgánicas uterinas con más facilidad que mujeres sin diátesis: miomas, pólipos e hiperplasia endometrial.

Embarazo y parto: los niveles de VWF y FVIII:C aumentan tempranamente en el embarazo normal hasta alcanzar 2 a 3 veces el basal en el tercer trimestre. Estos niveles caen después del parto, retornando al nivel pre-embarazo a los 7 a 15 días post-parto. Las mujeres con VWD tienen un riesgo aumentado de hemorragia post-parto (20-30%, según la variante de VWD).

Se recomienda que mujeres con VWD1-2-3, con niveles de FVIII:C o de VWF:RCo menores al 50% y

una historia de sangrado severo, sean derivadas para cuidado obstétrico multidisciplinario y monitoreo apropiado de la enfermedad en centros de alta complejidad. En caso de procedimientos invasivos durante el embarazo, deberán monitorearse los valores de laboratorio: en caso de valores $<50\%$, se deberá administrar desmopresina o concentrados. Con el objeto de planificar la conducta para el parto, los parámetros de laboratorio deberán ser chequeados luego del 7° u 8° mes, salvo que ya se hubieran normalizado en algún control previo. Si los valores de FVIII:C y VWF:RCo alcanzan $\geq 50\%$, el parto, la cesárea y la anestesia regional pueden ser manejados de manera similar a la mujer sin VWD. Aquellas embarazadas que presenten valores $<50\%$, deberán recibir desmopresina (si tienen respuesta conocida) o concentrados. La desmopresina no atraviesa placenta en concentraciones significativas, Post parto, se deberán mantener valores $\geq 50\%$ de FVIII:C y VWF:RCo por 3-5 días, pudiendo administrarse antifibrinolíticos por 7-14 días (los que no contraindican la lactancia). Se deberá vigilar hasta 2 semanas la posible aparición de hemorragia posparto secundaria o tardía. La púérpera deberá ser instruida para mantenerse en contacto con su hematólogo durante este período.

El riesgo de sangrado en neonatos con VWD es muy bajo. Sólo aquellos afectados con VWD3 pueden tener algún riesgo de sangrado, con una prevalencia de 0.1-3 por millón, dependiendo de la región. En VWD3, podría estar indicado el diagnóstico prenatal y se recomienda evitar el parto instrumental y minimizar toda maniobra invasiva sobre el feto y el neonato.

Recomendaciones en relación a problemas gineco-obstétricos en mujeres con VWD:

1. Para el manejo hemostático de la menorragia (los anovulatorios son prescriptos por el ginecólogo) se recomiendan antifibrinolíticos durante 4-7 días (grado 2A)
2. En no respondedoras a antifibrinolíticos, se puede indicar desmopresina s.c, días 2 y 3 del ciclo. (Recordar taquifilaxia) (grado 2A)
3. El uso de concentrados queda reservado para pacientes con fenotipo severo. (Grado 2A)
4. Para el manejo del embarazo y parto: las pacientes con fenotipo severo (antecedentes de sangrado mayor) o con niveles de FVIII:C o VWF:RCo $<50\%$ deben ser seguidas por un equipo multidisciplinario. (grado 2A)
5. A efectos de definir la conducta para el parto, se recomienda evaluar los niveles de FVIII:C y VWF:RCo entre el 7° y 8° mes del embarazo. Si estos valores son $\geq 50\%$ se puede realizar el parto, la cesárea y la anestesia regional como en la mujer sin VWD y sin tratamiento específico (grado 2A).
6. Las embarazadas que presenten valores $<50\%$, deberán recibir desmopresina (aquellas con respuesta conocida) o concentrados inmediatamente pre anestesia regional cesárea o parto. Post parto, deberán mantenerse valores $\geq 50\%$ de FVIII:C y VWF:RCo por 3-5 días así como una expectación armada por los siguientes 15 días (grado 2A).

Bibliografía

- Lavin M, O'Donnell JS. How I treat Low von Willebrand Factor levels. *Blood*. 2019;133:795-804.
- Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018;24(Suppl. 6):29-36.
- Sharm R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood*. 2017;130:2386-2391.
- Just S. Laboratory Testing for von Willebrand Disease: The Past, Present and Future State of Play for von Willebrand Factor Assays that Measure Platelet Binding Activity, with or without Ristocetin. *Semin Thromb Hemost*. 201;43:75-91.
- Pavord S, Rayment R, Madan B et al, on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of inherited bleeding disorders in pregnancy. Green-top guideline N° 71. *BJOG* 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14592.
- Laffan MA, Lester W, O'Donnell JS et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors organization guideline approved by the British Committee on Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2014, Aug 12 E-Pub.
- Abshire TC, Federici AB, Alvarez MT et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: re-

- sults from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (VWD PN). *Haemophilia*. 2013; 19:76-81.
- Castaman G, Goodeve A, Eikenboom J on behalf of the European Group on von Willebrand disease (EUWWD). Principles of care for the diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Haematologica*. 2013; 98 (5):667-74.
 - Lillicrap D. von Willebrand disease: advances in pathogenetic understanding, diagnosis and treatment. *Blood*. 2013; 122 (23): 3735-40.
 - Federici AB, Budde U, Castaman G et al. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost*. 2013; 39:191-201.
 - von Willebrand disease in women. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2013; Committee Opinion N° 580.
 - O'Brien SH. Bleeding indices: are they really useful? *ASH Proceedings*. Hematology. 2012:152-6.
 - Castaman F, Rodeghiero G. Advances in the diagnosis and management of type 1 von Willebrand disease. *Expert Rev Hematol*. 2011; 4(1):95-106.
 - Rodeghiero F, Tassetto A, Abshire T et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding indice for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8 (9):2063-5.
 - James AH. Women and bleeding disorders. *Haemophilia*, 2010; 16 (Suppl 5):160-7,
 - Federici AB & Canciani MT. Clinical and laboratory versus molecular markers for a correct classification of von Willebrand disease. *Haematologica*, 2009; 94(5):610-15.
 - Sadler JE. Low von Willebrand factor: sometimes a risk factor and sometimes a disease. *ASH Proceedings*. Hematology. 2009: 106.
 - Rodeghiero F, Castaman G, Tassetto A. How I treat von Willebrand disease. *Blood*. 2009;114:1158-65.
 - Nichols WL, Hultin MB, James AH et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) expert panel report (USA). *Haemophilia*. 2008; 14:171-232.
 - Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ et al. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood*. 1987; 69(6):1691-95.

Anexo 1

Índice BAT recomendado por la IST. Se considera positivo un índice ≥ 4 en hombres, ≥ 6 en mujeres y ≥ 2 en niños.

Epistaxis		Cavidad oral		Menorragia		Hematoma muscular	
0	No o menos de 5 por año	0	No	0	No	0	Nunca
1	>5 episodios o >10 minutos	1	Al menos una	1	Consulta	1	Post-trauma
2	Consulta	2	Consulta	2	Antifibrinolíticos o anticonceptivos	2	Espontáneo
3	Taponaje, cauterización o antifibrinolíticos	3	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	3	Curetaje o requirió ferroterapia	3	Espontáneo o traumático que requirió tratamiento
4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Transfusión GR o terapia de remplazo o desmopresina	4	Espontáneo o traumático que requirió cirugía o transfusión GR
Sangrado gastro-intestinal		Sangrado por heridas menores		Cutánea		Hemartrosis	

0	No	0	No o menos de 5 por año	0	No o menos de 1 cm	0	Nunca
1	Asociado con úlcera, hipertensión portal, hemorroides, angiodisplasia	1	>5 episodios o >5 minutos	1	Más de 1 cm no traumática	1	Post trauma
2	Espontáneo	2	Consulta	2	Consulta	2	Espontánea
3	Hemostasia quirúrgica, transfusión GR o terapia de remplazo, desmopresina o antifibrinolíticos	3	Hemostasia quirúrgica	3		3	Espontánea o traumática que requiere desmopresina o trat. de remplazo
		4	Transfusión GR o tratamiento de remplazo o desmopresina	4		4	Requiere cirugía o transfusión GR.

Cirugía		Extracción dentaria		Hemorragia post-parto	
-1	No en por lo menos 2 cirugías	-1	No en al menos 2 extracciones	-1	No en al menos 2 partos
0	No en 1 cirugía	0	No en 1 extracción	0	No en al menos 1 parto
1	Si en < 25% del total de cirugías	1	Reportada en < 25% de todos los procedimientos	1	Consulta
2	Si en >25% del total de cirugías	2	Reportada en > 25% de todos los procedimientos	2	Curetaje, antifibrinolíticos o ferroterapia
3	Hemostasia quirúrgica o antifibrinolíticos	3	Resutura o <i>packing</i>	3	Transfusión GR o trat de remplazo o desmopresina
4	Transfusión GR o tratamiento de remplazo o antifibrinolíticos	4	Transfusión GR, tratamiento de remplazo o desmopresina	4	Histerectomía

Microangiopatía Trombótica (MAT) en adultos y niños



Coordinadoras:

Altuna, Diana
diana.altuna@hospitalitaliano.org.ar

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@gmail.com

Autores:

Aversa, Luis
Coccia, Paula
Penchasky, Diana
Riveros, Dardo
Sánchez Avalos, Julio C.

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Raffo por concepto de conferencias en las que ha participado. El Dr Luis Aversa declara haber recibido honorarios por parte de CSL Behring Argentina por su cargo de Gerente Médico. EL Dr. Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Alexion por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. El Dr Julio C. Sánchez Avalos declara haber recibido honorarios por parte de Amgen por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice:

Introducción y definición de MAT	209
Clasificación fisiopatológica	209
Fisiopatología.....	209
Epidemiología	210
Diagnóstico	210
Tratamiento	213
Bibliografía	218

Abreviaturas

IF	Infusión de plasma
MAT	Microangiopatía trombótica
PTT	Púrpura trombótica trombocitopénica
RP	Recambio plasmático
SUH	Síndrome urémico hemolítico
SUH_a	Síndrome urémico hemolítico atípico
VP	Volumen plasmático

Introducción y definición de MAT

Los síndromes de MAT son diversos, pudiendo presentarse de manera súbita o gradual, tanto en población pediátrica como en adultos. Las enfermedades que se manifiestan como MAT pueden ser de naturaleza hereditaria o adquirida. Estos síndromes tienen rasgos clínicos y anatomopatológicos comunes, entre ellos anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y daño de órganos, algunos con especial preponderancia. Las características patológicas están enmarcadas en la lesión vascular, principalmente en arteriolas y capilares, con depósito de material hialino eosinófilo y engrosamiento de la pared, edema y desprendimiento de células endoteliales de la membrana basal, con trombosis plaquetaria intraluminal y obstrucción parcial o completa del lumen vascular.

Clasificación fisiopatológica.

Con motivo de realizar una presentación más clara, estas entidades son agrupadas según la causa y fisiopatología asociada aunque, frecuentemente, las causas asociadas no son evidentes en el momento de la presentación del paciente y sólo pueden ser diagnosticadas con posterioridad (**Tabla 1**).

Tabla 1

PTT asociada a alteraciones de ADAMTS13	- Variantes genéticas de ADAMTS13 - Autoinmune
SUH asociado a infecciones	- SUH por STEC cepa O157:H7 y otras cepas no O157:H/, Shigella disenteriae tipo 1 - SUH asociado a infección por Streptococcus pneumoniae (neuranimidasa)
SUH atípico asociado a alteraciones del complemento	- Variantes genéticas de CFH, MCP, CFI, CFB, THBD, C3 - Autoinmunes
MAT secundarias	- Asociadas al embarazo: Síndrome HELLP - Enfermedades sistémicas: LES, esclerodermia, SAF - HTA maligna - Infección VIH, Infección H1N1 (influenza) - Neoplasias - 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 anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, en general severa, y 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/carne contaminados sin el adecuado lavado/cocción para la eliminación del factor causal. También se ha descrito la transmisión persona a persona. En los vasos sanguíneos se produce el daño característico de la MAT. Se observa caída del filtrado glomerular debido a la microtrombosis, llevando a la retención de urea, creatinina, ácido úrico y fosfatos. Como en otras MAT, debido al consumo de plaquetas se produce trombocitopenia, con aparición de hemorragias espontáneas, a la par que se manifiesta hemólisis de origen microvascular por destrucción periférica en la microvasculatura afectada. La interacción endotelio-plaquetas con reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares se 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). En la mayoría de los pacientes son heterocigotas, aunque en algunos miembros de la familia estas mismas mutaciones son asintomáticas. También se han descrito otros polimorfismos que podrían contribuir a las manifestaciones de enfermedad, como así también alteraciones en genes modificadores que podrían contribuir a la expresión. Además de las variaciones genéticas, se ha descrito una deficiencia funcional en el FH resultante de anticuerpos dirigidos al complemento que resulta en una forma adquirida de SUHa, y que podría explicar un 10% de los afectados en este grupo.

En cuanto a la injuria de órgano, la preferencia por un órgano dado en agudo o a largo plazo no siempre ha sido muy explicada a pesar de los avances en el conocimiento de estas entidades.

Epidemiología

La incidencia de PTT por autoanticuerpos anti-ADAMTS13 es mayor en adultos que en niños (2,9 casos vs. 0,1 casos por millón/año, respectivamente), con la mayor frecuencia en pacientes entre los 18 y 50 años, y el sexo femenino (proporción de 3/1). La incidencia del SUH es de 10-12 casos cada 100 niños menores de 5 años (constituyen el 80% de la población comprometida) en Argentina, siendo la más alta del mundo, con 300 a 500 casos nuevos por año (Ministerio de Salud de la Nación) y menos del 1% de los casos siendo formas no asociadas a infección, la que es la forma atípica de la enfermedad o SUHa. El SUH típico es la primera causa de insuficiencia renal aguda en niños y la segunda causa de trasplante renal. Es una enfermedad endémica en nuestro país, con un aumento estacional de casos en primavera y verano, y se la relaciona con alta contaminación con *E. Coli* enterohemorrágica encontrada en el intestino del ganado argentino. Sin embargo, la mortalidad de esta entidad es actualmente baja, ocurriendo entre el 2,5 al 5% de los casos. El 20 al 30% de los trasplantados renales son pacientes con secuelas de esta patología.

En MAT asociada a trasplante la prevalencia es de 10-25% (MAT asociada a quimioterapia mieloablativa y no mieloablativa).

Diagnóstico

No existen criterios clínicos o parámetros de laboratorio claros para la diferenciación entre estas entidades. A pesar de los grandes avances en el conocimiento de los mecanismos de enfermedad ocurridos en los últimos 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 (**Grado 1A**).

Los métodos de laboratorio, como ADAMTS13, serán de ayuda para confirmarlo y seguir el curso de la

enfermedad o establecer la necesidad de tratamientos adicionales en el caso de detectar o no la presencia de autoanticuerpos persistentes. Los niveles de ADAMTS13 disminuidos no son suficientemente sensibles para identificar a todos los pacientes con PTT, ni suficientemente específicos para excluir pacientes con enfermedades subyacentes y excluir el inicio de plasmaféresis. Su deficiencia define un grupo de pacientes con pronóstico más favorable, pero con mayor posibilidad de recaídas. Por otra parte, en nuestro país existe un solo centro donde se efectúa esta determinación. Aunque en la mesada la técnica tarda sólo 4 horas aproximadamente, los resultados tienen una entendible demora debido al altísimo costo de cada determinación cuando se intenta realizar de manera individual (necesita la inclusión de 6 calibradores en cada ocasión). De este modo, las decisiones terapéuticas en agudo deben realizarse con criterio clínico.

Sin embargo, han surgido *scores o escalas* útiles para predecir cuáles pacientes más probablemente presenten actividad de ADAMTS13 < 10% (Tabla 2).

➤ Clínico

Anemia hemolítica microangiopática, con prueba Coombs directa negativa, y trombocitopenia (<150.000/mm³) en ausencia de una explicación alternativa, y presencia de esquistocitos > 1% en sangre periférica. (**Grado 1A**). Los rasgos que definen la presencia de esquistocitos han sido recientemente consensuados (**Tabla 3**).

Pueden acompañarse de manifestaciones neurológicas (60%) fluctuantes, con cambios del estado mental, foco motor, convulsiones, cefalea, confusión, coma; síntomas gastrointestinales incluido diarrea con sangre (manifestación de daño isquémico), hecho que puede desorientar inicialmente el cuadro sugiriendo un SUH; frecuentemente manifestaciones renales como HTA, insuficiencia renal, hematuria, síndrome nefrítico, proteinuria y otros. Puede presentarse fiebre en ausencia de un proceso infeccioso en un 20% de los pacientes. Otras manifestaciones asociadas a trombosis microangiopática son dolor precordial asociado a infarto de miocardio y otros síntomas de falla cardíaca.

En el caso del SUH por STEC está precedida por un período prodrómico con diarrea, generalmente sanguinolenta, y que puede presentar además fiebre, vómitos y dolor abdominal. Entre el 10 al 15 % de los niños afectados por este cuadro gastrointestinal desarrollará SUH.

Tabla 3. Recomendaciones para el recuento de esquistocitos

• Deberían ser evaluados en FSP por microscopía óptica con lente de mediano aumento (por ejemplo 40X), estimando el valor como un porcentaje luego de contar 1000 GR.
• Debería ser realizado siempre que se sospeche MAT, generalmente con trombocitopenia.
• Deberían ser identificados por criterios morfológicos específicos: más pequeños que las células intactas, puede tener la forma de fragmentos con ángulos agudos y bordes rectos, pequeñas medialunas, células con forma de casco (“ <i>helmet</i> ”), queratocitos (espiculados) o microesferocitos (aunque estos últimos sólo se cuentan si se presentan también las otras formas; no reemplazan a los esquistocitos).
• Como indicador de MAT, es robusto si el recuento es >1%.
• Si no se encuentra esquistocitosis, y la sospecha de MAT es firme, debería repetirse el FSP y el recuento diariamente.

Tabla 2

a- Índice PLASMIC

VARIABLES	PUNTOS
Recuento de plaquetas < 30 x 10 ⁹ /L	1
Hemólisis *	1
No cáncer activo	1
Sin historia de trasplante (órgano sólido/células madre)	1
VCM < 90 fL	1
RIN < 1.5	1
Creatinina < 2 mg/dL	1

* *recuento de reticulocitos > 2.5% o haptoglobina no detectable o bilirrubina indirecta > 2 mg/dL*

b- Categorías de riesgo

Puntaje	Categoría	Riesgo de ADAMTS13 \leq 10%
0-4	Bajo	4.3%
5-6	Intermedio	56.8%
7	Alto	96.2%

Laboratorio**➤ General**

- Estudios de coagulación: para excluir coagulopatías: tiempo de protrombina, TTPA, dosaje de fibrinógeno
- Parámetros de hemólisis intravascular: reticulocitos y LDH elevados, descenso de haptoglobina, aumento de bilirrubina indirecta, hemoglobina libre en plasma
- hepatograma y función renal.
- Serologías virales: HIV, HBsAg, HBs-Anticore, HCV, HA1N1.
- Búsqueda de enfermedades autoinmunes: ANA, FR, APAs.
- Función tiroidea
- Test de embarazo. Troponina T
- Sedimento de orina

➤ Específico

Investigación de verotoxina: ELISA en materia fecal y/o hisopado anal.

Investigación de neumococo: hemocultivos y cultivo o hisopado de esputo.

Otros tests: de acuerdo a la presentación.

Evaluación de ADAMTS13: previo al inicio del tratamiento debería 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 freezer 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 FRETTS 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, detección por sustrato cromogénico) (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 el chequeo de mutaciones para factor H, factor I, factor B, CD46 (proteína cofactor de membrana) y C3.

Búsqueda de anticuerpos: anticuerpos anti-factor H deben ser buscados en todos los pacientes con SUHa en un laboratorio calificado.

Tratamiento

Tratamiento de soporte

- Transfusión de glóbulos rojos según necesidad clínica, especialmente si hay compromiso cardíaco (**Grado 1A**).
- Suplementación con folato (**Grado 1A**).
- Tromboprolifaxis con HBPM una vez que las plaquetas han alcanzado valores $>50.000/\text{mm}^3$ y AAS 75 mg por día (**Grado 2B**).
- Transfusiones de plaquetas. Es apropiado su uso en caso de hemorragia severa, sangrado evidente, ante riesgo de vida o ante procedimientos invasivos mayores (**Grado 2B**).

Definición de respuesta hematológica

Respuesta clínica. Normalización sostenida del recuento plaquetario por encima del límite inferior normal y descenso de LDH (< 1.5 veces del límite superior normal) después de la suspensión de la terapia plasmática.

Remisión clínica. Respuesta clínica sostenida por ≥ 30 días luego de la suspensión de la terapia plasmática.

Respuesta y remisión clínica. Ambas implican la estabilización de los parámetros de daño de órgano y/o mejoría y normalización de los parámetros de laboratorio.

Exacerbación. Descenso del recuento plaquetario por debajo del límite inferior normal, aumento de los niveles de LDH y necesidad de restauración de la terapia plasmática dentro de los 30 días de la última plasmaféresis.

Recaída. Caída del recuento plaquetario, con o sin síntomas clínicos, después de 30 días de haber suspendido la plasmaféresis por un evento agudo, generalmente asociado a un aumento de LDH, y que requiere reinicio de plasmaféresis

Exacerbación/recaída. Pueden no mostrar el espectro completo de signos/síntomas vistos durante el evento agudo.

Refractaria. Es definida por trombocitopenia persistente, ausencia de incrementos sostenidos del recuento plaquetario o recuento plaquetario <50.000 y aumento de LDH persistente (> 1.5 veces el límite superior normal) a pesar de 5 plasmaféresis y corticoides. Puede considerarse severa si el recuento plaquetario es < 30.000 . La definición de refractariedad en la respuesta no debe ser estática, ya que pacientes con una respuesta inicial buena pueden mostrar refractariedad a pesar del tratamiento sostenido (con trombocitopenia que no responde o niveles de LDH que empeoran luego de un descenso inicial).

PTT congénita

El tratamiento debe ser iniciado inmediatamente ante la sospecha clínica de PTT. El mismo consiste en el aporte de ADAMTS13 a través de la infusión de plasma (10-15 ml/kg) (1), lo que permite el aumento del número de plaquetas y la cesación de la hemólisis en 24-72 hs. En neonatos se indica generalmente exsanguino-transfusión debido a hiperbilirrubinemia severa.

Profilaxis: infusión de plasma cada 2-3 semanas. La finalidad es mantener un valor normal de plaquetas en forma permanente. El intervalo debería ser decidido según el recuento plaquetario, si el valor es menor de $150.000/\text{mm}^3$ al momento de la infusión, deberá acortarse el intervalo. Sin embargo NO se recomiendan los intervalos mayores de un mes.

En las formas neonatales se sugiere el inicio de la profilaxis luego del primer episodio (**Grado 2A**).

La intensificación de la plasmaterapia se sugiere en situaciones desencadenantes conocidas (cirugías, infecciones, vacunación y, especialmente, embarazo) (**Grado 2A**).

PTT adquirida. Primera línea:

Plasmaféresis (RP: recambio plasmático)

El RP se realiza bajo un plan de recambio diario de 1 a 1,5 volúmenes plasmáticos (VP) por día, con revaluación diaria (**Grado 1B**), con reposición de 40-60 mL/kg de plasma fresco congelado (PFC) o plasma residual de crioprecipitado.

El RP diario debe continuar por un mínimo de 2 a 3 días luego de que el recuento de plaquetas haya sido de $\geq 150.000/\text{mm}^3$. Luego se continua en descenso progresivo día por medio, cada 3-4 días/semana hasta la suspensión (**Grado 2A**).

El volumen de recambio puede reducirse a 1 VP cuando la condición clínica y los datos del laboratorio se

estabilizan.

El aumento de la frecuencia (2 por día) y/o del volumen del RP se hará cuando la vida del paciente peligre seriamente o bien ante la presencia de síntomas neurológicos y/o cardíacos (**Grado 2A**).

Corticoides

Los corticoides han sido usados clásicamente en el tratamiento inicial de PTT inmune, demostrando mejorar la evolución del paciente con mínimos efectos indeseables. Sin embargo, su uso no está avalado por ensayos randomizados que demuestren que la combinación es superior a plasmaféresis sola.

En adultos, se recomiendan altas dosis endovenosas de metilprednisolona (1 gr/día, por 3 días consecutivos) o altas dosis de prednisona vía oral (1 mg/kg/día) (**Grado 2A**).

Segunda línea:

Ciclosporina A y tacrolimus

La ciclosporina A (2-3 mg/kg/día) puede ser considerada como terapia de segunda línea, en pacientes con PTT inmune, ya sea en el primer episodio o en las recidivas (**Grado 2A**). En pacientes con insuficiencia renal, el tacrolimus puede ser considerado como una alternativa, valorando la posible eficacia en contra de los efectos adversos a mediano y largo plazo.

Rituximab

Ha demostrado ser seguro y efectivo en pacientes con PTT inmune que recaen o aquellos 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 pequeños ensayos 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. Un ensayo reciente de fase II en el Reino Unido, ha demostrado el beneficio de usar rituximab como 1ª línea en PTT inmune.

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 entre 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 reemplazar 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 estadio terminal. Cabe mencionar que los criterios de inclusión de pacientes fueron la presencia de hemólisis y falla renal. No fue requerida la presencia de mutaciones en los factores del complemento. Se sugiere considerar al eculizumab como 1ª línea de tratamiento en pa-

cientes 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 supervivencia del injerto es pobre. Pacientes con mutaciones del C3 y C3 bajo tienen riesgo elevado de pérdida del injerto. En CFH y en los casos de mutaciones con ganancia de función (C3 o CFB) tiene un alto riesgo de recurrencia. En pacientes con mutaciones en el CFH y C3 las tasas de mortalidad e insuficiencia renal crónica son del 50-70% y de recurrencia de 50%.

Tratamiento en MAT secundarias seleccionadas

No se ha demostrado efectividad del tratamiento con plasmaféresis en MAT asociada a neoplasia, trasplante de células progenitoras ni tampoco en trasplante de órgano sólido.

Contrariamente a esto, aunque las evidencias no provienen de estudios controlados, se aconseja realizar RP en casos de MAT asociada a embarazo y puerperio y en caso de MAT asociada a HIV, realizándose en estos casos: RP de 1,0 -1,5 VP, removiéndose 40-60 ml/kg, usando como líquido de reposición PFC o plasma residual de crioprecipitado. El RP diario debe continuar por un mínimo de 2-3 días luego que el recuento de plaquetas haya sido de $\geq 150.000/\text{mm}^3$ y con dosaje de LDH normal, continuando con RP día por medio, luego cada 3-4 días por semana hasta la suspensión (**Grado 2A**).

En MAT asociada a drogas sólo se recomienda plasmaféresis en los casos refractarios a otras medidas (suspensión de la droga) y en aquellos casos conocidos de mecanismo inmune inducido por la droga. El plan de RP será de 1,0-1,5 VP, usando como líquido de remplazo PFC, plasma con crios removidos, con una frecuencia de 1 por día o cada 2 días. El tiempo de realización sería hasta la recuperación de los parámetros hematológicos.

La incidencia de MAT luego del trasplante de células progenitoras autólogo o alogénico es 0,1-0,5% y 0,5-15% respectivamente. El diagnóstico se basa en la tríada 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 principal diferencia 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 $< 50.000/\text{mm}^3$ de novo, prolongada o progresiva, o descenso $\geq 50\%$ 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.

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 relativo beneficio.

Bibliografía

- Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med.* 2002; 347:589-600.
- Symmers WStC. Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anaemia. *Br Med J.* 1952; 2: 897–903.
- 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, Hunt BJ, Benjamin S et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol.* 2012; 158: 323-35.
- 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.
- Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2011; 118: 1746-53
- 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.

Trombocitopenia inmune

**Coordinadores:**

Donato, Hugo
hcdonato@gmail.com

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Autores:

Fondevila, Carlos
Goette, Nora
Lavergne, Marta
Marta, Rosana
Martínez, Mónica
Rapetti, María Cristina
Riveros, Dardo

Conflictos de interés:

El Dr. Hugo Donato declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr. Carlos Fondevila declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado e invitaciones para asistir a congresos. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Raffo y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	222
Definiciones	222
Fisiopatología.....	222
Diagnóstico, plan de estudios y diagnósticos diferenciales	222
Tratamiento	224
En pacientes pediátricos.....	224
En pacientes adultos.....	227
Esplenectomía en pacientes pediátricos y adultos	230
Tratamiento de emergencia en pacientes pediátricos y adultos	231
Embarazo y recién nacido	231
PTI asociada a otras patologías.....	234
Hepatitis por virus C	234
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana	234
Helicobacter pylori	234
Síndrome de Evans	234
Bibliografía	235

Abreviaturas

ALPS	<i>autoimmune lymphoproliferative syndrome</i>
Anti D	inmunoglobulina anti D
ARTPO	agonistas del receptor de trombopoyetina
ATB	antibiótico
BMO	biopsia de médula ósea
CI	contraindicaciones
CID	coagulación intravascular diseminada
CMV	citomegalovirus
E	eltrombopag
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EV	endovenosa
FDA	Food and Drug Administration
GI	gastrointestinales
G6PDH	glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
HAART	<i>highly active antirretroviral therapy</i> (terapia antirretroviral de alta actividad)
Hb	hemoglobina
HELLP	hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, trombocitopenia (<i>hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count</i>)
HTA	hipertensión arterial
HVC	hepatitis por virus C
Ig EV	inmunoglobulina endovenosa
Igs	inmunoglobulinas
MAT	microangiopatía trombótica
PAMO	punción aspirativa de médula ósea
PCD	prueba de Coombs directa
PTT	púrpura trombocitopénica trombótica
R	romiplostim
rFVIIa	factor VII activo recombinante
Rto	recuento
RCTs	randomized controlled trials

SAF	síndrome antifosfolipídico
SNC	Sistema nervioso central
SUH	síndrome urémico hemolítico
TEV	tromboembolismo venoso
PTI	TrombocitoPenia Inmune
VEB	virus de Epstein Baar
VHB	virus de la hepatitis B
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
vW	von Willebrand

1- Introducción

Para la confección de estas guías, el panel se ha basado en actualizaciones recientes y en la opinión de sus integrantes. Las recomendaciones están referidas a la PTI primaria y a algunas de las variantes secundarias, incorporándose en algunas situaciones el grado de recomendación.

La Trombocitopenia Inmune” (PTI) según la nomenclatura más reciente, se caracteriza por trombocitopenia aislada de origen autoinmune. En la actualización 2019 de esta Guía utilizaremos la clásica denominación de PTI por su sólido arraigo en la práctica.

La incidencia oscila entre 1,9 a 6,4 casos/100.000 personas/año en niños y 3,3 a 10 casos/100.000 personas/año en adultos. La prevalencia es mucho mayor lo que indica que la PTI tiende a cronificarse.

2- Definiciones

La PTI primaria se define como trombocitopenia menor a $100 \times 10^9/L$ no asociada a patología reconocible.

La PTI secundaria es aquella asociada a patología reconocible.

De acuerdo a criterios de temporalidad la PTI puede ser

- **De reciente diagnóstico** (menos de 3 meses desde el diagnóstico)
- **Persistente** (3-12 meses) y
- **Crónica** (más de 12 meses)

PTI severa es aquella en la que la magnitud clínica de la hemorragia exige tratamiento activo desde el comienzo de la enfermedad o requiere adicionar otros tratamientos al ya existente.

PTI refractaria: se denomina así a la PTI severa luego de la esplenectomía. Los pacientes que cumplen criterios de PTI severa pero que no han sido esplenectomizados no deben considerarse refractarios sino **no respondedores** a los fármacos utilizados hasta ese momento.

Cortico-dependencia es el estado en el cual es necesaria la administración continua de corticoides para mantener el nivel de plaquetas $>30 \times 10^9/L$ y/o evitar la hemorragia.

3- Fisiopatología

La fisiopatología de la enfermedad es compleja y no del todo elucidada. Existen factores predisponentes genéticos (polimorfismos) y ambientales (infecciones), desregulación de células presentadoras de antígeno y estimulación de linfocitos T y B. Esto produce una respuesta celular y humoral contra antígenos plaquetarios y megacariocíticos que se traduce en la eliminación de las plaquetas de la circulación y en la inhibición de la producción plaquetaria por los megacariocitos.

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

A nivel periférico: 1. Captación de plaquetas por receptores Fc del sistema retículo-endotelial con su consiguiente fagocitosis. 2. Apoptosis de plaquetas, lo que produce la expresión de fosfatidilserina en la membrana externa plaquetaria y su posterior fagocitosis a través de receptores *scavenger* macrofágicos. 3. Pérdida de ácido siálico de determinadas glicoproteínas plaquetarias, lo que lleva a su eliminación a través de receptores Ashwell-Morell hepáticos. 4. Activación de complemento que promueve la lisis celular y/o la captación por el sistema retículo-endotelial.

A nivel megacariocítico: 1. Inhibición del desarrollo megacariocítico, que puede profundizarse por el déficit relativo de trombopoyetina (frecuente de observar en PTI). Esta inhibición puede ser contrarrestada mediante la administración de agonistas del receptor de trombopoyetina. 2. Inhibición de la etapa de formación de proplaquetas y producción de plaquetas por el megacariocito maduro.

4- Diagnóstico, plan de estudio y diagnósticos diferenciales

El diagnóstico de PTI es de exclusión. Recientemente se ha postulado que un nadir extremo de plaquetas (<20000), la presencia de auto-anticuerpos plaquetarios y la respuesta terapéutica a corticoides o a Ig EV pueden ser los indicadores más precisos de PTI.

En la evaluación inicial, y si la plaquetopenia se acompaña de otras citopenias o cuando se trate de >60 años, deberá realizarse PAMO y biopsia. La punción también será ineludible cuando no haya respuesta al tratamiento inicial y antes de indicar una esplenectomía (Tabla 1).

En caso de trombocitopenia aislada, descartar seudotrombocitopenia mediante el frotis de punción digital.

Si la trombocitopenia es verdadera, deberán descartarse otras causas inmunes o no, incluyendo causas hereditarias así como PTI secundarias (Tabla 2 y Figura 1). Cuando de la evaluación inicial no surja una causa evidente, deberán descartarse algunos síndromes de insuficiencia medular.

El diagnóstico de las trombocitopenias hereditarias es complejo, debiendo recurrirse a estudios de funcionalidad plaquetaria, microscopía electrónica y detección de mutaciones a nivel molecular, pero en algunas ocasiones la atenta observación de la morfología plaquetaria y leucocitaria, así como la historia familiar pueden orientar al diagnóstico.

Tabla 1. Indicaciones de medulograma

Pacientes adultos	Pacientes pediátricos
Mayores de 60 años	Citopenia asociada (excepto anemia ferropénica)
Citopenias asociadas o macrocitosis	No respuesta a Inmunoglobulina endovenosa (Ig EV)
Falla a primera línea de tratamiento	Falla a primera línea de tratamiento
Previo a esplenectomía	No remisión a los 3-6 meses (*)
Presentación atípica (organomegalia)	

(*) *Queda a criterio del médico tratante su realización en cualquier momento en caso de que el paciente presente hemorragias severas o asociación con otra citopenia sin causa evidente.*

Figura 1

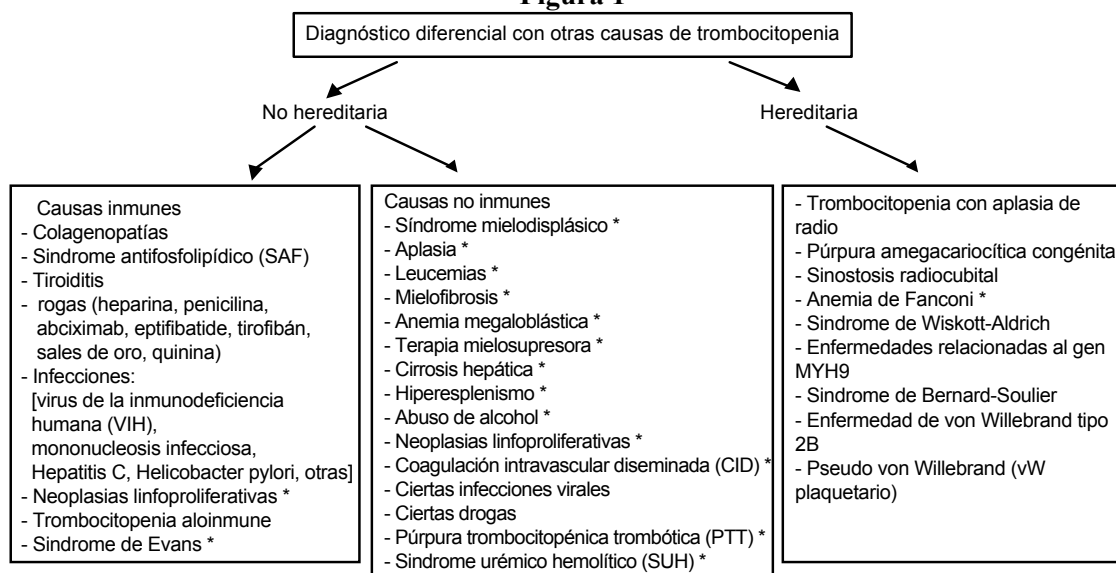


Tabla 2. Evaluación inicial

Historia clínica
Examen físico
Hemograma con recuento de plaquetas
Frotis de sangre periférica
Pruebas de coagulación.
Prueba de Coombs directa (PCD) (solicitar siempre en pacientes pediátricos; en adultos si presentan anemia asociada).
Hepatograma
Proteinograma y dosaje de Igs
Colagenograma en mayores de 10 años (adecuarlo a cada paciente: sexo femenino, mayor edad al diagnóstico, trombocitopenia moderada al diagnóstico, etc.)
Serología para VIH, hepatitis B y C, Helicobacter pylori, virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus (CMV). Según la edad del paciente, presencia de síntomas GI.
Anticuerpos antifosfolípidos. Especialmente en mayores de 10 años.
Anticuerpos antitiroideos. Especialmente en adultos.

5- Tratamiento

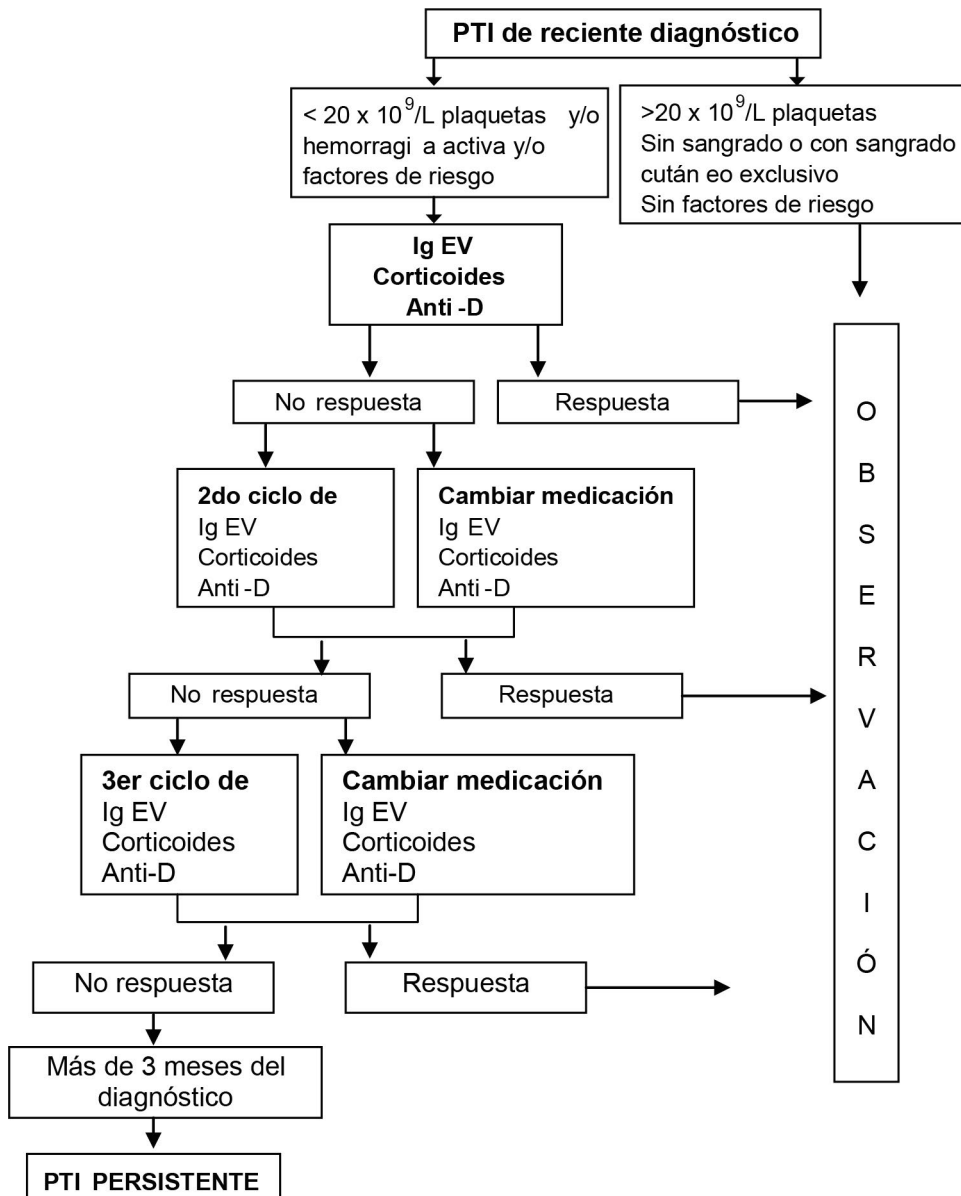
a- Tratamiento en pacientes pediátricos

PTI de reciente diagnóstico

Se indicará tratamiento a pacientes con recuento de plaquetas $<20 \times 10^9/L$ y/o hemorragia activa y/o factores de riesgo (traumatismo craneoencefálico, politrauma, uso de antiagregantes 7 a 10 días previos, coagulopatía asociada, vasculitis).

Las opciones terapéuticas se observan en la tabla 3. En la figura 2 se muestra el algoritmo recomendado.

Figura 2. Algoritmo para tratamiento de PTI de reciente diagnóstico en pacientes pediátricos.



PTI persistente

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros.

En casos severos o de sangrado intratable se podrán considerar la esplenectomía, **el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina** o la utilización de **rituximab**, según lo detallado para PTI crónica.

PTI crónica

Serán pasibles de tratamiento activo los pacientes cuyos recuentos plaquetarios se mantengan sostenidamente por debajo de $20 \times 10^9/L$ o presenten hemorragias severas. Se podrá utilizar alguna de las opciones terapéuticas para PTI de reciente diagnóstico, solas o combinadas, con la finalidad de mantener recuentos plaquetarios por encima de los valores considerados seguros.

En la tabla 4 se muestran las otras opciones terapéuticas posibles si se consideran indicadas teniendo en cuenta el riesgo de vida, la calidad de vida y la falla a tratamientos anteriores.

Tabla 4. Tratamiento de PTI crónica en pacientes pediátricos

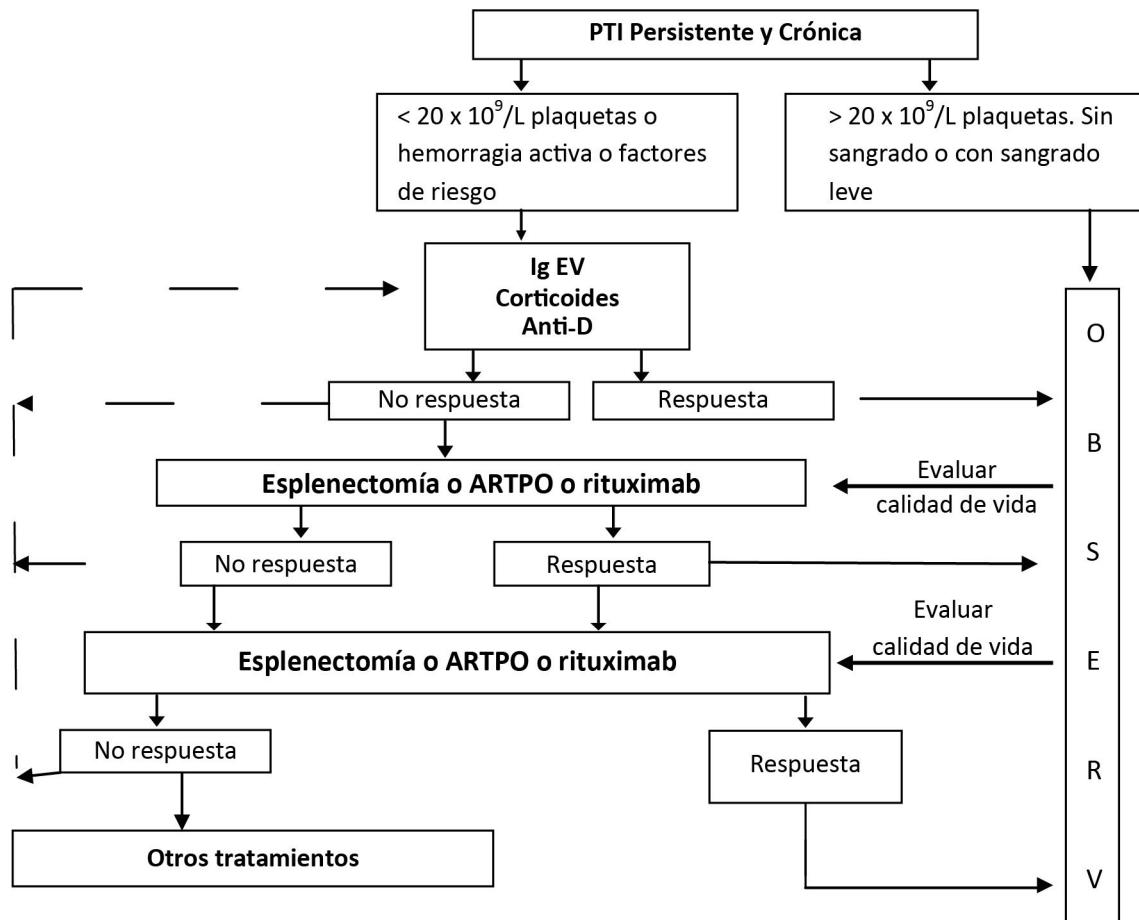
Tratamiento	Dosis	Tiempo de respuesta	Respuesta	Categoría de evidencia y consenso	Efectos adversos
Esplenectomía(*)		1 a 56 días	70-90%	2A	Sepsis Vacunación previa
Rituximab	375 mg/m ² /dosis/ semana x 4 semanas (**)	7 a 56 días	Respuesta: 60-70% Respuesta duradera: Aproximadamente 26%	2A	Leucoencefalopatía multifocal progresiva Rash maculopapular Enf. del suero Artralgias Infecciones
Eltrombopag	1 a 5 años: 25 mg/día ≥6 años: 50 mg/día Dosis máxima: 75 mg/día Pacientes del sudeste asiático: 50% de la dosis Pacientes >6 años con compromiso hepático: 50% de la dosis. Ajustar dosis cada 2 semanas	7 a 21 días	Respuesta: 80% Respuesta duradera: 40-50%		Hepatotoxicidad Cataratas
Romiplostim ***	Ver Tabla 8				

(*) Preferentemente en mayores de 10 años. En PTI que comprometa la vida puede ser necesario realizarla a edades menores. Ver "Esplenectomía"

(**) Considerar el uso de menor número de dosis

(***) No licenciado para uso pediátrico. Solo uso compasivo.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: rituximab o ARTPO antes que esplenectomía en menores de 5 años (Grado 2A). Actualmente no hay evidencia para preferir una opción terapéutica sobre otra en mayores de 5 años.

Figura 3. Algoritmo para tratamiento de PTI persistente y crónica en pacientes pediátricos**Tabla 5.** Otras opciones de tratamiento en pacientes pediátricos con PTI crónica (*)

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Ciclofosfamida	1,5 gr/m ² /dosis EV cada 4 semanas	50%	1 semana a 4 meses	2 a 4 dosis totales
Azatioprina	2-3 mg/Kg/día vía oral	60%	1 a 6 meses	No más de 150 mg/día
Micofenolato mofetil	1 gr 2 veces por día por 3 a 4 semanas	45-75%	4 a 6 semanas	
Ciclosporina A	5 mg/Kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/Kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100 a 200 ng/mL) Vigilar función renal
Vincristina	0,02 mg/Kg/ dosis EV 1 vez por semana	10-75%	1 a 2 semanas	Dosis máxima 2 mg – 3 dosis totales
Vinblastina	0,1 mg/kg/dosis EV, cada 5-7 días	10-75%	1 a 2 semanas	dosis máxima: 10 mg por 3 dosis
Danazol	2-3 mg/kg/día, oral	40 – 60%	14 a 90 días	

(*) ver efectos adversos en tabla 9.

b- Tratamiento en pacientes adultos

Manejo inicial

En PTI reciente, el objetivo es alcanzar un recuento seguro lo antes posible, a fin de evitar el sangrado grave (SNC) o fatal. En enfermedad crónica, el objetivo es mantener un recuento $>30 \times 10^9/L$ $>50 \times 10^9/L$ en ancianos o con factores de riesgo adicionales).

Debe considerarse iniciar tratamiento en todos aquellos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas. Casos con $30-50 \times 10^9/L$ plaquetas deben tratarse sólo si sangran o pre-procedimiento invasivo (en cualquier fase de la enfermedad), como así también casos seleccionados con un estilo de vida de riesgo o la aparición, no infrecuente, de un evento tromboembólico venoso o arterial (asociado a PTI, independientemente de otros factores de riesgo). Esta tendencia parece incrementarse a mayor edad y en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso o arterial o portadores de trombofilias.

Se requerirá en este caso, tener recuentos plaquetarios mínimos $>50 \times 10^9/L$ y preferentemente por arriba de $80 \times 10^9/L$ acorde a la opinión de expertos.

Las opciones terapéuticas de primera línea se observan en la tabla 6. En la figura 4 se muestra el algoritmo recomendado para la secuencia terapéutica completa.

PARA LA FASE INICIAL, ESTE CONSENSO RECOMIENDA: tratamiento en todos aquéllos con $<30 \times 10^9/L$ plaquetas (2A). Podrá utilizarse metilprednisona o dexametasona con igual nivel de recomendación (2A), ya que no se han referido diferencias significativas en cuanto a la duración de respuestas ni las hemorragias entre ambos agentes. Podrá considerarse el uso de Ig EV en primera línea, junto a esteroides, ante riesgo inminente de sangrado grave. Para pacientes con recuento plaquetario $<10000/mm^3$ y sangrado no cutáneo se recomienda internación.

Tabla 6. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de primera línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Meprednisona	0.5 a 2 mg/kg/día	70-80%	4-14 días a semanas	$<20\%$ respuestas sostenidas fuera de <i>tratamiento</i>
Dexametasona	40 mg/día x 4 días Cada 2-4 semanas por 1-4 ciclos	60-90%	2-14 días a semanas	50% respuesta sostenida fuera de <i>tratamiento</i>
Ig EV(*)	1 g/kg/día x 2 días	65-80%	1-2 días	Costo Efecto usualmente de corta duración
Ig anti-D EV (*)	50-75 mcg/kg/ dosis (75 más eficaz)	70%	1-5 días	Paciente Rh+ y no esplenectomizado Contraindicado si PCD+ o evidencia de hemólisis

(*) En caso de contraindicación para esteroides.

Manejo del paciente adulto que no responde a 1ra. línea, que presenta efectos adversos o que recae durante la disminución o suspensión del corticoide.

Ante la falta de respuesta al tratamiento de primera línea, realizar PAMO/biopsia y considerar diagnóstico alternativo. No hay un estándar de tratamiento de segunda línea (Tabla 7). Para elegir el tratamiento de segunda línea debe considerarse el recuento de plaquetas, la etapa de la enfermedad (persistente o crónica) y la respuesta mostrada al tratamiento inicial. Una recaída tardía luego de una buena respuesta inicial autoriza a repetir el tratamiento inicial (2A). En ocasiones se podrá mantener recuentos seguros con baja dosis de (me)prednisona (<5 mg/d), si bien la toxicidad a largo plazo no está bien establecida y el uso indefinido dosis bajas de esteroides debería consensuarse con el paciente (2A). En cuanto al rituximab, algunos estudios mostraron respuesta más duradera cuando se lo utilizó post esplenectomía y cuando se lo utilizó junto con dexametasona (40 mg/d x 4 días por 1 a 3 ciclos), así como mejores respuestas en mujeres <40 años y en enfermedad <24 meses. En cuanto a los ARTPO, no hay estudios de comparación directa entre ambos. La

elección de uno u otro dependerá de preferencias del paciente y de la presencia de otras condiciones (ej., una historia de hepatopatía o cataratas o la polifarmacia van en contra de eltrombopag. El paciente anciano que vive solo, puede encontrar difícil la autoadministración de romiplostim. En caso de no respuesta a un ARTPO luego de 4 semanas de dosis máximas, se puede intentar el *switch* al otro ($\approx 1/3$ responderá).

Tabla 7. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Opciones de segunda línea

Droga de inicio	Dosis usual	Respuesta inicial	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Esplenectomía		~80%	1-56 días	PROs: amplia experiencia, costo accesible aún en sitios de bajos recursos. Respuesta inmediata. Posibilidad de cura. CONs: Mortalidad (0.3-1%). Morbilidad en 1 cada 4 (TE, infección, sepsis fulminante). Ineficaz o recaída temprana si secuestro hepático o mixto Vacunación previa(**)
Rituximab(*)	375mg/m ² /sem por 4 semanas	~ 65%	7-56 días	PROs: facilidad de uso para el hematólogo. Pocos efectos adversos. Posibilidad de remisión prolongada sin tratamiento. CONs: reacciones infusionales (habitualmente manejables). Respuesta generalmente demora semanas. Remisión a largo plazo no mayor de 25%. Reactivación viral en portadores VHB (contraindicado en hepatitis activa). Uso en PTI no aprobado por autoridad regulatoria Considerar vacunación previa(**)
ARTPO	Ver tabla 8	>80%(***)	7-28 días (E) 5-14 días (R)	PROs: RCTs, respuesta rápida y sostenida, en esplenectomizados o no. Eficacia a largo plazo ~ 45-60% CONs: cefalea, vía SC (R), dependencia (<25% podrá suspender), costo

(*) *Mejores resultados de largo plazo si se usa junto con dexametasona. Mejores resultados (o menos complicaciones) cuando se emplea post esplenectomía. La dosis está extrapolada de la empleada en otras enfermedades autoinmunes.*

(**) *Esquema similar al empleado pre-esplenectomía. La vacunación posterior al uso del rituximab mostró respuesta pobre.*

(***) *Esplenectomizados o no. El Consenso Internacional 2010 los considera una más entre las opciones de segunda línea. La guía ASH 2011 los ubica antes que rituximab cuando hay contraindicación para la esplenectomía. Pueden emplearse como terapia puente que permita demorar la esplenectomía.*

EN SEGUNDA LÍNEA; ESTE CONSENSO SUGIERE: agonistas RTPO sobre rituximab (2A). Cualquiera de ambos por sobre esplenectomía antes del año del diagnóstico (2A). En PTI crónica discutir con el paciente tratamiento médico o esplenectomía. (2B). Rituximab usar de preferencia junto con dexametasona (2B)

En pacientes con ARTPO que alcanzaron respuesta robusta y sostenida por al menos 3-6 meses, se sugiere intentar el descenso lento de la dosis buscando suspender (2B)

Tabla 8. Agonistas del RTPO: ajuste de dosis en adultos

Eltrombopag	Romiplostim
Inicial: 50 mg/día, oral.	Inicial: 3 ug/kg/semana, subcutáneo
Ajuste 25 mg cada 2 semanas. Tope 75 mg/d <50x10 ⁹ /L aumentar 75 mg/día 50-200x10 ⁹ /L seguir igual 200-400x10 ⁹ /L reducir a 25 mg/día y luego a 25 mg día por medio >400x10 ⁹ /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote	Ajuste 1 ug/kg cada semana. Tope 10 ug/kg <50x10 ⁹ /L aumentar 50-200x10 ⁹ /L seguir igual 200-400x10 ⁹ /L reducir de a 1 mcg/kg/semana >400x10 ⁹ /L suspender y dar aspirina. Luego reiniciar a dosis menor. Riesgo de rebote
Vigilar función hepática	

Manejo del adulto refractario (falla post esplenectomía)

Estos pacientes tienen alto riesgo de muerte por hemorragias. En casos sintomáticos o con un recuento de riesgo, discutir con el paciente las opciones de tratamiento que, en esta etapa, raramente serán curativas. Se recomienda buscar diagnósticos alternativos, así como detectar y erradicar al *H. pylori*. Puede haber respuestas transitorias a esteroides o Ig EV.

Los agonistas de RTPO mostraron una respuesta plaquetaria sostenida en >60% de los casos en seguimiento de hasta 5 años. Puede optarse por cambiar al otro ARTPO por no eficacia o efectos adversos del utilizado inicialmente.

El rituximab ofrece la posibilidad (baja) de alcanzar una remisión duradera sin tratamiento y la posibilidad de realizar retratamientos periódicos ante cada pérdida de respuesta. Ya se mencionó que rituximab mostró más respuestas duraderas cuando se utilizó post esplenectomía.

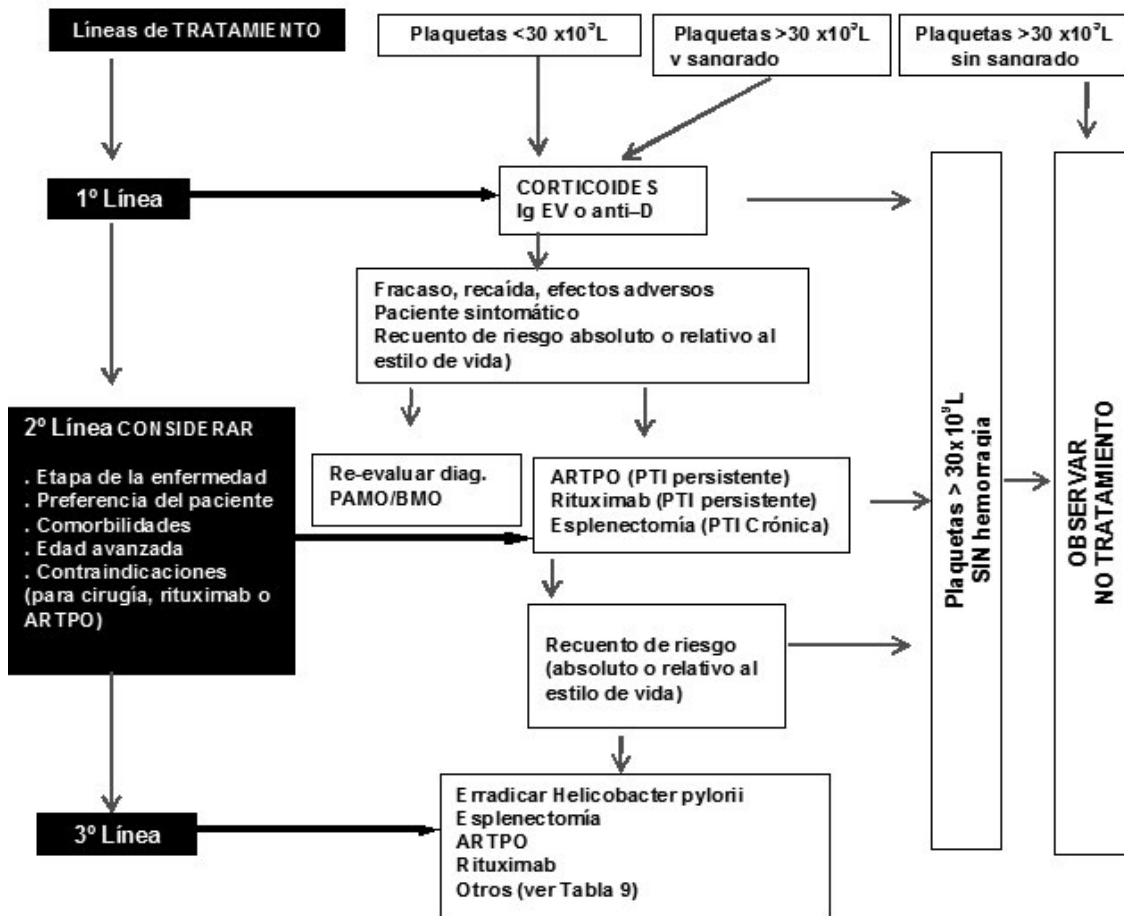
Hay una larga lista de fármacos que se han utilizado en esta etapa, especialmente en la era previa a rituximab y ARTPO. Micofenolato mofetil, dapsona y danazol parecen mostrar respuestas cercanas al 50%. Sin embargo, para otros agentes las respuestas individuales no suelen superar el 30% y diferentes toxicidades dificultan el uso prolongado. (Tabla 9)

EN PACIENTES REFRACTARIOS, ESTE CONSENSO SUGIERE: ARTPO por sobre otras opciones (2B).

Tabla 9. Tratamiento de pacientes adultos con PTI. Otras opciones de tercera línea

Droga	Dosis usual	Respuesta	Tiempo hasta respuesta	Comentarios
Danazol	400-800 mg /día	67%	4 semanas y hasta 6 meses	Alteración del hepatograma, dislipemia, virilización, amenorrea
Dapsona	75-100 mg/día	50%	3 semanas	<i>Rash</i> . Hemólisis de laboratorio (en muchos). Anemia hemolítica (en algunos). Contraindicado si existen Hb. inestables o déficit de G6FDH (varones hemocigotas)
Azatioprina	1-2 mg/kg/día (máximo 150 mg/día)	60%	1 a 6 meses	Alteración del hepatograma, Anemia, leucopenia, infección
Micofenolato mofetil	1 g 2 veces/día por 3 a 4 semanas	45-75%	4-6 semanas	Cefalea, dorsalgia, infección Menos eficaz en PTI secundaria a virus
Ciclosporina A	5 mg/kg/día por 1 semana Luego 2-3 mg/kg/día	50-80%	3 a 4 semanas	Ajustar según ciclosporinemia (100-200 ng/mL) Vigilar función renal HTA, infección
Vincristina	1-2 mg/dosis EV por semana (dosis total 6 mg)	10-75%	1 a 2 semanas	Neuropatía, constipación, flebitis infusional
Ciclofosfamida	1-2 mg/kg/día, oral 1 g/m ² pulsos EV cada 2-4 semana por 1-3 dosis	25-80%	1 semana a 4 meses	Mielosupresión, segundas neoplasias

Figura 4. Algoritmo para el tratamiento del paciente



c- Esplenectomía en pacientes pediátricos y adultos con PTI

La esplenectomía es el tratamiento más eficaz en el largo plazo (hasta 90% respuesta inicial; 70% respuesta sostenida a 5-10 años). La eficacia es menor en añosos. Las respuestas son similares entre procedimiento convencional y laparoscópico. La vía laparoscópica presenta menos complicaciones (9% vs. 12%) y menor mortalidad (0.2% vs. 1%). Excepto en caso de enfermedad severa sin respuesta a otras medidas o cuando el tratamiento altera la calidad de vida o por preferencias del paciente, se sugiere demorar la esplenectomía al menos 12 meses en niños o 6 meses en adultos.

El estudio de sobrevida plaquetaria, si está disponible, puede ser útil. Guías recientes advierten sobre la ineficacia de la esplenectomía cuando el estudio de sobrevida de plaquetas-In111 muestra captación hepática o mixta. Se ha visto que algunos pacientes con fallo a otras terapias previas, muestran plaquetas desialidadas las cuales son captadas de preferencia por el hígado.

La indicación de esplenectomía en niños presenta consideraciones especiales. La decisión deberá consensuarse entre el paciente, sus padres y el médico.

Previo a esplenectomía es imprescindible la vacunación contra gérmenes capsulados. La necesidad y las indicaciones de profilaxis antibiótica post esplenectomía son largamente discutidas, especialmente en adultos (Tabla 10).

Tabla 10. Algunas consideraciones acerca de la esplenectomía

<p>1. Vacunación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda para: H. influenzae, meningococo y neumococo, por lo menos 2 semanas previo a la esplenectomía • Vacunación antigripal 1 vez por año • Reinmunización para neumococo cada 5 años <p>2. Profilaxis antibiótica (ATB):</p> <ul style="list-style-type: none"> • El beneficio de profilaxis indefinida es incierto. El riesgo de infección tardía o sepsis fulminante en pacientes vacunados es bajo. • Profilaxis ATB: penicilina, amoxicilina (eritromicina o levofloxacina en caso de alergia) • Guías británicas recomiendan profilaxis ATB en: <ul style="list-style-type: none"> - Menores de 15 años y mayores de 50 años - Respuesta inadecuada a la vacunación antineumocócica o historia de infección grave por neumococo. • Durante al menos 2 años post esplenectomía (período de mayor riesgo de infección sistémica fulminante, en especial en pediatría.) <p>3. Otras complicaciones</p> <ul style="list-style-type: none"> • En el corto plazo: mortalidad, sangrado, parálisis frénica, infección y tromboembolismo perioperatorios • En el largo plazo: eventración, adherencias, hipertensión pulmonar, enfermedad cardiovascular, infecciones a neumococo, sepsis fulminante • La esplenectomía por PTI presenta menos complicaciones (infecciosas, tromboembólicas, cardiovasculares) que cuando se indica por otras causas

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: consensuar la política de profilaxis antibiótica con Infectología de cada centro. Los pacientes deben ser notificados sobre el riesgo de infección y la importancia de la consulta médica inmediata ante un cuadro febril (2A). Realizar estudio de sobrevida plaquetaria siempre que fuera posible (2B)

d- Tratamiento de emergencia en pacientes pediátricos y adultos

Cuando el sangrado implica un riesgo inmediato para la vida, el órgano o un miembro (sangrado cerebral, abdominal, ocular o síndrome compartimental), y se requiere el aumento INMEDIATO del recuento de plaquetas, utilizar en forma simultánea:

- Ig EV 1g/kg por 1-2 días consecutivos
- Bolos de metilprednisolona EV por 2-3 días.
- Como esta estrategia suele demorar entre 24 y 48 hs, también transfundir concentrados plaquetarios (en pacientes adultos: 1-3 U/h o 10 U cada 4 hs y hasta 1 fêresis cada 30 minutos. En pacientes pediátricos: 0,5 a 1 U/m²/hora o 2 a 4 U/m² cada 6 horas)
- Control mecánico o quirúrgico en el sitio de sangrado, si es necesario y factible (abdomen, SNC).
- Esplenectomía: será mandatoria en caso de sangrado que amerite laparotomía o neurocirugía. En otros, considerar caso por caso ante sangrado crítico persistente a pesar del tratamiento médico.
- rFVIIa 90 ug/kg ante fallo del tratamiento médico más necesidad de cirugía, sangrado en SNC no quirúrgico u otro sangrado crítico con imposibilidad de cirugía. Dado que se requiere un número mínimo de plaquetas se debe administrar junto con concentrados plaquetarios.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA: triple terapia médica (Ig EV, bolos de metilprednisolona y concentrados de plaquetas). En el caso de ser necesaria la cirugía de urgencia, realizar esplenectomía previa (en caso de neurocirugía) o simultánea (en caso de laparotomía) (2A)

ESTE CONSENSO SUGIERE: rFVIIa como último recurso en casos refractarios al tratamiento anterior) (2B)

6- PTI y embarazo

La frecuencia de PTI gestacional oscila entre 1:1000 y 1:10000 embarazos. Representa el 3-5% de las pla-

quetopenias durante el embarazo. El diagnóstico es por exclusión de otras causas más frecuentes de trombocitopenia gestacional (trombocitopenia incidental y desórdenes hipertensivos del embarazo).

En la evaluación de una trombocitopenia gestacional (Figura 5) es importante considerar el recuento plaquetario basal previo al embarazo, el trimestre de aparición y la severidad de la plaquetopenia. El embarazo puede agravar una PTI pre existente y una historia previa de plaquetopenia que se profundiza a medida que avanza el embarazo, va en favor de PTI. La instalación precoz en una embarazada sin antecedentes, sugiere PTI, siendo ésta la causa más común de trombocitopenia del primer trimestre. En cambio, el 75% de las trombocitopenias que aparecen en el último trimestre o el parto serán dilucionales o incidentales. La aparición de una trombocitopenia en el posparto obliga a descartar síndrome HELLP (u otra microangiopatía trombótica) por medio del frotis y el perfil de coagulación.

Una trombocitopenia severa, menor a $50 \times 10^9/L$ plaquetas, sugiere PTI. La trombocitopenia incidental (5-10% de los embarazos) suele ser leve, alrededor de $100 \times 10^9/L$ y raramente por debajo de $80 \times 10^9/L$ plaquetas.

La mortalidad materna de la PTI gestacional es casi nula. La morbilidad está dada por el recuento de plaquetas al momento del parto. Como regla general, el modo de parto (vaginal o cesárea) debe decidirse según criterio obstétrico. Mientras que el parto vaginal es usualmente más seguro para la madre, no hay evidencia de que la cesárea sea más segura para el feto trombocitopénico. En caso de parto vaginal, minimizar el trauma fetal y evitar el uso de forceps o vacum.

El tratamiento debe seguir pautas similares al resto de los adultos, enfatizándose el manejo conservador especialmente en el primero y segundo trimestre. (Tabla 6). El uso de corticoides durante el embarazo presenta complicaciones especiales (diabetes gestacional, hipertensión, prematuridad, abrupción placentaria) debiendo utilizarse la menor dosis útil y el menor tiempo. Las referencias sobre el uso de Ig EV anti-D en el embarazo son escasas. Está descrito el uso gestacional de rituximab así como el uso de ARTPO más allá de la semana 20. ARTPO están contraindicados en el primer trimestre. Mifeprestol, danazol, ciclofosfamida y vincristina están contraindicados en el embarazo.

Figura 5. Algoritmo de diagnóstico ante una plaquetopenia en el embarazo

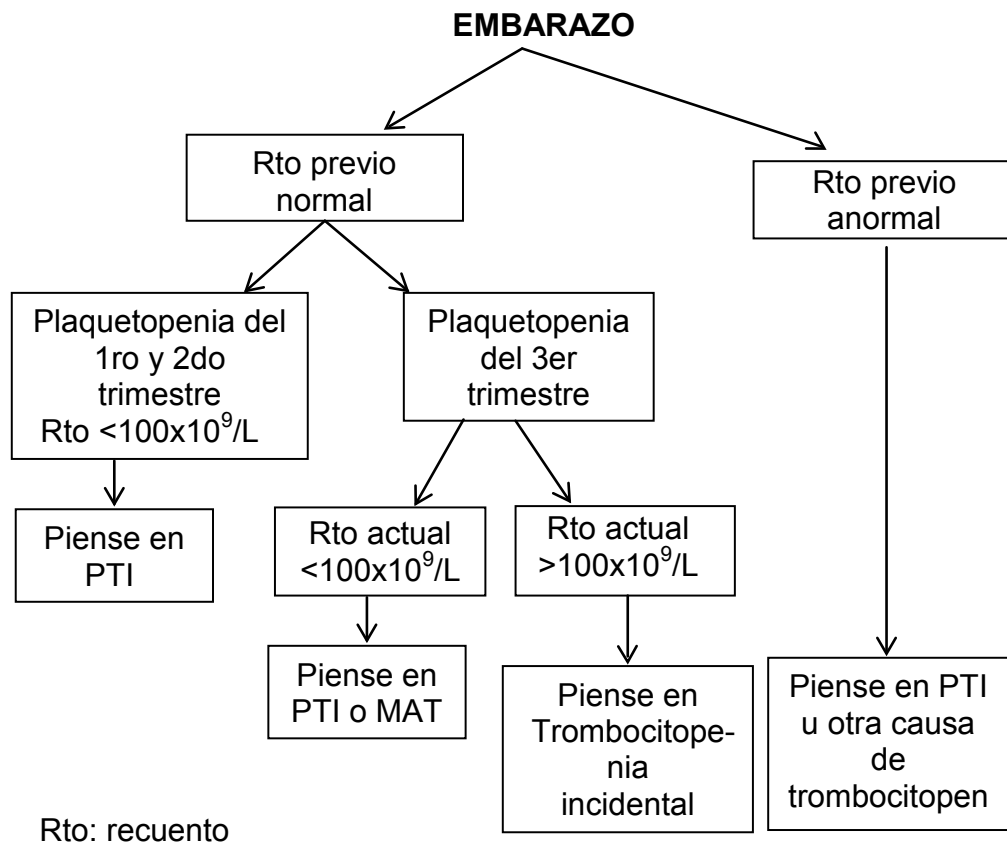
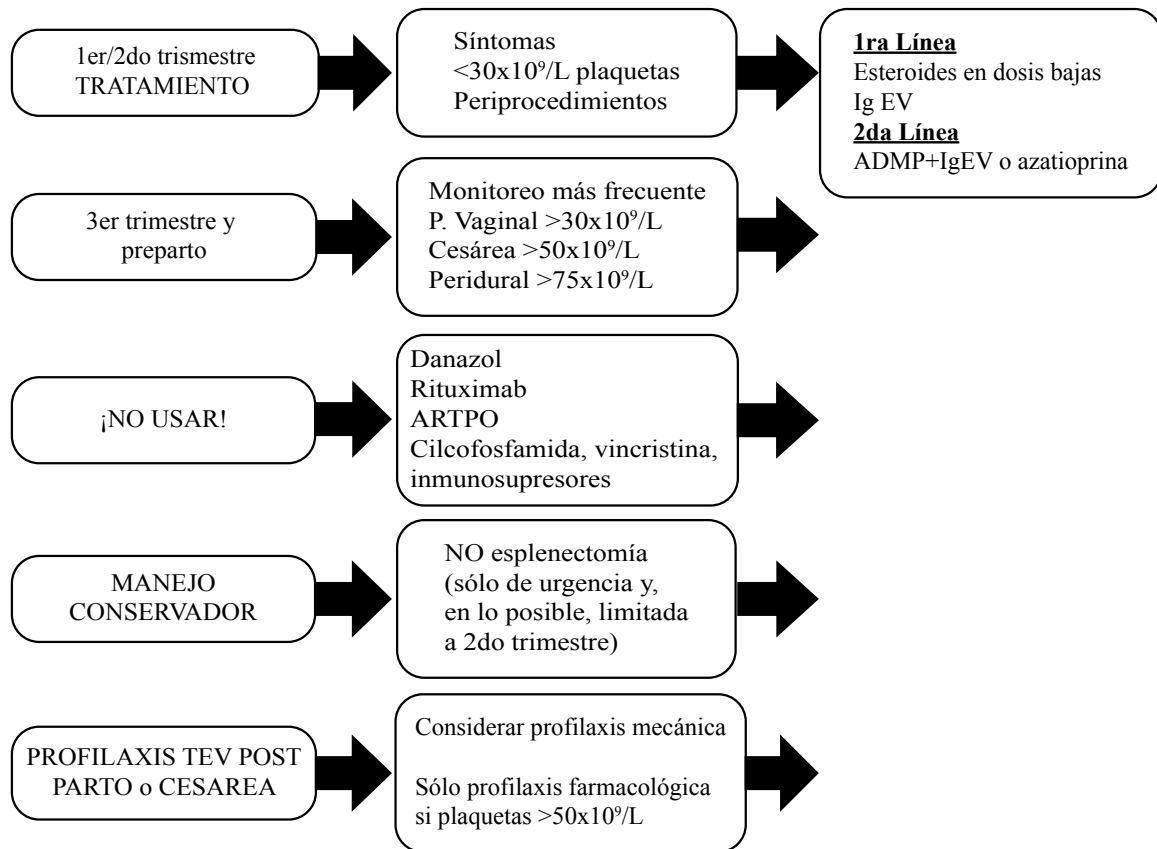


Figura 6. Tratamiento de PTI gestacional



TEV: tromboembolismo venoso.

ADMP: altas dosis metilprednisolona

PTI y recién nacido

Este trastorno se produce tanto en hijos de madres con PTI activa diagnosticada previamente al embarazo como en las diagnosticadas durante el mismo, pero también en aquellas aparentemente curadas ya sea por remisión espontánea o por esplenectomía.

La estimación más certera comunicada por los ensayos clínicos prospectivos de la incidencia de trombocitopenia severa (recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/L$) en hijos de madre con PTI es de 8% a 11%. El nivel más bajo de plaquetas ocurre habitualmente de 3 a 5 días después del nacimiento.

No se ha encontrado correlación entre el recuento plaquetario del neonato y factores maternos tales como recuento plaquetario, nivel de anticuerpos o antecedente de esplenectomía; sólo la historia previa de trombocitopenia neonatal severa en un hermano ES un factor predictivo importante.

Las hemorragias habitualmente son leves a moderadas. La ocurrencia de hemorragias mayores (fundamentalmente intracraneana), es inferior a 1%. La trombocitopenia puede persistir hasta los 4 meses de vida, pero el riesgo de hemorragias disminuye casi totalmente después de las 2 primeras semanas de vida.

No existe hasta la fecha ninguna guía basada en la evidencia para tratamiento estos casos.

ESTE CONSENSO RECOMIENDA:

Con recuento plaquetario $> 50 \times 10^9/L$:

- Conducta expectante y control diario x 7 días

Con recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$:

- Ecografía transcraneal para excluir tempranamente sangrado asintomático del SNC.
- Ig EV 1 gr/kg/día x 1-2 días con o sin transfusión de plaquetas irradiadas (en especial cuando plaquetas $< 30 \times 10^9/L$)
- Control periódico (frecuencia de acuerdo a evolución) durante 4 semanas

- La administración de globulina anti-D puede ser una alternativa, pero está en evaluación.

Se recomienda no aplicar vitamina K intramuscular hasta conocer el recuento plaquetario.

La lactancia no está contraindicada, aunque debería suspenderse cuando la plaquetopenia no mejora luego de unos días por la posible presencia de IgA en la leche materna. Si aun así la plaquetopenia persistiera, considerar plaquetopenias heredofamiliares.

7- PTI asociada a otras patologías

a- PTI en hepatitis por virus C

Durante el curso de HVC puede desarrollarse PTI secundaria que mejora con la terapia antiviral. El tratamiento de la HVC consiste en ribavirina e interferón, pero la trombocitopenia $<75 \times 10^9/L$ es una contraindicación relativa para la utilización de este último.

Los corticoides, el rituximab y la esplenectomía impactan sobre la inmunidad y la carga viral. En especial deberá considerarse el riesgo de infecciones oportunistas cuando no haya respuesta a HAART, la carga viral permanece elevada y los CD4 están bajos. Los ARTPO se han mostrado eficaces en aumentar el recuento plaquetario. El uso de eltrombopag se acompañó de trombosis portal en adultos con cirrosis avanzada, hepatitis crónica a virus C o hipertensión portal. Cuando la plaquetopenia se instala post HAART habrá que descartar síndrome de reconstitución inmune (IRIS) que es infrecuente y responde a esteroides

- Recomendamos:
 - o Seguimiento conjunto con hepatólogo y/o infectólogo
 - o Tratamiento antiviral si no hay contraindicación y con cuidadoso monitoreo del nivel de plaquetas.
 - o Si es necesario tratar la PTI, comenzar con Ig EV

b- PTI en infección por virus de la inmunodeficiencia humana

La infección por VIH puede acompañarse de PTI secundaria. El tratamiento antiviral puede mejorar el nivel de plaquetas. La utilización de corticoides, Ig EV e Ig anti-D han demostrado seguridad y eficacia en este escenario. La esplenectomía también es útil pero sus riesgos no han sido bien establecidos. No se conoce con certeza el efecto que puedan tener los citotóxicos, rituximab, eltrombopag y romiplostim sobre la progresión de la infección viral.

- Recomendamos:
 - o Seguimiento conjunto con infectólogo.
 - o Tratamiento antirretroviral si no hay contraindicación.
 - o Si es necesario tratar la PTI, se pueden utilizar: corticoides (cursos breves), Ig EV, Ig anti-D y esplenectomía.

c- PTI en infección por *H. pylori*

La infección por *H. pylori* puede acompañarse de PTI secundaria. La terapia de erradicación de la bacteria puede mejorar el nivel de plaquetas en aproximadamente el 50% de los adultos afectados, especialmente en aquellos que tienen trombocitopenias leves y viven en áreas con alta prevalencia de la infección.

- Recomendamos:
 - o Realizar la detección de la infección por *H. pylori* en aquellos enfermos que más pueden beneficiarse de la terapia de erradicación, pacientes con síntomas GI y/o en no respondedores a las terapias farmacológicas de primera línea.
 - o El test de la urea en aire espirado, la detección del antígeno en materia fecal y la endoscopia son métodos más sensibles y específicos que la investigación de anticuerpos en sangre.
 - o En los enfermos en los que se demuestra la infección, comenzar terapia de erradicación.

d- Síndrome de Evans

Es una rara enfermedad caracterizada por la aparición simultánea o secuencial de anemia hemolítica autoinmune, PTI y/o neutropenia inmune. Constituye el 1%-4% de los casos inicialmente diagnosticados como PTI o anemia hemolítica autoinmune.

El 50-60% de los niños pueden superponer criterios de ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmune).

Otras condiciones asociadas a síndrome de Evans en población pediátrica son: inmunodeficiencia común variable, post trasplante de órganos sólidos o médula ósea, exposición a fludarabina u otras drogas. La respuesta a los tratamientos usados para PTI (corticoides, Ig EV, incluso esplenectomía) es menor y frecuentemente ineficaz. Tiene una alta mortalidad, asociada a sangrado o sepsis.

En adultos el 50% de los casos de Evans son secundarios a enfermedades autoinmunes, síndromes linfoproliferativos e inmunodeficiencias. El manejo es similar al convencional de la PTI y se caracteriza porque, luego del tratamiento inicial, el 73% de los pacientes serán dependientes de corticoides o requerirán una segunda línea terapéutica. No se ha publicado experiencia con el uso de ARTPO. En una revisión reciente con un seguimiento de 5 años, se observó que solamente el 32% de los adultos tratados permanecía en remisión completa o parcial y que la mortalidad global era del 25%.

Bibliografía

- Cines DB, Bussel JB, Liebman HA y col. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*. 2009;113:6511-21.
- Cines D, Kuter D, Newland A, Provan D, Sempe J. Editors. The handbook First Edition. Immune Thrombocytopenia. European School of Haematology. 2010.
- Cines D, Liebman H and Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol*. 2009; 46(Suppl 2):S 2-14.
- Cuker A. Toxicities of thrombopoietic growth factors. *Semin Hematol* 2010;47:289-98.
- Davies JM, Lewis MP, Wimperis J y col. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British standards in haematology by a working party of the haematology task force. *Br J Haematol*. 2011;155: 308-17.
- Donato H, Cedola A, Elena G, Rapetti MC, Rossi N, Ramos A y col. Comité Nacional de Hematología. Purpura trombocitopénica inmune: Guía de diagnóstico y tratamiento. *Ach Argent Pediatr*. 2010; 108: 97-102.
- Grainger JD, Bolton-Maggs PHB, Godeau B, Bussel J, Donato H, Elalfy M, y col. Diagnosis and management of chronic ITP: comments from an ICIS expert group. *Ann Hematol*. 2010; 89: 11-17.
- Kühne T, Berchtold W, Michaels LA, Wu R, Donato H, Espina B y col on behalf of the Intercontinental Cooperative ITP Study Group. Newly diagnosed immune thrombocytopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Thrombocytopenia Study Group. *Haematologica*. 2011; 96: 1831-7.
- Michel M, Chanet V, Dechartres A, Morin AS, Piette JC, Cirasino L y col. The spectrum of Evans syndrome in adults: new insight into the disease based on the analysis of 68 cases. *Blood*. 2009; 114:3167-72.
- Myers B. Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;158:3-15.
- Neunert C, Lim W, Crowther M y col. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117: 4190-207.
- Provan D, Stasi R, Newland AC y col. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-86.
- Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM y col. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009; 113:2386-93.
- Rodeghiero F, Ruggeri M. Short and long term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? *Brit J Haematol*. 2012; 158:16-29.
- Tarantino MD, Bolton-Maggs PHB. Update on the management of immune thrombocytopenic purpura in children. *Curr Opin Hematol*. 2007;14:526-34.
- Terrell DR, Beebe LA, Vesely SK, Neas BR, Segal JB, George JN. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010;85:174-80.
- Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2003;102:4306-11.



Trombofilias

Coordinadores:

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

Sánchez Luceros, Analía
sanchezluceros@hematologia.anm.edu.ar

Autores:

Altuna, Diana
Ceresetto, José
Fassi, Daniel
Ferro, Hugo
Fondevila, Carlos
Giumelli, Carla
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Analía Sánchez Luceros declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi y Raffo por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice:

Definición.....	239
Clasificación.....	239
A quién estudiar	239
Qué estudiar	241
Cuándo estudiar	242
Cómo estudiar	242
Para qué estudiar	243
Bibliografía recomendada.....	244

Abreviaturas

AAF	Anticuerpos antifosfolípidos
ACL	Anticuerpos anticardiolipinas
Antiβ2GPI	Anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I
AT	Antitrombina
DOACs	Anticoagulantes orales directos
FVL	Factor V Leiden
HHcy	Hiperhomocisteinemia
HPN	Hemoglobinuria paroxística nocturna
IL	Inhibidor lúpico
PC	Proteína C
PS	Proteína S
PT20210	Protrombina G20210A
RPCA	Resistencia a la proteína C activada
SAF	Síndrome antifosfolípido
TEV	Tromboembolismo venoso
TF	Trombofilia
VPP	Valor predictivo positivo

Definición

Desorden del mecanismo hemostático donde se demuestra una predisposición anormal a la trombosis. Puede manifestarse como un evento tromboembólico espontáneo o de una severidad desproporcionada al estímulo, en el territorio venoso y ocasionalmente arterial, con una tendencia variable a la recurrencia. La presencia de este factor predisponente no implica necesariamente la aparición de un evento trombótico. La enfermedad trombótica es multifactorial como resultado de la conjunción de varios factores, genéticos, ambientales y de condiciones adquiridas que determinan la expresión clínica individual.

Clasificación

Hereditarias	Adquiridas
Deficiencia de antitrombina	Síndrome antifosfolípido
Deficiencia de proteína C	
Deficiencia de proteína S	
Factor V Leiden (FVL)	
Protrombina G20210A (PT20210)	
Hiperhomocisteinemia (HHcy) / homocistinuria	Hiperhomocisteinemia (HHcy)

Deben tenerse siempre presentes enfermedades sistémicas que pueden asociarse o predisponer a eventos trombóticos: neoplasias hematológicas y no hematológicas, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes, etc. Algunos tratamientos específicos también predisponen a la trombosis: l-asparaginasa, talidomida, hormonoterapia, etc. Según el riesgo trombótico asociado, se clasifican en:

Trombofilias de alto riesgo	Trombofilias de bajo riesgo
Síndrome antifosfolípido	FVL heterocigota
Deficiencia de antitrombina	PT20210 heterocigota
Deficiencia de proteína C	HHcy
Deficiencia de proteína S	
FVL homocigota	
PT20210 homocigota	
Dobles heterocigotas (FVL / PT20210) y otras trombofilias combinadas	

Existen ciertas alteraciones, como el polimorfismo del promotor del gen del PAI (inhibidor del activador del plasminógeno), la prueba de respuesta fibrinolítica a la isquemia, la variante termolábil de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR-C677T), el aumento de los factores VII, VIII, IX, XI, polimorfismos de factor XIII, polimorfismos de glicoproteínas de la membrana plaquetaria y la lipoproteína (a), que si bien han mostrado en estudios individuales alguna relación con patología trombótica, no hay suficiente evidencia que justifique incluirlas en el algoritmo de estudio de pacientes con sospecha de trombofilia [**Grado 2A**]. Recientemente se han identificado múltiples SNPs (*single nucleotid polymorphisms*): mientras la relevancia trombótica de muchos de estos genes-candidato está aún por demostrarse, se han identificado al menos 17 de estas variantes genéticas que se asocian con TEV y que podrían explicar eventos con clínica de trombofilia y laboratorio convencional negativo, y la mayor prevalencia de eventos en miembros “sanos” de familias con trombofilia. Sin embargo, su uso clínico parece aún lejano.

A quién estudiar**A. Sujetos sintomáticos:**

1. Primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) espontáneo en individuo menor de 50 años.
2. Primer episodio de TEV asociado a factores de riesgo transitorio de magnitud desproporcionada al factor desencadenante en menor de 50 años [**Grado 1**].

3. TEV asociado a terapia hormonal o a embarazo y/o puerperio **[Grado 1]**.
 4. TEV recurrente espontáneo o provocado por factores de riesgo transitorios bajo tromboprolifaxis adecuada **[Grado 2A]**.
 5. TEV a cualquier edad con fuerte historia de TEV en familiares de primer grado (2 o más afectados antes de los 50 años sin causa) **[Grado 2A]**.
 6. Pacientes menores de 50 años con trombosis venosa superficial recurrente sin causa desencadenante **[Grado 2B]**.
 7. Trombosis espontánea en vena central y/o ramas de la retina en pacientes sin factores de riesgo cardiovascular ni locales, en menores de 45 años **[Grado 2A]**.
 8. Trombosis venosa esplácica (síndrome de Budd Chiari, trombosis portal y mesentérica) en ausencia de factores locales precipitantes **[Grado 2A]**.
 9. Trombosis de senos venosos cerebrales sin factores loco-regionales (infecciosos, traumáticos, tumorales) **[Grado 2A]**.
 10. Pacientes con trombosis venosa espontánea de miembros superiores y/o cuello, menores de 50 años, no asociada a uso de catéter o a mecanismo compresivo **[Grado 2A]**.
 11. Pacientes con 2 o más abortos consecutivos tempranos (antes de las 10 semanas) de embarazo embrionado, sin causas genéticas **[Grado 2B]**.
 12. Pacientes con un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por:
 - I. uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a:
 - a) eclampsia o pre-eclampsia severa;
 - b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no estrés o del doppler obstétrico sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional);
 - II. desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (abruptio placentario) **[Grado 1]**.
- No hay evidencias hasta la fecha con respecto a la utilidad del estudio de trombofilia en pacientes que presentan fallas de implantación **[Grado 1]**.
13. Pacientes con evento trombótico arterial antes de los 50 años en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente con historia de tromboembolismo venoso **[Grado 2A]**.
 14. Antecedente de necrosis cutánea asociada al uso de fármacos antagonistas de la vitamina K **[Grado 2A]**.
 15. En pacientes pediátricos:
 - Neonatos con purpura fulminans **[Grado 2A]**
 - Neonatos con trombosis venosas espontáneas extensas **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis espontánea **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis recurrente **[Grado 2A]**
 - Niños y adolescentes con trombosis asociadas a factores de riesgo transitorios
 - NO relacionadas a la presencia de catéter venoso central; en estos casos se sugiere considerar el estudio previa discusión con los padres y el niño acerca del impacto de los resultados en el manejo individual y de la familia. **[Grado 2A]**

B. Sujetos asintomáticos

1. Adultos, familiares en primer grado de un sujeto con trombofilia conocida e historia de TEV (especialmente eventos espontáneos) **[Grado 2A]**.
2. Mujeres asintomáticas que intentan embarazo o requieren terapia hormonal (estrogénica), con familiares en primer grado con trombofilia conocida sintomática **[Grado 2A]**.
3. Pacientes pediátricos asintomáticos con historia familiar de trombosis a edades tempranas: Debe ser considerado el estudio en forma individual. Generalmente aplicable a pacientes adolescentes en situaciones de alto riesgo de trombosis (p. ej.: adolescentes en edad fértil que consideren el uso de tratamiento hormonal) **[Grado 2A]**.

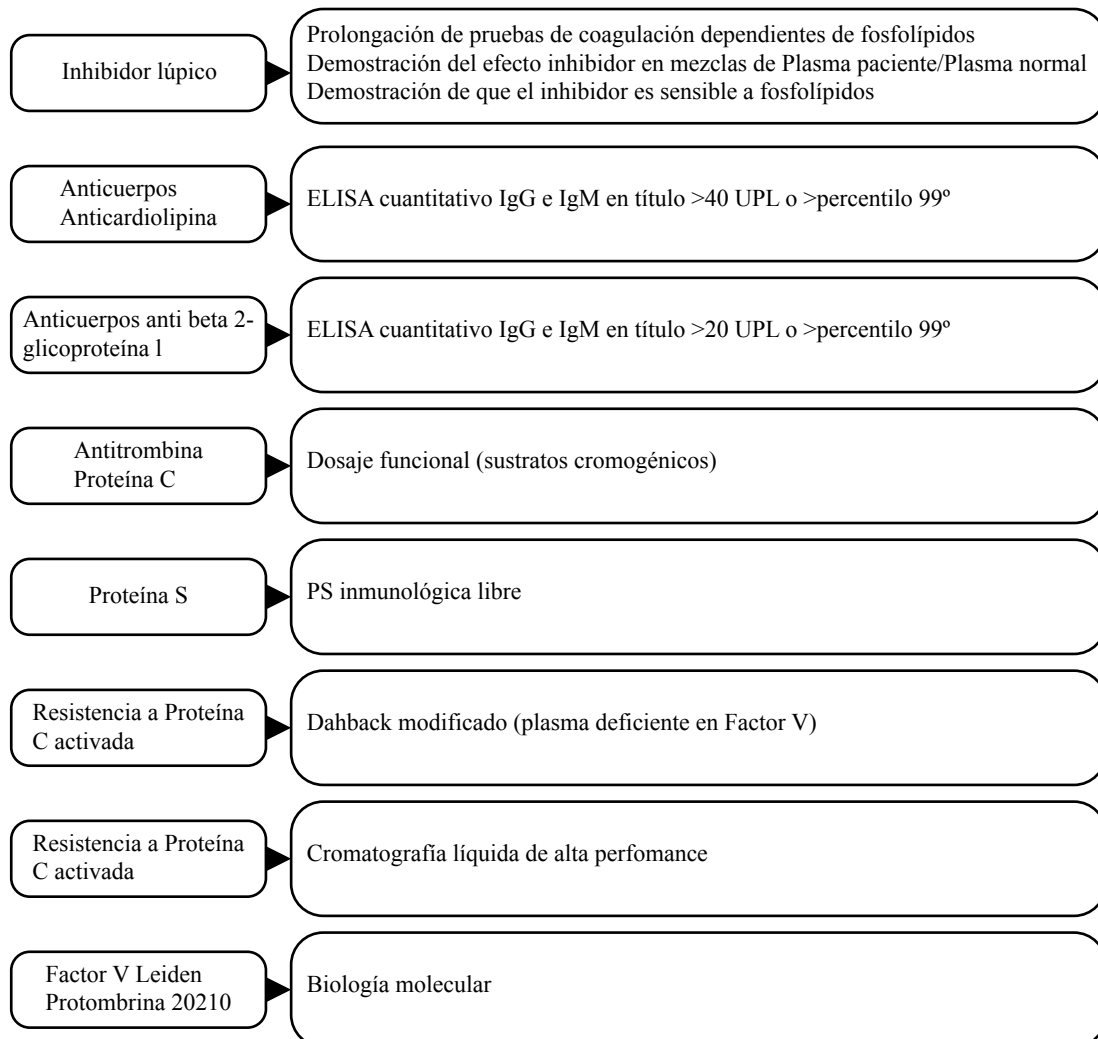
Qué estudiar

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

A quién estudiar	Qué estudiar
<ul style="list-style-type: none"> • TEV antes de los 50 años: • Espontáneo o desproporcionado a factor desencadenante • Que ocurre bajo trombopprofilaxis adecuada • TEV con fuerte historia familiar • TEV asociado a estrogénoterapia o embarazo/ puerperio 	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
Trombosis venosa superficial recurrente sin causa antes de los 50 años	AT – PC – PS
Trombosis vena central o ramas de la retina sin factores de riesgo vascular en menores de 45 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 senos venosos cerebrales en ausencia de factores loco-regionales	AT – PC – PS [2B] , IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy [2A] , Chequeo de HPN y mutación Jak2 V617F
TVP de miembro superior y/o cuello antes de los 50, no asociada a catéter o compresión	IL, ACL, Antiβ2GPI – RPCA / FVL – PT20210 – HHcy
2 o más abortos antes de las 10 semanas de embarazo (embrionarias), en ausencia de causa genética	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A]
Un aborto de más de 10 semanas de feto sin malformaciones y sin causa gineco-obstétrica que lo explique, o insuficiencia vascular placentaria, caracterizada por: 1) uno o más nacimientos prematuros de neonatos morfológicamente normales antes de la semana 34, debidos a: a) eclampsia o pre-eclampsia severa; b) hallazgos reconocidos de insuficiencia placentaria (anormalidad del test de no estrés o del doppler fetal sugerentes de hipoxemia, oligohidramnios, peso menor al percentil 10 para edad gestacional); 2) desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (<i>abruptio</i> 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] RPCA / FVL – PT20210 [3]
Pacientes con trombosis arterial antes de los 50 años, en ausencia de factores de riesgo cardiovascular	IL, ACL, Antiβ2GPI [2A] – HHcy [2B]
Necrosis cutánea asociada al uso de antagonistas de la vitamina K	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con púrpura fulminans	PC – PS – RPCA / FVL
Neonatos con trombosis espontánea	PC – PS – AT
Niños y adolescentes con trombosis espontánea Niños y adolescentes con trombosis recurrente Niños y adolescentes con trombosis secundaria NO relacionada a la presencia de catéter venoso central (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210 De ser negativos los estudios anteriores: HHcy – lipoproteína (a)
Asintomáticos con historia familiar positiva (individualizado)	IL, ACL, Antiβ2GPI – AT – PC – PS – RPCA / FVL – PT20210
Trombosis arteriales en pediatría	No hay evidencia suficiente para realizar recomendaciones en este grupo

Cuándo estudiar

Los NO	Los SÍ
<p>No en agudo (con excepción de la purpura fulminans neonatal, que debería estudiarse al diagnóstico)</p> <p>No durante la anticoagulación con dicumarínicos o heparina (excepto las determinaciones por biología molecular) o DOACs</p> <p>No hasta, al menos, 2 días de suspendida la heparina o 15 días de suspendido el dicumarínico. DOACS 2-5 días según edad y función renal. Deberá balancearse, en cada paciente, el beneficio de un resultado positivo versus el riesgo de suspender el tratamiento</p> <p>No antes de 90 días post parto</p> <p>No antes de 30 días desde la suspensión de la terapia hormonal</p>	<p>Estudiar al menos 3 meses después del evento trombótico</p> <p>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.</p> <p>En población pediátrica, los resultados deberán ser confirmados con el niño en buen estado.</p> <p>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</p> <p>En caso de un resultado positivo de trombofilia hereditaria en población pediátrica, se debe considerar estudiar a los padres antes de afirmar el diagnóstico</p>

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 norma-

les) (alrededor del 5% de las deficiencias de proteína S).

En caso de encontrar una deficiencia de AT, PC y PS, debe ser repetida para confirmar. No se debería sostener un diagnóstico basado en una determinación aislada.

Para qué estudiar

La identificación de trombofilia *permite*:

1. Identificar sujetos con más riesgo de padecer un primer evento trombótico:

- a) En especial, de evento venoso.
- b) En especial, de evento espontáneo en sitio inusual o asociado al uso de hormonas, embarazo o puerperio.
- c) En especial, en sujetos familiares de un probando que haya tenido TEV

2. Identificar a algunos sujetos con mayor riesgo de recurrencia luego de suspendido el tratamiento anticoagulante inicial.

El mayor VPP se da en familias que muestran cosegregación entre recurrencia y portación. También en caso de trombosis espontánea en portadores de AAF y en deficitarios de AT, en especial cuando los niveles residuales son muy bajos. Estos sujetos califican para anticoagulación indefinida. Se ha publicado un mayor riesgo de recurrencia durante los 2 primeros años de un evento espontáneo en sujetos deficitarios de otros inhibidores naturales (proteína C y S) o FVL y PT20210 homocigota.

En cambio, no sería de utilidad en caso de trombosis asociadas a un factor de riesgo transitorio.

Luego de un primer evento espontáneo, el impacto sobre la recurrencia de un resultado de trombofilia positivo podría ser mayor en sujetos que no muestren trombosis residual por ecografía y que no presenten niveles aumentados de FVIIIc o de dímero D al mes de suspender el tratamiento anticoagulante.

3. Identificar sujetos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla:

- a) Portadoras durante el puerperio (todas las trombofilias)
- b) Portadoras durante TODO el embarazo (TF de alto riesgo y TF de bajo riesgo cuando se combinan con otros factores de riesgo)
- c) Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida que impliquen estimulación hormonal
- d) Cirugía en <40 años, o sometidos a anestesia general de menos de media hora o procedimientos menores. Probablemente sólo válido en familias con historia de trombosis y un defecto conocido y sólo para AT, PC, PS y factor V Leiden homocigota.
- e) Individuos portadores que realizan viajes asociados con inmovilidad prolongada.
- f) Profilaxis primaria indefinida en portadores: esta conducta no es costo/eficaz, excepto, tal vez, en familias que muestren cosegregación del fenotipo con la aparición de eventos clínicos graves o fatales.

4. Favorecer conductas que eviten riesgo de trombosis

Evitar uso de anticoncepción hormonal o terapia de remplazo hormonal. No habría riesgo con la denominada “píldora del día después”

La identificación de trombofilia **no permite**:

1. Predecir cuándo se producirá el primer evento en un portador asintomático.

Aún durante períodos de alto riesgo (inmovilidad, trauma, embarazo) el VPP de un estudio anormal para FVL, PT20210 o FVIII es bajo. Más del 50% de los eventos será espontáneo y por lo tanto inevitable para cualquier medida de prevención.

2. Identificar con certeza sujetos con riesgo de recurrencia luego de un primer evento espontáneo o secundario

3. Identificar sujetos con diferente riesgo de mortalidad.

La identificación de trombofilia **no amerita**:

1. Modificar el tratamiento anticoagulante inicial:

- a) Aun en déficit de AT. Sin embargo, conocer el status deficitario podría ser de ayuda para indicar concentrado de AT en lugar de heparina en ciertas condiciones (peri cirugía o parto), o para considerar la eventual medición de actividad anti factor Xa en pacientes que reciben heparinas de bajo peso molecular.
- b) En déficit de PC o PS, en la medida que comiencen con heparina o heparina + dicumarínicos
- c) En SAF. El RIN terapéutico es el habitual de 2 a 3. Sin embargo, existen casos infrecuentes donde el AAF interfiere con la determinación del tiempo de protrombina. Estos casos deberán ser controlados con

una tromboplastina insensible al AAF o por determinación de FII o FX por sustrato cromogénico.

2. Modificar la profilaxis habitual para TEV en aquel paciente que, de todos modos, la hubiera merecido.

La intensidad de la profilaxis, así como la duración, son similares al paciente sin trombofilia.

En pediatría, la identificación de trombofilia *implica*:

1. Manejo del TEV en agudo y excepciones igual que en el adulto
2. Duración de anticoagulación: las guías de anticoagulación pediátricas son extrapoladas de estudios en adultos. Se desconoce la duración óptima de la terapia anticoagulante, así como la influencia de la trombofilia en la duración de la misma.
3. El estudio de trombofilia identifica ciertos pacientes con alto riesgo de recurrencia que podrían beneficiarse de una anticoagulación prolongada. Las Guías del ACCP 2012 sugieren que el manejo de la anticoagulación (duración e intensidad) debe ser independiente de la presencia de trombofilia.
4. La identificación de una trombofilia podría llevar a indicar profilaxis en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares de trombosis a edad temprana y trombofilia de alto riesgo.

Bibliografía

- Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012; 141(2) (Suppl).
- Baglin T, Gray E, Greaves M et al. Clinical Guidelines for heritable thrombophilia. Br J Haematol. 2010; 149: 209-220.
- Calhoun M, Ross C, Pounder E et al. High prevalence of thrombophilic traits in children with family history of thromboembolism. J Pediatr. 2010; 157: 485-9.
- Favalaro E, McDonald D, Lippi G. Laboratory investigation of thrombophilia: the good the bad and the ugly. Semin Thromb Hemost. 2009; 35: 695-710.
- Holzhauer S, Goldenberg N, Junker R et al. Inherited thrombophilia in children with venous thromboembolism and familial risk of thromboembolism: An observational study. Blood. 2012; 120(7): 1510-1515.
- Jean M, Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. N Engl J Med. 2017; 377:1177-87.
- Manco-Johnson M, Grabowski E, Hellgreen M et al. Laboratory testing for thrombophilia in pediatric patients. On behalf of the Subcommittee for Perinatal and Pediatric Thrombosis of Scientific and Standardization Committee of International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Thromb Haemost. 2002; 88(1): 155-6.
- Margetic S. Diagnostic algorithm for thrombophilia screening. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(suppl 1): s27-s39.
- Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? Br J Haematol. 2008; 143: 321-335.
- Middeldorp S. Evidence-based approach to thrombophilia testing. J Thromb Thrombolysis. 2011; 31: 275-281.
- Middeldorp, S. Inherited thrombophilia: a double-edged sword. American Society of Hematology. Educational Program, Hematology. 2016; 1-9.
- Nicolaides A, Breddin H, Carpenter P et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. Int Angiol. 2005; 24(1): 1-26.
- Pernod G, Biron Andreani C, Morange P et al. Recommendations on testing for thrombophilia in venous thromboembolic disease: A French Consensus Guideline. Journal Des Maladies Vasculaires. 2009; 34: 156-203.
- Raffini L. Thrombophilia in children: who to test, how, when and why? Hematology. 2008: 228-235.
- Stegnar M. Thrombophilia screening-At the right time, for the right patient, with a good reason. Clin Chem Lab Med. 2010; 48(suppl 1): s105-s113.
- Stevens SM, Woller SC, Bauer K et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. J Thromb Thrombolysis. 2016; 41:154-164.
- Tormene D, Gavasso S, Rossetto V et al. Thrombosis and Thrombophilia in Children: A Systematic Review. Semin Thromb Hemost. 2006; 32: 724-8.
- Trégué DA, Morange PM. What is currently known about the genetics of venous thromboembolism at the dawn of next generation sequencing technologies. Br J Haematol. 2018; 180:335-345.

Trombofilia y embarazo



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

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

Autores:

Ceresetto, José
Fedele, José Luis
Maneyro, Alberto

Declaración de conflictos de interés:

El Dr José Luis Fedele declara haber recibido honorarios por parte de Sanofi por concepto de actividades educativas y por consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Consideraciones generales.....	247
Complicaciones gestacionales	247
Trombofilias congénitas.....	247
Criterios diagnósticos de SAF (ISTH).....	247
Clínicos	247
Bioquímicos	248
Prevalencia TEV en embarazo.....	248
Recomendaciones de estudio en complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia	248
Recomendaciones de manejo terapéutico según categorías de riesgo de TEV en trombofilia hereditaria y adquirida.....	248
Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia hereditaria y adquirida	249
Recomendaciones de dosis de antitrombóticos.....	249
Bibliografía	250

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
LAC	Anticoagulante lúpico
Ac-ACL	Anticuerpos anticardioplipina
Ac-Anti B2GP1	Anticuerpos anti β 2 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: desorden de la hemostasia que implica una predisposición al desarrollo de trombosis arteriales y/o venosas y/o complicaciones gestacionales.

Complicaciones gestacionales:

- Pérdidas de embarazos tempranas (antes de la semana 10 o embrionarias) y tardías (>10 semanas ó fetales)
- Enfermedad isquémica placentaria: insuficiencia placentaria

Embarazo como 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)

- Cambios mecánicos en relación al flujo venoso contribuyen también a la predisposición a TEV en el embarazo.
- Factores genéticos, endócrinos, inmunológicos, anatómicos, infecciosos, hematológicos son causas conocidas de pérdidas gestacionales recurrentes. Un alto porcentaje (> 50%) son de causa desconocida.
- AB recurrentes: 15% de todos los embarazos normales terminan en AB. 5% recurren al menos una vez. 1% tienen 3 o más pérdidas.
- Los AB tempranos corresponden a cromosomopatías en un 70-80% de los casos. De los restantes, 50% tiene causa identificable (infecciosa, endócrina, anatómica, etc.). En el otro 50%, caracterizado históricamente como de causa inaparente, la mitad podría corresponder a causas hematológicas.
- No hay datos concluyentes en relación a los déficits de inhibidores naturales y pérdidas de embarazos por la escasa prevalencia de dichos déficits. Hay escasa relación entre éstos y pérdidas tempranas y es más fuerte la asociación para pérdidas tardías (sobretudo > 20 semanas).

Trombofilias congénitas

- Déficit de PS
- Déficit de PC
- FVL
- PT20210
- Déficit de AT

- Se demostró una asociación más contundente para AB tardíos y factor V Leiden, mientras que para la mutación de la protrombina G20210A (PT20210) la asociación es más fuerte para pérdidas tempranas.
- El déficit de AT y la hiperhomocisteinemia estarían asociados a desprendimiento normoplacentario.
- 40% de las pre-eclampsias tiene algún factor trombofílico positivo de base (FVL: 2,5%).
- RCIU estaría más relacionado a FVL, PT20210 y PS.

Trombofilias adquiridas

- SAF (LAC, Ac-ACL, Ac-Anti-β₂GPI de acuerdo a criterios de ISTH)
- Hiperhomocisteinemia

Criterios diagnósticos de SAF (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); oligoamnios; RCIU (percentil menor a 10% a cualquier edad de gestación).

Bioquímicos:

- 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 o 5 años como máximo, una de otra, o
- Anti- β_2 GPI 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 o 5 años como máximo una de otra, o
- LAC diagnosticado de acuerdo a las Guías de la ISTH en 2 oportunidades, separadas como mínimo de 12 semanas mínimo o 5 años como máximo una de la otra.

Los datos más concluyentes y avalados por la evidencia científica son los que se relacionan complicaciones gestacionales asociadas a SAF. El LAC es más específico que Ac-ACL o Anti- β_2 GPI. La triple positividad tiene mayor riesgo trombótico y/o de complicaciones obstétricas que cada uno de ellos por separado, aunque la simple positividad en las complicaciones gestacionales también debería ser considerada en ausencia de otras causas que las justifiquen.

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)

Recomendaciones de estudio en complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia

- Recomendamos **NO** solicitar mutación del PAI-1, mutación MTHFR o alteración del mecanismo fibrinolítico en mujeres con pérdidas gestacionales recurrentes (2A)
- Recomendamos **NO** considerar como factores trombofílicos a la elevación de factores de la coagulación debido al aumento fisiológico de muchos de ellos durante el embarazo (p ej. resistencia a la proteína C activada adquirida sin FVL, por aumento de factor VIII). Por eso, debe evitarse su dosaje en el transcurso del mismo como *screening* de trombofilia.
- El estudio de las trombofilias permitiría identificar individuos que ameriten el uso de profilaxis del TEV que, de otro modo, no hubieran calificado para recibirla. Todas las situaciones son evidencia (2A) p.ej.:
 - Portadoras durante el puerperio (para todas las trombofilias)
 - Portadoras durante último trimestre del embarazo
 - Portadoras durante TODO el embarazo (sólo para trombofilias de alto riesgo)
 - Portadoras que serán sometidas a técnicas de reproducción asistida QUE IMPLIQUEN ESTIMULACIÓN HORMONAL. No hay suficiente evidencia para estudiar trombofilias en las otras mujeres con fallas reiteradas de implantación. Algunos autores las asocian con SAF.
 - Fallas de implantación y trombofilia hereditaria: no hay evidencias suficientes por lo que no recomendamos su estudio. Son cada vez más las consultas para estudiar trombofilias en este contexto, la falta de evidencia nos induce a adaptarnos a cada situación particular.

Recomendaciones de manejo terapéutico según categorías de riesgo de TEV en trombofilia hereditaria y adquirida

Alto: SAF, FVL homocigota, PT20210 homocigota, deficiencias combinadas heterocigotas para ambos, déficit de AT, cualquier trombofilia + historia de TEV. Conducta: bajas dosis de HNF o HBPM anteparto y 4-6 semanas post-parto.

Intermedio: trombofilias de bajo riesgo con fuerte historia familiar de TEV. Conducta: dosis profilácticas de HNF o HBPM anteparto y 4-6 semanas post-parto.

Bajo: FVL heterocigota, PT20210 heterocigota, deficiencia de PC o PS sin historia familiar de TEV.

Conducta: supervisión clínica ante-parto y dosis profilácticas de HNF o HBPM 4 a 6 semanas post-parto.

Si bien no hay evidencia de que la HBPM sea mejor que la HNF, se recomienda el uso de la primera ya que tiene mejor perfil farmacocinético y mayores facilidades de uso.

Recomendaciones de manejo terapéutico en mujeres con complicaciones gestacionales asociadas a trombofilia hereditaria y adquirida

Trombofilia Hereditaria: hay menos evidencia que con el SAF

- Mujeres con 2 o más abortos de menos de 10 semanas con presencia de SAF: HNF a dosis intermedias o HBPM a dosis profilácticas y AAS a dosis de 75-100 mg/día durante todo el embarazo (IB).
- Mujeres con 2 o más abortos de menos de 10 semanas sin trombofilia hereditaria y sin SAF: no administrar tratamiento antitrombótico (IB).
- Mujeres con 1 aborto después de la semana 10 y presencia de SAF: HNF a dosis intermedia o HBPM a dosis profilácticas y AAS a dosis de 75-100 mg/día durante todo el embarazo (IB).
- Mujeres con SAF refractario a heparina y AAS: el manejo es controvertido. Las opciones de 2° línea son: hidroxiclороquina y/o corticoides. La hidroxiclороquina puede ser la mejor opción, especialmente en pacientes con criterios de LES. En segundo lugar los corticoides (a bajas dosis) serían de utilidad, aún con el riesgo de los efectos secundarios de los mismos durante el embarazo. Destacamos que se encuentra en fase experimental el uso de IgIV y plasmaféresis, aún no aprobados en esta indicación.
- Mujeres con aborto temprano y presencia de FVL o PT20210: la recomendación del panel es no indicar tratamiento, dado la escasa evidencia en la literatura (2A); debería discutirse en forma personalizada riesgos/beneficios acorde a la situación particular y demanda de las pacientes (que muchas veces vienen “instruidas” por otros colegas).
- Mujeres con pérdidas tardías y presencia de FVL o PT20210: se indica HBPM a dosis profilácticas (2A). No hay evidencias suficientes para asociarla a AAS.
- Mujeres con antecedentes de HELLP: no se recomiendan estudios de trombofilia hereditaria y se tratan preventivamente con AAS a partir del segundo trimestre. Algunos reportes encontraron asociación con anticuerpos antifosfolípidos sin evidencia suficiente aún.
- Mujeres que d

Recomendaciones de dosis de antitrombóticos

- Dosis profilácticas recomendadas de HNF: 5000 UI cada 12 hs, SC o heparina cálcica 7500 UI cada 12 hs (menor inóculo con menos efectos adversos locales).
- Recordar la posibilidad de osteoporosis y fracturas con su uso prolongado.
- HBPM SC en dosis profiláctica: 0,4 ml/día (nadroparina)/40 mg/día (enoxaparina). No se recomiendan dos dosis diarias ni el aumento de las dosis por falta de evidencia de beneficio terapéutico según el estudio LIVENOX (2A).
- El monitoreo rutinario es discutido (aumento de la depuración de heparina, aumento del volumen de distribución, cambios en niveles de factores procoagulantes).
- Profilaxis desde el diagnóstico de embarazo hasta al menos la semana 36. El manejo peri-parto deberá consensuarse con el equipo (Obstetricia, Anestesia).

Bibliografía

- McNamee K, D Feroza, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin ObstetGynecol.* 2012;24: 229-234.
- Bouvier S, Cochery-Nouvellon E, Lavigne-Lissalde G et al. Comparative evidence of pregnancy outcomes in treated obstetric antiphospholipid syndrome: the NOH-APS observational study. *Blood.* 2014; 123 (3): 404-413.
- Greer 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, Bauer K, Zwicker I. Low molecular heparin to achieve live birth following unexplained pregnancy loss: a systematic review. *JTH.* 8: 263-268.
- Gallo M, Sánchez Luceros A, Altuna D, Ceresetto J, Fassi D, Ferro H, Fondevila C, Giumelli C, Maneyro A y Viñuales. S. Guías de diagnóstico y tratamiento 2013 de la SAH: Trombofilias.
- Battinelli E, Marshall A, Connors J. The role of Thrombophilia in pregnancy. Review article. *Thrombosis.* ID516420, 2013.

Manejo de antiplaquetarios en la práctica diaria: sangrados digestivo y cerebral, procedimientos y cirugías



Coordinadores:

Fassi, Daniel
danielfassi@yahoo.com.ar

Pastoriza, Sebastián
sebapastoriza@hotmail.com

Autores:

Fondevila, Carlos
Molnar, Soledad
Pujol, Marcelo

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr Daniel Fassi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	253
Mecanismo de acción, vida media y tiempo de suspensión de los antiplaquetarios.....	253
Indicaciones actuales de los antiplaquetarios	254
Lugar del laboratorio.....	254
Medidas generales de prevención y de manejo del sangrado:	255
Procedimientos electivos	257
Procedimientos de urgencia	258
Conducta ante procedimientos y situaciones especiales: sangrado cerebral, sangrado digestivo, oftalmología, odontología, endoscopías, anestesia regional, coagulopatías hereditarias	258
Bibliografía	265

Introducción

Las drogas antiagregantes plaquetarias son utilizadas para el tratamiento y prevención primaria y secundaria de enfermedades isquémicas del árbol vascular arterial dentro de las cuales se incluyen: enfermedad arterial coronaria (EAC), accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad arterial periférica (EAP).

Dependiendo del tipo y severidad de la enfermedad arterial, el estándar de cuidado para episodios tromboticos abarca, tanto conductas farmacológicas como revascularización por intervención coronaria percutánea (ICP), o conducta quirúrgica de implantación de bypass vascular. En todos los casos diferentes regímenes de drogas antiplaquetarias son usados para prevenir la reoclusión.

Esta revisión se referirá al manejo de la antiagregación previo y posterior a diferentes procedimientos invasivos y cirugías como también sangrados digestivo y cerebral.

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

Ver Tabla 1

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

Mecanismo de acción	Droga	Vía administración	Vida media	Pico de acción antiplaquetaria	Duración del efecto antiplaquetario	Tiempo de interrupción recomendado ante un procedimiento invasivo
Inhibición de la síntesis TXA2	AAS	Oral	15-20 min	30 minutos	7 días	3 días*
	Reversible AINEs	Oral		Variable	1-7 días	2 vidas medias
Bloqueo receptor P2Y12	Irreversible Ticlopidina	Oral		3-7 días	10 días	7 días
	Reversible Clopidogrel	Oral	8 hs	2-4 horas (c/ dosis carga)	7 días	5 días
		Oral	7 hs	1-2 horas	10 días	5-7 días
		Oral	6-12 hs	2-3 hs	5 días	3-5 días
Bloqueo reversible receptor IIb/IIIa	Abciximab	EV	12 hs	<10 minutos	24-48 hs	12 horas
	Tirofiban	EV	2 hs	10-30 minutos	8-12 hs	4-6 horas
	Epifitabide	EV	2 hs	<10 minutos	8-12 hs	6-8 horas
Incremento AMPc	Dipiridamol	Oral	10 hs	2-3 horas	24 hs	24 hs
Activación reversible de adenilciclase						
Inhibición reversible de fosfodiesterasa	Cilostazol	Oral	10 hs	2-4 horas	12-48 hs	48 hs

*Se recomiendan 3 días en pacientes que reciban 81-100 mg AAS y bajo riesgo hemorrágico del procedimiento. El efecto de AAS durará hasta que se produzca el normal recambio de la población plaquetaria, proceso que dura unos 10 días (diariamente se recambia aproximadamente el 10-12% de la población plaquetaria)

Indicaciones actuales de los antiplaquetarios

Ver Tabla 2

Tabla 2. Principales indicaciones del tratamiento antiagregante plaquetario

	Tratamiento de mantenimiento	Duración ¹
Profilaxis primaria		
Enfermedad coronaria	AAS 100 mg	
Diabetes tipo 2	AAS 100 mg	
Mieloproliferativos crónicos Phi neg (P. Vera, T. esencial)	AAS 100 mg	
Obstrucción carotídea asintomática	AAS 100 mg Clopidogrel 75 mg en intolerantes	
Profilaxis secundaria		
SCA con o sin elevación del ST	AAS 100mg + Clopidogrel 75 AAS 100 mg	Primeros 12 meses
Enfermedad coronaria crónica estable	AAS 100 mg	
ICP <i>Stent</i> convencional	AAS 100 + Clopi 75 o Tica 90 mg c/12hs AAS 100	30-90 días
<i>Stent</i> farmacoactivo	AAS 100 + Clopi 75 o Tica 90 mg c/12hs AAS 100	1ra. gen al menos 12 m 2da. gen. al menos 6 m
ACV o AIT No cardioembólico o cardioembólico con contraindicación para anticoagulación	AAS 100-300 mg o AAS 50-75 mg/día + Dip 200 mg c/12 hs o clopidogrel 75 mg	
Arteriopatía periférica	AAS 100 mg o Clopidogrel 75 mg	
Estenosis carotídea (+/- endarterectomía)	Cilostazol 100 mg c/12 hs (en sintomáticos a pesar de lo anterior) Aspirina 100 mg	
Prótesis valvular cardíaca: Biológica sin factores de riesgo	AAS 100-300 mg	
Mecánica con factores de riesgo	AAS 100 mg o Dipyridamol 100 mg c/8hs	(como coadyuvante de dicumarínicos)
Fibrilación auricular y contraindicación para anticoagular	Aspirina 75-325 mg o AAS 75-100 + clopidogrel 75	Mientras presente la contraindicación
Tromboembolismo venoso no provocado no bajo anticoagulación indefinida	Aspirina 100	2 a 4 años

¹ indefinida excepto cuando se indique algo diferente**Lugar del laboratorio: pruebas de función plaquetaria**

Así como en pacientes portadores de stent coronario no está recomendado el uso de pruebas que midan la respuesta a antiplaquetarios (bedside o agregometría por transmitancia de luz) para monitorear o modificar el tratamiento antiagregante, tampoco se recomienda realizar de rutina ningún test preoperatorio para monitorizar el efecto residual de los antiplaquetarios. La asociación con sangrado operatorio es inconstante por lo cual la sensibilidad de estas pruebas de laboratorio para predecir el riesgo de hemorragia es baja.

Además, la utilidad de cada método está limitada a un solo antiplaquetario.

En el caso de disponerse de alguna de estas pruebas, un resultado normal aseguraría la ausencia de inhibición plaquetaria significativa, lo cual puede tomarse como un reaseguro en procedimientos o situaciones de alto riesgo hemorrágico.

☀ **En principio, consideramos que las pruebas de función plaquetaria tienen poco o ningún lugar dentro de las pruebas de rutina. Podrían considerarse en procedimientos de alto riesgo de sangrado, en casos con tiempo de suspensión insuficiente, para decidir tratamiento hemostático.**

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

Los antiplaquetarios tienen una vida media corta pero un efecto biológico prolongado, muchas veces irreversible. Carecemos de agentes de reversión específicos. La prevención del sangrado se basa, fundamentalmente, en un tiempo suficiente de suspensión. El tratamiento se basará en medidas generales que incluyen la suspensión del antiplaquetario y de otros anticoagulantes. Los agentes hemostáticos ofrecen beneficios limitados y con evidencia mayoritariamente obtenida “ex vivo”. La transfusión de concentrados plaquetarios conlleva un riesgo biológico y de trombosis que obliga a balancear el riesgo/beneficio en cada ocasión (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Prevención y manejo del sangrado. Medidas generales no farmacológicas

- Resucitación (soporte hemodinámico y transporte de O₂)
- Identificar y tratar el sitio de sangrado (cirugía, arterio-embolización, endoscopia, métodos mecánicos)
- Considerar la suspensión del antiplaquetario y de todo otro agente antitrombótico
- Documentar última dosis (cantidad y tiempo)
- Vida media del antiplaquetario (irrelevante si se trata de AP de unión irreversible)
- Presencia de insuficiencia renal o hepática
- Laboratorio (hemograma, TP, APTT, fibrinógeno, plaquetas, función renal)
- Pruebas específicas de función plaquetaria (si disponibles y tiempo de suspensión corto)

Tabla 4. Prevención y manejo del sangrado. Medidas específicas para mejorar la hemostasia

- Antídotos: no disponibles. El mejor antídoto: esperar a que desaparezca la droga (cada día se recuperan 10-12% de las plaquetas)
- DDAVP (desmopresina) podría ser útil en aspirinizados. Datos contradictorios para clopidogrel. Relativamente contraindicada en enfermedad cardiovascular.
- Concentrados plaquetarios: abciximab, ticagrelor y clopidogrel requieren dosis altas. Evitar transfundir cuando aún haya antiplaquetario circulando (aspirina 2 hs; clopidogrel 6-8 hs; abciximab y ticagrelor 12 hs). La transfusión de plaquetas sólo deberá considerarse ante sangrado activo y no en forma preventiva.

En situaciones de alto riesgo trombotico, y en especial cuando el sitio de sangrado es identificable y tratable, podrá evitarse la suspensión del antiplaquetario, en tanto se logre la detención del sangrado (por ej., un sangrado digestivo que pudo ser solucionado con procedimientos endoscópicos).

El riesgo de sangrado de un procedimiento depende de factores del paciente, del tipo de procedimiento y del sitio operatorio. (Tabla 5, 6, 7). Los procedimientos menores y las intervenciones/sitios con bajo riesgo de sangrado podrán realizarse sin la suspensión del/los antiplaquetarios.

En las diferentes situaciones el manejo deberá ser multidisciplinario involucrando hematólogos, anestesiólogos, cardiólogos y los diferentes especialistas según el sitio a intervenir.

Tabla 5. Riesgo de sangrado. Factores que dependen del paciente

• Historia de sangrado previo
• Anticoagulación oral. Doble antiagregación
• Sexo femenino
• Edad avanzada
• Bajo peso
• Falla renal o hepática
• Anemia
• AINEs y esteroides

Tabla 6. Procedimientos con bajo riesgo de sangrado

Exodoncia simple
Biopsia o extirpación de cáncer de piel. Biopsia mama, tiroides, vejiga
Biopsia ganglionar, adenectomía
Artroscopía
VEDA, VCC sin biopsia, enteroscopia, stent biliar/pancreático sin esfinterotomía, ecoendoscopia sin punción biopsia
Angiografía, angioplastia, remoción catéter venoso central
Cirugía abdominal (hernioplastia, colecistectomía, histerectomía)
Cirugía de túnel carpiano
Cirugía de hidrocele
Cirugía ocular (cataratas u otra del segmento anterior)
Cirugía de hombro, pie, mano

Tabla 7. Procedimientos y sitios con alto riesgo hemorrágico

Procedimientos habitualmente sangrantes
Urogenitales (RTUP, prostatectomía abdominal, cistectomía, nefrectomía)
Cirugía vascular, endarterectomía carotídea, cirugía de aorta, CCV mayor con bomba extracorpórea
Cirugía mayor con mucho tejido expuesto, despegamiento extenso o gran superficie cruenta (oncológica, reconstructiva, articular de cadera, rodilla o fémur proximal, quemaduras >15%)
Sitios muy vascularizados (hígado, bazo, riñón), resección hepática, duodeno-pancreatectomía o intestinal c/anastomosis
Campo operatorio grande
Imposibilidad de suturar o comprimir
Sitios donde un mínimo sangrado tendría consecuencias graves
Intracraneal, canal medular, laminectomía
Segmento posterior del ojo o vítreo-retinal
Biopsia renal o hepática
Procedimientos usualmente no sangrantes excepto cuando se realizan en cercanía de antitrombóticos
Implante de marcapasos o cardio-desfibrilador
Polipectomía endoscópica (>1-2 cm, sésil)
Biopsia prostática transrectal
Broncoscopia con o sin biopsia

Manejo de procedimientos electivos.

En prevención primaria y otras situaciones como angor crónico estable, el riesgo trombótico es bajo y permite la suspensión del antiplaquetario el tiempo suficiente como para que se recupere la función plaquetaria. En los casos de prevención secundaria, se deberá considerar el costo/beneficio de continuar o suspender la antiagregación. Para ello, se deberá valorar el riesgo de (re)trombosis *versus* el de sangrado

La situación más problemática se plantea con los portadores de *stents* coronarios. En éstos, la suspensión de los antiplaquetarios puede complicarse con una trombosis del *stent* cuya mortalidad llega al 50%. El riesgo de que se produzca dicha trombosis depende del tipo de *stent* y del tiempo transcurrido desde la implantación (Tabla 8).

En caso de cirugía no cardíaca se sugiere postergar todo procedimiento electivo al menos 2 semanas luego de angioplastia con balón, al menos 4 semanas en caso de BMS y al menos 3 o 6 meses (según el modelo) en caso de DES. En pacientes tratados con doble antiagregación *poststent* coronario que necesiten cirugía, se recomienda mantener AAS y suspender clopidogrel, prasugrel o ticagrelor, y reinstaurarlos tan pronto sea posible en el post quirúrgico.

En caso de IAM o SCA, deberá evaluarse la suspensión de la doble antiagregación, acorde a data del evento y riesgo de recurrencia y sangrado del procedimiento (ver Tabla 2). En pacientes con IAM sin elevación del ST estables por >12 meses la doble antiagregación es efectiva pero da más sangrado.

Tabla 8. Riesgo de trombosis por tipo de *stent*, tiempo desde el implante y factores de riesgo

Bajo riesgo	Riesgo moderado /intermedio	Alto riesgo
BMS > 6 meses DES > 1 año	BMS entre 1 y 6 meses DES entre 6 y 12 meses DES>1 año y factores de riesgo *	BMS <1 mes DES < 6 meses DES<1 año y factores de riesgo *

**del paciente: edad >75 años, presentación como SCA, diabéticos, renales crónicos, múltiples infartos previos, enfermedad coronaria extensa, Fracción de eyección<40%*

**del *stent*: lesiones múltiples, ostiales o en bifurcación, *stents* diámetro pequeño, sub-expandidos, largos o en tándem, descendente anterior, DES de primera generación, re-estenosis intrastent, único vaso remanente,*

En cirugía cardiovascular, los pacientes que serán sometidos a ciertos procedimientos DEBEN ir a cirugía con aspirina (por ej. cirugía coronaria, cirugía carotídea y vascular periférica) o aún con doble antiagregación (*stents* coronarios). Recientemente, el estudio ATACAS mostró que mantener aspirina 100 mg en pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular y que fueron sometidos a cirugía de revascularización, no disminuyó los eventos cardiovasculares ni aumentó el sangrado.

En principio, clopidogrel, prasugrel y ticagrelor deberán ser suspendidos siempre que se trate de procedimientos de riesgo de sangrado moderado o alto. La excepción son aquellas situaciones de alto riesgo de (re) trombosis. En estos casos, sólo debería intervenir ante riesgo vital y, si el procedimiento no puede posponerse, deberá considerarse efectuarlo bajo doble antiagregación o mantener la aspirina y hacer *bridging* perioperatorio con tirofiban.

Luego del procedimiento, reiniciar aspirina entre 6 y 24 hs y clopidogrel entre 12 y 48 hs sin dosis de carga. El *timing* del reinicio deberá tener en cuenta el tipo de cirugía, el débito por drenajes y el riesgo trombótico.

☼ En cirugía no cardíaca de bajo riesgo de sangrado, no suspender antiplaquetarios.

☼ En cirugía no cardíaca de mediano riesgo de sangrado, mantener aspirina (dosis de 100 mg) y suspender clopidogrel, prasugrel y ticagrelor.

☼ En cirugía no cardíaca de alto riesgo hemorrágico, suspender ambos.

☼ En cirugía cardíaca, mantener aspirina excepto procedimiento/sitio de muy alto riesgo de sangrado.

☼ Siempre que se suspenda un inhibidor de P2Y₁₂, tener en cuenta el riesgo de (re)trombosis en caso de SCA o *stents* coronarios.

Manejo de procedimientos de emergencia

En casos de riesgo vital, no demorar el procedimiento. Actuar bajo el antiplaquetario (aún doble antiagregación). Intentar postergar el inicio de la intervención hasta que la droga haya desaparecido de la circulación. Esto es particularmente importante en el caso de delaciximab: deberá intentarse posponer la cirugía de urgencia 12 hs (y la electiva, 24-48 hs) ya que, en estos casos, el sangrado puede no responder a la transfusión de concentrados plaquetarios. En el caso de tirofiban y eptifibatide, demorar la cirugía 2-4 hs (de todos modos, en el caso de comenzar de inmediato, la droga habrá desaparecido para cuando la cirugía finalice). Aspirina puede responder a DDAVP. Finalmente, 10 o 15 unidades de plaquetas de banco logran la reversión completa del efecto de aspirina o clopidogrel, respectivamente. En todos los casos, durante el procedimiento utilizar esquemas de anticoagulación reducida y evitar todo lo posible el uso de bomba de circulación extracorpórea.

☀ **En pacientes sometidos a un procedimiento bajo antiagregantes, se sugiere limitar la administración de concentrados plaquetarios u otro hemostático a situaciones con sangrado excesivo o sangrado con riesgo vital (2B)**

Manejo en situaciones especiales**A. Sangrado cerebral**

El tratamiento antiagregante predispone al sangrado cerebral. Aspirina y clopidogrel aumentan ligeramente la incidencia de HIC espontánea o postraumática. Siguiendo a una HIC, el uso de antiplaquetarios aumenta el riesgo de muerte en 27%. Esta peor evolución parecería relacionarse con un aumento en el volumen del sangrado inicial y algunos estudios pequeños mostraron una mejor evolución siguiendo a la transfusión de plaquetas. Algunas guías recomiendan la transfusión de plaquetas. Sin embargo, un trabajo aleatorizado reciente (PATCH) en pacientes con HIC supratentorial que venían recibiendo antiplaquetarios, demostró que la transfusión de plaquetas dentro de las 6 hs de los síntomas no tuvo beneficios. El grupo tratado mostró mayor mortalidad y dependencia, así como más complicaciones relacionadas al sangrado cerebral (edema, herniación) y más trombosis. La conducta en los pacientes bajo tratamiento con antiagregantes plaquetarios que experimentan HIC, se basa principalmente en la suspensión de la droga antiplaquetaria realizada tras la evaluación caso por caso del riesgo/beneficio (2B).

Reanudación de la terapia antiplaquetaria. La reanudación temprana del tratamiento antiagregante después de una HIC aguda, conlleva el riesgo de resangrado y de expansión del hematoma. El momento de reiniciar el tratamiento antiagregante no está claro. Deberá decidirse en forma multidisciplinaria (hematólogo, cardiólogo, neurólogo) el momento adecuado para reiniciar el antiplaquetario, individualizando en cada caso los factores de riesgo de manera que el beneficio supere al riesgo. Las guías establecen que los antiplaquetarios deben ser interrumpidos durante al menos una o dos semanas. La monoterapia con aspirina probablemente se pueda reiniciar en los días posteriores a la HIC, aunque el momento óptimo es incierto. Se sugiere reanudar tempranamente en aquellos pacientes con riesgo elevado de eventos trombóticos cardíacos y cerebrales, siempre que la presión arterial esté bien controlada y que las neuroimágenes muestren estabilidad del sangrado y no evidencien microsangrados (IIB).

La presencia de microsangrados es considerada un marcador de angiopatía amiloide. El uso de antiplaquetarios en presencia de microsangrados se acompañó de un aumento del riesgo relativo de sangrado cerebral x 16. Las HIC que comprometen corteza cerebral suelen verse en relación a angiopatía amiloide en ancianos. En estos casos, cuando la antiagregación se reinicia tempranamente, puede aumentar el resangrado. Esto no ocurre en la HIC profunda donde el resangrado es menos frecuente.

Para los pacientes de alto riesgo con coronariopatía, arteriopatía o fibrilación auricular que deban reanudar el antiplaquetario de inmediato, se sugiere: 1. HIC lobar con sospecha de angiopatía amiloide: reiniciar aspirina a dosis de 81 mg cada dos días por 10 a 15 días para luego ir aumentando la dosis; 2. HIC profunda: reiniciar con dosis de 100 mg o mayores.

☀ **En HIC, suspender el antiplaquetario (7 a 14 días si bajo riesgo trombótico).**

☀ **Evitar transfusión de plaquetas (eventualmente en sangrado grave/con riesgo de vida a criterio del equipo tratante).**

- ☀ **Reanudar el antiagregante a la brevedad posible acorde al riesgo trombótico/hemorrágico**
- ☀ **Reanudar con AAS y a dosis <100 mg.**

B. Sangrado gastrointestinal

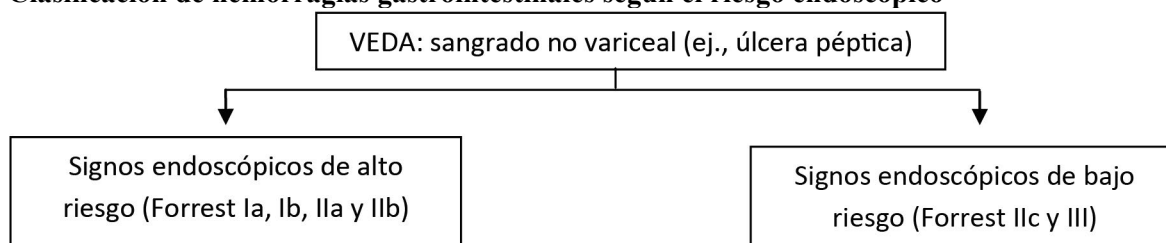
La hemorragia gastrointestinal (HGI) representa el sitio de sangrado más frecuente reportado con el uso de AP, sobre todo en terapia dual o cuando se asocian a anticoagulantes. El manejo, que incluye la suspensión y el reinicio una vez superado el episodio, presenta muchos puntos oscuros.

El sangrado GI asociado a AAS se relaciona con su efecto antiplaquetario pero también con la inhibición de la síntesis de prostaciclina (PGI₂) protectora de la mucosa gastrointestinal. El riesgo está más asociado a la dosis que a la duración del tratamiento: es mayor a medida que aumenta la dosis de AAS, independientemente de su efecto antiagregante. Un meta-análisis mostró que no hay evidencia de que reducir la dosis o utilizar fórmulas con liberación modificada reduzca la incidencia de HGI. El uso concomitante de clopidogrel o prasugrel, de AINEs y de anticoagulantes potencian el efecto hemorrágico de la AAS y debe ser tenido en cuenta al evaluar el riesgo/beneficio de la asociación.

En pacientes bajo prevención secundaria con baja dosis de aspirina, la mortalidad por todas las causas fue menor y el resangrado no fue mayor, cuando la AAS no se interrumpió después de una hemorragia por úlcera péptica. El uso de inhibidores de la bomba de protones es efectivo en la prevención del sangrado por úlceras gástricas y duodenales y el uso de aspirina o clopidogrel no impidieron la cicatrización de la úlcera. En pacientes con historia de sangrado secundario a úlcera inducida por AAS, el retratamiento con aspirina + esomeprazol fue superior a clopidogrel en la prevención del sangrado recurrente, (IIB) porque muchos optan por rotar a clopidogrel, y suspender, aunque sea transitoriamente, la AAS aún en contra de algunas evidencias médicas.

El clopidogrel tiene menor incidencia de sangrado gastrointestinal que aspirina, en pacientes sin antecedentes de úlcera ni infección por *Helicobacter pylori*. La incidencia aumenta significativamente en pacientes con historia de sangrado gastrointestinal, que parece ser un predictor de nuevos eventos adversos gastrointestinales. El riesgo de sangrado es mayor para el prasugrel vs. clopidogrel con consideraciones similares sobre su manejo. Los agentes reversibles como el ticagrelor asociado a AAS está contraindicado en pacientes con alto riesgo hemorrágico y el antecedente de HGI será un factor determinante para no utilizarlos.

Clasificación de hemorragias gastrointestinales según el riesgo endoscópico



Recomendaciones propuestas para el manejo de la HDA en pacientes que usan APs (ESGE guidelines)

- ☀ **El tratamiento endoscópico es la principal herramienta para el control del sangrado**
- ☀ **Los criterios de alto riesgo endoscópico dirigen la conducta para el mantenimiento o la reanudación de las drogas antiplaquetarias (sobre cuando requiere mantener la doble antiagregación)**
- ☀ **Suspender AAS o clopidogrel siempre en profilaxis primaria y reconsiderar su uso sea cual sea el riesgo. Reanudar una vez cicatrizada la úlcera.**
- ☀ **Suspender AAS (si único antiagregante) y reanudar 3 días post endoscopia en pacientes con profilaxis secundaria y criterios de alto riesgo endoscópico. Considerar “second look”. Mantener AAS y terapia dual si riesgo endoscópico bajo.**
- ☀ **Pacientes con tienopiridinas solas: rotar transitoriamente a AAS, si bajo riesgo endoscópico y riesgo trombótico alto.**
- ☀ **Si la alergia a AAS fuera la causa de monoterapia con clopidogrel previa, se podría elegir un antiagregante alternativo (cilostazol) con bajo riesgo trombótico y bajo endoscópico (opinión del panel,**

hasta que pueda restablecerse la tienopiridina), y mantener el clopidogrel si el riesgo trombótico es alto. IIB.

☼ En alto riesgo endoscópico y bajo riesgo trombótico suspender tienopiridina, consultar con cardiólogo para su reanudación.

☼ En bajo riesgo trombótico y endoscópico suspender tienopiridina hasta resolución del cuadro.

☼ Para pacientes bajo terapia dual y criterios de alto riesgo endoscópico seguir AAS y agregar PPI. Considerar “second look”. Consultar con cardiólogo para reanudar el segundo antiplaquetario.

☼ Pacientes con alto riesgo de (re)trombosis por suspensión precoz de la terapia antiplaquetaria dual: considerar hemostasia endoscópica manteniendo el tratamiento antiplaquetario.

☼ Uso de desmopresina, transfusión de concentrados plaquetarios y antifibrinolíticos iguales reglas generales del manejo del sangrado asociado a AP.

C. Cirugía oftalmológica

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

Tipo de anestesia: tópica versus local, peribulbar, retrobulbar o subtenoniana. No hay evidencia de que el uso de AP incremente la incidencia de sangrado retrobulbar. La anestesia subcutánea puede favorecer la aparición de equimosis y hematomas que podría tener importancia en cirugía óculo-plástica.

Cirugía de cataratas: el uso de AAS y/o clopidogrel no incrementa el riesgo de sangrado. No hace falta suspender para la cirugía. Tener precaución en pacientes con alto grado de miopía, diabetes e HTA no controlada, ya que presentan mayor riesgo de hemorragia supra-coroidea, en este caso coordinar con el oftalmólogo y el cardiólogo beneficio vs riesgo. También hay que tener precaución cuando la cirugía de cataratas se combina con otra por ej. glaucoma o iridotomía.

Inyecciones intravítreas: comunes para el tratamiento de pacientes con retinopatía diabética. Riesgo hemorrágico bajo. Puede continuar antiagregación.

Cirugía vítreo-retinal: se asocia a riesgo de hemorragia subretinal que puede deberse a trauma de los vasos coroideos o hipotonía aguda, complicación más inherente al procedimiento que al uso de drogas antitrombóticas. Es una complicación hemorrágica severa mayoritariamente encontrada en pacientes añosos (>75 años, miopía severa, diabetes e HTA no controlada). Las drogas antiplaquetarias no incrementan el riesgo de hemorragia de estos procedimientos, pero deberá considerarse cada paciente individualmente.

Predictores independientes de sangrado: 1. Intraoperatorio: retinopatía diabética proliferativa; 2. postoperatorio: diabetes.

Cirugía de glaucoma: los predictores de sangrado son una alta presión ocular perioperatoria y el uso perioperatorio de drogas antitrombóticas. Las complicaciones hemorrágicas pueden ser: hipema, sangrado intraoperatorio y hemorragia supracoroidea. El riesgo de hemorragia en pacientes con AAS varía entre el 8 y 50%; la hemorragia más frecuente es el hipema que no compromete el resultado de la cirugía. No hay datos con clopidogrel. El 17% de aquellos con complicaciones hemorrágicas post cirugía perdieron la visión. Valorar la suspensión del AP de acuerdo al procedimiento quirúrgico y al riesgo trombótico. La trabeculectomía presenta baja incidencia de sangrado bajo aspirina. No hay consenso entre oftalmólogos: el 69% no suspendió AAS previo a cirugía de glaucoma.

Cirugía oculoplástica (órbita, párpados, vías lagrimales): la incidencia de complicaciones hemorrágicas es baja pero cuando aparece es severa. Suspender antiagregantes (recomendación de expertos).

☼ El uso de AP no incrementa la frecuencia de hemorragia grave, con riesgo de visión, peri o retrobulbar.

☼ En procedimientos de bajo riesgo hemorrágico como cirugía de cataratas con anestesia tópica, continuar antiplaquetarios. En procedimientos oculoplásticos, se sugiere discontinuar antiagregación.

☼ En otras cirugías: balancear riesgo hemorrágico/trombótico. Riesgo trombótico intermedio, mantener aspirina. Riesgo trombótico alto, posponer cirugía; en casos de urgencia, operar con doble AP.

☼ Consensuar con oftalmólogo tipo de anestesia y elegir la aproximación quirúrgica con menor riesgo de sangrado (incisiones más pequeñas, anestesia tópica).

D. Procedimientos menores y endoscópicos

Representan el 20% de los procedimientos invasivos y cirugías. Incluyen: exodoncias, biopsias de piel, algunos procedimientos oftalmológicos, endoscopías GI y bronquiales sin biopsia, cateterismos y punciones (médula ósea, toraco, arto y paracentesis).

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

Procedimientos de piel (biopsia, resección de nevos o de queratosis actínica, escisión de lesiones cancerosas, punciones): la aspirina no necesita ser suspendida. Clopidogrel deberá suspenderse (siempre que el riesgo de (re)trombosis lo permita) 5 días antes del procedimiento.

Endoscopías digestivas: la información disponible se refiere mayormente a aspirina: si bien duplica el sangrado menor, no impacta en sangrado mayor. La información es poca sobre clopidogrel y prácticamente nula en el caso de prasugrel y ticagrelor.

El uso continuado de aspirina previo a esófago-gastro-duodenoscopia/colonoscopia con biopsia resulta seguro. Para el caso de polipectomía colónica o gástrica, aspirina aumenta el riesgo de sangrado en disección submucosa gástrica o mucosectomía colónica (en especial, pólipos >20 mm). Las mucosectomías en el tracto GI alto son especialmente sangrantes. También se observó más sangrado con aspirina en esfinterotomías endoscópicas. En el caso de las tienopiridinas, el sangrado asociado a procedimientos gastrointestinales endoscópicos fue mayor (3-7%) aunque los episodios de sangrado fueron usualmente controlados durante el mismo procedimiento.

En ocasiones el sangrado es alejado: esto es más evidente en el caso de clopidogrel o clopidogrel/aspirina. En la práctica, no suspender aspirina puede importar la necesidad de repetir el procedimiento ante el hallazgo de un pólipo no anticipado. Suspenderla antes de toda colonoscopia implica incrementar innecesariamente el riesgo de trombosis si el resultado del estudio fuese negativo.

La Tabla 9 resume el riesgo hemorrágico asociado a diferentes procedimientos endoscópicos de gastroenterología.

Tabla 9. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos endoscópicos gastroenterológicos

Riesgo bajo	Riesgo alto
Procedimientos diagnósticos ± biopsia	Polipectomía endoscópica
<i>Stenting</i> biliar o pancreático	Colangio-pancreatografía endoscópica retrógrada con esfinterotomía
Ecoendoscopia diagnóstica	Esfinterotomía + dilatación papilar con balón
Enteroscopia sin polipectomía	Ampulectomía
	Resección endoscópica mucosa o disección endoscópica submucosa
	Dilatación endoscópica de estenosis altas o bajas
	Gastrostomía endoscópica percutánea
	Tratamiento endoscópico de várices
	Ecografía endoscopia + punción aspiración con aguja fina
	<i>Stenting</i> esofágico, enteral o colónico

En procedimientos endoscópicos (VEDA, VCC, RSC), las guías británica y europea recomiendan no suspender aspirina, inclusive si hay toma de biopsia (evidencia moderada, recomendación fuerte), con excepción de polipectomía o de procedimientos que impliquen disección submucosa gástrica o resección mucosa de pólipos colónicos >2 cm o ampulectomía. En estos casos, individualizar la suspensión de aspirina sobre la base del riesgo trombótico estimado. Cuando esté indicada, la aspirina deberá suspenderse 3-4 días antes. En procedimientos de emergencia (por ej., esfinterotomía en colangitis), proceder bajo aspirina y manejar el eventual sangrado con concentrados plaquetarios.

En procedimientos de bajo riesgo de sangrado, clopidogrel y otros antagonistas P2Y12 o la doble antiagregación no necesitan ser suspendidos. En procedimientos de alto riesgo de sangrado y bajo de (re)trombosis

(enfermedad coronaria sin *stent*, enfermedad cerebrovascular o arterial periférica), se recomienda suspender el antagonista P2Y12 desde 5 días antes (y mantener aspirina si la venía recibiendo). En casos de alto riesgo trombótico, como stents coronarios, sólo considerar la suspensión del P2Y12 si DES >3-6 meses o BMS >1 mes. Caso contrario, posponer el procedimiento, o, si no fuera posible, realizarlo bajo antiplaquetarios (en esta situación, el uso de *bridging* peri-procedimiento con AP de vida media corta como tirofiban o cangrelor permitiría minimizar el tiempo sin antiagregación y la exposición preoperatoria al antiplaquetario).

En todos los casos de suspensión, se recomienda reiniciar AP dentro de las 48 horas post procedimiento, dependiendo de la percepción del riesgo de sangrado versus el de (re)trombosis. En polipectomía, y cuando el riesgo cardiovascular sea elevado, aspirina deberá reiniciarse no más allá de 7 días. En prevención primaria, el antiplaquetario podrá reiniciarse hasta 10 días post esfinterotomía y hasta 2 semanas post polipectomía colónica.

Endoscopías respiratorias: la mayoría de las broncoscopías, incluyendo biopsias endobronquiales, se realizan sin suspender aspirina. El uso de aspirina previo a broncoscopia no aumentó el sangrado grave. En cambio, se observó un aumento del sangrado moderado/grave en el 66% de los pacientes sometidos a biopsia transbronquial bajo clopidogrel y en el 100% de aquellos que recibían doble antiagregación. Se ha publicado la realización de biopsias endobronquiales en pacientes bajo doble antiagregación sin complicaciones de sangrado aplicando técnicas adyuvantes de la hemostasia (irrigación con soluciones heladas, coagulación con argón-plasma).

☼ **En endoscopías digestivas, no será necesario suspender aspirina (excepto en casos en que se anticipe la realización de polipectomía o ampulectomía). Los anti P2Y12 deberán suspenderse siempre, excepto que se trate de procedimientos de bajo riesgo de sangrado o que el riesgo de (re)trombosis lo desaconseje. En caso de doble antiagregación, podrá suspenderse uno de los agentes (preferentemente la tienopiridina) siempre que el paciente no sea de alto riesgo de (re)trombosis.**

☼ **En endoscopías respiratorias, incluyendo toma de biopsia, no será necesario suspender aspirina. Clopidogrel deberá suspenderse en caso de biopsia transbronquial.**

E. Procedimientos odontológicos

El odontólogo deberá aplicar su juicio clínico en cuanto al riesgo del procedimiento a realizar y a su propia capacidad para manejar un potencial sangrado, incluyendo su habilidad para aplicar técnicas de hemostasia local.

El riesgo de sangrado asociado a diferentes procedimientos odontológicos figura en la Tabla 10.

El riesgo de sangrado post exodoncia es de 1.1% con aspirina, 3.1% con clopidogrel y 4,2% con ambos (diferencias no significativas). La aspirina no incrementa el sangrado excepto en pacientes con falla renal u otro trastorno de la hemostasia. Con otros antiplaquetarios, es esperable un sangrado de hasta 1 hora.

Tabla 10. Estratificación del riesgo de sangrado asociado a procedimientos odontológicos

Procedimientos con sangrado improbable	Bajo riesgo de sangrado	Alto riesgo de sangrado
Anestesia local, infiltrativa, intraligamentaria o bloqueo nervio mentoniano ¹	Extracción simple (1 a 3 piezas dentarias, tamaño de la herida limitado)	Extracciones complejas, adyacentes, que produzcan una herida grande o más de 3 piezas a la vez
Anestesia local por bloqueo dental inferior u otros nervios regionales ²	Incisión y drenaje de abscesos	Procedimientos de levantamiento de colgajo (extracciones quirúrgicas selectivas, cirugía periodontal o periradicular, alargamiento de corona, implantes)
Examen periodontal básico	Examen periodontal completo y detallado (que incluya sangrado y profundidad al sondaje, nivel de inserción, movilidad, lesión de bifurcación)	Cirugía de encías, gingivectomía
Remoción de placa, cálculos y manchas supragingivales	Instrumentación de la superficie radicular	Biopsias
Restauraciones supragingivales	Restauraciones con márgenes sub-gingivales	
Endodoncia (conductos)		
Procedimientos protésicos y de ortodoncia		

¹ la anestesia local debe ser colocada mediante jeringa aspirativa y debe incluir vasoconstrictores (a menos que estén contraindicados).

Diferentes sociedades recomiendan no suspender aspirina ni clopidogrel (incluyendo la terapia dual) previo a un procedimiento de bajo riesgo que incluye exodoncia (recomendación fuerte, nivel de evidencia bajo). El manejo de un eventual sangrado es sencillo y menos del 1% de los pacientes requerirá más que medidas locales para el control del sangrado. En el caso de doble antiagregación, hasta 10% presentó sangrado, si bien el mismo no tuvo consecuencias y pudo manejarse con medidas locales. Como contrapartida, el riesgo de eventos de (re)trombosis durante una suspensión innecesaria es bajo, pero existe.

En procedimientos odontológicos con alto riesgo de sangrado: considerar la realización en etapas y la aplicación de medidas hemostáticas locales. En caso de doble antiagregación, considerar la aplicación preventiva de *packing*, el uso de suturas y de antifibrinolíticos. Eventualmente podrá suspenderse clopidogrel en aquellos casos que el riesgo de (re)trombosis lo permita.

El riesgo de sangrado es mayor para aquellos pacientes que, además, están recibiendo anticoagulantes

☀ **No suspender antiplaquetarios (incluyendo terapia dual) en procedimientos de bajo riesgo de sangrado.**

☀ **En procedimientos de alto riesgo: realizarlos en etapas, aplicar medidas de hemostasia local (incluyendo hemostáticos tópicos, *packing* y suturas) y antifibrinolíticos. En caso de terapia dual, considerar suspensión de clopidogrel.**

F. Anestesia regional

La incidencia de hematoma espinal/epidural luego de anestesia espinal o peridurales baja, aunque de consecuencias graves. Los casos relacionados con el uso preoperatorio de antiplaquetarios son excepcionales. Aspirina en dosis de hasta 300 mg no incrementa el riesgo de hematoma espinal. Tampoco otros AINEs o dipiridamol. Sin embargo, se han publicado algunos casos de hematoma espinal asociados al uso simultáneo de aspirina junto con otros AINEs o heparina: en casos donde se utilice tromboprolifaxis preoperatoria con heparina, se sugiere suspender aspirina por 2-3 días. La presencia simultánea de insuficiencia renal podría representar otra situación con riesgo de sangrado asociado a la anestesia regional.

En el caso de otros antiplaquetarios, la evidencia es muy escasa o nula. La mayoría de las guías recomienda suspender clopidogrel 7 días antes.

Se desaconseja el uso de abiciximab en las 24-48 hs previas y el de tirofiban o eptifibatide en las 8-10 hs previas. Estos fármacos presentan riesgo de plaquetopenia por lo que deberá controlarse el recuento de plaquetas.

El bloqueo de un nervio periférico no está contraindicado. Preferir bloqueo periférico a punción espinal y ésta a peridural con inserción de catéter.

En la emergencia, según el tipo de procedimiento, considerar alternativas como bloqueo periférico o anestesia general. Si la anestesia regional es mandatoria, considerar transfusión de plaquetas.

☀ **Previo a una anestesia regional, aspirina no necesita ser suspendida. Los demás antiplaquetarios deberán ser suspendidos con una anticipación variable que individualice la duración del efecto antiplaquetario.**

G. Coagulopatías hereditarias

Las coagulopatías congénitas más frecuentes son la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia siendo su principal complicación la hemorragia, ya sea espontánea o post traumática. Se ha postulado que estos pacientes presentan una “protección relativa” contra fenómenos trombóticos, siendo la incidencia marcadamente inferior a la población general. Sin embargo, muchas veces desarrollan trombosis en el territorio arterial y/o venoso siendo necesario el tratamiento anticoagulante y/o antiagregante. El desarrollo de mejores estrategias terapéuticas para el manejo de estas patologías ha aumentado significativamente la expectativa de vida de los pacientes. Esto trajo aparejado un aumento en la prevalencia de patologías relacionadas con la edad, como diabetes y dislipemia y sus consecuencias de enfermedad arterial coronaria y cerebral.

La prevalencia de enfermedad arterial en pacientes con hemofilia es aproximadamente el 19.5% mientras que la prevalencia de cardiopatía isquémica en mayores de 60 años es cercana al 15%. Según la literatura los pacientes con VWD tienen una menor prevalencia de ECV y/o eventos isquémicos si comparamos con la población general. El desarrollo de aterosclerosis en pacientes con VWD se vincula con los factores de riesgo clásicos; sin embargo, el riesgo general sigue siendo inferior a la población general. Un estudio con más de 600 pacientes mostró que la incidencia de enfermedad arterial en estos pacientes es de aproximadamente un 3.3% (marcadamente inferior a la población general). Otro estudio que incluyó 7500 pacientes mostró que la prevalencia de ECV en estos pacientes es cercana al 15% mientras que la prevalencia en la población general es del 26%. Una extensa revisión sistemática que incluyó más de 19.000 pacientes con hemofilia y VWD mostró que más del 90% de los estudios evidenciaron una reducción en la mortalidad por cardiopatía isquémica de los pacientes hemofilia. La reducción comparada con la población general fue cercana al 50%. Se ha postulado que la reducción de la mortalidad está relacionada con una menor oclusión arterial por trombos en la superficie de la placa aterosclerótica como resultados de los niveles disminuidos de factor VIII o IX.

Tabla 11. Factores a considerar antes de iniciar tratamiento antiagregante en pacientes con coagulopatías congénitas

Fenotipo hemorrágico	Considerar frecuencia y severidad del sangrado. Evaluar antecedentes de sangrado espontáneo vs. traumático.
Características del antiplaquetario	Considerar vida media, reversibilidad
Intensidad del efecto antiplaquetario	Evaluar dosis y tipo de antiagregación requerida (doble vs monoterapia)
Duración del tratamiento	Preferir tratamientos de menor duración Evitando la implantación de dispositivos (<i>stents</i>) que requieran doble antiagregación prolongada.

Cuando se analizan las recomendaciones acerca del uso de AP y del manejo de las complicaciones en portadores de coagulopatías (Tabla 12), las mismas están basadas en opinión de expertos y es notable la falta de estudios controlados.

Tabla 12. Conductas recomendadas en desórdenes hemorrágicos bajo antiplaquetarios

<ol style="list-style-type: none">1. Evitar acceso femoral. Preferir siempre que sea posible el acceso radial. Infundir concentrados buscando mantener [factores] >80% durante el procedimiento.2. Evitar implantar stents farmacológicos que requieran doble antiagregación por períodos prolongados. Cuando sea inevitable, limitar la doble antiagregación a 30 días3. Con niveles de factor VIII o IX >5%, las bajas dosis de aspirina son generalmente bien toleradas4. Con niveles de factor VIII o IX entre 1 y 5% deberá evaluarse riesgo/beneficio en cada caso y en forma multidisciplinaria. Considerar infusión profiláctica de factores para mantener niveles seguros de factor VIII o IX.5. Evitar antiagregantes en pacientes con hemofilia severa (niveles de factor < 1%).6. El riesgo de sangrado en pacientes con doble antiagregación es elevado y comparable con el de los dicumarínicos, Sugerimos no utilizar terapia dual cuando el nivel residual de factor VIII o IX sea <30%. En caso de doble terapia inevitable (por ej., stent reciente), deberá acompañarse de terapia de remplazo con concentrados a fin de mantener factores >30% durante todo el tratamiento.7. El manejo de los pacientes con VWD sometidos a procedimientos cardiovasculares, será similar al de los pacientes con hemofilia A: el nivel de FVIII ha demostrado ser predictor de sangrado en pacientes con VWD sometidos a procedimientos quirúrgicos. En el caso más habitual del VWD tipo 1, el nivel residual de FVIII es lo suficientemente elevado como para permitir un manejo de la antiagregación similar al habitual.

Bibliografía

- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*. 2016;Apr12;20:100.
- Keeling D, Tait RC and Watson H on behalf of the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol*. 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjh.14344.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, AlvarezSantullano C, De Robertis E, Filipescu DC y col. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30(6):270-382.
- Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD and Laffan M on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology*. 2012;160:35-46.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21(2):241-56.
- AHA/ASA guideline- Guidelines for Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. A guideline for Healthcare professional from the American Heart Association /American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:2032-2060.
- Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy and Intracerebral Haemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis*. 2015; 24(12): 2728–2737.
- Sacco LR. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577-617.
- Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. Scottish dental clinical effectiveness programme. Accesible en: www.sdcep.org.uk.
- Karlyn M, Nigel S.K. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant therapy. *Blood*. 2016; 128: 178-184.
- Levine, GN et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2016;133:000.

- Sierra P, Gomez-Luca A, Castillo J, Llau J. Guías de practica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011;58 (Supl 1):1-16.
- Gachet C. Antiplatelet drugs: which targets for which treatments? *Journal of Thrombosis & Haemostasis.* 2015 13 (Suppl 1): S313-S322.
- Huang E. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med.* 2011 May; 124 5: 426–433.
- Makris M, Joost J. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *British Journal of Haematology.* 2013 160(1): 35–46.
- Berger P. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. *Circulation.* 2010;121(23):2575-83.
- Gralnek Ian M et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: ESGE Guideline Endoscopy. 2015; 47: a1–a46.
- Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E y col. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care.* 2016;Apr12;20:100.
- Keeling D, Tait RC and Watson H on behalf of the British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol.* 2016 Oct 7. doi: 10.1111/bjh.14344.
- Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, AlvarezSantullano C, De Robertis E, Filipescu DC y col. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(6):270-382.
- Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015; 46: 2032-2060.
- Chassot PG, Delabays A, Spahn DR. Perioperative use of anti-platelet drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007;21(2):241-56.
- Baharoglu, MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A y col. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomized, open-label phase 3 trial. *The Lancet.* 2016;387(10038):2605–2613.
- Wang DN, Hou XW, Yang BW, Lin Y, Shi JP, Wang N. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy and Intracerebral Haemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke and Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(12): 2728–2737.
- Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere C, Baglin TP, Smith L-A y col. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut.* 2016;65:374–389.
- Harris K and Kebbe J. Endobronchial Biopsies on Aspirin and Prasugrel. *Heart, Lung and Circulation.* (2015) 24, e68–e70.
- Management of dental patients taking anticoagulants or antiplatelet drugs. Dental clinical guidance. Scottish dental clinical effectiveness programme. Accesible en: www.sdcep.org.uk
- Green L y Machin SJ. Managing anticoagulated patients during neuraxial anaesthesia. *Br J Haematol.* 2010; 149:195-208.
- Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT y col. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy. *American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition).* *Reg Anesth Pain Med.* 2010;35: 64-101.
- Karlyn M, Nigel S.K. How I treat patients with inherited bleeding disorders who need anticoagulant the-

- rapy. *Blood*. 2016; 128: 178-184.
- Philip B. Gorelick and Steven M Weisman. Risk of Hemorrhagic Stroke With Aspirin Use: An Update.
 - Edward S Huang. Long Term Use of Aspirin and the Risk of Gastrointestinal Bleeding. *American Journal of Medicine*. 2011 *Am J Med*. 2011 May; 124(5): 426–433.
 - Derry S, LokeYK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.
 - Ng FH, Wong SY, Chang CM. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patients with previous peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Aug 15;18(4):443-9.
 - A comparison of aspirin and clopidogrel with or without proton pump inhibitors for the secondary prevention of cardiovascular events in patients at high risk for gastrointestinal bleeding. 2009 Sep;31(9):2038-47.
 - Mo C, Sun G. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5382-92.
 - Kiire CA, Mukherjee R, Ruparelia N, Keeling D, Prendergast B, Norris J. Managing antiplatelet and anticoagulant drugs in patients undergoing elective ophthalmologic surgery. *Br J Ophthalmol*. 2014;0:1-5.

Miocardopatías y tratamiento anticoagulante



Coordinador:

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Noya, Laila
Romero, María Lucila

Declaración de conflictos de interés:

La Dra María Lucila Romero declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk y Bayer por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	271
Miocardopatía hipertrófica.....	271
Miocardopatía dilatada	271
Miocardio no compacto	272
Miocardopatía y embarazo.....	272
Cardiopatía de Takotsubo o de estrés.....	273
Bibliografía	274

ABREVIATURAS:

ACO	anticoagulación oral
AVK	antivitamina K
CT	cardiopatía de Takotsubo
CV	cardiovascular
DOACs	anticoagulantes de acción directa
ECC	ecocardiograma
FEy	fracción de eyección del VI
MCD	miocardopatía dilatada
MCH	miocardopatía hipertrófica
RMNc	resonancia magnética nuclear cardíaca
SCA	síndrome coronario agudo
TCc	tomografía computada cardíaca
VI	ventrículo izquierdo

Introducción

Las miocardiopatías constituyen un grupo de anomalías estructurales y funcionales del miocardio ventricular, que no pueden explicarse por alteración en el flujo arterial coronario o condiciones que afecten la pre carga.

Se clasifican como primarias cuando el músculo cardíaco es el único afectado o secundarias donde la miocardiopatía es resultado de un desorden sistémico.

Entre las miocardiopatías intrínsecas se distinguen: dilatada, hipertrófica, restrictiva, esponjiforme o miocardio no compacto. Muchas se asocian con mayor riesgo tromboembólico en algún momento de su evolución.

Miocardiopatía hipertrófica

Se define por la presencia de engrosamiento de la pared ventricular, determinado por ECC, TCc o RMNc, y que compromete la función cardíaca. En adultos: engrosamiento de la pared mayor o igual a 15 mm en uno o más segmento del miocardio ventricular izquierdo. En niños: engrosamiento de la pared del VI en más de dos desvíos estándar del predicho para la edad.

Manifestaciones clínicas: la mayoría son asintomáticas y desarrollan síntomas muchos años después del hallazgo ecocardiográfico. Los más frecuentes son disnea, dolor torácico, palpitaciones y síncope. En estadios avanzados aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento anticoagulante: en pacientes que, además, tengan FA no se recomienda decidir la anticoagulación sobre la base del riesgo de ACV a partir del score CHA₂DS₂-VASc ya que la edad de los pacientes con MCH suele ser mucho menor. La incidencia de ACV en pacientes con MCH y FA crónica o paroxística es alta por lo que se recomienda ACO a largo plazo (aun cuando se restableciera el ritmo sinusal).

El 25% de los casos presenta aneurisma apical que se asocia a mayor riesgo de muerte CV. Ante la presencia de trombo debe procederse al tratamiento anticoagulante a largo plazo.

Hay poca información sobre la utilización de DOACs. Los datos provienen de un registro y de un pequeño estudio retrospectivo. El perfil de eficacia y seguridad parece similar a los resultados obtenidos en el resto de la población con FA.

Miocardiopatía dilatada

La MCD es un síndrome caracterizado por dilatación y alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo o de ambos ventrículos. La prevalencia estimada es del 1-1,5% de la población, lo que implicaría una cifra aproximada de 400.000 personas que sufren algún grado de IC. La misma aumenta hasta 8 veces en poblaciones mayores de 65 años. Constituye un importante problema por su elevada morbilidad y mortalidad.

Si excluimos la MCD isquémica, la disfunción ventricular izquierda puede ser secundaria a múltiples causas (viral, chagásica, inmune, tóxica, inflamatoria, alcohólica, hipertensiva). Hay casos genéticos y familiares. Con frecuencia no se identifica causa alguna: formas idiopáticas. Independientemente de la causa, la manifestación clínica de esta enfermedad consiste en la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Tratamiento anticoagulante con dicumarínicos: las recomendaciones actuales para el tratamiento ACO en pacientes con insuficiencia cardíaca son:

- Presencia de FA permanente, persistente o paroxística (1).
- Antecedente de embolia sistémica (tromboembolismo pulmonar o ACV cardioembólico) (2A).
- Evidencia por imágenes de trombo intracavitario (2A) La presencia de trombo mural requiere anticoagulación por, al menos, 6 meses (2B).
- Considerar ACO profiláctica en casos con alteración severa de la motilidad de la pared anterior del VI (FEy muy disminuida) (2B).

El uso rutinario de ACO en pacientes con MCD e insuficiencia cardíaca clínica en ritmo sinusal es discutido. Los resultados de estudios aleatorizados y controlados no fueron concluyentes: warfarina no modificó significativamente ni la mortalidad ni la incidencia de nuevos eventos cardiovasculares comparada con aspirina o no tratamiento (WASH 2004) o placebo (HELAS 2006). En los estudios WATCH (2009)

y WARCEF (2012), warfarina mostró una ligera reducción de eventos sobre aspirina o clopidogrel a expensas de un aumento en el sangrado mayor: la falta de un grupo no tratado dificulta sacar una conclusión definitiva. Una revisión sistemática publicada en el 2016 a partir de datos de 4 trabajos aleatorizados y controlados concluyó que ni warfarina (RIN 2-3.5) ni aspirina (100-300 mg/d) disminuyeron la mortalidad en pacientes con IC sistólica en ritmo sinusal. El uso de warfarina se asoció a una reducción del 20% del riesgo de eventos cardiovasculares no fatales pero con un aumento x 2 del riesgo de sangrado mayor. Datos similares surgen al comparar warfarina con clopidogrel (aunque la calidad de la evidencia es baja). Algunas publicaciones sugieren que el uso de aspirina podría aumentar la incidencia de falla cardíaca así como la necesidad de hospitalización y recomiendan limitar su indicación a la prevención secundaria de eventos arteriales.

Lugar de los DOACs: los trabajos iniciales en pacientes con FANV incluyeron un porcentaje de pacientes que presentaban IC. En el subgrupo con preservación de la fracción de eyección, los resultados de eficacia y seguridad fueron similares al resto de pacientes sin falla cardíaca. No queda claro cuál fue la evolución en el subgrupo de pacientes con falla cardíaca y deterioro de la fracción de eyección. Por lo anterior en la población con IC los antagonistas de la vitamina K continúan siendo la única opción anticoagulante efectiva y segura.

Miocardio no compacto

El VI no compacto es una forma de miocardiopatía primaria de baja prevalencia, caracterizada por la hipertrabeculación del miocardio que conduce a la formación de espacios sinusoidales que contienen sangre proveniente de la cavidad ventricular, sin comunicación con la circulación coronaria, formando un miocardio esponjoso. Afecta a niños y adultos, identificándose formas familiares (20-50% de los casos) y formas esporádicas.

El diagnóstico por ecocardiograma muestra una relación >2 entre una capa gruesa no compacta y el miocardio compacto, con visualización de flujo sanguíneo por Doppler color en los prominentes recesos intertrabeculares. La RMNc proporciona detalles de la morfología cardíaca, con un 93.7% de sensibilidad y especificidad. Además, el refuerzo tardío con gadolinio permite identificar áreas de fibrosis miocárdica, lo que se considera factor pronóstico. Por la alta frecuencia de formas familiares, cuando se confirma el diagnóstico se recomienda el estudio familiar.

Clínica: disnea, insuficiencia cardíaca, arritmias y tromboembolismo sistémico. El 63% de los pacientes presenta caída de la fracción de eyección: la disfunción puede ser sistólica o diastólica. Las arritmias, incluida la FA, se reportan en el 25% de los adultos. Los eventos tromboembólicos se ven en 13-24% de los casos. Podrían relacionarse a la formación de trombina en la zona trabeculada del ventrículo, asociada a la reducción de la función sistólica. La presencia de FA favorece una mayor incidencia de eventos cardioembólicos. Debería considerarse el VI no compacto dentro del diagnóstico diferencial del ACV criptogénico o recurrente.

Tratamiento: control de la insuficiencia cardíaca y de las complicaciones tromboembólicas ya que son los eventos de mayor gravedad.

El tratamiento anticoagulante a largo plazo con AVK está indicado en pacientes con FA, cuando hubo embolismo sistémico, en presencia de trombo intracardiaco o cuando hay reducción de la FEY. La anticoagulación en pacientes con función sistólica conservada es controvertida.

Miocardiopatía asociada al embarazo

Las miocardiopatías constituyen una causa rara de insuficiencia cardíaca durante el embarazo. Las formas descritas incluyen: miocardiopatía periparto, dilatada e hipertrófica.

Miocardiopatía periparto: entidad de etiología desconocida que genera insuficiencia cardíaca durante los últimos meses del embarazo o en los primeros 5 meses del puerperio. Puede acompañarse o no de dilatación del ventrículo izquierdo.

Miocardiopatía dilatada: al igual que en la población no embarazada está caracterizada por el compromiso del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica. De etiología desconocida, se manifiesta durante el primer y segundo trimestre.

Considerar tratamiento anticoagulante de manera similar a no embarazadas, esto es: anticoagular casos

con deterioro severo de la función sistólica o en presencia de FA o trombo intracardiaco.

Cardiopatía de estrés o síndrome de Takotsubo

Síndrome de disfunción ventricular izquierda aguda que simula un infarto de miocardio, en ausencia de alteración en la circulación coronaria. En la mayoría de los casos es reversible; Usualmente provocado por un estrés físico o emocional pero en un tercio de los casos no se identifica un desencadenante.

Más del 80% de los casos ocurren en mujeres mayores de 50 años, pero el sexo masculino puede estar en mayor riesgo de complicaciones y muerte.

Clínicamente se manifiesta como un síndrome coronario (SCA): dolor precordial, disnea, signos de insuficiencia cardíaca asociado a cambios en el ECG y elevación discreta de las enzimas cardíacas; Menos frecuentemente puede presentarse con shock cardiogénico, síncope, arritmias o muerte súbita. La mortalidad intrahospitalaria es comparable al SCA.

Los eventos tromboembólicos se presentan en el 12% de los casos, principalmente trombo en el VI causado por la estasis sanguínea producto de la aquinesia local y/o formación de aneurismas en la pared ventricular más la disfunción endotelial secundaria a inflamación y el estado pro coagulante inducido por catecolaminas.

Diferentes estudios encontraron una relación entre la presencia ecocardiográfica de aquinesia/disquinesia de la porción apical de la pared ventricular (balonización apical) y niveles de troponina I >10 ng/dl con la presencia de trombo en el VI. A su vez el nivel elevado de troponina I fue un predictor independiente de la formación de trombo VI. En cambio, troponina I <10 o la presencia de balonización en otras regiones de la pared del VI no se acompañaron de trombo.

No existen guías para el tratamiento del síndrome de Takotsubo. Inicialmente se manejan como un SCA.

En relación al tratamiento anticoagulante, hay pocos datos provenientes de registros y carecemos de estudios aleatorizados. La evidencia para el uso de anticoagulantes es de baja calidad y basada en recomendaciones de expertos. No se recomienda la anticoagulación de rutina.

- La ESC recomienda heparina seguida por AVK por al menos 3 meses en presencia de trombo en VI. Luego de los 3 meses se sugiere evaluación clínica y ecocardiográfica para documentar la resolución del trombo y la recuperación de la función del VI tras lo cual podrá suspender ACO.
- El BCHS recomienda anticoagulación a largo plazo en pacientes que tuvieron embolismo
- La anticoagulación profiláctica debería considerarse en pacientes con FA, pacientes de alto riesgo (al menos uno de: edad >75 años, inestabilidad hemodinámica, FEY <35% o regurgitación mitral moderada/severa) y en casos donde el eco muestre balonización de la punta del VI, aumento de troponina I y ST persistentemente elevado
- Excepcionalmente se ha utilizado la cirugía en trombos de gran tamaño e inestables a pesar de una anticoagulación adecuada.

Bibliografía

- Jung H, Yang PS. Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation With Hypertrophic Cardiomyopathy: A Nationwide Cohort Study. *Chest*. 2019 Feb; 155 (2): 354-363.
- Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, SharkeyKeigo D et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome: Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *European Heart Journal*. 2018; 39: 2032–2046.
- Santoro, F, Stiermaier T, Tarantino N, De Gennaro L et al. Left Ventricular Thrombi in Takotsubo Syndrome: Incidence, Predictors, and Management: Results From the GEIST (German Italian Stress Cardiomyopathy) Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006990.
- McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the diagnosis and treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:e147-239.
- Kim E, Ozonoff A, Hylek EM et al. Predicting outcomes among patients with atrial fibrillation and heart failure receiving anticoagulation with warfarin. *Thromb Haemost*. 2015;114:70-7.
- Zeitler EP, Eapen ZJ. Anticoagulation and heart failure: a review. *Journal of atrial fibrillation*. 2015;8: 31-8.
- Subahi A et al: Isolated left ventricular non-compaction and recurrent strokes: to anticoagulated or not to anticoagulated, that is the question. *BMJ Case Rep*. 2017. 2017-220954.
- Finsterer J, Stöllberger C. Primary prophylactic anticoagulation is mandatory if noncompaction is associated with atrial fibrillation or heart failure. *Int J Cardiol*. 2015;184:268-9.
- Goud A, Padmanabhan S. A rare form of cardiomyopathy: left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *J Community Hosp Internal Med Perspect*. 2016;6:29888.
- Mandaliya R et al: Left Ventricular Non-Compaction Syndrome Misdiagnosed as Dilated Cardiomyopathy on Several Occasions, Presenting With Recurrent Stroke. *Cardiol Res*. 2014;5(1):42-47.
- Elliott P. The new European Society of Cardiology guidelines on hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2015;101:506-8.
- Lewey J, Haythe J. Cardiomyopathy in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2014;38:309-17.
- Gulsin G, Serna S, Morris C, Taher A, Loke I. Takotsubo cardiomyopathy with left ventricular thrombus presenting as critical limb ischaemia. *Oxf Med Case Reports*. 2016;8:195-198.
- El-Battrawy I, Behnes M, Hillenbrand D et al. Prevalence, clinical characteristics and predictors of patients with thromboembolic events in Takotsubo cardiomyopathy. *Clin Med Insights Cardiol*.
- Shantsila E, Lip GY. Antiplatelet versus anticoagulation treatment for patients with heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 15;9:CD003333.

Anticoagulación en prótesis valvulares cardíacas



Coordinador:
Rossi, Andrea
arossi@favaloro.org

Autores:
Etchevarría, Laura
Turdó, Karina

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Andrea Rossi declara haber recibido honorarios por parte de Aventis por concepto de asesoría, y de la Fundación Favaloro por concepto de actividades académicas. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	277
Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular.....	277
Riesgo hemorrágico	277
Riesgo tromboembólico.....	278
Remplazos valvulares biológicos.....	281
Intensidad de anticoagulación.....	281
Asociación con antiagregantes plaquetarios	281
Válvulas mecánicas y embarazo	282
Conducta ante endocarditis	283
Nuevos anticoagulantes orales	284
Bibliografía	285

Introducción

El riesgo de eventos tromboembólicos por año sin terapia antitrombótica luego de un remplazo valvular varía según el tipo de válvula implantada (biológica o mecánica) y de la posición anatómica (tricúspide, mitral o aórtica). En las válvulas biológicas, es del 0,5-1% en posición aórtica, 1-3% en posición mitral y en prótesis mecánicas, 5-14% en aórticas, 23% en mitrales y > de 50% en remplazos múltiples. La cirugía de la válvula tricúspide no es frecuente, siendo la plástica valvular más común que el remplazo, por lo que la estadística es escasa y se estima un porcentaje de eventos similares a las válvulas mitrales.

Dado el riesgo tromboembólico, los pacientes con prótesis mecánicas necesitan recibir tratamiento con dicumarínicos de por vida. Las complicaciones trombóticas por los remplazos y las hemorrágicas por el tratamiento, son las más frecuentes en este grupo de pacientes.

Anticoagulación en el post operatorio de remplazo valvular

Luego de un remplazo valvular los pacientes tienen mayor riesgo de sangrado durante las primeras 48 horas producto de la hipotermia, la acidosis, la respuesta inflamatoria, la hemodilución, el consumo de los factores, la plaquetopenia con disfunción plaquetaria y la hiperfibrinólisis. A las 12 hs. del post operatorio, siempre que el coagulograma con recuento de plaquetas y el débito hemorrágico por los drenajes lo permita (< de 50 ml), se inicia heparina de bajo peso molecular (HBPM) o estándar (HNF) dependiendo de la función renal, en dosis bajas, como las utilizadas para profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa. Entre las 24-48 hs., se aumenta la heparina, siempre por debajo de la dosis terapéutica (Grado 2C) para minimizar el riesgo de sangrado post operatorio. Se aconseja mantener esta dosis hasta el retiro de los drenajes, que ocurre generalmente a las 48-72 hs. de la cirugía. A partir de aquí se administran dosis terapéuticas de heparina, HBPM 1 mg/kg cada 12 hs. o HNF 200 UI/kg cada 12 hs., en este último caso se usa habitualmente la heparina cálcica de administración subcutánea. Se administra heparina hasta el retiro de los cables del marcapasos transitorio (habitualmente a las 72 hs.) momento en que se inician los dicumarínicos (warfarina o acenocumarol). Si bien los mismos se podrían iniciar el día +1 o +2, dado que no se observa mayor hemorragia por administración precoz luego de una cirugía, teniendo en cuenta el retraso en el inicio de la acción, conviene mantener un consenso al respecto con los cirujanos cardiovasculares.

Riesgo hemorrágico

Es la consecuencia del tratamiento anticoagulante.

Antes de decidir el implante de una válvula mecánica es crucial estimar el riesgo individual de sangrado, que nos permite definir, en la mayoría de los casos, el tipo de válvula a remplazar.

Contamos con varias escalas para predecir estos eventos, pero la mayoría se refieren a pacientes con FA. Así, la edad > 75 años, antecedentes de ACV, sangrado gastrointestinal, anemia, enfermedad hepática, insuficiencia renal crónica, IAM reciente, HTA > 160 mm Hg y la plaquetopenia han sido asociados con eventos de sangrado mayor.

Los factores fármaco-genéticos también tienen influencia en el riesgo, en particular, los polimorfismos del citocromo P450, alelos CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Los individuos portadores de los mismos requieren muy bajas dosis 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 alto o bajo riesgo de sangrado; 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 %/año.

El riesgo de sangrado aumenta considerablemente cuando el RIN es > 4.5 y aumenta exponencialmente por arriba de 6.

Con RIN < 10 y en ausencia de hemorragia, la sola interrupción de la anticoagulación es suficiente para retornar al RIN deseado; sólo en pacientes con alto riesgo de sangrado se debe considerar dosis bajas de vitamina K (1-2 mg) vía oral.

Con RIN > 10, se sugiere administrar vitamina K en dosis más altas (3-5 mg) vía oral o IV.

El sangrado intracraneano generalmente es el más grave (0,5-1 %/año) con una mortalidad mayor al 50%. Las consecuencias neurológicas dependerán de su magnitud. Se pueden observar hematomas subdurales o hemorragias parenquimatosas cerebrales, como hematomas lobares, hemorragia aneurismática o la transformación hemorrágica de un infarto cerebral que no siempre requiere la suspensión de la terapia, cuando se trata, por ej., de “puntillado” hemorrágico. En la mayoría de los casos hay que revertir el efecto de los ACO. A veces con la simple reversión y observación es suficiente, en otras el tratamiento es quirúrgico. La discontinuación temporaria de la warfarina por 1-2 semanas parece ser relativamente segura.

Si el sangrado compromete la vida, independientemente de la localización, se deben transfundir hemocomponentes (glóbulos rojos, plasma fresco congelado), concentrado de factores, vitamina K EV y eventualmente rFVIIa, aunque para este último no existe suficiente evidencia. 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 re sangrado.

Riesgo tromboembólico

Es la complicación de las prótesis mecánicas.

El relativo bajo porcentaje anual de sangrado mayor (1-2%) con dicumarínicos favorece la colocación de válvulas mecánicas. Esto implica un riesgo tromboembólico importante que disminuye significativamente con la terapia anticoagulante. Las válvulas mecánicas tienen un potencial trombótico significativamente mayor que las biológicas. Existen 3 tipos de válvulas mecánicas típicas, la caged-ball (jaula-bola o jaula-disco) muy trombogénica, la tilting-disk (un disco inclinado) con riesgo intermedio y las bileaflet (2 discos o bivalva) con menor riesgo. Las 2 primeras ya no se colocan.

El número de eventos está directamente relacionado a la posición de la válvula. La incidencia de embolia mayor definida cuando causa muerte, provoca un déficit neurológico invalidante o residual, o lleva a una isquemia periférica que requiere cirugía se estima en un 4 %/año con válvulas mecánicas. La terapia con AAS disminuye el riesgo a 2,2 %/año y con dicumarínicos a 1 %/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 a largo plazo 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 *stroke* en posoperatorio temprano dentro de los 90 hasta 180 días. 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 target 2,5 en pacientes que reciben implantes con bioprótesis aórticas (Grado II b) 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 solo anticoagulación por 3 meses en válvulas mitrales biológicas (Grado 2C) pero esta publicación es antes de los estudios observacionales que sugieren el beneficio de ACO en válvulas aórticas también.

Luego se recomienda aspirina 75 a 100 mg día (Grado 2C), no obstante no hay consenso de la duración de este tratamiento en esta población.

El riesgo de *stroke* y la tasa de mortalidad son más bajas en pacientes que son anticoagulados por al menos 6 meses luego del implante de una bioprótesis en comparación a aquellos pacientes que no recibieron dicho tratamiento.

La anticoagulación para bioprótesis también está avalada por los reportes de pacientes con trombosis de remplazos valvulares mitrales y aórticos biológicos, fenómeno que puede evitarse con la anticoagulación con dicumarínicos, (JACC 2017).

Algunos expertos usan un DOACs *off level* como alternativa a los dicumarínicos, en pacientes con bioprótesis que requieran anticoagulación prolongada por FA, una vez pasados los 3 primeros meses de la cirugía, pero hay poca evidencia de su uso en este escenario.

En bioprótesis tricuspídeas se recomienda anticoagulación con dicumarínicos durante al menos 3 meses.

La TAVR (reemplazo valvular aórtico transcatheter, 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 randomizados controlados de TAVR, (protocolos de investigación) se incluyó terapia antiplaquetaria dual con aspirina y clopidogrel durante los primeros 3 a 6 meses para minimizar el riesgo de tromboembolismo. La recomendación actual se basa en los resultados de estos estudios, sin evaluación de lo apropiado de la decisión del tratamiento antiplaquetario. No existen estudios que comparen diferentes estrategias antitrombóticas. Datos publicados en el estudio PARTNER sugieren la doble antiagregación con aspirina y clopidogrel durante 6 meses.

En un registro multicéntrico, Del Trigo M et al encontraron que el aumento del riesgo del deterioro hemodinámico valvular, luego de una TAVR, fue asociado, entre otras causas, a la falta del tratamiento anticoagulante con warfarina; del mismo modo Makkar RR et al observaron una mejora significativa del movimiento valvular en pacientes anticoagulados con probable trombosis subclínica después de TAVR, comparada con

la terapéutica antiagregante doble, aunque la diferencia en la incidencia de *stroke* o TIA no fue significativa. Las guías de la ACC/AHA/Society Thoracic Surgeons/ESC y la ACCP recomiendan aspirina 100 mg de por vida (Grado 2C) asociado a clopidogrel 75 mg por 6 meses, las primeras sociedades y en el caso del ACCP durante 3 meses (Grado 2C). Si el paciente tiene que recibir anti Vit K, se sugiere no dar clopidogrel (Consenso de expertos, ACCF/AATS/SCAI/STS).

El AHA/ACC (2017) recomienda que sería razonable anticoagulación RIN 2,5 por al menos 3 meses luego de TAVR en pacientes con bajo riesgo de sangrado. Esta recomendación esta basada en estudios que muestran trombosis valvular por TAC multicorte, en pacientes que recibían tratamiento antiagregante solamente, pero no en quienes recibían anticoagulación, (Grado IIb/B-NR). No obstante la relevancia subclínica de esta trombosis valvular aún no se ha establecido.

Las pautas actuales recomiendan anticoagulación oral además de AAS para pacientes sometidos a TAVR con FA concurrente o riesgo alto de ETV. Si bien los DOACs han demostrado eficacia y seguridad en pacientes con FA y tromboembolismo venoso, el esperado estudio GALILEO se detuvo prematuramente; el régimen antitrombótico se basó en rivaroxabán 10 mg y AAS 100 por 3 meses seguido de rivaroxabán solo, en comparación con antiplaquetarios (AAS 100 y clopidogrel 75) por 3 meses seguido por AAS sola, se excluyeron pacientes con FA. Los análisis preliminares del estudio mostraron que el mismo se asoció con una mayor incidencia de tromboembolismo, hemorragia y muerte por todas las causas.

Un pequeño estudio (JACC 2017) demostró que el apixabán podría ser utilizado post-TAVR, con un menor riesgo de hemorragia en comparación con el AVK.

Actualmente hay varios estudios en curso con anticoagulantes orales (DOACs/AVK), uno de ellos el estudio AVATAR (AVK o DOAC apixabán 2,5 cada 12 hs o edoxabán 30 o 60 mg con o sin AAS) cuyos primeros datos se conocerán en 2020.

No obstante el uso de anticoagulantes (DOACs/AVK) en TAVR sigue siendo un tema de investigación, algunos de los ensayos en curso: POPular-TAVI; ATLANTIS; ENVISAGE-TAVI AF; AUREA.

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 aórtica) 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 se recomienda anticoagulación con dicumarínicos con RIN diana 2,5 por 3 meses seguido de aspirina de 50 a 100 mg por día.

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 no se recomienda ni anticoagulación ni aspirina (**Grado 2C**).

Tabla: recomendaciones de terapia antitrombótica en prótesis valvulares

		Aórtica RIN	Mitral RIN
A C C	Prótesis mecánica + bajo riesgo de sangrado	2.5 2.5 + AAS	3.0 3.0 + AAS
	Bioprótesis	2.5 (3-6 meses) Luego AAS	2.5 (3 meses) Luego AAS
	Reparación valvular	AAS	2.5 (3-6 meses) Luego AAS
/ A H A	Prótesis mecánica Bajo riesgo trombotico + 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
E S C	Alto riesgo trombotico + 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. 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.

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 (GradoIIb), AHA/ACC (Grado I 2017) recomienda aspirina (75 a 100 mg día) junto con la anticoagulación oral en todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas. 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 a el incremento moderado de sangrados mayores con el tratamiento combinado.

En las prótesis con elevado riesgo tromboembólico -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, sin aumento significativo de complicaciones hemorrágicas (**Grado 2A**).

Además debe asociarse aspirina 100 mg/día, ante la presencia de eventos tromboticos 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 bajo riesgo 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 muy alto riesgo coronario o múltiples *stents* 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

Este tipo de prótesis presenta una reducción del riesgo tromboembólico, con una incidencia anual de 1% al 3% de tromboembolismo que baja al 0,5% al 1% en posición aórtica.

En pacientes con remplazo mitral biológico y con procesos tromboticos 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.

En pacientes con válvulas biológicas, el ACCP recomienda aspirina 100 mg/día después de 3 meses del tratamiento con dicumarínicos y continuarla indefinidamente (Grado 2C).

La ESC recomienda dicumarínicos y AAS 100 mg durante 3 meses y no sugiere continuarlos después de los 3 meses (Clase IIaB).

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.

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 descurtirse 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 teratógeno (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 (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. La última dosis de HBPM debe ser administrada 24 hs antes de la planificación del parto o cesárea. Solo en pacientes de muy alto riesgo embólico se rotará a HNF hasta 4-6 hs antes de la anestesia epidural.

En las pacientes de bajo riesgo embólico (reemplazos aórticos < 5 %/año) puede utilizarse HBPM durante todo el embarazo; todas estas recomendaciones presentan un grado de evidencia nivel C, dado que no queda claro que algún régimen sea superior a otro, y muchas veces se basa en la experiencia del médico o en aspectos económicos.

Si bien las guías no se ponen de acuerdo con respecto al uso de aspirina, parece estar justificado en las pacientes de alto riesgo embólico (> de 10 %/año).

Es muy importante controlar semanalmente el nivel de la HBPM para mantener un pico de factor anti-Xa, según lo detallado entre las 4-6 horas de su administración, y un valle mayor o igual a 0.6 IU/ml ya que las HBPM tienen una depuración renal acelerada durante el embarazo y se describieron trombosis valvulares con niveles pico adecuados, (pero la evidencia de esto último es limitada)

Endocarditis (EI) y anticoagulación

En esta situación tan particular, el manejo de la anticoagulación requiere una evaluación minuciosa y personalizada, y las recomendaciones existentes varían en cada situación clínica, debido a la poca evidencia. El diagnóstico de endocarditis de válvula nativa no es una indicación en sí misma para iniciar anticoagulación. Los datos limitados disponibles sugieren que ni la terapia anticoagulante ni la aspirina reducen el riesgo de embolia en pacientes con EI. Por lo tanto, no están indicadas para reducir el riesgo de complicaciones tromboembólicas en la EI. Algunos expertos sostienen que la incidencia de ACV isquémico con transformación hemorrágica complicando a pacientes con endocarditis infecciosa anticoagulados, está sobrestimada. Aunque el riesgo de recurrencia temprana es de 1% a 3% en la endocarditis en general, ciertamente es muy superior en los pacientes con prótesis valvulares. La incertidumbre es, si la suspensión de la anticoagulación aumenta el riesgo trombotico sobre las válvulas y su posterior embolización. La anticoagulación con la finalidad de prevenir el ACV isquémico no se recomienda en pacientes con diagnóstico reciente de endocarditis bacteriana.

El equilibrio entre los defensores o retractores de la anticoagulación, depende de múltiples factores, como tamaño de la vegetación o su movilidad, la localización, la virulencia del germen, o la presencia de transformación hemorrágica.

Existe poca evidencia que indique que la anticoagulación disminuye el riesgo de embolización en pacientes con válvulas protésicas, pero los datos son contradictorios.

En conclusión cuando un paciente ingresa con diagnóstico de endocarditis infecciosa, como primera medida se discontinúa el tratamiento anticoagulante, si el paciente está estable sin signos neurológicos y muchas veces sólo con hemocultivos positivos con vegetaciones no detectables por ecocardiograma transesofágico, a las 48 horas puede reiniciarse.

AHA	ESC	ACCP
Discontinuar todas las formas de anticoagulación en pacientes con endocarditis infecciosa con válvulas mecánicas que han experimentado un evento embólico en SNC por lo menos durante 2 semanas.	En pacientes con hemorragia intracraneal y válvulas mecánicas, la HBPM o la HNF, debieran iniciarse tan pronto como sea posible después de una intensa discusión multidisciplinaria	En pacientes con válvulas protésicas que estén bajo tratamiento anticoagulante y desarrollen endocarditis infecciosa, se sugiere discontinuar la anticoagulación en el momento de la presentación inicial, hasta que quede claro que no se requieren procedimientos invasivos y el paciente se ha estabilizado, sin signos de compromiso del SNC. Cuando el paciente se considera estable sin contraindicaciones o complicaciones neurológicas, se sugiere restaurar la terapia anticoagulante.

Adaptación Guías AHA/ESC/ACCP: endocarditis infecciosa

Nuevos anticoagulantes orales

La terapia anticoagulante oral con inhibidores directos de la trombina o con anti-Xa no deben utilizarse en pacientes prótesis valvulares mecánicas. (Nivel de evidencia: B).

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos sólo ha aprobado los AOAD (dabigatrán, apixabán, y rivaroxabán) para la profilaxis de cardioembolismo en pacientes con FA no valvular y para profilaxis y tratamiento de TEV.

Varios informes de casos han demostrado trombosis en las válvulas cardíacas mecánicas a pesar de terapéutica con dabigatrán en dosis mayores que en FA y monitorizadas. El ensayo RE-ALIGN (estudio randomizado de fase II para evaluar la seguridad y farmacocinética del dabigatrán etexilate en pacientes después de remplazo valvular mecánico) se detuvo prematuramente por las excesivas complicaciones trombóticas en la rama de dabigatrán (5% versus 0%).

Además el sangrado mayor fue superior con dabigatrán (4%) versus (2%) en la rama de warfarina.

El estudio ARISTOTLE (compara apixabán vs warfarina) analizó un subgrupo de pacientes con antecedentes de remplazos valvulares con implantes de válvulas biológicas observándose una ventaja por sobre la warfarina, lo que no se reflejó en pacientes con válvulas cardíacas protésicas mecánicas; donde se ha contraindicado su uso.

La FDA ha emitido una contraindicación específica para el uso de este producto en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas. Estos agentes tampoco se recomiendan para prótesis biológicas que requieren anticoagulación debido a la falta de datos sobre eficacia y seguridad.

En pacientes con FA y remplazo valvular aórtico biológico, que requieren anticoagulación por la FA, alejándonos del post operatorio, quizás se pueda considerar la indicación (*off-label*), principalmente en los pacientes que ya venían recibiendo un DOACs.

Bibliografía

- Whitlock RP, Sun JC, Fries SE et al. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy for Valvular Disease. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. 2012; 141 (2) (Suppl): e576S-e600S.
- Lung Bernard, Rodés Cabus Josep. The optimal management of anti-thrombotic therapy after valve replacement: certainties and uncertainties. *Eur Heart Journal*. 2014; 35, (42): 2942-9.
- Del Trigo M, Muñoz García A, Wijesundera H, Nombela Franco L, Cheema A et al. Incidence, Timing, and Predictors of Valve Hemodynamic Deterioration After Transcatheter Aortic Valve Replacement. Multicenter Registry. *JACC*. 2016; 67, (6): 644-55.
- Makkar R R, Fontana G, Jilaihawi H, Chakravarty K F, Kofoed O et al. Possible Subclinical Leaflet Thrombosis in Bioprosthetic Aortic Valves. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2015-24.
- Singh Randhawa M et al. Can patients with infectious endocarditis be safely anticoagulated? *Cleveland Clin J Med*. 2016; 83, (3): 169-171.
- Xu Z, Wanz ZP, Yin SL, Liu LJ, Zhang X. Is low anticoagulation intensity more beneficial for patients with bile fret mechanical mitral valves? A meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2016; 57, (1): 990-9.
- Eikelboom JW, Camally SJ, Bruckman M, Granger CB, Kappetein AP et al: RE-ALING Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*. 2013; 369, (13): 1206-14.
- Iris M. van Hagen et al on behalf of the ROPAC investigators and EURObservational Research Programme (EORP). *Circulation*. 2015; 132: 132-142.
- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132:1435–1486.
- Alshawabkeh L et al. Anticoagulation During Pregnancy. *JACC*. 2016; 68 (16): 1804-1813.
- Nishimura et al. 2017 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline. *JACC*. 2017 Vol. 70, (2): e252-e289
- Head et al, 2017, ESC European Heart Journal. 2017;38:2183-2191.
- Baumgartner et al, 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*. 2017;38:2739-2791.
- Zagrokek et al, 2018 ESC Guidelines for the management of valvular heart disease during pregnancy *European 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.

Manejo de la anticoagulación periablación y cardioversión eléctrica en fibrilación auricular

**Coordinador:**

Fondevila, Carlos
c_fondevila@hotmail.com

Autores:

Chialvo, Lucrecia
Cortés, Verónica
Sanocio, Lucrecia

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	289
Ablación por catéter.....	289
Complicaciones	289
Estrategias de anticoagulación	289
Antagonistas de vitamina K	289
Anticoagulantes de acción directa.....	290
Cardioversión eléctrica	291
Bibliografía	292

Abreviaturas

ACO	anticoagulación
APX	apixabán
AOAD	anticoagulantes orales de acción directa
CHADS2	índice de riesgo embólico para fibrilación auricular no valvular
CHA2DS2 VASc	ídem
CVE	cardioversión eléctrica
DBT	dabigatrán
ETE	ecocardiograma transesofágico
HBPM	heparinas de bajo peso molecular
RVX	rivaroxabán
TCA	tiempo de coagulación activado

Introducción

LA FA es la arritmia supraventricular más común. Se caracteriza por una alteración en la contracción de la aurícula predisponiendo a un estado proinflamatorio y protrombótico a nivel auricular que se evidencia por el incremento de los complejos trombina-antitrombina y F1+2. El tromboembolismo es su complicación más temida y afecta de <1 a >12% de los pacientes, según el nivel de riesgo (índices CHADS2 y CHA2DS2VASc). En consecuencia la terapia antitrombótica (TAT) es un aspecto fundamental del cuidado de los pacientes portadores de FA. Ésta cobra especial relevancia cuando se intenta revertir la arritmia a ritmo sinusal. La reversión del ritmo puede intentarse con tratamientos farmacológicos o no farmacológicos (ablación y cardioversión eléctrica). En este capítulo nos referiremos al manejo de la terapia antitrombótica en estas dos últimas situaciones clínicas.

Ablación

La ablación por catéter de radiofrecuencia es una opción efectiva de tratamiento para pacientes con FA sintomática refractaria a drogas. La técnica más comúnmente empleada es el aislamiento eléctrico de las venas pulmonares. La complejidad del procedimiento acarrea complicaciones.

Los pacientes con FA que se someten a ablación por catéter incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos durante, inmediatamente y en forma alejada al procedimiento, incluso semanas a meses.

Varios mecanismos se han propuesto para explicar la aparición de eventos tromboembólicos:

- formación de trombo sobre catéter o dentro del introductor con el cual se realiza la punción transeptal para acceder a la aurícula izquierda.
- daño endocárdico secundario al catéter, actuando como nido para la formación de trombo.
- atontamiento del tejido auricular.

Complicaciones de la ablación por catéter

El 5 a 7% de los pacientes sufren complicaciones severas que pueden comprometer la vida en 2 a 3%. (**Tabla 1**). Por ello resulta fundamental administrar un TAT adecuado que minimice las complicaciones tromboembólicas relacionadas con el procedimiento.

En la literatura existen diferentes abordajes de TAT que dependen de la experiencia de cada centro y de la tecnología disponible.

Tabla 1. Complicaciones relacionadas con la ablación por catéter en FA

Complicaciones que comprometen la vida	Muerte periprocedimiento	<0,2%
	Injuria esofágica (perforación/fístula) #	<0,5%
	ACV periprocedimiento (incluye AIT y embolismo aéreo)	<1%
	Taponamiento cardíaco	1-2%
	Estenosis de venas pulmonares	<1%
Complicaciones severas	Complicaciones vasculares	2-4%
	Parálisis persistente del nervio frénico	1-2%
	Otras severas	1%
Otras complicaciones moderadas o menores		1-2%
Significado desconocido	Embolismo cerebral asintomático (ACV silente) Exposición a radiación	5-20%

Sospechar fístula aurículoesofágica ante la triada de: fiebre sin foco + dolor retroesternal + ACV/AIT (7 a 30 días post procedimiento).

Estrategias de anticoagulación (Figura 1)

Dicumarínicos antagonistas de la vitamina K (AVK)

I. Preablación: el paciente debe estar anticoagulado durante 4 semanas previas al procedimiento manteniendo un INR 2-3 (se sugiere control semanal).

En caso de sospecha de incumplimiento, mala adherencia, TAT inadecuado o ineficiente, se debe realizar ETE para descartar la presencia de trombo auricular. Si el ETE lo evidencia, se debe contraindicar el procedimiento y posponerlo hasta lograr TAT adecuado y desaparición del trombo.

Existen dos estrategias:

- **SIN interrupción del AVK**, basados en el estudio COMPARE (estudio aleatorizado, multicéntrico en pacientes con FA no paroxística con un CHADS2 >2) que comparó la ablación con y sin interrupción de warfarina. Se observó menor tasa de TE (punto final primario) en el grupo que no discontinuó warfarina (0,25% vs 4,9%; P<0,001). Las tasas de sangrado mayor y derrame pericárdico fueron similares entre ambos grupos y hubo menos sangrado menor en el grupo que continuó warfarina (4,1% vs 22%, (p < 0,001). Cabe destacar que se utilizó ecocardiograma intracardiaco en todos los procedimientos.

- **CON suspensión del AVK**, (3 días para acenocumarol, 5 días para warfarina). Se debe rotar a enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs los dos días previos o cuando INR sea <2.0. Última dosis de enoxaparina, 24 hs previas al procedimiento. Si el paciente presenta riesgo elevado de TE (CHADS2 >3, prótesis mecánica en posición mitral o ACV previo) administrar enoxaparina al 50% de la dosis, 12 hs preprocedimiento.

En pacientes con falla renal, utilizar heparina sódica por bomba de infusión continua y suspenderla 3 hs previas con control de APTT previo al procedimiento.

Se debe realizar control de INR el día previo y, en caso necesario, administrar vitamina K.

II Durante la ablación: durante el procedimiento se sugiere realizar bolo de heparina inmediatamente de alcanzado el acceso vascular y previo a la punción transeptal, seguido de una dosis estándar de heparina sódica en infusión continua por bomba para mantener un TCA entre 300 y 400". El TCA debe ser monitoreado cada 15 minutos. Al finalizar procedimiento revertir heparina con sulfato de protamina en caso de INR 2-3 (por ej., paciente que no interrumpió AVK).

III. Post ablación: continuar con el AVK si no fue interrumpido y el INR se mantiene en 2-3. Si, por el contrario, los AVK fueron suspendidos, reiniciarlos la misma noche de la ablación; además administrar enoxaparina 0,5 mg /kg a las 6 hs de finalizado el procedimiento (cada 12 hs por dos dosis), continuando con dosis plenas de enoxaparina a partir de la tercera dosis y hasta alcanzar INR 2-3. En caso de falla renal, utilizar HNF. Controlar INR a la semana del procedimiento.

La anticoagulación debe ser mantenida como mínimo por 8 semanas posterior a la ablación, y se deberá continuar indefinidamente en caso de alto riesgo de ACV basados en los índices de riesgo TE (CHADS2 o CHA2DS2VASc). Esta recomendación está basada en la observación de recurrencias asintomáticas de FA posterior a la ablación y a la falta de estudios aleatorizados y controlados que evalúen la suspensión de la anticoagulación en esta población de pacientes.

Anticoagulantes orales de acción directa (AOAD) DBT, RVX, APX

Estas drogas han sido recientemente introducidas para la prevención de TE en FA no valvular. Los estudios clínicos han demostrado que tienen una eficacia similar a la warfarina en prevención de ACV/AIT en pacientes con FA no valvular, presentado menor tasa de sangrado (especialmente ACV hemorrágico). Además los AOAD ofrecen un mejor perfil farmacocinético sin la necesidad de realizar monitoreo de anticoagulación.

La evidencia del uso de AOAD en ablación proviene de pequeños estudios retrospectivos observacionales. Estos estudios no muestran diferencias en eficacia y seguridad con respecto a AVK. Por lo tanto el manejo periprocedimiento con los ADOC es aún controvertido

Al igual que con los AVK existen 2 estrategias: con o sin suspensión del AOAD. La más ampliamente usada es con suspensión.

Con suspensión

I. Pre ablación: realizar ETE previo a procedimiento. Suspender AOAD. DBT: ver Tabla 2; RVX o APX, los 2 días previos.

Tabla 2. Tiempo de suspensión de DBT en relación a función renal

Volumen de filtrado glomerular (ml/min)	Tiempo de suspensión (horas)
> 60	36
40-60	48
< 40	60

II. Durante ablación: durante el procedimiento se sugiere realizar bolo de HNF inmediatamente al acceso vascular y previo a la punción transeptal seguido de una dosis estándar de heparina sódica en infusión continua por bomba para mantener un TCA entre 300 y 400⁷. El TCA debe ser medido cada 15 minutos. Al finalizar procedimiento revertir heparina con sulfato de protamina.

III. Post ablación: reiniciar 6 hs posteriores a la ablación. DBT: 75 mg; RVX: 10 mg; APX: 2.5 mg. A la mañana siguiente, escalar a las dosis terapéuticas adecuadas a las características basales del paciente. Ecocardiograma para excluir derrame pericárdico D1 post ablación.

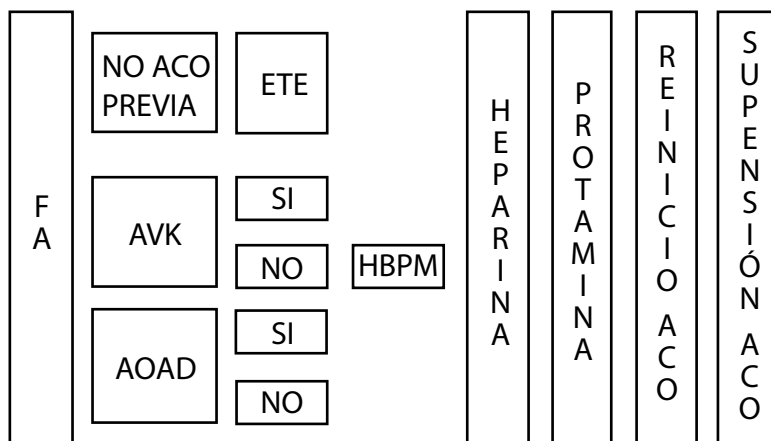
Sin suspensión

Un metanálisis recientemente publicado evalúa la seguridad y eficacia de los ADOC en el periodo periablación en comparación con AVK (ambos sin interrupción). Se incluyeron 7 estudios observacionales y el estudio VENTURE AF (estudio randomizado entre RVX 20mg y warfarina RIN 2-3). Los eventos TE fueron de muy baja incidencia No hubo diferencias en eventos TE, sangrado mayor, menor, taponamiento cardíaco ni entre los grupos ni entre DBT, RVX y APX.

La mayoría de las sociedades de electrofisiólogos coinciden en que ambas estrategias con y sin suspensión son razonables, dejando a criterio del médico tratante la elección de la misma. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la interrupción del AOAD genera un periodo que podría aumentar los eventos TE. Por otra parte la falta de un antídoto rápidamente disponible en la práctica diaria limita la estrategia sin interrupción.

Hay estudios en marcha en pacientes que serán sometidos a ablación por FA, comparando AOAD con dicumarínicos sin interrupción.

Figura 1. Manejo TAT peri-ablación



Cardioversión eléctrica (CVE)

La cardioversión acarrea riesgo inmediato y alejado de ACV en pacientes que no reciben anticoagulantes. Es por ello importante iniciar la anticoagulación inmediatamente en pacientes que se van a cardiovertir.

En FA de menos de 48 hs de evolución no está indicada la TAT previa ni posterior a la CVE.

Si la FA es de comienzo incierto o tiene más de 48 hs debe recibir TAT efectivo tres semanas previas a la CVE. Para el caso de utilizarse dicumarínicos, se aconseja el control semanal de INR (2-3). Inmediatamente pre-CVE se aconseja confirmar la ausencia de trombo. Post CVE exitosa, se deberá continuar la anticoagulación por, al menos, 4 semanas. Los pacientes que presenten condiciones de alto riesgo de TE deberán continuar con anticoagulación indefinida.

En la CVE de urgencia se realiza ETE para excluir trombo y se inicia anticoagulación en agudo con HNF o HBPM a dosis terapéuticas como puente hasta alcanzar INR 2-3 con los AVK.

La estrategia para el uso de AOAD es similar a los AVK, aunque la cantidad de pacientes incluidos es pequeña (subanálisis de los estudios RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE). El RVX se asoció a una menor tasa de ACV e igual tasa de sangrado. Nuevos estudios en marcha podrán confirmar seguridad y eficacia de AOAD en cardioversión.

Bibliografía

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surgery*. 2016;50:e1-e88.
- Sticherling C, Marin F, Birnie D et al. Antithrombotic management in patients undergoing electrophysiological procedures: a European Heart Rhythm Association (EHRA) position document endorsed by the ESC Working Group Thrombosis, Heart Rhythm Society (HRS), and Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Europace*. 2015;17:1197-1214.
- Di Biase L, Burkhardt JD, Santangeli P et al. Periprocedural stroke and bleeding complications in patients undergoing catheter ablation of atrial fibrillation with different anticoagulation management: results from the Role of Coumadin in Preventing Thromboembolism in Atrial Fibrillation (AF) Patients Undergoing Catheter Ablation (COMPARE) randomized trial. *Circulation*. 2014;129:2638-44.
- Nairooz R, Ayoub K, Sardar P et al. Uninterrupted new oral anticoagulants compared with uninterrupted vitamin K antagonists in ablation of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2016 Jun;32(6):814-23.
- Vamos M, Cappato R, Marchlinski FE, Natale A, Hohnloser SH. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists for peri-procedural anticoagulation in catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2016 Jan 20. pii: euv408.
- Lakkireddy D, Reddy YM, Di Biase L et al. Feasibility and safety of uninterrupted rivaroxaban for periprocedural anticoagulation in patients undergoing radiofrequency ablation for atrial fibrillation: results from a multicenter prospective registry. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:982-8.
- Sen P, Kundu A, Sardar P et al. Outcomes after cardioversion in atrial fibrillation patients treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs): insights from a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2016;16:33-41.
- Nairooz R, Sardar P, Payne J, Aronow WS, Paydak H. Meta-analysis of major bleeding with uninterrupted warfarin compared to interrupted warfarin and heparin bridging in ablation of atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2015;187:426-9.

Recomendaciones para el manejo de la terapéutica anticoagulante en el perioperatorio y procedimientos invasivos



Coordinadores:

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

Penchasky, Diana
diana.penchasky@hospitalitaliano.org.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Ceresetto, José
Elhelou, Ludmila
Korin, Jorge
Maneyro, Alberto
Neme, Daniela
Viñuales, Susana
Xavier, Luis

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. José Ceresetto declara haber recibido honorarios por parte de Boehringer Ingelheim, Pfizer y Sanofi por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. El Dr Jorge Korin declara haber recibido honorarios por parte de Bayer, Sanofi, Novartis y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	295
Riesgo tromboembólico perioperatorio	295
Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico	295
Pacientes con mayor riesgo de sangrado	296
Lineamientos generales.....	297
Sugerencias para el manejo de dicumarínicos pre-procedimiento.....	297
Anticoagulación durante la intervención y protocolo de terapia puente.....	298
Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (AOAD).....	298
Sugerencia de manejo preoperatorio (cirugías electivas) de AOAD	299
Sugerencias para el manejo postoperatorio de los AOAD.....	299
Bibliografía	300

Abreviaturas:

ACOD	anticoagulantes orales de acción directa
ACV	accidente cerebrovascular
AIT	accidente cerebral isquémico transitorio
CICr	depuración de creatinina
EV	endovenosa
FA	fibrilación auricular
Hb	hemoglobina
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HNF	heparina no fraccionada
IAM	infarto agudo de miocardio
PC	proteína C
PS	proteína S
SC	subcutánea
TEA	tromboembolismo arterial
TEV	tromboembolismo venoso

Introducción

Aproximadamente el 10% de los pacientes crónicamente anticoagulados deberán suspender el tratamiento en forma transitoria para un procedimiento invasivo o quirúrgico.

Las decisiones de manejo peri-procedimiento se basan en la evaluación de dos riesgos: el de trombosis, cuando el anticoagulante se suspende y el de sangrado, cuando se reinicia después del procedimiento.

El primer paso para determinar el manejo perioperatorio de los pacientes anticoagulados es definir el riesgo tromboembólico perioperatorio.

Riesgo tromboembólico perioperatorio:

Categoría riesgo	Válvula cardíaca mecánica	FA	TEV
Alto (>10% de riesgo anual de TEA y TEV)	Posición mitral (Star-Edwards, Bjork-Shiley) Posición mitral y aórtica. AIT o ACV reciente (<6 meses).	CHA2DS2VASc 6 – 9 ACV o AIT reciente (<3 meses) Cardiopatía valvular reumática	TEV reciente (<3 meses) Trombofilias: deficiencia de PC, PS o antitrombina; síndrome antifosfolípido; homocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A; trombofilias combinadas Cáncer activo (tratado hace menos de 6 meses o en cuidados paliativos)
Moderado (4 –10% de riesgo anual de TEA y TEV)	Válvula aórtica bivalva con otro factor de riesgo de ACV	CHA2DS2VASc 4 – 5	TEV entre 3 – 12 meses TEV recurrente Trombofilias: heterocigotas para factor V Leiden y protrombina G20210A
Bajo (<4% de riesgo anual de TEA y TEV)	Válvula aórtica bivalva sin otro factor de riesgo de ACV	CHA2DS2VASc 2 –3 (sin ACV ni AIT previo)	TEV >12 meses

Riesgo de sangrado según procedimiento quirúrgico:

Mínimo:

- Cirugías / biopsias dermatológicas (lesiones pequeñas)
- Exodoncia de 1-2 dientes, cirugía periodontal e implantes
- Cirugía de cataratas con anestesia tópica
- Endoscopías digestivas altas
- Colangiografía endoscópica retrógrada diagnóstica
- Implantación de stent biliar (sin esfinterotomía)
- Remoción de catéter venoso central

Bajo:

- Biopsias de piel (lesiones mayores a 1 cm)
- Colonoscopia
- Broncoscopia (sin biopsia)
- Biopsia de mama o de tiroides
- Colectomía laparoscópica
- Hernioplastia
- Reparación de túnel carpiano
- Legrado uterino

- Ablación por radiofrecuencia no compleja
- Angiografías coronarias
- Artrocentesis e inyecciones intrarticulares o en tejidos blandos
- Resección transuretral de próstata con láser

Moderado:

- Cirugía de hemorroides
- Reparación de hidrocele
- Cirugías ortopédicas menores
- Histerectomía
- Exodoncia de 3-4 dientes
- Cirugía mayor no oncológica cervical, toracoabdominal y pelviana, sin alto riesgo de sangrado
- Inserción de marcapasos
- Dermolipectomía

Alto (riesgo de sangrado mayor en 48 horas: > 2%)

- Cirugía vascular mayor
- Cirugía oncológica mayor
- Biopsia de próstata o vejiga
- Resección transuretral de próstata
- Biopsias de órganos sólidos
- Reemplazos de rodilla o cadera
- Neurocirugía
- Prostatectomía
- Cirugía de vejiga
- Cirugía cardíaca
- Conización cervical
- Polipectomía intestinal
- Endoscopia alta con esfinterotomía
- Ampulectomía, dilatación de estrechez
- Gastrostomía endoscópica percutánea
- Banding por várices esofágicas
- Biopsia de mucosa gastrointestinal
- Colocación de stents, excepto biliar
- Exodoncia de más de 5 dientes
- Cirugía de cámara posterior del ojo
- Cirugía de glaucoma
- Cirugía plástica y reparadora
- Punción lumbar
- Anestesia peridural

Nota: En un mismo órgano, el riesgo de sangrado depende de las características de la lesión.

Pacientes con mayor riesgo de sangrado:

- Edad >65 años
- Sangrado gastrointestinal en los últimos 12 meses
- ACV en el último año
- Medicación concomitante: AINES, doble antiagregación, inicio de anticoagulación en los últimos 3 meses
- Anemia (menos de 10 g/dl de Hb)
- Hipertensión arterial no controlada (> 160/90 mmHg)
- Diabetes no controlada
- Abuso de alcohol
- IAM en los últimos 3 meses

- Trombocitopenia y/o déficit de factores de la coagulación
- Cáncer activo/metastásico
- Disfunción hepática (Child B o C) o renal (CICr < 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).

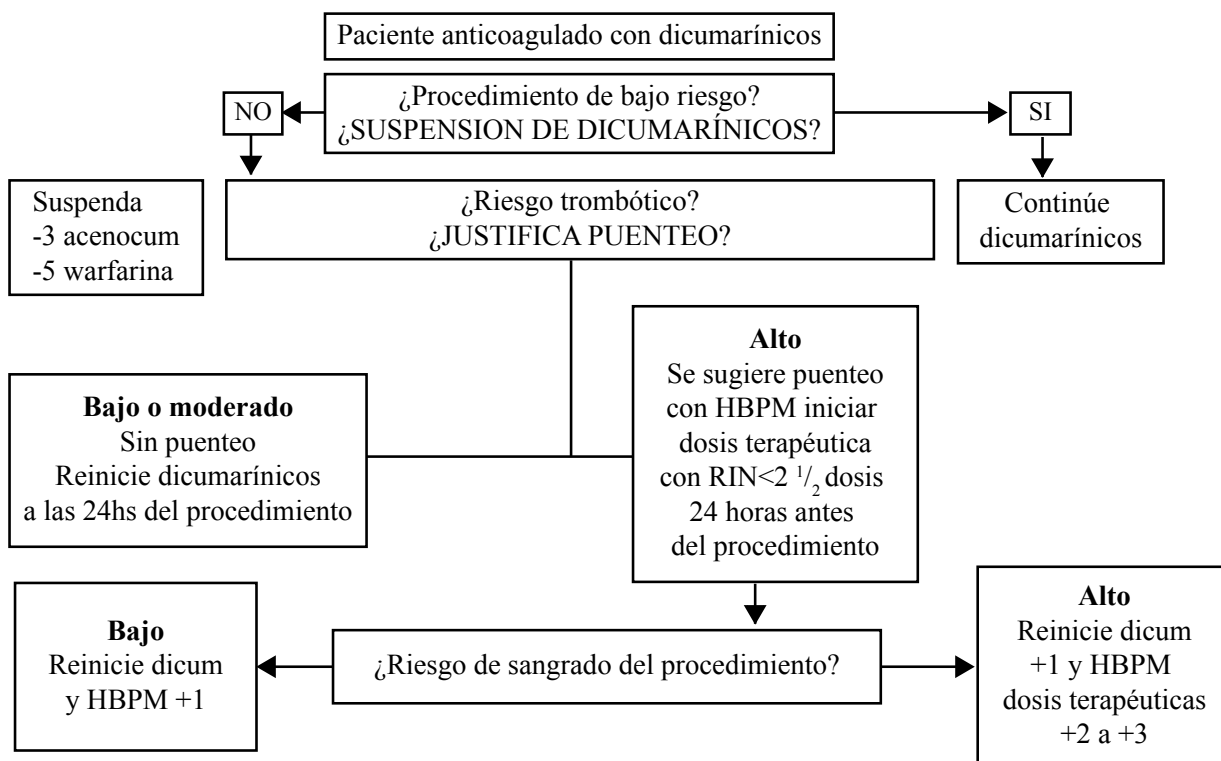
La terapia puente con heparina no se recomienda, excepto en alto riesgo de trombosis (Recomendación grado 1).

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, reevaluar el reinicio del dicumarínico si la hemostasia está controlada, el tránsito intestinal es adecuado y con consentimiento del equipo quirúrgico
Intervención post-procedimiento	
+1	Bajo riesgo de hemorragia: reiniciar HBPM a la dosis anterior; reiniciar el dicumarínico Alto riesgo de hemorragia: no administrar anticoagulantes, considerar profilaxis de TEV
+2 o +3	Iniciar el dicumarínico a dosis de mantenimiento Bajo riesgo de sangrado: continuar HBPM a dosis terapéuticas Alto riesgo de sangrado: reiniciar HNF a dosis terapéuticas
+4 +6	RIN >1,9: suspender HBPM/HNF

Manejo perioperatorio de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)

Para los pacientes en terapia con ACOD que requieren interrupción transitoria de la anticoagulación para un procedimiento invasivo, se sugiere considerar, para determinar el momento del cese y de la reanudación de los mismos:

- La función renal del paciente (calcular CICr 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.

Sugerencia de manejo preoperatorio (cirugías electivas) de AOAD (Recomendación grado 2A)

Droga (Dosis)	Función renal	Última dosis antes de cirugía de bajo riesgo de sangrado (2-3 vidas medias entre la última dosis y la cirugía)	Última dosis antes de cirugía de alto riesgo de sangrado (4-5 vidas medias entre la última dosis y la cirugía)
Dabigatrán (150 o 110 mg c/12 hs.) Vida media: 12-17 hs. Vida media: 13-23 hs.	CICr \geq 50 ml/min CICr 30-49 ml/min CICr <30 ml/min	1 día antes de la cirugía 2 días antes de la cirugía 3-5 días antes de la cirugía	2 días antes de la cirugía 4 días antes de la cirugía > 5 días antes de la cirugía
Rivaroxabán (20 mg/día) Vida media: 5-9 hs. Vida media: 9-13 hs.	CICr \geq 50 ml/min CICr 30-49 ml/min CICr < 30 ml/min	1 día antes de la cirugía 2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía	2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía 4 días antes de la cirugía
Apixabán (5 mg cada 12 hs.) Vida media: 7-8 hs. Vida media: 17-18 hs	CICr \geq 50 ml/min CICr 30-49 ml/min CICr < 30 ml/min	1 día antes de la cirugía 2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía	2 días antes de la cirugía 3 días antes de la cirugía 4 días antes de la cirugía

Sugerencias para el manejo postoperatorio de los AOAD:

Recordar que si se inicia a dosis terapéuticas el paciente tiene pico de efecto anticoagulante a las 3 horas.

Droga	Cirugía de bajo riesgo de sangrado	Cirugía de alto riesgo de sangrado
Dabigatrán	Reiniciar a las 24 hs. postquirúrgicas, 150 mg cada 12 hs.	Reiniciar a las 48-72 hs. postquirúrgicas, 150 mg cada 12 hs.
Rivaroxabán	Reiniciar a las 24 hs. postquirúrgicas, 20 mg/día	Reiniciar a las 48-72 hs. postquirúrgicas, 20 mg/día
Apixabán	Reiniciar a las 24 hs, postquirúrgicas, 5 mg cada 12 hs.	Reiniciar a las 48-72 hs. postquirúrgicas, 5 mg cada 12 hs.

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.

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.
- Kraai E, Lopes R, Alexander J, Garcia D. Perioperative management of anticoagulation: guidelines translated for the clinician. *J Thromb Thrombolysis*. 2009; 28(1):16-22.
- Krishnamoorthy A, Sherwood M, Lopes R, Becker R. The periprocedural management of novel oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: Rationale and a summary of the available evidence from phase 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2015; 169: 315-322.
- Nazha B, Spyropoulos A. The BRIDGE Trial: What the Hospitalist Should Know. *J Hospital Medicine*. 2016; 11(9): 652-657.
- Perrin M, Vezi B, Ha A, Keren A, Nery P, Birnie D. Anticoagulation bridging around device surgery: compliance with guidelines. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012; 35(12): 1480-1486.
- Rechenmacher S, Fang J. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(12): 1392-1403.
- Spyropoulos A, Douketis J. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012; 120(15): 2954-2962.
- Thiessen L, Grabowski D, Siragusa L, Young R. Bridging Protocol for Surgical Patients: One Clinic's Experience Facilitating a Safe Anticoagulation Intervention. *J Perianesth Nurs*. 2015; 30(6): 476-486.
- Tran H, Joseph J, Young L. New oral anticoagulants: a practical guide on prescription, laboratory testing and peri-procedural/bleeding management. *Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Intern Med J*. 2014; 44(6): 525-536.

Agentes antitrombóticos en cardiopatías pediátricas congénitas y adquiridas



Coordinadores:

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

Autores:

Aversa, Luis
Tisi Baña, María Florencia

Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Declaración de conflictos de interés:

El Dr. Luis Aversa declara haber recibido honorarios por parte de CSL Behring Argentina por concepto de asesoría médica. El resto de los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Índice

Introducción	303
Desarrollo de la hemostasia y su influencia en el tratamiento antitrombótico.....	303
Drogas antitrombóticas utilizadas en pediatría.....	303
Anticoagulación en enfermedad cardiovascular (ECV)	304
Introducción	304
Cardiopatías congénitas (CC).....	304
Blalock-Taussing modificado	304
Norwood.....	304
Glenn o BCP (<i>bilateral cardiopulmonary shunt</i>).....	304
Cirugía de Fontan	305
Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA).....	305
Kawasaki	305
Cardiomiopatía/miocardopatía dilatada	305
HTP (hipertensión pulmonar).....	306
Valvulopatías (ver recomendaciones para adultos).....	306
Anticoagulación en procedimientos relacionados	306
Cateterismo.....	306
Shunt/ <i>stent</i>	306
Anticoagulación en complicaciones tromboticas asociadas a CC	306
ACV isquémico	306
Bibliografía	307

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 descritas en niños con ECV. El grupo de alto riesgo incluye pacientes con ECV congénitas y adquiridas. Las ECV cianóticas presentan mayor predisposición a las alteraciones de la hemostasia por el desarrollo de policitemia e hiperviscosidad. Entre las congénitas destacan el ventrículo único dependiente de shunt, donde se ha descrito 8-12% de trombosis del shunt y riesgo de muerte asociada de 4%, y el circuito de Fontan donde la trombosis se reporta en 17-35%. Las valvulopatías son otra patología con alto riesgo de trombosis. Entre las ECV adquiridas, la enfermedad de Kawasaki y el aneurisma coronario asociado, así como las miocarditis y cardiomiopatías son las de mayor riesgo.

El diagnóstico y manejo de algunas de estas patologías es controvertido por falta de datos, y se basa en consenso de expertos.

- **Cardiopatías congénitas (CC).**

- **Recomendaciones generales para trombopprofilaxis en shunts sistémicos-pulmonares (ASP) (arteria pulmonar) y anastomosis cavopulmonares (ACP) en periodo postoperatorio temprano (Categoría 2 A).**

- Luego de la cirugía de colocación de un ASP/ACP (Goretex) es razonable iniciar goteo continuo de bajas dosis de HNF en el postoperatorio temprano, adaptado a sangrado quirúrgico en infantes y niños.
- En infantes y niños en postoperatorio temprano de ASP/ACP con factores de riesgo de TVP (infección, trombo asociado a catéter conocido, estado de hipercoagulabilidad), la heparinización sistémica es recomendada.
- En ausencia de riesgo aumentado de sangrado, se recomienda el uso de AAS a largo plazo en pacientes con ASP/ACP.
- Si hay trombosis de la ASP/ACP debe tratarse inmediatamente, es razonable que el manejo inicial incluya anticoagulación sistémica con un bolo de heparina EV (50-100 U/kg) y considerar seguir con infusión. Deberá evaluarse el cateterismo intervencionista, la manipulación y la revisión quirúrgica del shunt. La administración sistémica de t-PA puede no ser beneficiosa por el riesgo de sangrado y la posibilidad de las intervenciones mencionadas. Hay escasos datos sobre trombolisis dirigida en esta situación.
- En niños con factores de riesgos persistentes para trombosis se puede considerar la combinación de anticoagulación y antiagregación.
- En los casos en que se utilice heparina, el centro puede optar por HNF o HBPM en periodo post quirúrgico.

- **Recomendaciones de trombopprofilaxis por tipo de cirugía.**

- **Blalock-Taussing modificado (MBTS)**

La oclusión trombótica del MBTS tiene una incidencia de 1-17%. El tamaño pequeño del shunt, niños de tamaño pequeño y el aumento de la hemoglobina peri operatoria son factores de riesgo de la oclusión de MBTS en las 24 horas post procedimiento.

Se sugiere (Categoría 2 A), terapia con HNF intraoperatoria seguida por AAS (1-5 mg/kg/día). Terapia para el MBTS ocluido: Las opciones para el manejo de la trombosis aguda del MBTS incluyen la re operación con el remplazo del shunt, la angioplastia con balón con o sin trombectomía percutánea o la trombolisis. Los datos son insuficientes para recomendar una terapia específica.

- **Norwood.**

El Norwood estándar involucra un MBTS con un tamaño de shunt pequeño (3.0 o 3.5 mm), por esto las recomendaciones de profilaxis antitrombótica posteriores al Norwood se basan en aquéllas para la MBTS. No se sabe si se requiere una estrategia diferente para el Norwood sano.

Se sugiere (Categoría 2 A), HNF inmediatamente después del procedimiento y luego indicar AAS.

- **Glenn o BCPS.**

Las complicaciones trombóticas siguiendo a la cirugía de Glenn son infrecuentes; sin embargo, por el hecho que muchos pacientes realizarán posteriormente una cirugía de Fontan, se sugiere la trombopprofilaxis después del Glenn para reducir el riesgo de trombosis en la vasculatura pulmonar y de este modo, aumentar el éxito del circuito del Fontan posterior.

Se sugiere (Categoría 2 A) HNF post operatorio, seguida de AAS.

• Cirugía de Fontan.

El tratamiento antitrombótico en el circuito de Fontan es aún controvertido. La trombosis es causa importante de morbi-mortalidad, y su prevalencia utilizando ETE para diagnóstico es de 17 a 33%. El reporte de incidencia de trombosis es de 3-16% y de ACV 3-19%. La ocurrencia de trombosis parecería ser mayor en los primeros 3 a 12 meses posteriores a la cirugía de Fontan, y luego vuelve a aumentar a los 5 a 10 años del mismo.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Profilaxis con acenocumarol o HBPM (dosis de tratamiento) 6-12 meses luego de la cirugía de Fontan y luego AAS (1-5 mg/kg/día).
- La profilaxis por tiempo prolongado es razonable para pacientes con factores de riesgo anatómicos o hemodinámicos (Fontan tipo atrio-pulmonar, anastomosis cavopulmonar bilateral bidireccional, cámaras cardíacas hipoplásicas con estasis, muñón ciego de la arteria pulmonar e historia previa de trombosis).
- La iniciación de terapia antitrombótica o el aumento de intensidad de la misma (cambios en la droga, por ejemplo de AAS a anticoagulante; o aumento del nivel terapéutico) para profilaxis luego del procedimiento del Fontan puede ser razonable en adolescentes y adultos.

• Cardiopatías adquiridas comunes en pediatría (CA).

• Kawasaki.

Prevención de aneurisma de arteria coronaria.

Recomendación (Categoría 2 A).

- Inmunoglobulina en altas dosis (2 gr/kg dosis única) dentro de los 10 días de iniciados los síntomas y AAS a altas dosis (dosis antiinflamatorias) 80-100 mg/kg/día dividida en 4 dosis hasta 48 hs. luego de desaparecer la fiebre. Luego disminuir la dosis de AAS a 3-5 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas del inicio de la enfermedad si el paciente no presentara aneurisma de las arterias coronarias.

Tromboprofilaxis en pacientes con aneurisma de arteria coronaria.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Bajas dosis (3-5 mg/kg/día) de AAS por tiempo prolongado en pacientes con persistencia de enfermedad coronaria.
- Pacientes con aneurisma gigante (≥ 8 mm) con o sin estenosis: bajas dosis de AAS y anticoagulación: acenocumarol (RIN 2.0-3.0) o HBPM, según edad del paciente.
- Pacientes con aneurismas de tamaño moderado: considerar el agregado de un segundo antiagregante antagonista de adenosina difosfato (AAS + dipiridamol).
- Niños pequeños con riesgo extraordinario de trombosis (aneurisma gigante e historia reciente de trombosis coronaria), debe considerarse el uso de triple terapia: AAS, dipiridamol y anticoagulación acenocumarol).

Tratamiento de la trombosis de aneurisma coronario.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

- Debe ser tratado con trombolíticos (rTPa) o en pacientes mayores, con métodos mecánicos de restauración del flujo por cateterismo.
- Cardiomiopatía/miocardopatía dilatada.

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

La miocardopatía dilatada y/o inflamatoria tiene alto riesgo de formación de trombos en esta población y pobre pronóstico, especialmente en pacientes con baja fracción de acortamiento. La prevalencia de eventos tromboticos en los escasos reportes es de 14 a 16% y se presume que existe un subregistro de la misma.

Con respecto al tratamiento de la trombosis, la resolución ha sido reportada en el 55 a 63% de los casos con tratamiento médico.

La trombectomía quirúrgica es excepcional y hay escasa experiencia con trombolisis que debe utilizarse sólo en casos individualizados.

Tromboprofilaxis: no hay estudios de anticoagulación profilaxis en pediatría.

Recomendación (Categoría 2 A).

- Fracción de acortamiento (FA) <20%: anticoagulación sistémica con AVKs, RIN 2,5 (2 a 3) hasta la resolución. En menores de 12 meses se puede utilizar HBPM. Tratamiento:
- Paciente con evidencia de trombosis: tratamiento anticoagulante por al menos 3 meses y luego continuar con profilaxis si el paciente persiste con una FA <20%.
- Paciente con trombosis que causa anomalías hemodinámicas importantes (obstrucción del flujo, interferencia con la función valvular) o con alto riesgo de embolización (trombo móvil localizado en un área de alto flujo), se sugiere terapia trombolítica o trombectomía quirúrgica.
- **HTP (Hipertensión pulmonar).**

Existe poca evidencia directa sobre la tromboprofilaxis primaria en niños con HTP. Basado en datos de adultos, se recomienda la anticoagulación profilaxis con AVKs, sin definición con respecto al rango de RIN recomendado. Algunos centros utilizan RIN de 2 (1.7-2.5), otros 2.5 (2-3). El momento de inicio de la anticoagulación es incierto.

Recomendación (Categoría 2 A).

- El uso de anticoagulación puede ser razonable en niños con enfermedad obstructiva de la vasculatura pulmonar asociada a CC, se sugiere la anticoagulación con AVKs comenzando en el mismo momento que otras terapias para la enfermedad.
- No hay evidencia de que esta conducta cambie el pronóstico de la enfermedad.

Anticoagulación en procedimientos relacionados**• Cateterismo.**

Profilaxis para cateterismo cardíaco: la arteria femoral es el acceso más común para el cateterismo cardíaco en la edad pediátrica. La incidencia de trombosis de la arteria femoral en ausencia de tromboprofilaxis es ~ 40%. La profilaxis con AAS no reduce significativamente la incidencia de trombosis. La anticoagulación con HNF 100 U/kg, reduce la incidencia de 40 a 8%.

Recomendación (Categoría 2 A).

- En niños con cateterismo cardíaco por vía arterial se recomienda la administración EV de HNF en un bolo de 100 U/kg en el procedimiento.
- Si el procedimiento se prolonga se sugiere repetir la dosis de HNF.
- Se sugiere HNF 100 U/kg en paciente con cateterismo cardíaco por vía venosa si hay un shunt de derecha a izquierda, si el procedimiento conlleva una intervención o si se espera que sea prolongado.
- No se desaconseja la profilaxis con AAS para estos procedimientos.
- **Shunt/ stent.**

El uso de *stents* endovasculares en niños se ha extendido considerablemente. Actualmente juega un rol importante en el manejo de casi todas las lesiones vasculares estenóticas en esta población. Los reportes de la experiencia con el uso de *stent* en cardiopatías congénitas ha incluido el uso variable de tromboprofilaxis durante y después de su colocación.

Recomendaciones (Categoría 2 A).

En el procedimiento:

- Anticoagulación con HNF bolo de 100 U/kg. Post procedimiento:
- Tromboprofilaxis con bajas dosis de AAS por al menos 6 meses luego de la implantación del stent.
- *Stents* colocados en lesiones de alto riesgo trombótico (flujo no pulsátil, oclusión completa previa, trombofilia): AVKs o HBPM por 3 a 6 meses luego de la implantación y después continuar con AAS.

Anticoagulación en complicaciones trombóticas asociadas a CC.**• ACV isquémico.**

La enfermedad cardíaca y su tratamiento son los factores de riesgo más importantes de stroke isquémico en niños, aunque otros factores pueden contribuir.

Se sugiere (Categoría 2 A) para ACV de causa cardioembólica, terapia anticoagulante con HBPM o antagonistas de vitamina K al menos por 3 meses. Para los pacientes que presentan un shunt de derecha a izquierda demostrado (por ejemplo foramen oval permeable), se sugiere el cierre quirúrgico del shunt.

Bibliografía

- Monagle K, Jones S, King I y col. Anticoagulation of cardiomyopathy in children. *Thromb Res.* 2014;134:255-8.
- Viswanathan S. Thromboembolism and anticoagulation after Fontan surgery. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016; 9:236-40.
- Firdouse M, Agarwal A, Chan A, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in Fontan patients: a literature review. *Clin Appl Throm Hemost.* 2014;20:484-92.
- Monagle P, Cochrane A, Roberts R y col. Fontan Anticoagulation Study Group. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:645-51.
- McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A y col. Fontan Anticoagulation Study Group. Factors associated with thrombotic complications after Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:346-53.
- Thom KE, Hanslik A, Male C. Anticoagulation in children undergoing cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37:826-33.
- Monagle P, Chan A, Goldenberg N y col. Antithrombotic Therapy in Neonates and Children. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2) (Suppl):e737S-e801S.
- Giglia T, Massicotte P, Tweddell J y col. Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease. A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2013;128:2622-2703.

Trombocitopenia inducida por heparina (HIT)



Coordinador:

Colimodio, Paulo
paulocolimodio@gmail.com

Autores:

Aris Cancela, María Esther
Duboscq, Cristina
Martinuzzo, Marta
Rosa, Claudio

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Marta Martinuzzo declara haber participado en el Scientific Advisory Committee de International Laboratory en 2016 y 2018 y ha recibido viatico por la participación. La Dra Cristina Duboscq declara haber recibido honorarios por parte de Instrumentation Laboratory por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Objetivo	311
Introducción	311
Características clínicas	311
Sistemas de puntuación clínica para evaluación del riesgo de HIT	312
Diagnóstico de laboratorio	313
Ensayos funcionales	314
Tratamiento de HIT	317
Bibliografía.....	322

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.

La HIT se produce 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 excesiva generación 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 inmunogenicidad variable sino también del desarrollo de trombocitopenia y trombosis en estos pacientes.

Además, 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.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La HIT generalmente se presenta con una caída en el recuento de plaquetas, con o sin trombosis venosa y/o arterial, siendo uno de los elementos de diagnóstico más relevantes de HIT el tiempo de aparición de las complicaciones en relación a la exposición a heparina.

- **Trombocitopenia:** Una caída del recuento de plaquetas >30% a partir de los 5-10 días post exposición a HEP, en ausencia de otras causas de trombocitopenia, debe considerarse probable HIT hasta que se demuestre lo contrario. Una caída del recuento de plaquetas dentro de las 24 horas puede ocurrir cuando el paciente recibió HEP en los últimos 3 meses. En general la trombocitopenia es moderada, siendo muy infrecuente el desarrollo de trombocitopenia severa ($< 20 \times 10^9/l$) y la hemorragia es sumamente infrecuente.
- **Trombosis:** un 30-50% de los casos se diagnostica nuevo evento trombótico tanto en lecho arterial como venoso, pudiendo ser la trombosis la primera manifestación clínica de HIT. En general ocurre durante o poco después de la trombocitopenia.
- **Otras manifestaciones clínicas de HIT:** menos frecuentemente se observan lesiones cutáneas inducidas por heparina, infarto hemorrágico suprarrenal, amnesia global transitoria y reacciones sistémicas agudas como escalofríos, disnea, paro cardíaco o respiratorio después de un bolo de heparina por vía intravenosa, particularmente en pacientes previamente expuestos a heparina (30 días).

SISTEMAS DE PUNTUACIÓN CLÍNICA PARA EVALUACIÓN DEL RIESGO DE HIT

El sistema de puntuación clínica de 4T (Índice 4T), desarrollado por el Dr. Warkentin, es la herramienta de evaluación de riesgos más simple utilizada para HIT. Las 4T incorporan las características esenciales de la enfermedad descritas anteriormente. Se suman 0,1 o 2 puntos para cada una de las 4 categorías y el score máximo posible es 8. Ver tabla 1.

Tabla 1. Índice 4T

4T	2 puntos	1 punto	0 puntos
Trombocitopenia	>50% caída y nadir de plaquetas $\geq 20 \times 10^9/l$	30-50% caída o nadir de plaquetas 10-19 $\times 10^9/l$	Caída <30% o nadir de plaquetas $< 10 \times 10^9/l$
Tiempo* de caída del recuento de plaquetas	Inicio claro entre los días 5 -10; o ≤ 1 día (si hubo exposición a heparina dentro de los 30 días anteriores)	Consistente con la inmunización pero no clara (por ej.: recuento de plaquetas perdido) o inicio de la trombocitopenia después del día 10; o caída ≤ 1 día (si hubo exposición a heparina de 30-100 días antes)	Caída del recuento de plaquetas ≤ 4 días (sin exposición reciente a heparina)
Trombosis (o lesiones en piel)	Trombosis nueva; necrosis en piel; reacción aguda sistémica post bolo de heparina	Trombosis recurrente o progresiva; lesiones eritematosas en piel; sospecha de trombosis todavía no documentada	Ninguna
Otra causa de Trombocitopenia no evidente	Ninguna otra causa para la caída del recuento de plaquetas es evidente	Otra posible causa es evidente	Otra causa definida está presente

**El primer día de inmunización por exposición a la heparina es considerado día 0; el día que el recuento de plaquetas comienza a caer es considerado el día del inicio de la trombocitopenia (generalmente toma de 1-3 días más hasta que se pasa el umbral arbitrario que define trombocitopenia).*

Índice 4T:

6 - 8 = Probabilidad alta

4 - 5 = Probabilidad intermedia

0 - 3 = Probabilidad baja

Un metanálisis reciente confirmó la utilidad clínica del índice 4T. Una puntuación baja < 3 , tiene un alto valor predictivo negativo (VPN): 0.998 (IC 95%, 0,970- 1,000), con un error estimado de 2%, siendo las intermedias o altas, pobres predictores de la enfermedad.

El sistema de puntuación clínica HIT Expert Probability (índice HEP) se desarrolló a través de opinión de expertos. En el mismo, se evalúan variables similares a las de 4T pero de manera más detallada, restando puntaje por hemorragia y otras causas de trombocitopenia. En estudios comparativos, se observó que el índice HEP presentaba mayor concordancia inter observador que la puntuación de 4T, pero en una evaluación prospectiva ambos sistemas de puntuación presentaron similar precisión diagnóstica general. No obstante, la complejidad del índice HEP no ha permitido desplazar al 4Ts en la práctica clínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HIT se basa en tres criterios:

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

- Laboratorio: evidencia de anticuerpos anti PF4/HEP.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Para el diagnóstico por el laboratorio de HIT existen ensayos antigénicos y funcionales.

ENSAYOS ANTIGÉNICOS

Los ensayos antigénicos detectan la presencia de IgG que une epitopes 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 score 4T intermedio o alto.

Existen varios tipos de inmunoensayos dependientes de PF4:

Enzimoimmunoensayo: estos ELISAs tienen unidos los antígenos PF4/polianión en el pocillo en donde posteriormente se agrega la muestra del paciente y luego de los lavados correspondientes se añade un anticuerpo (Ac) marcado con una enzima, que al agregar el sustrato correspondiente desarrolla color. Los ELISA son fáciles de realizar y sensibles. Desventajas: tiempo del ensayo largo (>3 hs.), pero menor que los métodos funcionales; se procesan en tándem 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 score 4T intermedio o alto, cuando el valor es > 16 UA/ml. Ventaja: rapidez con un resultado en < 30 min y realización por muestra individual. Desventaja: no discrimina isotipo y el ensayo es coagulómetro dependiente.

Método rápido de flujo lateral (STic Expert® HIT, Diagnóstica Stago): utiliza complejos biotinilados PF4/polianión que reconocerán los Ac presentes en el paciente que migran a través de una membrana que contiene nanopartículas de oro coloidal con anticuerpo antibiotina; si la reacción es positiva los anticuerpos presentes en el paciente reaccionarán con un Ac anti IgG humana de cabra que está adsorbido en la membrana generando la aparición de una línea de reacción. Se lee transcurrido 10 minutos y se compara con una línea control. El resultado es positivo cuando la intensidad de color de la línea obtenida es similar o mayor a la línea de referencia control. Este ensayo ha demostrado tener un alto VPN en pacientes con probabilidad baja o intermedia de presentar HIT. Ventajas: rapidez en el resultado, en < 15 min; realización por muestra individual; no dependiente de equipamiento. Desventajas: no cuantifica los anticuerpos; resultados con positividad débil presentan ligera variabilidad de lectura interoperator.

Ensayos por quimioluminiscencia en dos pasos (AcuStar HIT IgG_(PF4-HEP) (IL): el plasma del paciente es incubado con partículas de látex que tienen adsorbidas un complejo de PF4/polivinilsulfonato. Luego de un período de incubación se agrega un Ac anti Ig humana marcado con luminol. Por último se agrega un reactivo quimioluminiscente y se lee en el equipo AcuStar. La señal obtenida es directamente proporcional a la concentración de anticuerpos anti-PF4/HEP. Ventaja: rapidez, detecta isotipo IgG. Desventaja: se requiere de un equipo especial.

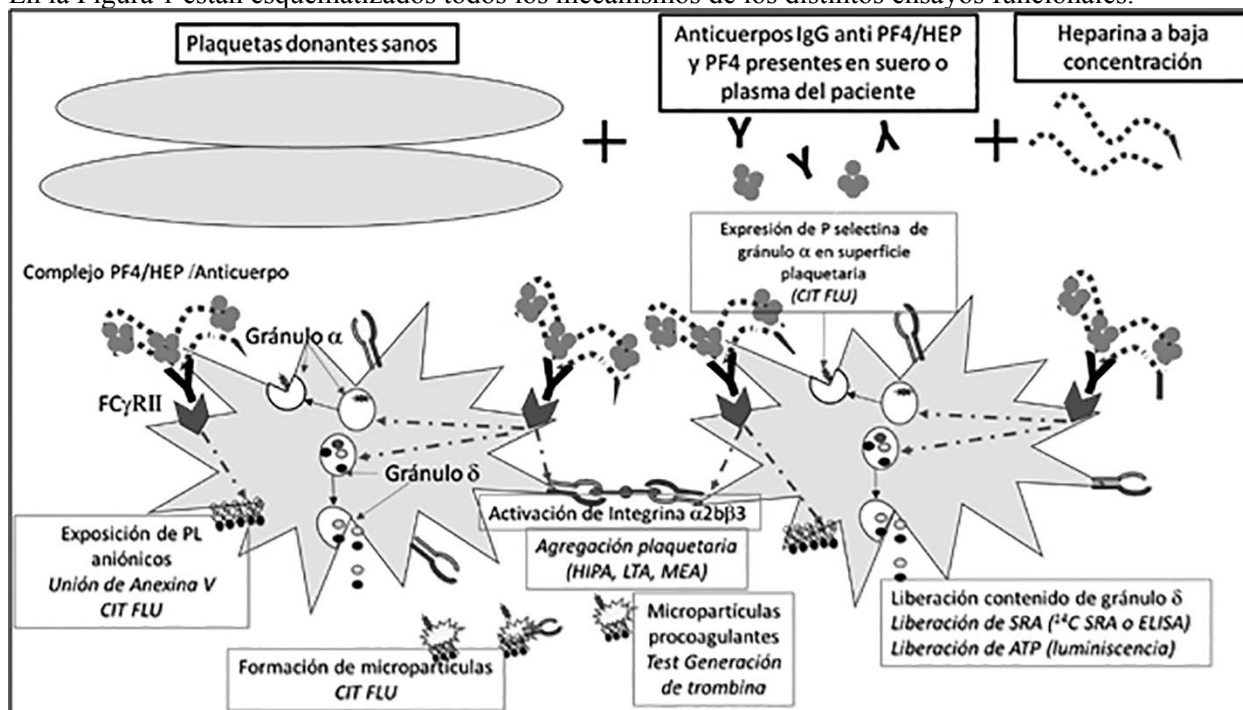
ENSAYOS FUNCIONALES

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 FC γ RII
- 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 pre-

sencia 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, descrito y utilizado en Alemania, pero poco utilizado en otras partes del mundo. Desventajas: requiere personal entrenado para poder leer por observación visual directa el resultado de la reacción en la placa con la probable variabilidad de resultados inter-operadores.

Agregación plaquetaria por transmisión de luz: El estudio de agregación plaquetaria es muy específico, pero poco sensible, en general la sensibilidad es inferior al 85%. Esta técnica se puede realizar con plasma rico o plaquetas lavadas de donantes normales (al menos 3) enfrentándolas con el suero inactivado o plasma del paciente en presencia de HNF 0.5 o 0.2 UI/ml según se utilice PRP o plaquetas lavadas, respectivamente. Un aumento de transmitancia superior al 20% es considerado positivo. Desventaja: sensibilidad ligeramente inferior a SRA y HIPA.

Agregación plaquetaria inducida por heparina por el método de impedancia (HIMEA): mide el cambio de resistencia eléctrica entre electrodos en función del tiempo que produce la agregación plaquetaria inducida por heparina en el agregómetro Multiplate® analyzer, Dynabyte Medical, Munich Germany. Ventaja: no requiere preparación de la muestra. Desventaja: requiere agregómetro por método de impedancia multielectrodo (MEA), menos difundido en los laboratorios clínicos.

Métodos utilizando citometría de flujo:

- a) Ensayo de unión de anexina V a los fosfolípidos aniónicos plaquetarios.
- b) Ensayo de detección de proteínas marcadoras de activación en la superficie plaquetaria (P selectina)
- c) Ensayo de detección de micropartículas, producto de activación plaquetaria.

Ventaja: se realizan en sangre entera.

Ensayos de actividad procoagulante de los anticuerpos de HIT:

Mide la capacidad de los anticuerpos anti-PF4/HEP para incrementar el potencial endógeno de trombina en un ensayo utilizando PRP en presencia de anticuerpos y heparina, con respecto al mismo en ausencia de anticuerpos.

Características de la muestra utilizada en los ensayos funcionales

- Plasma citratado o suero, salvo para el TGT en el cual sólo se puede utilizar plasma.
- Recomendación: inactivar las muestras, especialmente en el caso de suero, 30 a 45 min a 56°C para inactivar la trombina residual presente que puede activar a las plaquetas de manera independiente de los anticuerpos anti PF4/HEP. Evitar el sobrecalentamiento del suero que podría generar agregados de IgG que podrían activar las plaquetas a través de su unión al FC γ RII.
- Extraer la muestra en el momento agudo ya que los anticuerpos son transitorios y se negativizan rápidamente (casi el 100% son negativas a los 30-90 días).
- Se debe tener en cuenta que la concentración de heparina en la muestra del paciente puede influir en el ensayo generando probables falsos negativos o controles negativos con resultados positivos (ver sección controles). Por ello se recomienda tomar la muestra luego de 4 horas de suspendida la infusión de heparina no fraccionada (HNF) o 12 horas post la última dosis de HBPM. En caso de no haber tomado ese recaudo se sugiere eliminar la heparina a través del tratamiento de la muestra con heparinasa o con resinas de intercambio que adsorban la heparina.

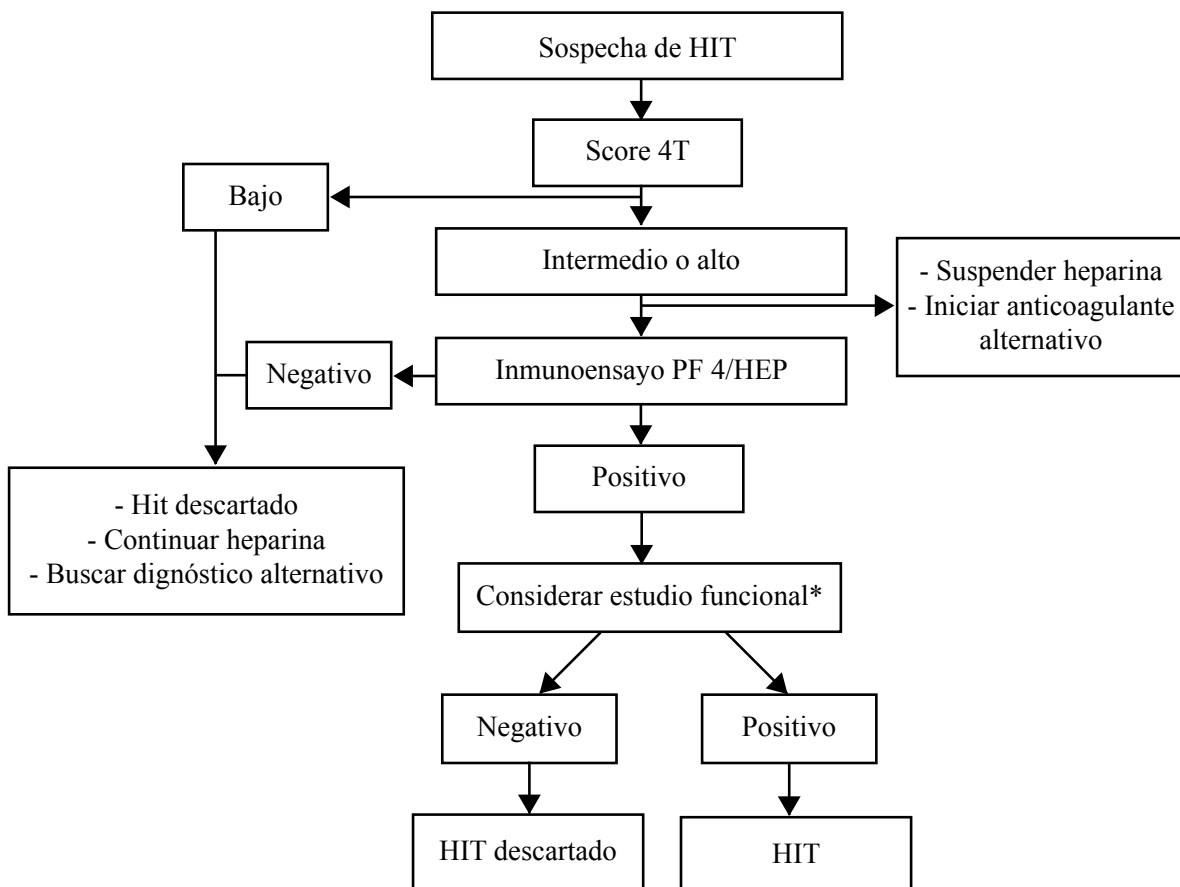
Controles para realizar en las pruebas funcionales:

- 1- Control de la correcta funcionalidad plaquetaria de las plaquetas a utilizar.
- 2- Controles negativos:
 - Control con 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 disrumpir 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.

Realidad en Argentina de los métodos de diagnóstico de HIT:

Ensayos que están disponibles para realizarse en Argentina:

- Ensayo inmunturbidimétrico: HemosIL® HIT-Ab(PF4-HEP), Instrumentation Laboratory.
- Método rápido de flujo lateral: STic Expert® HIT, Diagnóstica Stago.
- Método de ELISA: Asserachrom HPIA, Diagnóstica Stago.
- Los métodos funcionales no se realizan de rutina en ningún laboratorio clínico en la actualidad por su baja sensibilidad, complejidad operativa y dependencia de equipamiento específico.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO

* Considerar método funcional cuando: el score 4T es intermedio (4-5) con inmunoensayo Cualitativo Positivo o ELISA con DO <2 o Inmunturbidimétrico <6 UA/ml

Adaptado a la guía Canadiense. Nov 2018

TRATAMIENTO DE HIT

Ante la sospecha, debe suspenderse toda forma de heparina, incluido el lavado de vías, fármacos y preparados que contengan heparina (Ej.: concentrados de complejos protrombóticos, fórmulas de alimentación parenteral). Debe iniciarse un anticoagulante no heparina alternativo cuando la estimación de riesgo es moderada o alta (índice 4T).

La selección 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 (heparan, dermatán y condroitin 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 trombotico informado tuvo una resolución completa de la trombosis con el tratamiento continuado con rivaroxabán. Solo 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 (vida ½)	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
Argatrobán	Inhibidor directo de trombina	IV	Hepatobiliar (40-50 min)	Bolo: no Infusión continua: 2µg/kg/min Insuf. hepática (bil >1,5 mg/dl): 0,5-1,2µg/kg/min Post CCV, ICC, anasarca: 0,5-1,2µg/kg/min	Ajuste a APTT 1,5-3,0 veces del basal
Danaparoid	Inhibidor directo de F Xa	IV	Renal (24 hs)	Bolo: <60 kg: 1500 UI 60-75 kg: 2250 UI 75-90 kg: 3000 UI >90 kg: 3750 UI Infusión continua: 400 UI/h x 4 hs, luego 300 UI/h x 4 hs Mantenimiento: F. renal normal: 200 UI/h	Ajustar a la actividad anti-Xa específica de danaparoid de 0.5-0.8 unidades / ml
Fondaparinux*	Inhibidor de F Xa	SC	Renal (17-24 hs)	<50 kg: 5 mg /día 50-100 kg: 7,5 mg/día >100 kg: 10 mg día	No requiere
Rivaroxabán*‡	Inhibidor directo de F Xa	VO	Renal (5-9 hs)	HITT** 15 mg /12 hs x 3 semanas, luego 20 mg día HIT: 15 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere
Dabigatrán*‡	Inhibidor directo de trombina	VO	Renal (12-17 hs)	HITT: 150 mg/12 hs con prefase de anticoagulación parenteral no heparínico HIT: 150 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere
Apixabán*‡	Inhibidor directo de FXa	VO	Hepática (8-15 hs)	HITT 10 mg cada 12 hs x 1 semana, luego 5 mg /12 hs HIT 5 mg /12 hs hasta la recuperación plaquetaria	No requiere

VO: oral; IV: intravenoso; SC: subcutáneo. HITT: HIT con trombosis

*No aprobado para el tratamiento de HIT

‡Dosis para HIT no establecida. Dosis sugerida extrapolada de la experiencia en tromboembolismo venoso

RECOMENDACIONES PARA LA PRACTICA CLÍNICA

Las guías americanas (ACCP2012) y europeas (británicas, inglesas) son las más utilizadas para la toma de decisiones. Recientemente las guías de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) utilizaron como método el sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation*), para evaluar la calidad de la evidencia en cuanto al tratamiento de HIT.

Desde el punto de vista clínico los pacientes transitan 5 fases de HIT:

Sospecha de HIT: probabilidad clínica pero sin estudios de confirmación

Confirmado HIT con serología:

HIT agudo: fase altamente protrombótica hasta la recuperación de plaquetas.

HIT subagudo A: fase con plaquetas normales con serología positiva.

HIT subagudo B: fase con plaquetas normales, serología funcional negativa pero con inmunológico positivo.

HIT remoto: ambas pruebas serológicas negativas.

Manejo del HIT agudo

- En pacientes con HIT agudo complicado por trombosis (HITT) o HIT agudo sin trombosis (HIT aislada) se recomienda **suspender la heparina e iniciar un anticoagulante no heparina** (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia). Se sugiere bivalirudina, argatrobán, danaparoid, fondaparinux o un anticoagulante oral directo (DOAC) (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia). La elección del fármaco dependerá de factores inherentes al fármaco (disponibilidad, costo, capacidad de monitorear el efecto anticoagulante, vía de administración y vida media), factores relacionados al paciente (función renal, función hepática, riesgo de sangrado y estabilidad clínica), y la experiencia del médico.
- En pacientes con enfermedad crítica, mayor riesgo de hemorragia o necesidad de procedimientos urgentes puede preferirse bivalirudina o argatrobán debido a la menor vida media del fármaco. Estos pacientes requieren estrecha vigilancia. En pacientes con disfunción hepática moderada o grave (clase B y C de Child-Pugh), se recomienda evitar el uso de argatrobán o usar una dosis reducida.
- Fondaparinux y DOACs son opciones razonables en pacientes clínicamente estables con bajo riesgo de sangrado. Las mismas contraindicaciones para su uso en el tratamiento del TEV agudo se deben aplicar para pacientes con HIT.
- En pacientes con HIT complicado por tromboembolismo que amenaza la vida o la extremidad (Ej., Embolia pulmonar masiva o gangrena venosa de las extremidades) debe utilizarse un anticoagulante parenteral no heparina. Estos pacientes fueron excluidos en los protocolos aprobados de DOAC.
- Elección de DOAC: para los pacientes con HITT agudo, se prefiere rivaroxabán en una dosis de 15 mg dos veces al día durante 3 semanas seguidas de 20 mg una vez al día. Para los pacientes con HIT aislado agudo, la dosis de rivaroxabán es de 15 mg dos veces al día hasta la recuperación del recuento de plaquetas ($> 150.000/\text{mm}^3$) seguido de 20 mg una vez al día.
- En pacientes con HITT agudo o HIT aislado agudo, se recomienda el tratamiento con anticoagulante no heparina en dosis terapéutica en lugar de dosis profiláctica (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HITT agudo o HIT aislado agudo y otra indicación de terapia antiplaquetaria (Ej.: Enfermedad de la arteria coronaria o colocación reciente de stent coronario), la decisión de continuar la terapia antiplaquetaria durante el tratamiento anticoagulante dependerá del balance de riesgo trombótico/hemorrágico.
- Se recomienda no implantar de forma rutinaria un filtro de vena cava inferior (IVC) (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia).
- La rotación a un antagonista de vitamina K (AVK) no debe iniciarse antes de la recuperación del recuento de plaquetas ($>150.000/\text{mm}^3$) (recomendación fuerte, certeza moderada en la evidencia). Asimismo, los pacientes bajo un AVK al inicio del HITT agudo o HIT aislado agudo, deben suspender el mismo y administrar vitamina K por vía intravenosa asociado al inicio de un anticoagulante no heparina.
- Se recomienda no transfundir en forma rutinaria plaquetas (recomendación condicional, baja certeza

en la evidencia), reservándose para pacientes con sangrado activo o procedimientos con alto riesgo de sangrado.

- En pacientes con HIT se recomienda realizar ecografía Doppler de extremidades inferiores bilaterales para detectar trombosis venosa proximal (TVP) asintomática (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HIT aislado agudo con catéter venoso central de la extremidad superior (CVC), se sugiere una ecografía de la extremidad para detectar una TVP asintomática (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- En pacientes con HIT subaguda, se sugiere un tratamiento con un DOAC (rivaroxabán, apixabán o dabigatrán) en lugar de un AVK (recomendación condicional, certeza moderada en la evidencia). La elección del agente puede verse influida por factores farmacológicos (disponibilidad, costo, capacidad de monitorear el efecto anticoagulante, vía de administración y vida media), factores del paciente (función renal, función hepática, riesgo de sangrado, estabilidad clínica y económico), y la experiencia del clínico. Los DOAC se prefieren para pacientes clínicamente estables con un riesgo bajo sangrado. Las mismas contraindicaciones para su uso en el tratamiento del TEV agudo se deben aplicar para determinar su idoneidad para los pacientes con HIT.

HIT y Cirugía cardiovascular.

- En pacientes con HIT agudo o HIT subagudo que requieren cirugía cardiovascular, de ser posible, la cirugía debe retrasarse hasta que el paciente tenga HIT B subagudo o HIT recuperado.
- Si no es factible retrasar la cirugía, se sugiere: anticoagulación intraoperatoria con bivalirudina. Si no se cuenta con bivalirudina puede utilizarse heparina intraoperatoria asociado a plasmaféresis en el preoperatorio y / o intraoperatorio, o heparina intraoperatoria en combinación con antiplaquetario EV (Ej.: tirofiban) (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia). La elección de la estrategia dependerá de la disponibilidad, costo y experiencia del médico. No se han establecido protocolos de consenso para la estrategia de recambio plasmático con heparina intraoperatoria, como tampoco para la estrategia de heparina intraoperatoria y agente antiplaquetario potente. Si se utiliza cualquiera de estas estrategias, el tratamiento con heparina se limita al entorno intraoperatorio y se evita antes y después de la cirugía.
- En pacientes con antecedente de HIT remoto o HIT subagudo B se sugiere anticoagulación intraoperatoria con heparina combinada o no con un agente antiplaquetario (recomendación condicional, muy baja certeza en la evidencia). El tratamiento con heparina se limitaría al contexto intraoperatorio y se evitaría antes y después de la cirugía. La monitorización posoperatoria del recuento de plaquetas para el HIT puede ser necesaria, incluso cuando no se administra heparina postoperatoria, debido a que el HIT de inicio tardío (autoinmunitario) comienza de 5 a 10 días después de que se haya expuesto a heparina.

Protocolos de anticoagulación con bivalirudina en cirugía cardiovascular:

Pre- conexión al circuito de CEC	bolo inicial: 1mg/kg + infusión continua 2,5mg/kg/h
Agregar BVL al circuito de la bomba (“priming”)	50mg
Concentración plasmática objetivo de BVL*	>10µg/ml al inicio de la cirugía: si <10µg/ml bolo adicional 0,1-0,5mg/kg
Durante la cirugía- Infusión continua de BVL	2,5mg/kg/h hasta 15 minutos antes de desclampeo Si en 20 min no termina la cirugía dar bolo de 0,5mg/kg + reiniciar infusión a 2,5mg/kg/h
Monitoreo durante la cirugía	cada 15-30 min
Fin de cirugía:	discontinuar BVL 15 minutos antes de terminar la cirugía o del desclampeo

*La concentración objetivo >10 µg/ml equivale a aPTT >2-2,5 del basal y ACT >2,5 del basal. War-kenth T. Heparin-Induced thrombocytopenia and cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2003; 76:638-48

Protocolo de anticoagulación con bivalirudina para *bypass* cardiopulmonar sin bomba

Dosis fuera de bomba	bolo inicial 0,75mg/kg + infusión continua 1,75mg/kg/hr
ACT objetivo >300 segundos	ACT 300<seg aumentar infusión de BVL 0,25mg/kg/hr o administrar bolo 0,1-0,5mg/kg
Mantener la infusión hasta 15 min antes de terminar la cirugía	

ACT: tiempo de coagulación activada. EVOLUTION-OFF study. J Thorac Cardiovasc Surg 2006; 131: 686-92

Intervención cardiovascular percutánea (ICP).

- En pacientes con HIT agudo o HIT subagudo B, se sugiere bivalirudina (recomendación condicional, baja certeza en la evidencia). Si no se dispone de bivalirudina o falta experiencia institucional, podría utilizarse argatrobán. La heparina es una alternativa aceptable para los pacientes con HIT remoto o HIT subagudo si no se dispone de un anticoagulante no heparínico o se carece de experiencia. Si se usa heparina, la exposición debe limitarse sólo al intraprocedimiento, evitándose antes y después del mismo.

HIT en pacientes con insuficiencia renal en diálisis.

- En HIT agudo o HIT subagudo para prevenir la trombosis del circuito de diálisis, se sugiere bivalirudina, argatrobán o danaparoid en lugar de otros anticoagulantes no heparínicos (recomendación condicional; certeza muy baja en el nivel de evidencia).
- En pacientes con HIT subagudo o HIT remoto se sugiere citrato regional en lugar de heparina u otros anticoagulantes que no sean heparina (recomendación condicional; certeza muy baja en la evidencia). El citrato no es apropiado para pacientes con HIT agudo, que requieren anticoagulación sistémica en lugar de regional.

Tratamiento y profilaxis de la TVP en pacientes con antecedente alejado de HIT.

- En pacientes con HIT remoto que requieren tratamiento o profilaxis de la TEV, se recomienda la administración de un anticoagulante no heparina (apixabán, dabigatrán, danaparoid, fondaparinux, rivaroxabán o VKA) en lugar de HNF o HBPM (recomendación fuerte, certeza muy baja en la evidencia). Para recomendaciones sobre la elección del anticoagulante no heparina para la profilaxis de TEV, consulte la guía de la Sociedad Argentina de Hematología para la Prevención del Tromboembolismo Venoso en Pacientes Hospitalizados Quirúrgicos y Profilaxis para pacientes médicos hospitalizados y no hospitalizados.

HIT en el embarazo

Si bien el HIT durante el embarazo es infrecuente, es mandatorio descartar otras causas más frecuentes de trombocitopenia (síndrome HELLP, PTT, CID, trombocitopenia gestacional). Existe poca evidencia de seguridad con el uso de anticoagulantes no heparina. Los AVK muestran un perfil de seguridad aceptable

en el segundo y tercer trimestre del embarazo. El danaparoid no cruza la barrera placentaria y se ha utilizado en embarazadas con HIT. El uso de fondaparinux es una opción si no está disponible danaparoid, existen datos que pequeñas cantidades cruzan la barrera placentaria y la experiencia en embarazo es limitada (especialmente en el tercer trimestre). Los DOACs están contraindicados en el embarazo.

Identificación de emergencia

En pacientes con antecedentes de **HIT en los últimos 3 meses**, se sugiere llevar un identificador de emergencia (por ejemplo, un colgante o brazalete de emergencia) como también incorporar avisos de alerta en los sistemas de historias clínicas electrónicas y/o ficha institucional de identificación del paciente.

Realidad en Argentina del tratamiento anticoagulante del HIT:

- Disponemos de bivalirudina con algunos periodos 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. *Hematología.* 2016; 20:258-256.
- Colorio C. Trombocitopenia inducida por heparina (TIH). *Hematología.* 2012;16:25-28.
- Minet V, Dogné JM, Mullier F. Functional Assays in the Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review. *Molecules.* 2017, 22, 617; doi:10.3390/molecules22040617.
- Favalaro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update, *Pathology.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.005>.
- Bakchoul T, Zollner H, Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. *Int Jnl Lab Hem.* 2014, 36, 296-305.
- Cuker A, Gimotty PA, Crowther MA, Warkentin TE. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2012 ;120(20):4160-7. doi: 10.1182/blood-2012-07-443051.
- Favalaro EJ, McCaughan G, Pasalic L. Clinical and laboratory diagnosis of heparin induced thrombocytopenia: an update, *Pathology.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2017.02.005>.
- Heparin-Induced Thrombocytopenia (HIT) Guidelines. *Thrombosis Canada.* 2018. <https://thrombosiscanada.ca/guides/>.

Trombosis venosa en sitios inusuales



Coordinador:

Maneyro, Alberto
amaneyro@gmail.com

Autores:

Beligoy, Luis
Fondevila, Carlos
Gallo, María del Carmen

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	325
Trombosis venosa cerebral.....	325
Trombosis venosa esplácnica.....	327
Bibliografía	331

Abreviaturas

AAF	anticuerpos antifosfolipídicos
ACODs	anticoagulantes orales directos
FR	factores de riesgo
HNF	heparina no fraccionada
HBPM	heparina de bajo peso molecular
HIC	hemorragia intracerebral
HPN	hemoglobinuria paroxística nocturna
MMII	miembros inferiores
MFP	mielofibrosis primaria
PV	policitemia vera
RMN	resonancia magnética nuclear
SAF	síndrome antifosfolipídico
SMPC	síndromes mieloproliferativos crónicos Filadelfia negativos
TAC	tomografía computada
TE	trombocitemia esencial
TEV	tromboembolismo venoso
TVC	trombosis venosa cerebral
TVE	trombosis venosa esplácnica
TVP	trombosis venosa profunda
TVSI	trombosis venosa en sitios inusuales

Introducción:

Las trombosis venosas en sitios inusuales constituyen manifestaciones infrecuentes y heterogéneas de la enfermedad tromboembólica venosa. Incluyen: trombosis venosa de miembros superiores, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa esplácnica y pélvica y trombosis (oclusión) venosa de la retina.

A diferencia de la TVP de MMII, las TVSI guardan poca relación con los FR convencionales; según el sitio, las recurrencias son graves y en ocasiones con riesgo de vida, el manejo terapéutico tiene menos evidencia sólida y, mayoritariamente, se hace en base a opinión de expertos y extrapolando información obtenida en la TVP de MMII. El papel y, sobre todo, la duración de la anticoagulación no están bien definidos notándose una tendencia a mantener tratamiento anticoagulante indefinido.

Las TVSI guardan una relación “local” con patologías propias del órgano o sitio y relacionadas con anomalías anatómicas, catéteres, cirugía, infección/inflamación de vecindad o cáncer. La hipercoagulabilidad sistémica también tiene un papel: hasta 25% de las TVC y un tercio de las TVE se asocian a SMPC, HPN y trombofilias (SAF).

Trombosis venosa cerebral

La TVC afecta principalmente a individuos jóvenes (edad media: 34 años en mujeres, 42 años en varones), representa aproximadamente 0,5–1% de todos los accidentes cerebrovasculares, tiene una incidencia anual de 3–4 casos por millón en adultos y 5–7 casos por millón en niños y es más frecuente en mujeres (relación 3:1). Su sintomatología es inespecífica y su forma de comienzo es variable, por lo cual su diagnóstico requiere un alto grado de sospecha. La signo-sintomatología incluye: cefalea (75–90%), papiledema (30%), pérdida visual, diplopía, oftalmoplejía dolorosa (compromiso VI par). Hasta el 40% presenta convulsiones, déficits focales y trastornos de conciencia. La TVC puede afectar tanto a los senos venosos como a las venas cerebrales profundas; las localizaciones más frecuentes son: seno transversal (80–86%), seno sagital superior (60–65%) y múltiples (75%).

Con respecto al diagnóstico, la TAC puede mostrar signos directos (raros) o indirectos de trombosis (edema, infartos venosos isquémicos o hemorrágicos), pero es normal en cerca de 30% de los casos. El estudio más sensible es la RMN con venografía. Hasta 40% de los casos mostrará hemorragia cortical o profunda talámica (hemorragia talámica bilateral = TVC).

Los FR para TVC (identificables en el 85% de los casos) incluyen:

- Trauma o condiciones protrombóticas locales (85%): inflamación/infección en cuello, oído, mastoides, senos paranasales, meninges, traumas cefálicos, neurocirugías, tumores cerebrales, catéteres venosos yugulares, leucemias agudas con uso de L-asparaginasa.
- Anticonceptivos orales (≈50% de los casos)
- Embarazo (tercer trimestre y puerperio)
- Estados protrombóticos (30%) incluyendo SMPC, HPN, FVL, PT20210, HHcy, SAF
- Deshidratación severa

La evolución de la TVC (más favorable que la de la trombosis arterial) es buena en el 80% de los casos, con recanalización parcial/total en 1–4 meses. El 10% quedará con alguna secuela neurológica. La mortalidad a 30 días es del 5%, en especial cuando hay compromiso de venas profundas, infección del SNC, tumores, hemorragia o coma. La recurrencia se ve en el 2 a 8% de los casos. La presencia de trombofilia tiene un impacto incierto en el riesgo de recurrencia: mientras algunos autores no consideran la presencia de trombofilia al momento de decidir la duración de la anticoagulación, otros recomiendan anticoagulación indefinida en todos los casos mientras algunos la limitan a las trombofilias de alto riesgo.

El tratamiento de la TVC incluye: medidas sintomáticas (manejo del edema cerebral y de las convulsiones), tratamiento antibiótico en los procesos infecciosos y el tratamiento antitrombótico.

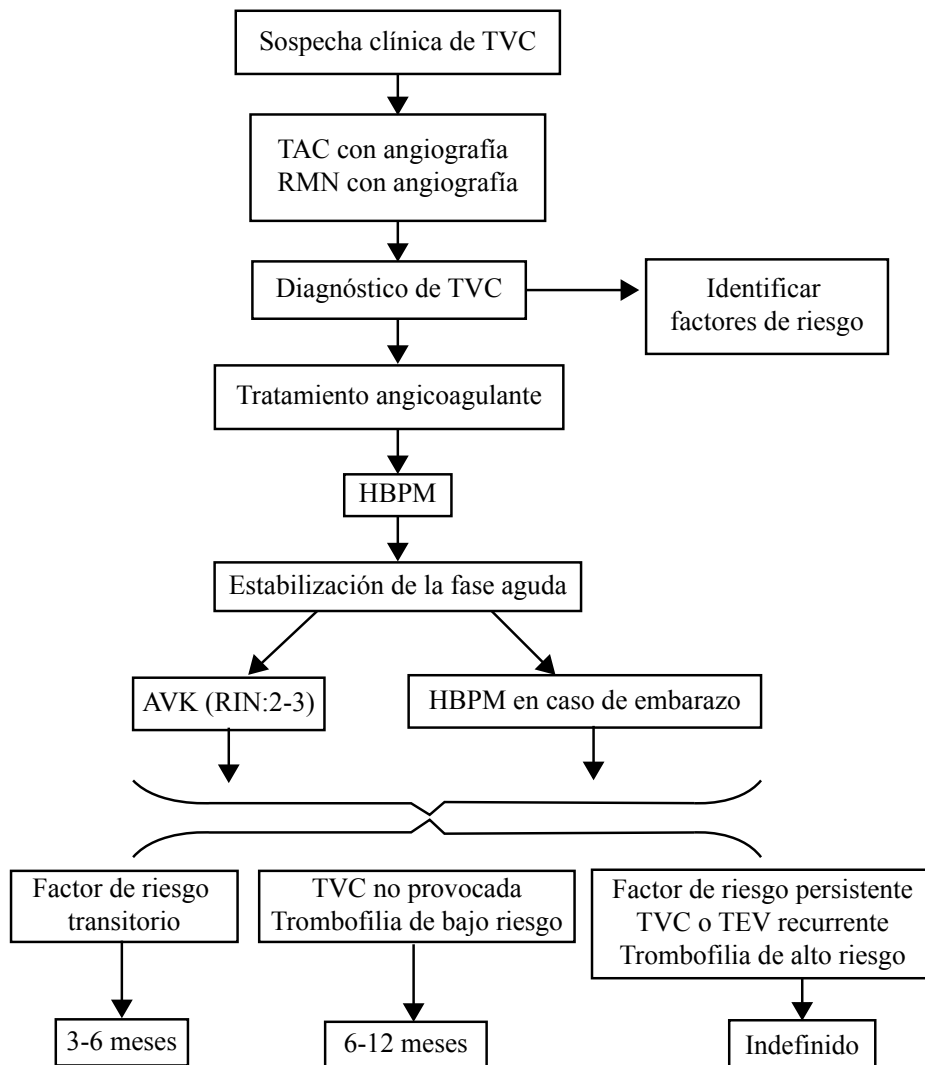
Con respecto a la anticoagulación, varios estudios demostraron el beneficio del tratamiento inicial con heparina por lo que los pacientes sin contraindicación para la anticoagulación deben ser tratados con dosis terapéuticas de HNF o de HBPM (2C). La HIC no es contraindicación (1C) aunque algunos algoritmos posponen la anticoagulación por 7–10 días ante grandes infartos hemorrágicos. La heparina deberá mantenerse

durante 7 a 14 días, mientras el paciente se estabiliza y mejoran la cefalea y el foco neurológico. Luego iniciar dicumarínicos, manteniendo RIN: 2-3 (2C). La duración óptima del tratamiento es desconocida. Al menos 3 meses en casos secundarios a una causa reversible. De 6 a 12 meses en casos espontáneos o asociados a una trombofilia menor. Considerar anticoagulación indefinida en casos espontáneos asociados a trombofilias de alto riesgo o cuando la obstrucción venosa sea persistente y en casos recurrentes (2C). Cuando, a pesar de tratamiento, el paciente presenta deterioro neurológico o coma, deberá investigarse la presencia de efecto de masa/hemorragia y considerar la craneotomía descompresiva. En los demás casos, considerar trombolisis local (casos con trombosis extensa y sin gran hemorragia) o terapia endovascular. El tratamiento trombolítico muestra una tasa de respuesta del 70% pero tiene riesgo de HIC o agravamiento de la preexistente: se sugiere limitar su uso a casos de TVC con progresión y deterioro documentados a pesar de anticoagulación y sin HIC (2C).

La información respecto a los ACODs es escasa. Si bien hay publicaciones con rivaroxabán (uno con 15 y otro con 7 pacientes) y un estudio en marcha con dabigatrán (RESPECT-CVT), por el momento no puede recomendarse el uso de los ACODs. Una preocupación adicional son aquellos pacientes con TVC y cáncer o TVC con HIC: en sendos estudios con rivaroxabán y edoxabán, los pacientes con TEV y cáncer mostraron más sangrado.

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

Algoritmo propuesto para el tratamiento de la TVE



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 esplácnica.

La mayor frecuencia de TVE corresponde a TVPEH seguida de la TVM. En un tercio de los casos hay compromiso múltiple.

El síntoma más frecuente es el dolor en hemiabdomen superior, (40-60%). La clínica también incluye: abdomen agudo quirúrgico por infarto intestinal (hasta 50% en TVM) y complicaciones propias de la trombosis, como sangrado variceal y ascitis por hipertensión portal (SBC, TVPEH). Existen formas asintomáticas, de hallazgo incidental e instalación crónica, con repermeabilización, flujo arterial suficiente y desarrollo de colaterales.

El SBC (obstrucción al flujo venoso hepático hepatógeno de las venas suprahepáticas ±VCI) es infrecuente en occidente (1:1000000). Los factores locales tienen poco impacto en su desarrollo; se asocia fuertemente con estados protrombóticos (hasta 50% SMPC. o JAK2+, 15-50% trombofilias o anovulatorios, 10% HPN). Sus formas de presentación clínica son: fulminante (5%; necrosis hepática extensa, con encefalopatía hepática), aguda (20%; ascitis y necrosis hepática de desarrollo rápido, sin circulación colateral), crónica (60%; hepatoesplenomegalia, ascitis, ictericia) y asintomática (15%).

La TVPEH es responsable de 5-10% de todos los casos de hipertensión portal en occidente. Un tercio de los casos se asocia con cirrosis avanzada. En pacientes no cirróticos, 33% de los casos se asocia con SMPC (aún asintomáticos), 33% con cáncer y 12-50% con trombofilias o AAF. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal, fiebre y diarrea, sin hipertensión portal ni circulación colateral), crónica (hipertensión portal con circulación colateral -cavernoma portal- e hiperesplenismo) y asintomática (hallazgo).

La TVM tiene una incidencia de 2,7/100000/año, representa 5-15% de todos los eventos isquémicos mesentéricos y se asocia a TVPEH en 70% de los casos. Tiene gran relación con el daño vascular directo asociado a cáncer, infección/inflamación o cirugía (páncreas o intestino). El diagnóstico es difícil y la clínica inespecífica. Sus formas de presentación clínica son: aguda (dolor abdominal de comienzo brusco (trombosis submucosa), con alto riesgo de infarto intestinal (trombosis transmural), perforación, peritonitis, sangrado y mortalidad cercana al 50%), subaguda (dolor abdominal de varios días de evolución y sangrado manifiesto u oculto) y crónica (hipertensión portal y circulación colateral).

La TV esplácnica 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.

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

- SMPC: presentes en 50% SBC y en 25-33% TVPEH. PV >>>TE >MFP. La mutación JAK2 V617F está presente en uno de cada 2 SBC y en uno de cada 3 TVPEH, aún en ausencia de manifestaciones clínicas y del hemograma de síndrome mieloproliferativo. Las mutaciones CALR y MPL tienen bajo riesgo de TVE.
- HPN
- Embarazo y, especialmente, puerperio
- Anticonceptivos orales
- Trombofilia: déficit de inhibidores naturales (su diagnóstico es difícil cuando hay fallo hepático), FVL (más frecuente en SBC), IIG20210A (más frecuente en TVPEH), SAF (15% EN SBC, 11% EN TVPEH)
- Enfermedad de Behçet
- En 25% de los pacientes se encuentran múltiples FR

Existen factores locales precipitantes (60% de las TVPEH; infrecuentes en SBC):

- Cirrosis hepática (0,6-16%)
- Infección (tromboflebitis séptica portal o pileflebitis) o inflamación: apendicitis, colecistitis, pancreatitis, diverticulitis, abscesos, enfermedades intestinales inflamatorias
- Cirugía abdominal con daño venoso: esplenectomía, colecistectomía, bypass gástrico, colectomía
- Traumatismos abdominales
- Neoplasias: hepatocarcinoma, cáncer gástrico y de páncreas

La evolución de las TVE es variable. El SBC agudo se manifiesta con falla hepática, coagulopatía y ascitis; la evolución a la cronicidad lleva a la cirrosis. En TVPEH puede observarse hipertensión portal, hiperesplenismo y cavernomatosis. La TVM es la que presenta los riesgos más graves: isquemia intestinal con perforación, peritonitis o sangrado. El riesgo de recurrencia llega al 30-40% en cirróticos y es variable en no cirróticos: mayor cuando hay compromiso múltiple, recanalización incompleta, presencia de trombofilia o SMPC o en ausencia de anticoagulación; la recurrencia en TVM puede ser muy grave.

Tratamiento

TVE aguda. Se sugiere el uso de heparina corriente o HBPM seguida de dicumarínicos (1C) iniciando lo antes posible. La anticoagulación previene la extensión de la trombosis y la isquemia, favorece la recanalización de trombos agudos/subagudos, reduce las recurrencias y favorece el sangrado. HBPM sería preferible a dicumarínicos al menos inicialmente, hasta completar la profilaxis del sangrado variceal y también en cáncer activo, enfermedad hepática avanzada o plaquetopenia <50000. En la Tabla 1 se enumeran las contraindicaciones para la anticoagulación.

Tabla 1. 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 anticoagulación indefinida a fin de evitar el riesgo de cronificación y cirrosis. La presencia de coagulopatía no contraindica la anticoagulación aunque el sangrado no es infrecuente.

En TVPEH la anticoagulación deberá mantenerse al menos 3 meses en casos secundarios a cirugía, infección, factor de riesgo reversible o si hay riesgo de sangrado. Considerar anticoagulación extendida/indefinida cuando el evento fue espontáneo, en presencia de FR permanente, cuando la recanalización fue incompleta y el riesgo de sangrado no está aumentado (2C). En casos asociados a cirrosis la recurrencia de la trombosis portal es muy alta en ausencia de anticoagulación, así como es muy elevado el riesgo de sangrado por anticoagulación. Deberá considerarse en cada caso el beneficio de la anticoagulación indefinida con el objeto de favorecer la recanalización portal y evitar la recurrencia. La anticoagulación estaría indicada en candidatos a trasplante hepático y también en aquellos con compromiso venoso mesentérico y cuando exista un FR persistente (2C). La enoxaparina se ha empleado como prevención primaria de la trombosis portal y de la descompensación hepática en enfermedad avanzada pretrasplante.

En TVM se recomienda anticoagulación indefinida mientras el riesgo de sangrado no esté aumentado.

En ocasiones el deterioro clínico persiste o progresa a pesar de la anticoagulación. En esos casos las opciones incluyen: angioplastia ± stent (casos asociados a membrana o alteración anatómica de vena suprahepáticas o VCI), trombolisis transcáteter con t-PA, *shunt* portosistémico (por TIPS o cirugía) y trasplante hepático (necesario en 10-20% de los SBC, con sobrevida a 5 años del 80%) (1C).

En TVM y cuando haya isquemia transmural con necrosis intestinal, peritonitis o hemorragia, estará indi-

cada la resección quirúrgica del segmento comprometido y/o la descompresión venosa con trombectomía o bypass mesentérico-ovárico y anticoagulación posterior **(1B)**.

Los ACODs (rivaroxabán y apixabán) mostraron tolerancia, seguridad y eficacia en una serie pequeña de casos; debe recordarse que están contraindicados en insuficiencia hepática severa (Child Pugh B y C). Hay estudios en curso en pacientes con TVE sin cirrosis.

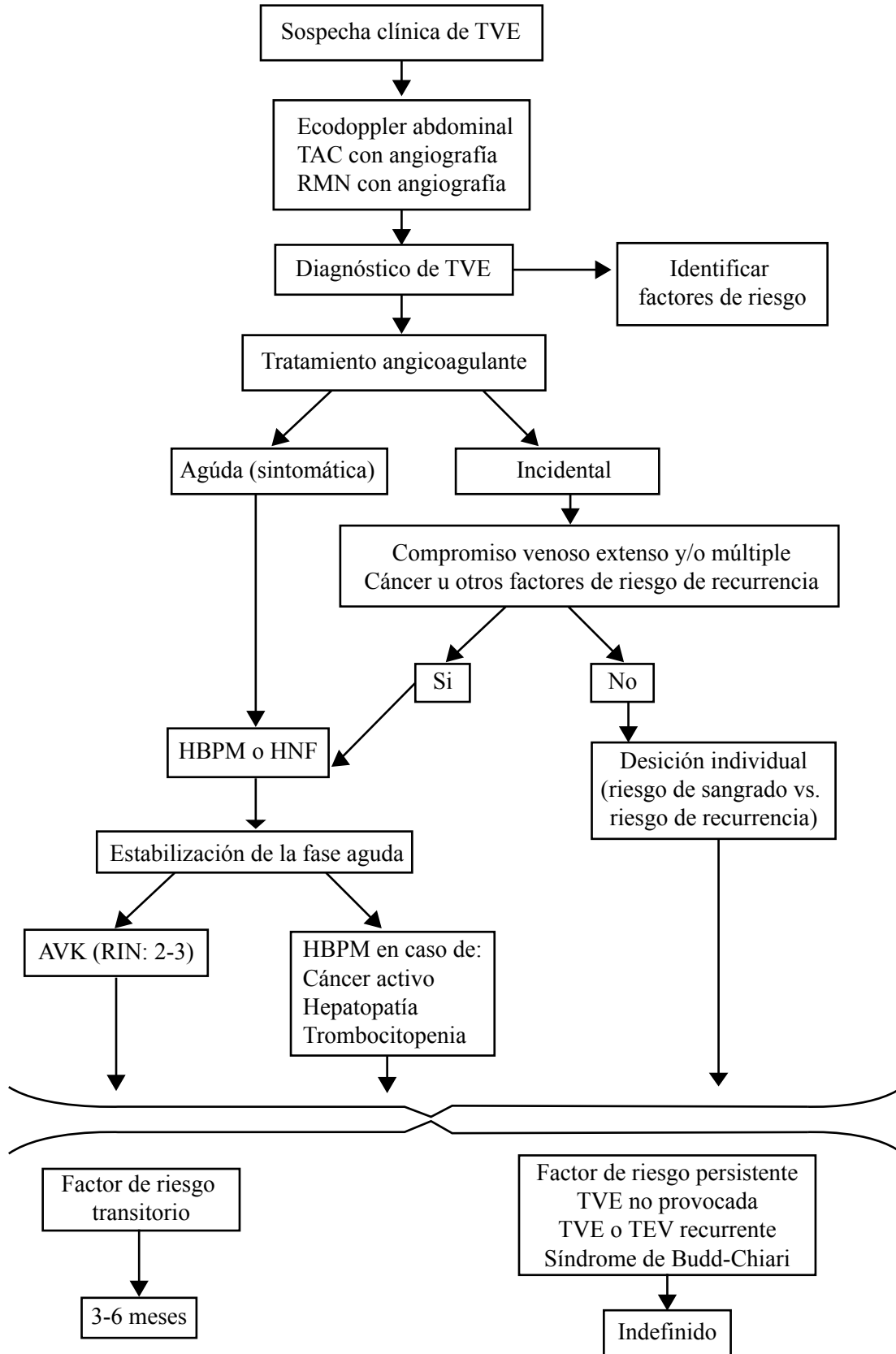
En TVE asociadas a cirrosis y/o hipertensión portal, la plaquetopenia puede complicar el manejo de los anticoagulantes. Por debajo de 50000, utilizar dosis reducidas. Por debajo de 20000-30000, suspender la anticoagulación.

En SMPC considerar la citorreducción y el uso de aspirina.

TVE crónica. El tratamiento es menos claro. En las formas crónicas de TVPEH la anticoagulación podría ser de utilidad para prevenir recurrencias en casos sin hipertensión portal ni cavernomatosis, así como en casos asociados a trombofilia. Las guías de la Asociación Norteamericana para el estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD) recomiendan tratamiento anticoagulante a largo plazo en pacientes con trombosis venosa portal sin cirrosis y con al menos un factor de riesgo protrombótico persistente y no corregible, iniciándolo una vez instituida la profilaxis de sangrado variceal en pacientes con várices gastroesofágicas.

TVE asintomática: hallazgo incidental por ej., durante la evaluación del paciente con cáncer. La mayoría de estos pacientes tendrá cirrosis, cáncer o algún factor de riesgo permanente. Las guías ACCP 2012 recomiendan anticoagulación si la trombosis es aguda o progresiva o en presencia de cáncer activo **(2C)**.

Algoritmo propuesto para el tratamiento de la TVE



Bibliografía

- Ageno W, Beyer-Westendorf J, Garcia D et al. Guidance for the management of venous thrombosis in unusual sites. *J Thromb Thrombolysis*. 2016; 41:129-143.
- Bertolotti 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.
- Capecchi M, Abbattista M, Martinelli I. Cerebral venous sinus thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2018; 16: 1918–1931.
- DeLeve L, Valla D, 2 and Garcia-Tsao G. AASLD Practice Guidelines – Vascular Disorders of the Liver. *Hepatology*. 2009; 49(5): 1729-1764.
- Dentali F, Ageno W. Cerebral vein thrombosis. *Intern Emerg Med*. 2010; 5: 27-32.
- Einhaupl K, Stam J, Bousser MG et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1229-1235.
- Martinelli I, De Stefano V. Rare thromboses of cerebral, splanchnic and upper-extremity veins: A narrative review. *Thromb Haemost*. 2010; 103: 1136-1144.
- Parikh S, Shah R, Kapoor P. Portal Vein Thrombosis. *Am J Med*. 2010; 123: 111-119.
- Riva N, Ageno W, Poli D et al. Safety of vitamin K antagonist treatment for splanchnic vein thrombosis: a multicenter cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 1019-1027.
- Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. *Vasc Med*. 2017;22(6): 529-540.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011; 42: 1158-1192.
- Shatzel J, O'Donnell M, Olson S et al. Venous Thrombosis in Unusual Sites: A practical review for the Hematologist. *Eur J Haematol*. 2019; 102(1): 53-62.
- Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1791-1798.
- Tait C, Baglin T, Watson H et al. Guidelines on the investigation and management of venous thrombosis at unusual sites. *Br J Haematol*. 2012; 159: 28-38.
- Tripodi A, Anstee QM, Sogaard KK, Primignani M and Valla DC. Hypercoagulability in cirrhosis: causes and consequences. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1713-1723.

Síndromes de fallo medular



Coordinador:

Brodsky, Andrés L
albrodsky01@yahoo.com.ar

Autores:

Elena, Graciela
Milovic, Vera
Ramos, Anahí
Rossi, Blanca de los Milagros
Watman, Nora

Declaración de conflictos de interés:

El Dr Andrés Brodsky declara haber recibido honorarios por parte de Alexion Pharma y Raffo e concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Vera Milovic declara haber recibido honorarios por parte de Novartis Argentina en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Nora Watman declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Ganzyme 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 para la confección de estas guías.

Índice

Fallo medular	335
Anemia aplásica adquirida.....	336
Hemoglobinuria paroxística nocturna.....	342
Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)	349
Síndrome de fallo medular hereditario	355
Anemia de Blackfan-Diamond	357
Anemia de Fanconi	361

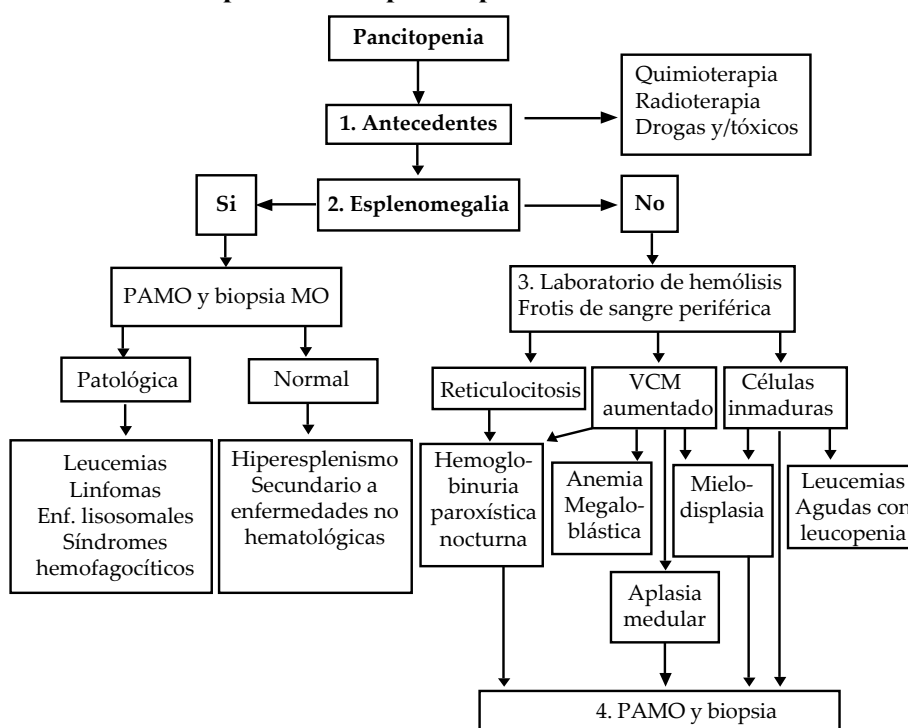
Fallo medular

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

Anemia aplásica adquirida

1. Definiciones y epidemiología

La anemia aplásica adquirida (AAA) es un síndrome caracterizado por médula ósea hipocelular junto con el compromiso de al menos 2 líneas celulares en sangre periférica. Se clasifica según la profundidad de las citopenias en:

Tabla. Criterios diagnósticos de aplasia medular

	Aplasia no severa	Aplasia severa	Aplasia muy severa
Serie eritroide	Hb < 10 gr/dL	reticulocitos < 20 x10 ⁹ /L	reticulocitos < 20 x10 ⁹ /L
Serie neutrofilica	1,5 a 0,5 x 10 ⁹ /L	0,5 a 0,2 x 10 ⁹ /L	< 0,2 x 10 ⁹ /L
Serie plaquetaria	50 a 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L	< 20 x 10 ⁹ /L
Celularidad medular	< 25%	< 25%	< 25%

2. Patogenia

Se considera a la AAA como un proceso autoinmune en el que se produce la activación, por un mecanismo aún no identificado, de células T citotóxicas que producen la destrucción inmune de células madre y progenitoras hematopoyéticas.

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 anemia aplásica:

Benceno y otros solventes (evidencia basada en grandes estudios)
Pesticidas agrícolas: organoclorados (ej.: lindano), organofosforados y carbamatos (principalmente reportes de casos)
Agentes lubricantes y agua no embotellada
Drogas recreacionales: metanfetaminas, éxtasis, etc. (reportes de casos)

Tabla 2. Drogas en las que ha sido comunicada su asociación con anemia aplásica:

Grupos de drogas	Drogas
Antibióticos	Cloranfenicol, sulfonamidas, cotrimoxazol, linezolid
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.

- b. Examen físico:

La presencia de organomegalias (esplenomegalia, adenomegalias, etc.) hace improbable el diagnóstico de anemia aplásica.

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 2 cm (1,5 cm para el paciente pediátrico) y evitar biopsias tangenciales, dado que la médula subcortical es siempre hipocelular.
5. Citometría de flujo de médula ósea/sangre periférica: para descartar la presencia de blastos y pequeños clones HPN positivos.
6. Estudio citogenético: 10% los pacientes con AAA pueden presentar clones con alteraciones citogenéticas, en ausencia de 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 otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (LES).
9. Estudio de fragilidad cromosómica por DEB para descartar anemia de Fanconi.
10. Estudio de HLA en búsqueda de potenciales donantes familiares menores de 50 años ante la indicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

5. Diagnósticos diferenciales de la anemia aplásica adquirida:

1. Síndrome mielodisplásico hipoplásico (SMDH): en la biopsia de MO puede observarse intensa displasia de la serie roja, tanto en SMD como en AAA. En esta, 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 AA presentan pequeños clones HPN en ausencia de anemia hemolítica. Estos pacientes tienen mayor tasa de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

6. Tratamiento

Es recomendable un enfoque multidisciplinario para la atención de estos pacientes. Las opciones terapéuticas disponibles son:

6.1. Trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (TCPH)

El trasplante de donante relacionado histoiéntico, constituye el tratamiento de primera línea en pacientes pediátricos o adultos hasta 50 años.

El trasplante de CPH de donante no relacionado, en adultos, se lo considera ante la falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor. En niños se recomienda iniciar búsqueda de donante no relacionado (10/10 o 9/10) en caso de no contar con hermano histoiéntico y no postergar el trasplante, dado que este procedimiento se asocia a una recuperación más rápida de la hematopoyesis.

El trasplante de donante relacionado haplooiéntico es indicado solamente ante falta de respuesta a tratamiento IS y de donante histocompatible, relacionado o no relacionado.

6.2. Tratamiento inmunosupresor (IS):

Se indica en pacientes mayores de 50 años o que no cuenten con donante histoiéntico relacionado.

El tratamiento estandarizado 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 re-

gistro, reportan resultados similares con ATG de conejo a los reportados con ATG equina. Una tercera globulina antilinfocitaria se obtiene de la línea celular de LLAT Jurkat, pero ésta tampoco se comercializa en Argentina.

Mecanismos de acción:

- Produce intensa depleción de las células T en sangre, bazo, ganglios, por lisis mediada por complemento.
- Modula los mecanismos de activación, homing y citotoxicidad de las células T.
- Induce apoptosis de células B, NK y monocitos, pero de mediana magnitud.

Dosis:

- ATG de conejo: 3,75 mg/kg/día x 5 días. Dosis menores se han asociado con menor tasa de respuesta. La infusión se realiza durante 8-12 horas, a través de un acceso venoso central, con intensa premedicación (difenhidramina, antitérmicos, hidrocortisona), para reducir las reacciones a la infusión, que suelen ser severas: fiebre, temblores, rash, 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 metilprednisolona.

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 péptido, oral. Reacciona con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina ubicado en la superficie progenitoras hematopoyéticas (c-MPL).

Activa vías de señalización y de transcripción – JAK/STAT y MAPK que inducen diferenciación de progenitores de MO.

Aprobado para su uso en primera línea de tratamiento en combinación con CSA y ATG. Dosis: 150 mg/día.

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 mejora la calidad de la respuesta a los 6 meses.

La mortalidad temprana reportada internacionalmente es de 0 a 6%. Se desconoce la tasa de mortalidad temprana en Argentina.

Tipos de respuesta al tratamiento inmunosupresor:

a- Respuesta completa (RC): independencia transfusional asociada a recuentos

- Hb > 11 g/dL
- plaquetas > 100 x 10⁹/L
- neutrófilos > 1,5 x 10⁹/L.

La RC se logra en menos del 50% de los pacientes respondedores.

b- Respuesta parcial (RP): independencia transfusional, pero sin lograr los valores de RC en el hemograma. Los valores del hemograma deben ser confirmados en 2 controles sucesivos, separados por un intervalo de 4 semanas.

c- No respondedores (NR): no obtienen la independencia transfusional. La no respuesta puede definirse recién a los 6 meses de recibido el tratamiento IS.

Se inicia el descenso de la ciclosporina después de 12 meses de obtenida la máxima respuesta (este lapso puede variar pero todos los protocolos recomiendan dejar pasar al menos 3 meses luego de obtenida la máxima respuesta).

Factores predictivos de no respuesta al tratamiento inmunosupresor:

- 1) Edad > 18 años.
- 2) Recuento absoluto de linfocitos < $1 \times 10^9/L$
- 3) Reticulocitos < $25 \times 10^9/L$.

7. Pacientes refractarios al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor

El TCPH, constituye la mejor opción terapéutica en estos casos.

Algunos pacientes pueden presentar respuesta a:

1. Segundo ciclo de GAT y CSA (30%).
2. Danazol: logra 20% de RC a 3 meses de iniciado el tratamiento. Es una opción terapéutica para los pacientes mayores de 70 años, con estricto monitoreo de efectos adversos.
3. Aumentar los niveles de CSA: puede mejorar la respuesta.
4. Eltrombopag: tanto el NIH como el EBMT han reportado, tasas de respuesta de hasta 40% en pacientes refractarios tratados con eltrombopag y ciclosporina o eltrombopag solo luego de 12 a 16 semanas de tratamiento. Dosis diaria 150 mg/día, lejos de las comidas.

Se observó progresión clonal en 20% de pacientes clasificados como “no respondedores”.

8. Recaída de la enfermedad

Es la reaparición de pancitopenia, luego de por lo menos 3 meses de independencia transfusional, tras excluir la progresión clonal a leucemia mieloide aguda (LMA) o síndrome mielodisplásico (SMD).

Las tasas de recaída publicadas varían entre el 13% en pacientes pediátricos al 20% en adultos, a 5 años de finalizado el tratamiento. Se han reducido significativamente con la administración prolongada de CSA.

Tratamientos posibles:

- Un nuevo ciclo de ATG y CSA, con o sin el agregado de eltrombopag.
- Eltrombopag, y ciclosporina.
- Danazol y ciclosporina.
- Ciclosporina sola.

Tasas reportadas de respuesta: 30 a 60%.

9. Suspensión de la ciclosporina (CSA)

Debe iniciarse luego de al menos 3 meses de haber logrado la mejor respuesta hematológica. El descenso debe ser muy lento, aproximadamente 10% de la dosis de CSA por mes.

Un 15% a 20% de los pacientes requieren CSA en forma crónica.

10. Rol del G-CSF en el tratamiento de la anemia aplásica 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 AA 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 > $20.000/\mu L$

- Iniciar tratamiento sólo si la paciente presenta requerimiento transfusional. Se desaconseja utilizar ATG, dado que es potencialmente riesgoso. El uso de CSA es seguro para la madre y para el feto.
- No hay experiencia con el uso de eltrombopag en embarazadas, por lo que no se aconseja su uso.

12. Medidas de soporte

- 1- Transfundir plaquetas si el nivel es $< 10.000/\text{mm}^3$ o < 20.000 plaquetas/ mm^3 en caso de fiebre.
- 2- Durante la administración de ATG mantener un nivel de plaquetas $> 30.000/\text{mm}^3$. No transfundir durante la infusión de ATG.
- 3- Mantener una Hb ≥ 7 g/dL, de acuerdo a las comorbilidades y estado hemodinámico del paciente.
- 4- Transfundir sólo productos leucodepletados de glóbulos rojos y plaquetas, para evitar desarrollo de Ac anti HLA.
- 5- Transfundir hemoderivados irradiados para evitar el injerto contra huésped (GVH) transfusional.
- 6- En el paciente neutropénico severo se recomienda: aislamiento, higiene bucal, antisepsia local, dieta baja en contenido bacteriano y habitación con filtros HEPA, de estar disponible esta opción.
- 7- Dada la falta de consensos sobre profilaxis antimicrobiana, cada institución define su política de profilaxis antibiótica y antifúngica en los pacientes con neutropenia severa.

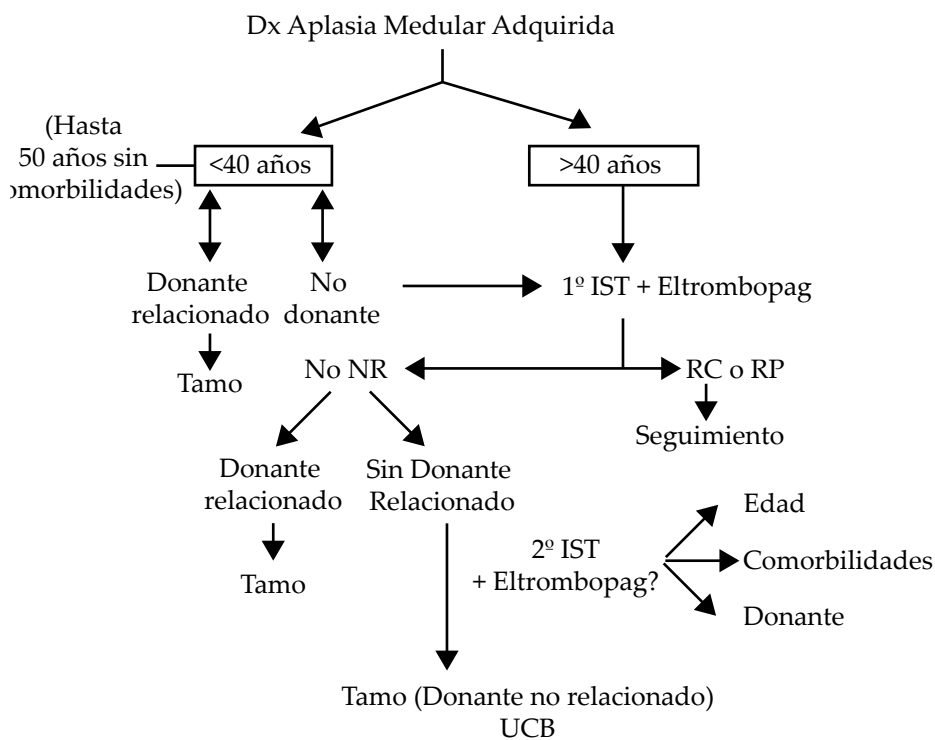
13. Evolución clonal

El 10% a 15% de los pacientes pueden presentar progresión clonal a LMA, MDS o expansión de un clon HPN con franca hemólisis a 5-10 años del diagnóstico.

El mecanismo etiológico no ha sido aún precisado.

Los pacientes que no logran la RC o que son refractarios al tratamiento IS, son los más expuestos a presentar progresión clonal.

14. Algoritmo de tratamiento de la AAS



Tamo: trasplante alogénico de médula ósea; **UCB:** sangre de cordón umbilical

Bibliografía

- Killick S et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016; 172:187- 207.
- Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012; 120 (6): 1185-1196.
- Scheinberg P et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011; 365(5): 430-438.
- Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. Hematology. 2011: 76- 81.
- Desmond R et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia. Blood. Dec 17, 2013.
- 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;129:1428.
- 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. marzo 2019.

Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN)

1. Introducción

La HPN es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoyesis que se origina a partir de una mutación del gen PIG-A, en una célula madre hemopoyética. Esta mutación, impide la síntesis del ancla glicosil-fosfatidil-inositol (GPI) que mantiene unidas a la membrana celular a múltiples proteínas. Entre dichas proteínas están el CD55 y el CD59 que constituyen defensas celulares contra componentes del complemento.

Cuatro son las manifestaciones clásicas de la HPN: la anemia por hemólisis intravascular, los episodios de hemoglobinuria, la leucopenia y/o plaquetopenia acompañantes de grado variable y las trombosis, con frecuencia en sitios inusuales. Una serie de síntomas y signos deteriora la calidad de vida de estos pacientes: la disnea, la fatiga, la disfagia, los episodios de dolor abdominal y la disfunción eréctil en varones. Por su valor pronóstico, los compromisos más importantes son las trombosis, el progreso del fallo medular, el daño renal, la hipertensión pulmonar y la evolución clonal.

2. Diagnóstico

La técnica de elección para el diagnóstico de la HPN es la citometría de flujo multiparamétrica.

Indicaciones de búsqueda de clon(es) HPN por citometría de flujo

1. Hemólisis intravascular evidenciada por:
 - o hemoglobinuria.
 - o hemosiderinuria.
2. Hemólisis no explicada + 1 de los siguientes:
 - o ferropenia.
 - o dolor abdominal o espasmos esofágicos.
 - o trombosis.
 - o neutropenia o trombocitopenia.
3. Anemia hemolítica adquirida Coombs negativa sin anomalías morfológicas celulares (ejemplo: esquistocitos) y no infecciosa.
4. Trombosis con ≥ 1 de los siguientes:
 - o localizaciones venosas atípicas: esplácnica, cerebral o dérmica.
 - o signos de hemólisis.
 - o citopenias no explicadas.
5. Anemia aplásica o mielodisplasia de bajo grado (ensayos de alta sensibilidad para clones muy pequeños).

La **muestra** de preferencia para el diagnóstico de HPN por citometría de flujo es la **sangre periférica**.

Es necesario demostrar el **déficit de expresión de 2 o más proteínas asociadas a GPI en 2 o más líneas celulares hematopoyéticas distintas** (pueden ser 2 proteínas asociadas a GPI o una proteína asociada a GPI + FLAER).

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 *Aeromonas hydrophila*, se une directamente a GPI.

El **tamaño del clon HPN** se debe evaluar **en granulocitos y monocitos**. En cambio el grado de deficiencia del ancla GPI (total = tipo III o parcial = tipo II) se evalúa en hematíes.

Seguimiento de los clones HPN

Se recomienda monitorear el tamaño del clon mediante citometría de flujo en:

- pacientes con HPN tratados con eculizumab: al inicio del tratamiento, a los 6 meses y posteriormente de forma anual.
- pacientes con HPN clásica sin tratamiento y HPN asociada a anemia aplásica, MDS 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, creatinemia, 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 4 categorías clínicas de pacientes con un clon HPN:

- Pacientes con hemólisis intravascular
 - HPN clásica: sin antecedentes ni evidencias actuales de otra mielopatía que causa fallo medular (aplasia, mielodisplasia o mielofibrosis).
 - HPN en el contexto de otra enfermedad medular: con antecedentes o evidencias actuales de un fallo medular.
- Pacientes sin hemólisis intravascular
 - HPN en el contexto de otra enfermedad medular: pacientes con fallo medular y un clon HPN >10%.
 - HPN subclínica: pacientes con aplasia, mielodisplasia o mielofibrosis, en los que se detecta una pequeña población de células hemopoyéticas GPI negativas por citometría de flujo.

Criterios de severidad

En pacientes con enfermedad hemolítica, los siguientes signos y síntomas son marcadores de enfermedad más activa (según la definición de la Agencia Europea de Medicamentos) y, por lo tanto, de peor pronóstico

1. Trombosis o embolia que requiera anticoagulación.
2. Transfusión de ≥ 4 unidades de glóbulos rojos en el último año. y/o anemia sintomática en paciente que rehúsa ser transfundido.
3. Requerimiento continuado o frecuente de corticoides en dosis >8 mg/d de meprednisona para mitigar la hemólisis intravascular.
4. Deterioro de la función renal (depuración de creatinina <60 mL/min) debido a la HPN.
5. Hipertensión pulmonar secundaria a la HPN.
6. Síntomas severos debidos a la hemólisis intravascular:
 - Fatiga severa que impide las actividades habituales.
 - Dolor gastrointestinal crónico o episódico (se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo).
 - Dolor torácico.
 - Disfagia severa.
 - Disfunción eréctil.
7. Hemoglobinuria.

Situaciones de riesgo

Diversas situaciones clínicas temporarias generan una intensa activación del complemento, agravan transitoriamente el curso de la HPN hemolítica y colocan a estos pacientes en un mayor riesgo de complicaciones:

- 1- embarazo y puerperio
- 2- infecciones
- 3- procesos inflamatorios
- 4- cirugías medianas o mayores
- 5- traumatismos
- 6- quemaduras
- 7- lesiones tisulares extensas (infartos)

5. Tratamiento

Modalidades terapéuticas

1. soporte
 2. esteroides
 3. eculizumab
 4. trasplante alogénico de células madre hemopoyéticas
- 1. Tratamiento de soporte.** Incluye las siguientes medidas terapéuticas:
- i. transfusiones: los glóbulos rojos deben ser **leucodepletados**, para evitar reacciones inmunes contra antígenos leucocitarios, que pueden activar la vía clásica del complemento y exacerbar la hemólisis intravascular.
 - ii. suplementos de ácido fólico y de hierro: para compensar las pérdidas urinarias de hierro (por hemoglobinuria y hemosiderinuria) y por mayor demanda por aumento de la eritropoyesis.
 - iii. eritropoyetina: **cuando el fallo medular contribuya a la anemia** -manifiesto por recuentos reticulocitarios $<100.000/\mu\text{L}$ - y la **eritropoyetina endógena sea $<200 \text{ mU}/\mu\text{L}$.**
 - iv. anticoagulación: profilaxis del tromboembolismo venoso.
- 2. Hormonas esteroideas.** Incluyen los corticoides y los anabólicos androgénicos como el danazol
- 3. Eculizumab:** anticuerpo monoclonal quimérico (murino humanizado) dirigido contra la fracción C5 del complemento. Se une a C5 y bloquea su clivaje, lo que impide la activación del complemento terminal. El bloqueo del complemento terminal origina una susceptibilidad aumentada a infecciones por Neisserias, por lo que **se requiere vacunar a los pacientes contra el meningococo** al menos 2 semanas previas al inicio del tratamiento con eculizumab. Empleado en Argentina en forma compasiva, está en proceso de aprobación por ANMAT.

Indicaciones

1. Tratamiento de soporte

En pacientes con enfermedad hemolítica sin criterios de severidad y en pacientes sin enfermedad hemolítica. El paciente manejado con tratamiento de soporte requiere una explicación de los riesgos y complicaciones de la enfermedad y un control médico periódico, para evaluar la continuidad del tratamiento de soporte o el cambio a otra modalidad terapéutica.

Profilaxis antitrombótica primaria mediante anticoagulación

Controvertida. En pacientes con tratamiento de soporte, la anticoagulación profiláctica debe evaluarse en forma individual, en base a la presencia de factores de riesgo de trombosis (clon HPN $> 50\%$, dímero D elevado) y de sangrado (plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$).

2. Esteroides

Corticoides. Su mecanismo preciso de acción se desconoce. Su objetivo es **reducir la severidad de la hemólisis intravascular y mitigar los síntomas asociados a la misma.** Inicialmente se requieren dosis elevadas de 0,5 a 1 mg/kg/d de meprednisona. Se recomienda administrar durante una 1 semana para frenar la crisis hemolítica severa y luego reducir rápidamente las dosis y pasar a un régimen de días alternos. En muchos casos la hemólisis recrudece con el descenso de dosis y obliga al empleo de dosis elevadas por tiempo prolongado.

Anabólicos (danazol): algunos pacientes responden al danazol con mejoría de la anemia. Se desconoce su mecanismo de acción. El danazol tiene efectos virilizantes, toxicidad hepática y riesgo de favorecer las trombosis, por lo que debe ser empleado a las menores dosis posibles y sólo en pacientes que muestren respuesta en las primeras 6 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda iniciar con una dosis de 400 mg /

día. Una vez lograda la respuesta reducir a 200 mg/día.

3. Eculizumab

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 supervivencia de los pacientes sin modificación de la evolución clonal a mielodisplasia o a leucemia mieloide aguda.

El eculizumab está indicado en **pacientes con**

1. **hemólisis intravascular clínicamente manifiesta** (LDH > 1,5 x límite superior normal), debida a la HPN, con la demostración de una población clonal significativa (> 10% medida en neutrófilos o monocitos)
2. + **uno o más de los criterios de severidad; ó**
3. + **una situación de riesgo –hasta la resolución de la misma–**

Monitoreo del tratamiento con eculizumab: medir los niveles de LDH en forma seriada, para detectar escapes hemolíticos por una menor vida media del anticuerpo o por una mayor activación del complemento.

Suspensión del tratamiento con eculizumab 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.

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) refractariedad al eculizumab.
- c) presencia de un donante singénico.

Tratamiento de situaciones especiales

- Paciente con HPN y trombosis

En el paciente con HPN y trombosis venosa profunda proximal o esplácnica, la contribución de cada modalidad terapéutica (anticoagulación y eculizumab) al tratamiento no está aún adecuadamente estudiada.

Por ello, salvo que exista contraindicación para la anticoagulación, **la recomendación es un tratamiento combinado con eculizumab y anticoagulación**. Se desconoce si la anticoagulación puede suspenderse tras un período sin nuevas trombosis (por ejemplo 6, 12 o 24 meses) por lo que, de no haber contraindicaciones, se continúan ambos tratamientos **en forma permanente**.

En cambio, el paciente con HPN que recibe anticoagulación como profilaxis primaria y que inicia tratamiento con eculizumab por una indicación diferente a una trombosis, puede suspender la anticoagulación, ya que su riesgo de trombosis disminuye con el bloqueo del complemento.

Fibrinolíticos

La fibrinólisis por vías sistémica o endovascular ha sido empleada exitosamente en casos de HPN con trombosis venosas severas. Su riesgo de sangrado mayor es importante (del orden del 20%), por lo que se reserva como salvataje tras el fracaso de la anticoagulación + eculizumab. Sus indicaciones son:

Pacientes con trombosis venosas que amenacen la vida (suprahepática, cerebral, renal, mesentérica, etc.).

Sin respuesta a anticoagulación (+ eculizumab si está disponible).

Menos de 6 semanas del comienzo del episodio trombótico.

Las condiciones necesarias para este tratamiento:

Ausencia de sangrado activo

Recuento plaquetario > 50.000/ μ L o cobertura de transfusión de plaquetas

Estudios por imágenes para evaluar la respuesta de la trombosis al tratamiento (y determinar su duración)

En terapia intensiva, con una vía central -evitar punciones venosas y arteriales-.

Dosar niveles de plasminógeno en casos de síndrome de Budd-Chiari severo. De ser bajos, aportar plasma fresco congelado (como fuente de plasminógeno).

Se suspende la anticoagulación y se administra tPA en infusión i.v. continua de 1 mg/kg/día, tras lo cual se reinicia la anticoagulación y se reevalúa la presencia de reperfusión. De no haber respuesta -ni sangrado mayor- se reinicia la infusión de tPA (otro ciclo de 24 hs), que puede repetirse las veces necesarias.

Eculizumab.

- Paciente con HPN y embarazo

El embarazo y el puerperio constituyen situaciones de alto riesgo para las pacientes con HPN. Una serie retrospectiva de pacientes con tratamiento de soporte muestran un 12% de muertes fetales espontáneas o abortos terapéuticos, 28% de prematuridad, 8% de mortalidad materna, 24% de trombosis o hemorragias y requerimientos transfusionales en más del 50% de las pacientes. El consejo clásico para toda mujer joven con HPN es evitar los embarazos.

Para la paciente con HPN embarazada, las recomendaciones clásicas son:

- aporte intensivo de hierro y folato (orales o con frecuencia parenterales)
- anticoagulación con heparina de bajo peso molecular durante todo el embarazo y el puerperio
- rotar a heparina no fraccionada peri parto inmediato

Aún no se conoce completamente la seguridad del eculizumab en la gesta y el puerperio. En la experiencia disponible, si bien se reporta una tasa de prematuridad de 29%, debido a preeclampsia, y retardo del crecimiento intrauterino o trombocitopenia progresiva, estos menores a lo observado en embarazadas sin tratamiento con eculizumab. Estas cifras son menores a las observadas en embarazadas sin tratamiento con eculizumab. El pasaje a leche materna fue nulo, lo que permite la lactancia bajo tratamiento con eculizumab. Las dosis de eculizumab debieron ser incrementadas en el 54% de las gestas, generalmente en el tercer trimestre, por escapes hemolíticos. En 75 gestas no hubo muertes maternas, pero sí 4 trombosis puerperales, 2 de ellas tras suspender el eculizumab.

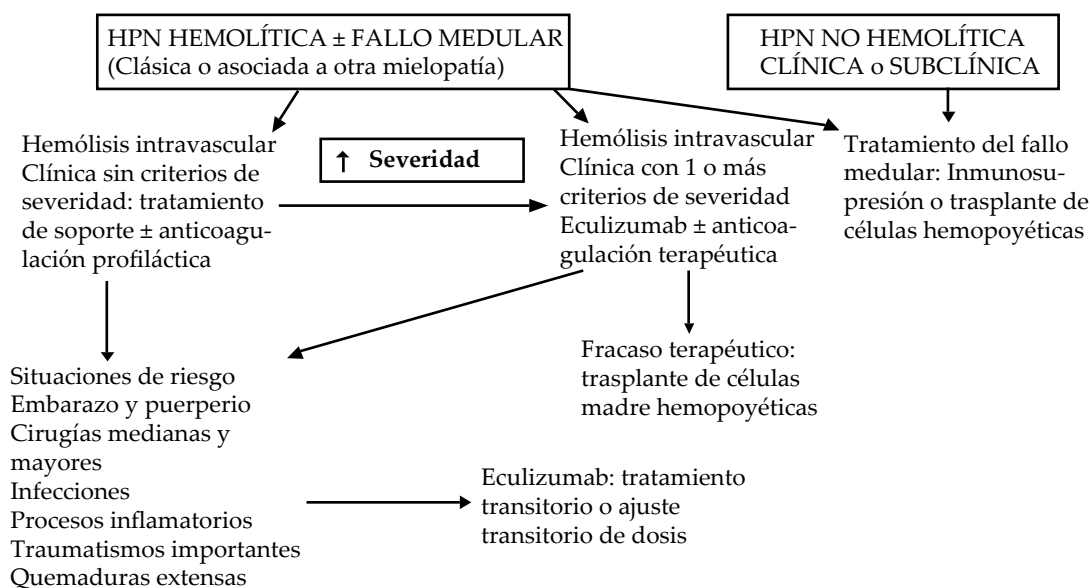
Dado el efecto beneficioso del eculizumab, se recomienda su indicación durante el embarazo y el puerperio (por al menos 3 meses post parto). Se requiere un cuidadoso monitoreo del bloqueo de la hemólisis para ajustar la dosis y prevenir escapes hemolíticos.

- Paciente con HPN y una situación de riesgo

Se requiere

1. Un monitoreo estrecho para detectar precozmente la aparición de crisis hemolíticas
2. **Iniciar y/o ajustar temporariamente el tratamiento con eculizumab a fin de prevenir dichas crisis y sus consecuencias** -trombosis, fallo renal agudo, citopenias severas y hemólisis sintomáticas- **y mantener bloqueado el complemento.**
3. **Ante infecciones intercurrentes en pacientes bajo tratamiento con eculizumab y pese al temor a un efecto inmunosupresor por bloqueo del complemento, además del tratamiento antiinfeccioso, no debe suspenderse, sino ajustarse la terapéutica con eculizumab 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 de eculizumab, según corresponda).



Bibliografía

- Hill A, De Zern A, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: article 17028.
- Borowitz MJ, Craig FE, DiGiuseppe JA, Illingworth AJ, Rosse W, Sutherland DR et al. Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria and Related Disorders by Flow Cytometry. *Cytometry Part B. Clinical Cytometry*. 2010; 78B:211-230.
- Peffault de Latour R, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood*. 2008;112:3099-3106.
- Hillmen P, Muus P, Duhren U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007; 110: 4123-8.
- Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *NEJM*. 2006; 355: 1233-43.
- Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2008; 111:1840-7.
- Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M et al. Eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): a report of all 153 patients treated in the United Kingdom 10-year experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. Nov 2012; 120: 3472.
- Peffault de Latour R, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, Blaise D, de Souza CA, Vigouroux S et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica*. 2012. 97 (11): 1666-73. 97 (11): 1666-73.
- Araten DJ, Notaro R, Thaler HT, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literature. *Haematologica*. 2012; 97 (3): 344-52.
- De Guibert S, Peffault de Latour R, Varoqueaux N, Labussière H, Rio B, Jaulmes D et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and pregnancy before the eculizumab era: the French experience. *Haematologica*. 2011; 96 (9): 1276-83.
- Kelly R, Höchsmann B, Szer J, Kulasekararaj A, de Guibert S, Röth A, Weitz I, Armstrong E, Risitano A, Patriquin C, Terriou L, Muus P, Hill A, Turner M, Schrezenmeier H and Peffault de Latour R. Eculizumab in pregnant patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New Engl J Med*. 2015; 373: 1032-9.

- Ehrnthaller C, Ignatius A, Gebhard F, Huber-Lang M. New insights of an old defense system: structure, function, and clinical relevance of the complement system. *Mol Med*. 2011; 17 (3-4): 317-329.
- Kurita N, Obara N, Fukuda K, Nishikii H, Sato S, Inagawa S, Kurokawa T, Owada Y, Ninomiya H, Chiba 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.
- Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, Larratt L, Marceau D, Nevill T, Sutherland DR, Wells RA, Leber B. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. *Eur J Haematol*. 2019; 102(1):36-52.
- Devos T, Meers S, Boeckx N, Gothot A, Deeren D, Chatelain B, Chatelain C, Devalet B. Diagnosis and Management of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: review and recommendations from a Belgian expert panel. *Eur J Haematol*. 2018; 101(6):737-749.

Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG)

Introducción

La leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG) es una expansión clonal de linfocitos T (CD3+) o NK (CD3-). Las manifestaciones clínicas incluyen neutropenia, anemia, linfocitosis, esplenomegalia y trastornos autoinmunes (especialmente artritis reumatoidea).

Patogénesis de la expansión leucémica

Se asocia a la expansión de un clon de células citotóxicas activadas (T o NK) que escapa a la apoptosis mediada por FAS y FAS-ligando a través de la activación de múltiples vías de supervivencia. Se ha comprobado la activación constitutiva de las vías de señalización: JAK2-STAT3-STAT5b-Mcl-1, RAS-MAPK, SFK-PI3K-AKT y esfingolípidos en los LGG leucémicos.

El fenotipo de las células leucémicas LGG -de linfocito efector terminal de memoria- sugiere que su génesis se vincula a una respuesta a la exposición crónica a antígenos.

El o los péptidos involucrados en la expansión inicial sugieren que la activación crónica por un virus de estructura similar a los de la familia retroviral de la leucemia T humana puede contribuir a este proceso.

Clasificación

Se han descrito 3 entidades en base al linaje celular, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento:

- 1- Leucemia T de linfocitos grandes granulares
- 2- Linfocitosis de linfocitos grandes granulares NK
- 3- Leucemia de linfocitos grandes granulares NK

Diagnóstico

Requiere constatar

1. Un número aumentado de LGG en sangre periférica (>400/ μ L)
2. La 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 200 a 400/ μ L.

2. *Inmunofenotipo de los LGG-T leucémicos*: CD3(+), receptor de células T (RCT) $\alpha\beta$ (+), CD4(-), CD5(+), CD8(+), CD27(-), CD28(-), CD45RO(-), CD57(+). Algunos casos pueden ser CD4 (+) con CD8 (+) o (-) y algunos otros (<10%) son RCT $\gamma\delta$ (+) con CD4 (-) y CD8 (-).

3. *Clonalidad de la leucemia LGG-T*: la clonalidad se confirma por demostración por PCR de la presencia de un rearrreglo clonal de la cadena γ del RCT.

4. *Inmunofenotipo de los LGG-NK*: CD2 (+), CD3s(-), RCT- $\alpha\beta$ (-), CD4(-), CD8(+), CD16(+), CD56(+), CD57 variable.

5. *Clonalidad de los LGG-NK*: es difícil de demostrar. Expresión fuerte de CD94/KIR monotípico (CD158 a, b ó e).

6. *Contexto clínico*: los siguientes hallazgos clínicos son compatibles con una proliferación clonal de LGG y justifican su estudio en sangre periférica y médula ósea:

- Esplenomegalia
- Citopenias:
 - a. Recuento de neutrófilos <500/ μ L en SP.
 - b. Anemia.
- Linfocitosis.
- Enfermedades autoinmunes (la más frecuente: artritis reumatoidea).

Estudios

1- *Biopsia*: no es mandatorio el aspirado medular o biopsia de médula ósea para el diagnóstico si la población de LGG en sangre periférica es mayor a 400/ul. Está indicada en el caso de presentación clínica sugestiva, con población de células LGG en sangre periférica menor a 200/ul. Existen técnicas de inmunohistoquímica que marcan:

- TIA 1 (Ag 1 Intracelular T);

- Granzime B;
- Perforina.

2- *Cariotipo*: La mayoría de los pacientes presentan cariotipo normal.

10% de los pacientes LGG T presentan: inversión de 12p y 14q; deleción 5q; trisomía del Cr 3, 8 o 14.

Diagnósticos diferenciales:

- **Linfocitosis de células T o NK policlonales:** en individuos normales, con infecciones virales o con enfermedades autoinmunes.
- **LGG oligoclonales:** población de LGG en pacientes sanos
- **LGG clonales CD3+:** presentes post trasplante de CPH.

Presentación clínica

Leucemia de LGG T: es una enfermedad indolente considerada crónica. Se presenta en hombres y mujeres por igual, con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años (rango: 12-87). La mayoría presenta síntomas secundarios a:

- neutropenia,
- anemia,
- síntomas B,
- enfermedades autoinmunes asociada (artritis reumatoidea en hasta el 36%),
- infecciones recurrentes (15-56%),
- esplenomegalia (25-50%),
- hipertensión arterial pulmonar (muy raro, por daño del endotelio vascular por actividad citotóxica),
- adenopatías (muy raro),
- El 35% de los pacientes son dependientes de transfusiones. Existen raros casos de remisión espontánea.

Leucemia LGG NK: de presentación muy agresiva, con sobrevida global no mayor a 6 meses y generalmente refractaria a los tratamientos. No presenta diferencias respecto al sexo y edad con las otras presentaciones.

Los síntomas clínicos son:

- dolor agudo,
- síntomas B,
- linfocitosis,
- hepatoesplenomegalia, adenopatías,
- anemia severa, trombocitopenia,
- síndrome hemofagocítico.

Cuándo tratar

La mayoría de los pacientes requiere tratamiento en algún momento de la evolución de su enfermedad.

Indicaciones:

- Neutropenia severa <500 neutrófilos/ μ L.
- Neutropenia moderada con infecciones recurrentes (<1.000 neutrófilos/ μ L).
- Anemia con dependencia transfusional.
- Enfermedad autoinmune que requiere terapia: AR, anemia hemolítica autoinmune (AHAI), lupus eritematoso sistémico (LES), etc.

Evaluación del tratamiento

Se debe evaluar según: **1- Respuesta clínica, 2-Recuento sanguíneo**

- **Remisión completa:** valores normales del hemograma en sangre periférica: Hb >12 g/dL, plaquetas >150.000/ μ L, neutrófilos >1.500/ μ L, LGG circulantes <400/ μ L.
- **Remisión completa molecular:** desaparición del clon T por PCR.
- **Remisión parcial:** >500 neutrófilos/ μ L. Disminución de los requerimientos transfusionales.
- **Falla al tratamiento:** ninguna mejoría al 4º mes de tratamiento.

- Progresión de enfermedad: progresión de los síntomas y/o de la organomegalia.

Tratamiento

No existe un tratamiento estándar y los datos son retrospectivos, pero sí es concluyente que la inmunosupresión es la terapéutica fundamental en esta enfermedad.

1) Esteroides: no son recomendables como monoterapia, puede mitigar síntomas y mejorar temporariamente la neutropenia y/o plaquetopenia, pero las remisiones no son durables. Si se recomienda usarlos junto con otro inmunosupresor los primeros 2 meses para acelerar la mejoría clínica, y suspenderlos después de este tiempo.

2) G-CSF: se recomienda su uso sólo en caso de neutropenia febril severa.

3) Eritropoyetina: se asocia a inmunosupresores en caso de anemia con dependencia transfusional.

4) Metotrexato: es uno de los inmunosupresores de elección para el tratamiento, sobre todo en pacientes con neutropenia severa y artritis reumatoidea, tanto en primera como en segunda línea. La respuesta se observa en un lapso de 2 a 12 semanas, considerándose falta de respuesta si no hay mejoría después de este tiempo (12 semanas), situación en la que se recomienda suspenderlo. En caso de respuesta se recomienda continuar con el tratamiento en forma indefinida. Se ha informado en distintos estudios hasta un 55% de respuesta hematológica completa. La dosis recomendada es **10 mg/m² una vez por semana**. Puede producir insuficiencia pulmonar por neumonitis, por lo que se recomienda evaluación pulmonar semestral y cuando haya síntomas.

5) Ciclofosfamida (en LLGGT o NK): indicada tanto en 1^a o 2^a línea. Preferentemente utilizada en pacientes con anemia y en LLGGT con aplasia pura de serie roja. En algunas series se ha reportado 66% de respuesta global en pacientes con neutropenia, refractarios a metotrexato. La respuesta se observa en 4 a 16 semanas. La dosis indicada es de **50 -100 mg/día por vía oral**.

Se recomienda no continuar tratamiento más allá de 4 meses en pacientes no respondedores, y en pacientes respondedores, no más de 12 meses, debido a los efectos secundarios de la droga.

6) Ciclosporina: puede ser usada en 1^a o 2^a línea alternativamente, particularmente en pacientes con anemia. En aplasia pura eritroide se observa mejor respuesta que con metotrexato. La respuesta ocurre sin erradicación del clon leucémico. El tratamiento debe ser continuo, ya que la suspensión conduce a una recaída inmediata. En caso de efectos secundarios como insuficiencia renal, hipertensión arterial o diabetes (se recomienda monitoreo continuo), se aconseja suspender el tratamiento hasta la resolución de dichos efectos. Dosis de inicio: **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. **VENTAJAS**: corto periodo de tratamiento (4 a 6 meses), baja toxicidad, alta respuesta y remisión durable. Se recomienda como tratamiento de 2^a línea en pacientes mayores de 70 años con LLGGT. En casos de enfermedad agresiva (según la condición clínica del paciente) y en pacientes jóvenes, se puede usar como 1^a línea (considerar siempre que hay pocos estudios referentes).

8) Trasplante autólogo de CPH: sin evidencia.

9) Esplenectomía: ha sido recomendada para anemia hemolítica o síntomas por esplenomegalia.

Recomendaciones. Algoritmo

1^a línea de tratamiento:

Paciente con neutropenia >500 neutrófilos/μl:

- MTX 10 mg/m² una vez por semana, mientras haya respuesta.

Paciente con neutropenia severa:

- MTX 10 mg/m², un día a la semana dividido en dos tomas.
- Prednisona 1mg/kg/día vo, el 1^{er} mes y disminuir hasta retirar cumplido el 2^o mes.

Paciente con anemia:

- Ciclofosfamida 100 mg /día/VO durante no más de 12 meses de tratamiento, o
- MTX 10 mg/m²/semana, en forma continua (asociado a prednisona por 2 meses en caso de AHAI, o aplasia pura de serie roja).
- Ciclosporina: 5-10 mg/kg/día en forma continua y ajustando dosis según ciclosporinemia.

2ª línea de tratamiento

Falla a MTX: en neutropenia, evaluar ciclofosfamida + prednisona.

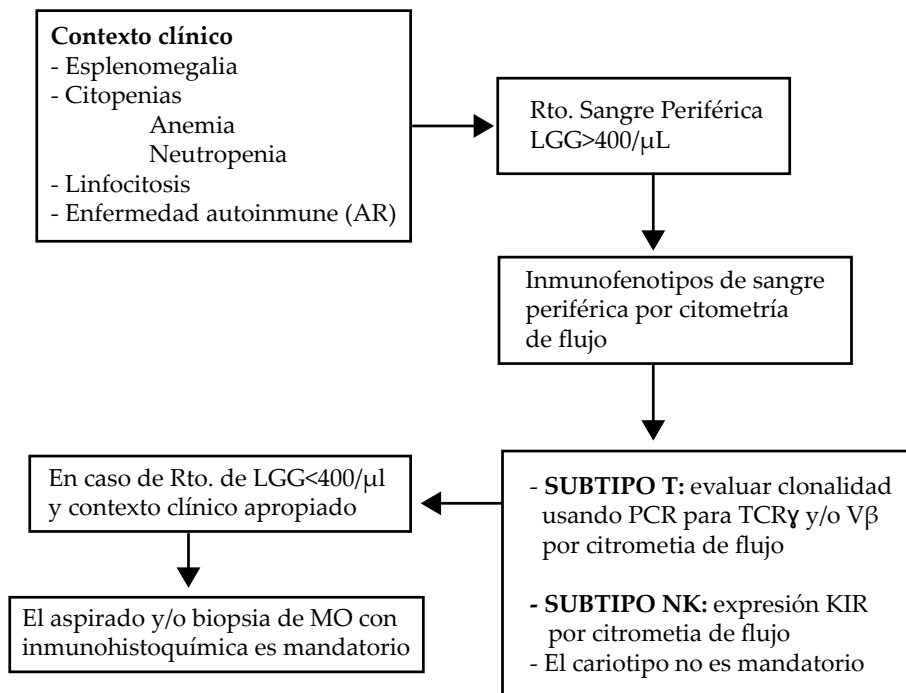
Falla a ciclofosfamida: MTX 10 mg/m² semanal o
Ciclosporina 5-10- mg/kg/día

3ª línea de tratamiento

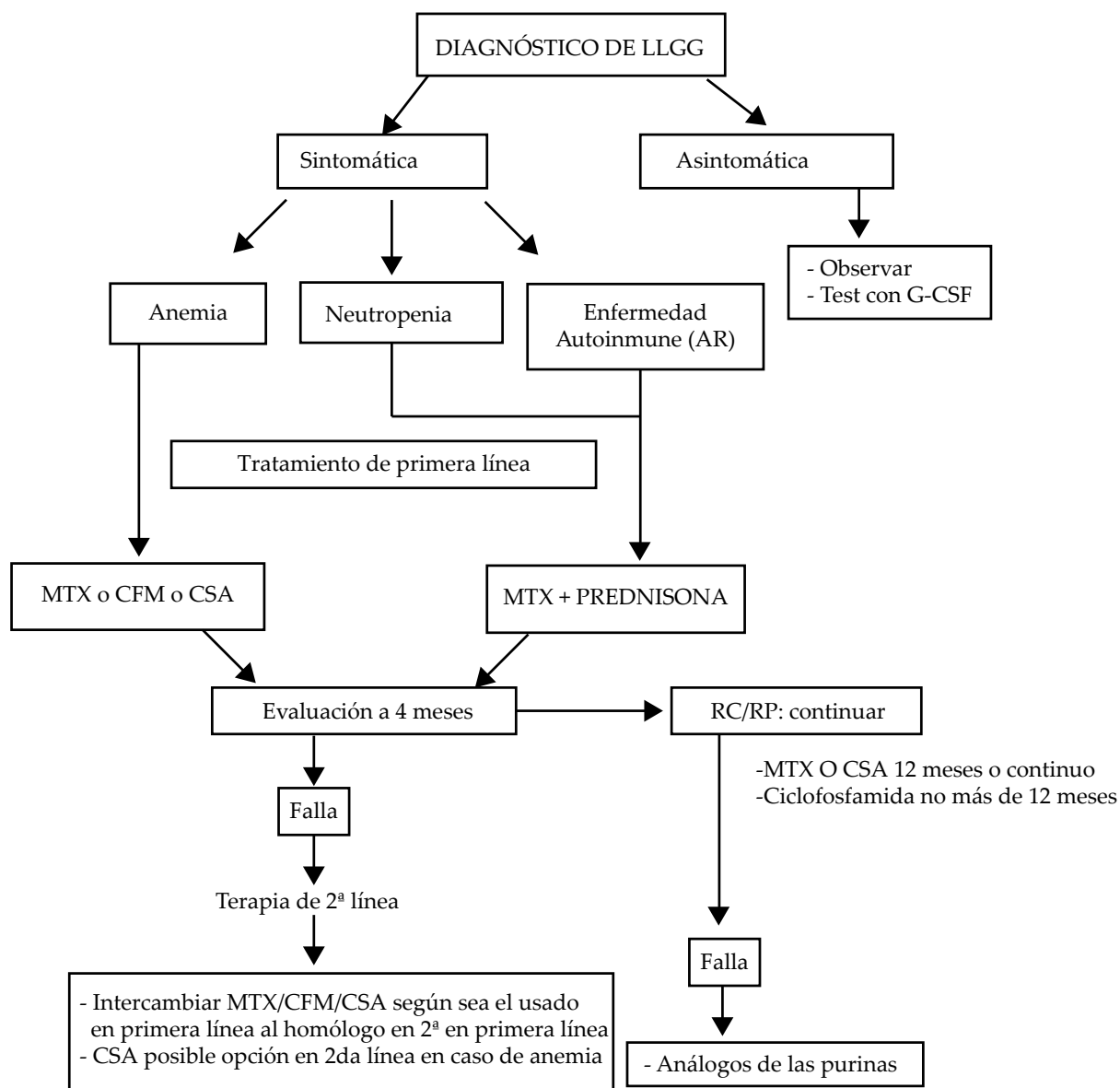
Análogos de purinas

Esplenectomía.

Algoritmo de leucemia LGG



ALGORRITMO DE TRATAMIENTO DE LLGG



Bibliografía

- Bateau B, Rey J, Hamidou M et al. Analysis of a French cohort of patients with large granular lymphocyte leukemia: a report on 229 cases. *Haematologica*. 2010;95(9):1534-1541.
- Mohan SR, Maciejewski JP. Diagnosis and therapy of neutropenia in large granular lymphocyte leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2009;16(1):27-34.
- Yang J, Epling-Burnette PK, Painter JS et al. Antigen activation and impaired Fas-induced death-inducing signaling complex formation in T-large-granular lymphocyte leukemia. *Blood*. 2008;111(3):1610-1616.
- Garrido P, Ruiz-Cabello F, Barcena P et al. Monoclonal TCR-Vbeta13.1+/CD4+/NKa+/CD8-/+dim T-LGL lymphocytosis: evidence for an antigen-driven chronic T-cell stimulation origin. *Blood*. 2007;109(11):4890-4898.
- Bourgault-Rouxel AS, Loughran TP Jr, Zambello R et al. Clinical spectrum of gamma delta+ T cell LGL leukemia: analysis of 20 cases. *Leuk Res*. 2008;32(1):45-48.
- Yang J, Liu X, Nyland SB et al. Platelet-derived growth factor mediates survival of leukemic large granular lymphocytes via an autocrine regulatory pathway. *Blood*. 2010;115(1):51-60.
- Hodge DL, Yang J, Buschman MD et al. Interleukin-15 enhances proteasomal degradation of bid in normal lymphocytes: implications for large granular lymphocyte leukemias. *Cancer Res*. 2009;69(9):3986-3994.
- Sokol L, Agrawal D, Loughran TP Jr. Characterization of HTLV envelope seroreactivity in large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Res*. 2005;29(4):381-387.
- Pawarode A, Wallace PK, Ford LA, Barcos M, Baer MR. Long-term safety and efficacy of cyclosporin A therapy for T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(2):338-341.
- Zhi-Yuan Qiu, Lei Fan. The clinical significance of STAT3 mutation, LDH and β 2-MG in T-cell large granular lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013 122:3483.
- Monjanel H, Hourieux C, Arbion F et al. Rapid and durable molecular response of refractory T-cell large granular lymphocyte leukemia after alemtuzumab treatment. *Leuk Res*. 2010;34(8):e197-e199.
- Subbiah V, Viny AD, Rosenblatt S, Pohlman B, Lichtin A, Maciejewski JP. Outcomes of splenectomy in T-cell large granular lymphocyte leukemia with splenomegaly and cytopenia. *Exp Hematol*. 2008;36(9):1078-1083.
- Thierry Lamy1 and Thomas P. Loughran. How I treat LGL leukemia. *Blood*. 2011;117:2764-2774.

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 SFMH 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
Leucemia o mielodisplasia	Sí	Sí	Sí
Tumores sólidos	Células escamosas en cabeza y cuello, ginecológico, cerebro	Osteosarcoma	Células escamosas en cabeza y cuello
Media de edad para cáncer	15 (0,1-48)	23 (1,2-44)	28 (1,5-68)
Probabilidad acumulativa de cáncer a la edad de 40-50 años	85%	52%	35%
Edad de supervivencia proyectada	23 años	39 años	45 años
Herencia	AR, Lig X	AD	Lig X, AD, AR
Genes detectados	16	> 2	> 3

AR: herencia autosómica recesiva. AD: herencia autosómica dominante.

Lig X: herencia recesiva ligada al cromosoma X

Tabla2. Alteraciones somáticas en fallos medulares congénitos

Sistema	Anemia de Fanconi (FA)	Anemia Blackfan Diamond (ABD)	Disqueratosis congénita
Piel	Manchas café con leche Hiperpigmentación	-	Pigmentación reticulada Uñas displásicas
Talla baja	Sí	Sí	Sí. Retardo del crecimiento intrauterino
Miembros superiores	Pulgar, radio, cúbito y manos anormales	Pulgares anormales o trifalángicos. Hipoplasia tenar	Uñas displásicas
Gónada masculina	Hipogonadismo. Criptorquidia. Anomalías genitales internas y externas	-	Hipogonadismo Estenosis uretral
Cabeza y cara	Microcefalia. Cara triangular. Dismorfias	-	Microcefalia
Ojos	Microftalmia	Hipertelorismo. Epicantus	Estenosis del conducto lagrimal Retinopatía exudativa
Renal	Riñón ectópico. En herradura. Hipoplásico	Raro	-
Orejas y audición	Canales pequeños Sordera	Microtia	Sordera rara vez
Miembros inferiores	Luxación congénita de cadera Anomalías de pies y piernas	-	Uñas displásicas en pies
Cardiopulmonar	Ductus persistente Otras malformaciones	Defectos del septum auricular y ventricular	Fibrosis pulmonar
Gastrointestinal	Atresia. Meckel. Ano imperforado	-	Fibrosis esofágica Fibrosis hepática
Oral	Paladar ojival	Fisura labiopalatina	Leucoplasia
Pelo	-	-	Escaso, color claro y grisáceo
Esqueleto	Deformidades óseas Espina bífida. Malformaciones vertebrales	Cuello corto Sprengel Klippel Feil	Osteoporosis Necrosis aséptica
Retraso en el desarrollo	Alguno	Raro	Alguno
Sistema nervioso central	Pituitaria pequeña Ausencia de cuerpo calloso	-	Hipoplasia cerebelar
Fenotipo normal	25%	70%	10%

Anemia de Blackfan Diamond- DBA

Otras denominaciones: anemia hipoplásica eritroide congénita - aplasia pura de serie eritroide.

1. Introducción

Se trata de un desorden congénito genética y fenotípicamente heterogéneo.

Usualmente diagnosticada en la infancia temprana, presenta disminución o ausencia de precursores eritroides, anormalidades físicas congénitas variables y predisposición a enfermedades malignas.

2. Genética

Se describen formas familiares en 40% y esporádicas o *de novo* en el 50%, la más frecuente es la forma autosómica dominante, que se presenta en varones y mujeres. La mutación de TSR 2 y GATA1 se asocian a herencia ligada al X. Se ha constatado en múltiples casos familiares y esporádicos la afectación del gen que codifica la proteína ribosomal RPS19 (en el 25% de los casos) localizado en el cromosoma 19. Actualmente se describen otras 19 mutaciones, las más estudiadas: RPS24 -localizado en el cromosoma 10q22-q23- (en el 2% de los casos), RPS17 -localizado en el cromosoma 15q25- (en 1% de los casos), RPL5 y RPL11 -en el cromosoma 1- (en 6,6% y 4,8%), otras RPS24,RPS26,RPS10.

3. Fisiopatogenia

Actualmente se interpreta a DBA como defecto en el funcionamiento ribosomal (ribosomopatía). El RPS 19 está involucrado en la síntesis de proteínas y su afectación muestra "*in vitro*" alteración de la diferenciación y proliferación eritroide dado que la mutación es responsable del defecto de la maduración del ARNr.

Recientemente se ha descrito que la activación de p53 y el aumento de la expresión de genes regulados por p53, genera una disminución de la proliferación eritroide y apoptosis. No está claro aún como el déficit de la función ribosomal aumenta la actividad de p53. Se describe en algunos casos, alteración de GATA1, relacionado estrechamente con la actividad de p53.

3. Epidemiología

DBA tiene una frecuencia de 2 a 7 casos por millón de nacidos vivos, sin predilección étnica ni de género. El 90% de los pacientes se diagnostican dentro del primer año de vida. La edad mediana al diagnóstico es de 12 semanas.

4. 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, hipertelorismo, malformaciones renales, cardíacas de diversa gravedad, alteraciones en falanges y talla corta. Se describen algunos casos de deficiencia mental. La mutación RPL5 sería la más frecuentemente asociada a malformaciones. En el futuro la determinación de las mutaciones orientará a un mejor consejo genético y planificación familiar.

Hematológicas. Anemia macrocítica, reticulocitopenia, disminución o ausencia de precursores eritroides son los criterios mayores de diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tienen persistencia de Hb fetal aumentada, presencia de antígeno "i" y niveles elevados de adenosina deaminasa (ADA) en los hematíes. Hemoglobina fetal y eritropoyetina elevadas es lo habitual en estos pacientes.

Las plaquetas usualmente son normales en número y función, raramente se encuentran aumentadas y los leucocitos suelen descender con la edad de los pacientes.

El examen de médula ósea presenta alteración o falta de precursores eritroides con el resto de las series hematopoyéticas conservadas.

Criterios diagnósticos, ver cuadro.

Predisposición a malignidades: las más frecuentes son leucemia mieloide aguda (LMA) y síndromes mielodisplásicos (SMD), con una frecuencia de 1,9 a 6,6%, seguidas de osteosarcoma. También se ha comunicado la aparición de carcinoma hepatocelular, carcinoma gástrico, linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

5. 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

6. Tratamiento

a- Corticoides:

El 80% de los pacientes responde a los corticoides. La dosis convencional son 2 mg/kg/día (hasta 4 mg/kg/día), y la respuesta se monitorea mediante el ascenso de reticulocitos, que suele ocurrir a los 10-15 días, tras lo que se desciende la dosis lentamente, hasta donde permita la independencia transfusional.

La dosis de mantenimiento es muy variable de paciente a paciente.

No se deben administrar corticoides en etapas de la vida críticas en el crecimiento: el primer año de vida y la etapa prepuberal. En estos períodos se recomienda realizar transfusiones periódicas con el objeto de lograr la mejor talla posible.

La resistencia a corticoides puede aparecer en forma imprevista en cualquier momento de la evolución.

A largo plazo, solo el 40 % mantiene respuesta a corticoides.

Algunos pacientes (alrededor del 20%) se tornan independientes de todo tratamiento en la adolescencia, lo cual no puede considerarse cura, ya que la eritropoyesis continúa mostrando alteraciones, como macrocitosis y aumento de ADA.

b- Transfusión de glóbulos rojos:

Los pacientes primaria o secundariamente refractarios a corticoides se manejan con un régimen transfusional que permita un correcto crecimiento y desarrollo, para lo cual se busca mantener la concentración de hemoglobina entre 8 y 10 g/dL. Esto lleva aparejado una sobrecarga progresiva de hierro. Dado que no existe eritropoyesis inefectiva en DBA, la indicación de transfusión depende del ritmo de crecimiento y de la capacidad de desempeño del paciente y no de lograr un determinado valor umbral de hemoglobina para suprimir la eritropoyesis -a diferencia de las hemoglobinopatías-.

c. Quelación de hierro

La hemocromatosis secundaria a transfusiones, constituye la 2ª causa de fallecimiento de los pacientes con DBA. Indicaciones:

- >10 transfusiones de hematíes
- ferritina >1.000 ng/mL.

Se monitorea con niveles de ferritina sérica, contenido de hierro hepático y medición de la carga férrica a través de estudios de resonancia magnética hepática y cardíaca mediante T2*.

Drogas:

- deferasirox vo. en dosis de 20 a 40 mg/kg/d,
- deferoxamina: se administra por vía subcutánea o endovenosa en dosis de 50 a 60 mg/kg/d si la respuesta al deferasirox es inadecuada,
- combinación de deferoxamina y deferiprona en caso de hemosiderosis cardíaca severa sintomática.

d. Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Puede restaurar la hematopoyesis normal.

Se indica en aquellos pacientes dependientes de transfusiones con hermano histoiéntico.

Resulta exitoso en el 90% de los pacientes de entre 3 y 9 años de edad, y en 70% de los mayores de 9 años. Los donantes deben ser estudiados para descartar formas leves y fenotipos silentes de DBA: macrocitosis, ADA elevado, mutación del gen RPS19 sin anemia.

El trasplante con dador no relacionado tiene indicación solamente en complicaciones hematológicas severas como aplasia medular, mielodisplasia o leucemia.

7. 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 hematies y los efectos del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas.

La sobrevida se ha prolongado, por lo que se observan en la adultez complicaciones como aplasia medular, mielodisplasias, leucemias y linfomas, y tumores sólidos, especialmente osteosarcomas.

Otros cánceres, como el carcinoma gástrico, de colon, hepatocelular y de mama, se presentan a edades más tempranas que en la población general y su pronóstico es peor. Además, la quimioterapia antineoplásica produce, en estos enfermos, una toxicidad hematológica y sistémica superior a la habitual.

Importante: se ha reducido la infertilidad en las mujeres con DBA, pero presentan frecuencia aumentada de preeclampsia, muerte fetal, partos prematuros y malformaciones en el 66% de los casos.

8. 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

9. Recomendaciones terapéuticas

Transfusiones de glóbulos rojos ± quelación de hierro (Categoría 2a)

Indicaciones

- a. Periodos de rápido crecimiento (menores de un año o en pubertad)
- b. Resistencia a corticoides
- c. Toxicidad por corticoides
- d. Embarazo
- e. Perioperatorio de cirugías programadas

Recomendaciones

- a. Transfundir glóbulos rojos leucodeplecionados 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 > 1.000 ng/mL (excepto en embarazo)

Corticoterapia (Categoría 2a)

Indicación

- a. Pacientes con sensibilidad a corticoides.

Recomendaciones

- b. Reducir a la menor dosis posible en días alternos tras obtener respuesta a dosis estándar de 2 mg/kg/d de meprednisona x 2 semanas.
- c. Administrar dosis más elevadas en situaciones de estrés (por ejemplo: pericirugía de emergencia o infecciones severas).
- d. Monitorear en forma regular aumento de talla y efectos adversos severos: osteoporosis -con estudios de densidad mineral ósea-, cataratas, glaucoma, diabetes e hipertensión arterial.

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Categoría 2a)

Indicación

- a. Resistencia a corticoides (con donante histoiéntico relacionado). Descartar compromiso genético del donante (macrocitosis, ADA elevada, test del defecto genético del paciente).
- b. Evolución a aplasia medular o a mielopatía clonal (con donante histoiéntico, emparentado o no).

Bibliografía

- Bessler M, Mason P. Hematology of infancy and childhood. Nathan and Oski's-7th Edition-. 2009: 351-60.
- Da Costa I, Tchernia G, Leblanc T. Diamond-Blackfan anaemia, a constitutional erythroblastopenia. ESH Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. 2009:142-62.
- Sjogren S, Flygare J. Progress towards mechanism-based treatment for Diamond-Blackfan anemia. The Scientific World Journal. 2012 Article ID 184362, pag1-8.
- Dhoerty L, Sheen M R, Vlachos A et al. Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. American Journal of Human Genetics. 2010;86(2):222-8.
- 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.
- Boria I, Garelli E, Gazda H T et al. The ribosomal basis of Diamond-Blackfan anemia: mutation and database update. Human Mutation. 2010; 31 (12):1269-79.
- Vlachos A and Muir E. How I treat Diamond-Blackfan Anemia. Blood. 2010; 116(19): 3715-23.
- Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, Vlachos A. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. Pediatric Blood Cancer. 2006; 48 (5): 558-64.
- Ball S, Orfali K. Molecular diagnosis of Diamond-Blackfan anemia. Meth Mol Med. 2004; 91:19-30.
- Gazda H T, Sheen M R, Vlachos A et al. Ribosomal protein L5 and L11 mutations are associated with cleft palate and abnormal thumbs in Diamond-Blackfan anemia patients. Am J Hum Genet. 2008; 83 (6): 769-80.
- Ulirsh et al. The genetic landscape of Diamond Blackfan Anemia. The American Journal of Human Genetics. Dec. 2018; 103:1-18.
- Da Costa I et al. Molecular approaches to diagnose DBA: the EuroDBA experience. Eur J Hum Genet. Dec. 2018; 103 (6), 913-947.
- West AH, Churpek JE. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes. Hematology ASH Education Program. 2017:79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant. Hematology ASH Education Program. 2017:88-95.
- Calado R, Clé DV. Treatment of inherited bone marrow failure syndromes beyond transplantation. Hematology, ASH Education Program. 2017: 96-101.
- Clinton C, Gazda H T. Diamond Blackfan Anemia. Gene Reviews (Internet), Last revision: march 7, 2019.

Anemia de Fanconi

La anemia de Fanconi (AF) es un desorden genético y fenotípicamente heterogéneo. Se caracteriza por una variedad de anomalías congénitas (ver tabla 2), fallo medular progresivo y una propensión al desarrollo de leucemia y otras formas de cáncer. Las células de los pacientes con AF tienen una gran susceptibilidad a los agentes clastogénicos, lo que constituye la base clínica de las pruebas diagnósticas de la enfermedad.

1. Epidemiología

La prevalencia de AF se estima en 10 casos por millón de individuos. La mediana de edad al diagnóstico es de 7 años, aunque la AF puede no ser reconocida hasta la adultez debido a la alta heterogeneidad de la enfermedad. Un tercio de los pacientes no tendrán clínicamente ninguna anomalía física.

Los varones están ligeramente más afectados que las mujeres, con una relación varón/mujer de 1,2:1. La AF ha sido detectada en todas las razas y grupos étnicos.

2. Aspectos genéticos. Herencia

La AF puede heredarse en forma autosómica recesiva, autosómica dominante (AF relacionada con RAD 51) o ligada al X (FA relacionada con FANC B).

Los genes involucrados son 21.

3. Manifestaciones clínicas

La ocurrencia de malformaciones físicas, la edad de aparición de aplasia, leucemia o cáncer dependen del genotipo, de la penetrancia de cada mutación y de su expresión.

a. Anomalías hematológicas

El fallo medular progresivo es un hallazgo típico. La primera manifestación hematológica suele detectarse a una edad mediana de 7 años y a los 40 años el 90-98% presenta anomalías hematológicas. El 53% de los pacientes tiene pancitopenia al momento del diagnóstico. La trombocitopenia y macrocitosis suelen preceder a la anemia y neutropenia y la mitad de los individuos progresan a pancitopenia en los siguientes 3 a 4 años.

Los niveles de eritropoyetina están elevados en los pacientes con anemia.

Algunos pacientes evolucionan a leucemia, SMD o cáncer, sin citopenias previas.

La médula ósea suele ser hipocelular, excepto en los casos que evolucionan a SMD o a leucemia mieloide aguda (LMA).

El fallo medular se clasifica según su gravedad en:

	Leve	Moderado	Severo
Neutrófilos/mm ³	1.500 a 1.000	1.000 a 500	≤ 500
Plaquetas/mm ³	150.000-50.000	50.000 a 30.000	≤30.000
Hemoglobina	≥8 g/dL*	≤8 g/dL	≤ 8 g/dL

*Menor del valor normal para la edad pero mayor de 8 g/dL

b. Síndrome mielodisplásico/LMA en AF

El riesgo actuarial para el desarrollo de anomalía cromosómica es del 67% para la edad de 30 años. Se reportan anomalías clonales aisladas como +1q, +3q y -7. El subtipo observado de MDS/AML es RCMD (citopenia refractaria con displasia multilineal), RAEB (anemia refractaria con exceso de blastos), RARS (anemia refractaria con sideroblastos en anillo), MDS NOS (no especificada).

Como hallazgo genético adquirido: RUNX1.

El riesgo de progresión anual de SMD a LMA se estima en 9%.

Son frecuentes las fluctuaciones clonales incluyendo la desaparición de clones, la aparición de clones nuevos y la evolución clonal.

c. Anomalías congénitas más frecuentes (ver tabla).

d. Endocrinopatías asociadas

Están presentes en 81% de los pacientes -datos del Registro Internacional de Anemia de Fanconi (IFAR)-. Las más frecuentes son:

1. diabetes mellitus
2. insuficiencia de la hormona de crecimiento
3. hipotiroidismo
4. hipogonadismo
5. osteopenia y osteoporosis en pacientes mayores de 18 años

e. Predisposición a enfermedad maligna

El riesgo de padecer un cáncer en AF es 800 a 1.000 veces mayor que en la población general. Los más comunes son: LMA, carcinomas de células escamosas (CCE), tumores de cerebro y tejidos blandos.

El gen afectado y el tipo de mutación correlacionan con la severidad de la enfermedad.

El riesgo de LMA se incrementa luego de los 10 años de edad. Los adolescentes sufren un alto riesgo de desarrollar CCE. El trasplante y la infección por HPV aumentan este riesgo.

Con el aumento de la sobrevivencia global luego del trasplante de CPH se observa un aumento de la frecuencia de cáncer de cabeza y cuello, esófago, vulva y ano.

Las leucemias que afectan a estos pacientes son generalmente LMA (de M0 a M7 excepto M3), aunque hay descripciones de LLA y LMMC. Son frecuentes las anomalías cromosómicas complejas, del cromosoma 7 y del 1q (usualmente duplicaciones).

Como en otros fallos medulares hereditarios, las leucemias en pacientes con AF son difíciles de tratar. Los pacientes suelen morir dentro de los 6 meses del diagnóstico.

Todos los pacientes con AF y cáncer presentan baja tolerancia a los agentes quimioterápicos que dañan el ADN. Por ello los regímenes de QMT deben ser modificados, con disminución de sus dosis o remplazo por otras terapéuticas alternativas (por ejemplo: quirúrgicas).

4. Diagnóstico

a. Test genético para mutaciones de genes FANC

Solamente la identificación de las mutaciones bialélicas en un gen FANC confirma el diagnóstico de AF. Sin embargo no se la recomienda como herramienta diagnóstica de primera línea y no está disponible en nuestro país.

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). 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 positivos en pacientes con AF que presentan mosaicismo hematopoyético. El test de rupturas cromosómicas puede ser difícil de interpretar también en caso de MDS/AML instalada o reciente quimioterapia. En todos estos casos el test de MMC o DEB del cultivo de fibroblastos de piel será lo apropiado para establecer el diagnóstico.

b. Indicaciones para testeo

- ▶ Hermano con AF
- ▶ Anemia aplásica
- ▶ Malformaciones congénitas:
 1. Una o más anomalías de radio o pulgares.
 2. Anomalías renales estructurales.
 3. Microftalmía.
 4. Microcefalia.
 5. Manchas café con leche.
 6. Fístula traqueoesofágica o atresia esofágica.
 7. Ano imperforado.
 8. Anomalías vertebrales.
 9. Defectos cardíacos.
 10. Defectos de miembros
- ▶ Citopenias

- ▶ Macrocitosis no explicadas por deficiencia de B12 o ácido fólico
- ▶ Incremento de Hb Fetal sin otra explicación
- ▶ SMD primario a edad temprana
- ▶ LMA primaria a edad temprana
- ▶ Sensibilidad inusual a QMT y radioterapia
- ▶ Cánceres típicos de AF a una edad inusual como CCE de cabeza y cuello en menores de 50 años, de cérvix en menores de 30 años, anovular en menores de 40 años
- ▶ Tumores hepáticos (adenomas o hepatomas sin antecedentes de alcohol o hepatitis)
- ▶ Tumor de cerebro en menores de 5 años de edad
- ▶ Tumor de Wilms en menores de 4 años
- ▶ Fallo ovárico prematuro, o reserva ovárica disminuida en menores de 30 años de edad
- ▶ Infertilidad femenina/masculina

5. Diagnósticos diferenciales

- Disqueratosis congénita
- Anemia de Blackfan Diamond
- Síndrome de Schwachman Diamond
- TAR (trombocitopenia con ausencia de radio)
- Síndrome de Holt Oram
- Síndrome de Baller Gerold
- Síndrome de Rothmund Thomson
- VACTERL-H (malformación vertebral, ano imperforado, malformaciones cardíacas, fistula traqueoesofágica, malformaciones renales, malformaciones en extremidades, hidrocefalia)
- IVIC (oftalmoplegía, alteraciones del radio, sordera y trombocitopenia)
- Síndrome de Bloom
- Síndrome de Nijmegen
- Ataxia telangietasia
- Síndrome de Seckel

6. Tratamiento

El tratamiento va dirigido a las

- Anomalías físicas
- Fallo medular
- Enfermedades malignas relacionadas

a. Tratamiento de las anomalías físicas

Dada la posibilidad de compromiso de múltiples órganos y sistemas, estos pacientes requieren una evaluación inicial precoz multidisciplinaria para detectar y tratar las diferentes afecciones que puedan presentar. Las intervenciones quirúrgicas indicadas deben realizarse tempranamente

b. Tratamiento del fallo medular

Trasplante de CPH

Ante un nuevo diagnóstico de AF, se debe realizar el estudio de histocompatibilidad del paciente, hermanos y padres para detectar un donante histoidéntico relacionado para trasplante de CPH.

El TCPH es el único tratamiento curativo para el fallo medular, pero no previene las complicaciones no hematológicas de la AF. Sus resultados son mejores en pacientes de menor edad, por lo que, de contar con un donante histoidéntico relacionado o no relacionado, su indicación surge ante la primer citopenia que requiera tratamiento.

Algunos pacientes pueden mantener durante años una situación de aplasia moderada que no precisa tratamiento. El objetivo del tratamiento -de no contar con donante para el trasplante- es poder mantener 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 es temporal y dosis dependiente. Si no hay respuesta se puede aumentar la dosis. Los efectos secundarios como aceleración del ritmo de crecimiento, aumento de la masa muscular, virilización, hepatopatía (enfermedad obstructiva, peliosis hepática, adenoma o carcinoma) mejoran al suprimir el fármaco. El seguimiento incluye la monitorización de la función hepática, dosar la α fetoproteína, cada 2-3 meses y una ecografía abdominal anual.

Citoquinas

G-CSF: se indica si la neutropenia es aislada o la respuesta medular a los andrógenos no es adecuada.

La dosis recomendada de G-CSF es 5 μ g/kg/día. 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 evidencia 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. Suspender luego de 3 meses si no se observa respuesta al tratamiento.

Terapia transfusional

Se inicia cuando son ineficaces los tratamientos ya expuestos.

Se busca mantener una Hb > 8 g/dl y plaquetas $\geq 30.000/\text{mm}^3$, aunque dependerá de la clínica del paciente. Los concentrados de hematíes deben ser leucodepletados e irradiados para prevenir la enfermedad injerto contra huésped transfusional.

La donación familiar está contraindicada por la posibilidad de aloinmunización que puede aumentar el riesgo de rechazo en un futuro trasplante alogénico familiar.

Cada 6 meses se debe controlar el nivel de ferritina para iniciar un tratamiento quelante cuando el valor alcance los 1.500 ng/mL.

Otras medidas de soporte que van a evitar complicaciones en pacientes con AF:

- Una higiene dental cuidadosa.
- Evitar traumatismos e inyecciones intramusculares.
- Evitar drogas antiagregantes plaquetarias como aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Tratar una herida sangrante en la boca localmente con ácido épsilon-aminocaproico, o por vía oral a una dosis de 100 mg/kg c/6 hs durante 5 días, o ácido tranexámico 10-15 mg/kg c/8 hs por vía oral.

c. Tratamiento de las enfermedades malignas relacionadas

Inmunoprofilaxis del HPV.

Prevención, vigilancia, biopsia y escisión precoz de lesiones sospechosas.

Privilegiar abordaje quirúrgico en tumores sólidos.

Evitar agentes quimioterápicos alquilantes y generadores de fenómenos de entrecruzamiento, y radioterapia.

7. Seguimiento

A todo enfermo con diagnóstico de AF que no presente fallo medular se le debe realizar:

- Hemograma completo con recuento de reticulocitos 3 o 4 veces por año.
- Si desarrolla citopenias, laboratorio mensual para valorar la progresión al fallo medular global.
- Una vez por año un aspirado de médula ósea para evaluar grado de compromiso y posible evolución clonal.
- Una vez aparecida la alteración clonal, los aspirados medulares deberán realizarse cada 3 o 6 meses.

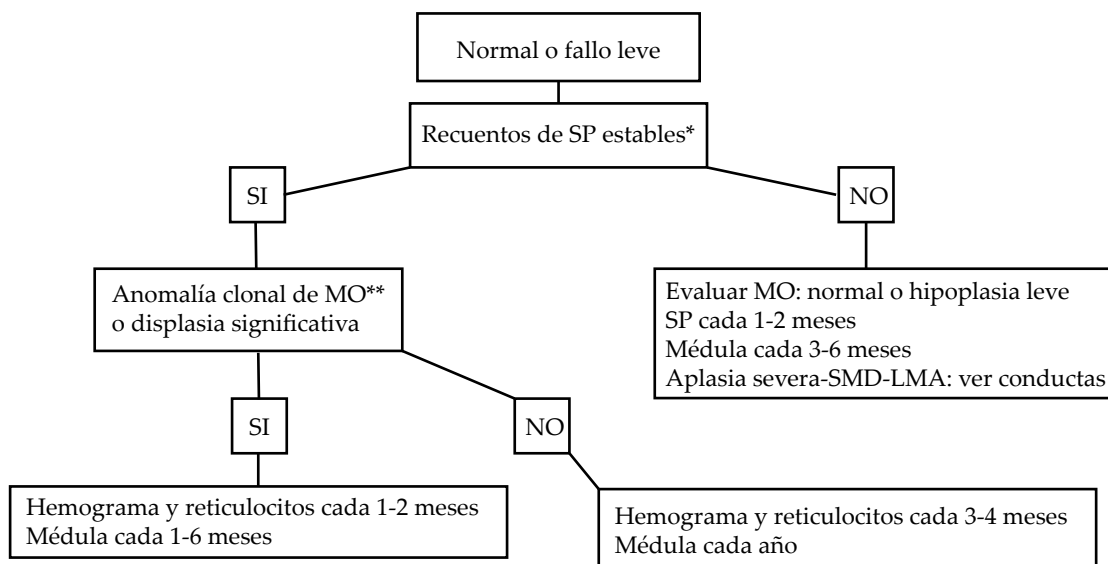
8. Recomendaciones

a. Exposiciones a evitar en pacientes con Fanconi

- drogas antiagregantes plaquetarias (aspirina, AINES): por tendencia hemorrágica.
- agentes quimioterápicos y radioterapia.
- exposición solar y a rayos X.
- tabaco.
- bebidas alcohólicas.
- pinturas, disolventes, gasolina, conservantes de la madera.
- pesticidas, herbicidas, productos de jardinería y agricultura.

b. Anestésicos permitidos: propofol, midazolam (los menos tóxicos).

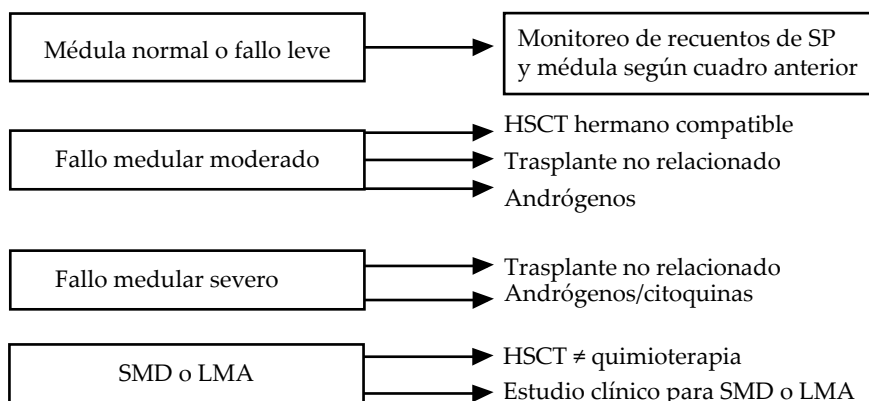
c. Monitoreo del fallo medular y de la evolución clonal



* *Caída persistente o elevación de los recuentos de SP sin causa evidente requiere evaluación de médula ósea*

** *Anomalías clonales específicas requieren inmediata intervención terapéutica o monitoreo estricto*

Conductas frente al fallo medular



d. Monitoreo de tumores sólidos

- Controlar nevos por dermatología
- Búsqueda de lesiones cancerosas en cavidad oral, cabeza y cuello, urogenital, digestivo.
- En el caso especial de mutación FANC D1/BRCA 2, por el altísimo riesgo de desarrollo de meduloblastoma RNM de encéfalo anual.

Bibliografía

- Fanconi Anemia. Guidelines for Diagnosis and Management. 2014 (4a Edición) Fanconi Anemia Research Fund, Inc.
- Bessler M, Mason PJ, Link DC, Wilson DB. Inherited bone marrow failure syndromes. En: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, et al. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 7a Edición 2009; Pag: 307-395.
- Alter BP. Bone marrow failure: a child is not just a small adult (but an adult can have a childhood disease). Hematology. 2005; 96-103.
- Shimamura A. Clinical approach to marrow failure. Hematology. 2009; 329-337.
- Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle JH et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the European group of blood and marrow transplantation experience. Blood. 2013; 122 (26): 4279-4286.
- Rosenberg PS, Socie G, Alter BP, Gluckman E. Risk of head and neck squamous cell cancer and death in patients with Fanconi anemia who did and did not receive transplants. Blood. 2005; 105: 67-73.
- Butturini A, Gale RP, Verlander PC, Adler-Brecher B, Gillio AP, Auerbach AD. Hematologic abnormalities in Fanconi anemia: an International Fanconi Anemia Registry study. Blood. 1994; 84 (5): 1650-1655.
- Kottemann MC, Smogorzewska A. Fanconi anemia and the repair of Watson and Crick crosslinks. Nature. 2013; 493 (7432): 356-363.
- Nalepa G, Wade Clapp D. Fanconi anemia and the cell cycle: new perspectives on aneuploidy. F1000 Prime Reports. 2014; 6: 23.
- Mehta PA, Tolar J. Fanconi Anemia Gene Reviews Seattle WA University of Washington, Seattle 2019.
- West A, Churpek. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes Hematology. 2017:79-87.
- Alter BP. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre-and post transplant Hematology. 2017:88-95.



Leucemias agudas

Coordinadoras:

Ferrari, Luciana
lferrari@fundaleu.org.ar

Moirano, María Mercedes
moiranomm@gmail.com

Autores:

Agriello, Evangelina
Belli, Carolina
Bullorsky, Laura
Cazap, Nicolás
Cranco, Santiago
Dick, Hernán
Fernández, Isolda
Fischman, Laura
Funes, María Eugenia
Gimenez Conca, Alberto D
González, Jacqueline
Lang, Cecilia
Mela Osorio, María José
Navickas, Alicia
Oliveira, Natalia
Rey, Irene
Rivas, María Marta
Suero, Alejandro
Zanella, Lorena

*Dejamos expresa constancia de que la confección de esta guía ha contado con el invaluable aporte, dedicación y entrega de la **Dra. Moira Llesma Goñalons†** y el **Dr. Dourisboure, Ricardo†**, por siempre en el recuerdo de este equipo de trabajo.*

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Isolda Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Abbvie, Raffo, Varifarma y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Irene Rey declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Leucemia linfoblástica aguda	369
Linfoma linfoblástico.....	389
Leucemia mieloide aguda	393
Leucemia promielocítica aguda	411
Situaciones especiales.....	421

Las categorías de evidencia y consenso de esta guía son, en su mayoría, categoría 2A y I.

6MTP: 6-mercaptopurina.

AD: altas dosis.

AloTCPH: trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

AutoTCPH: autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

AraC: citarabina.

ATO: trióxido de arsénico.

ATRA: ácido transretinoico

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.

LPA: leucemia promielocítica.

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.

RQ-PCR: reacción en cadena de la polimerasa, método cuantitativo en tiempo real.

RR: riesgo de recaída.

R/R: recaído/refractario.

RT: radioterapia.

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cualitativa.

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.

TMO: trasplante de médula ósea.

VO: vía oral.

Leucemia linfoblástica aguda



I. Introducción

Denominamos leucemia linfoblástica aguda (LLA) a un grupo de enfermedades neoplásicas que resultan de la proliferación clonal de linfoblastos que infiltran médula ósea, diferentes órganos y/o sistemas.

Se caracteriza por tener una distribución bimodal con un primer pico en pacientes menores de 20 años y el segundo a partir de los 45 años de edad. Representa el 75-80% de las leucemias agudas en edad pediátrica, predominando entre los 2 y 5 años.

La probabilidad de supervivencia libre de leucemia (SLL) y supervivencia global (SG) a largo plazo en el grupo pediátrico es \pm 70% y en adultos es 30-40%. En el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA 15-39/40 años) los resultados son similares a los primeros, cuando se aplican protocolos basados en esquemas pediátricos.

Tabla 1. Clasificación OMS. Revisión 2016 de leucemias agudas

Leucemia/linfoma linfoblástico B
-Leucemia/linfoma linfoblástico B, no especificado de otra manera
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con alteraciones genéticas recurrentes
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(9;22)(q34.1;q11.2);BCR-ABL1
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(v;11q23.3);reordenamiento KMT2A
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(12;21)(p13.2;q22.1);ETV6-RUNX1
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con hiperdiploidía
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con hipodiploidía
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(5;14)(q31.1;q32.3);IL3-IGH
-Leucemia/linfoma linfoblástico B con t(1;19)(q23;13.3);TCF3-PBX1
<i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico B, BCR-ABL1 like
<i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico B con AMP21
Leucemia/linfoma linfoblástico T
<i>Entidad provisional:</i> leucemia linfoblástica de célula T precursora temprana
<i>Entidad provisional:</i> leucemia/linfoma linfoblástico de células NK

II. Evaluación clínica y diagnóstico

- **Cuadro clínico:** anemia, sangrados, fiebre, dolores óseos (frecuentes en pediatría), hepatoesplenomegalia, adenomegalias y síntomas neurológicos.
- **Hemograma completo y frotis de sangre periférica (SP).**
- **Punción aspiración de médula ósea (PAMO).**
 - o Morfología y citoquímica: extendidos de médula ósea (MO) con tinción May-Grünwald-Giemsa. Los **linfoblastos** muestran positividad frecuente ante la reacción de P.A.S con patrones de gránulos finos o gruesos, en bloque o lacunar y negatividad para la mieloperoxidasa, cloroacetoesferasa y sudan black.
 - o Inmunofenotipo.
 - o Estudios citogenéticos.
 - o Estudios moleculares.
- **Biopsia de médula ósea (BMO).** En caso de no obtener MO (aspirado seco) o MO no representativa, se debe realizar una biopsia para confirmar el diagnóstico y realizar los estudios morfológicos. Para el resto de las técnicas (citometría de flujo, citogenética convencional, inmunofluorescencia in situ [FISH], biología molecular), si hay blastos en número significativo (> 20%), se pueden evaluar en SP.
- **Evaluación de hemostasia:** APTT, TP, TT, fibrinógeno, DD, PDF y ATIII (dosar ATIII si es posible previo al uso de asparaginasa).
- **Evaluación química general:** LDH, uricemia, glucemia, uremia, creatininemia, hepatograma, ionograma, proteinograma, Ca, P, serologías pre-transfusionales, grupo y factor. Test de embarazo en mujer en edad fértil.
- **Evaluación del líquido céfalo raquídeo (LCR):** examen fisicoquímico, citológico y citometría de flujo.

- **Examen de fondo de ojo.**
- **Estudio por imágenes**
 - o **Radiografía (Rx) / Tomografía (TAC) de tórax y senos paranasales.**
 - o **Ecografía abdómino-pelviana y testicular:** según semiología.
 - o **Ecocardiograma:** fracción eyección ventricular izquierda.
 - o **TAC/Resonancia magnética (RMN) cerebro:** en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.
 - o **TAC y/o PET/TC:** para evaluar enfermedad extramedular.
- **Evaluación odontológica y psicológica.**
- **Estudio de histocompatibilidad:** al diagnóstico (salvo en pacientes añosos no candidatos a trasplante), pre-transfusión de glóbulos rojos o post 15 días si el producto no fue leucodepletado.

Recordar siempre:

- Evaluación del sistema nervioso central (SNC) (ver LLA y SNC).
- Evaluación testicular.
- Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo, consulta ginecológica sobre fertilidad e inhibición del ciclo menstrual.
- Hombres: evaluar criopreservación de semen

La infiltración blástica en MO o SP requerido para el diagnóstico es > 20% (OMS 2016).

III. Técnicas de estudio

- a) Inmunofenotipo en SP o MO e índice de ADN:** la citometría de flujo multiparamétrica (CFM) define el linaje celular comprometido. Sustenta la evaluación de la enfermedad residual medible (ERM). Se utilizan combinaciones de 6 a 8 o más proteínas evaluadas en simultáneo con citómetros de flujo de 6 o más fluorescencias (Tabla 2). En todos los casos de LLA B se sugiere evaluar expresión de CRLF2 al diagnóstico. Para evaluación de ERM se recomienda utilizar citómetros de 8 o más colores.

Tabla 2.

1° Panel inicial (Euroflow) Leucemias							
CyCD3	CD45	CyMPO	CyCD79a	CD34	CD19	CD7	mCD3

En las Tablas 3 y 4 presentamos la clasificación inmunológica de las neoplasias de precursores linfoides.

Tabla 3. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos B

Línea B	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar	Asociación genética
Precursor B CD19(+) CD22(+) CD79a(+) HLA-DR(+)	ProB	CD10(-) CD34(++) CD20(-) TdT(++)	7.1 CD15 CD65 CD38 CD81 índice ADN	t(v;11q23.3) rearreglo KMT2A (MLL) t(4;11)
	Común	CD10(+++) CD34(+) CD20(- /+) Cadena μ (-) TdT(++)	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD33 CD52 CD24 CD21 índice ADN eosinofilia	t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR/ ABL1 t(12;21) (p13.2;q22.1); ETV6- RUNX1 (TEL-AML1); t(5;14)(q31.1;q32.3); IL3-IGH hiperdiploide, hipodiploide
	PreB	CD10(+) CD34(-) CD20(+) cadena μ + TdT++	CD58 CD123 CD66c CD38 CD81 CD11b CD9 CD13 CD332 CD24 CD21 índice ADN	t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1 (E2A- PBX1)
Madura B (ver sección linfomas)	CD20(+) TdT(-) CD10(+) CD34(-) K(+) o λ (+)		CD38 CD81 bcl2	rearreglo de Myc t(8;14), t(2;8), t(8;22)

Tabla 4. Clasificación inmunológica de las neoplasias de linfoblastos T

Línea T	Estadio	Expresión fenotípica	Considerar
Precursor T CD7(++)CD3c(+) CD3m(-/+) débil	Pro T (T I)	CD2(-) CD5(-)CD8(-) CD4(-) TdT(++)CD34(+/-)	CD44 CD127 CD10 CD45RA CD38 CD13 CD33 CD56 CD117 índice de ADN
	Early T	CD5(+)débil CD8(-) CD1a(-) CD2(-) TdT(+)	
	Pre T (T II)	CD2(+) y/o CD5(+) y/o CD8(+) CD1a(-) mCD3(-)	
	Intermedia o cortical T (T III)	CD1a(+) CD34(-) CD4(+) CD8(+) CD3m(+)	
Madura T (TIV) CD7(++) CD3c(+) CD3m(+)	Madura T	CD3m(+) CD1a(-) TCR $\alpha\beta$ (+) o TCR $\gamma\delta$ (+)	

Índice de ADN: es el estudio de la ploidía por citometría de flujo y se clasificarán los pacientes en los siguientes grupos con implicación pronóstica:

- <0,8: menos de 44 cromosomas (hipodiploidía)
- 1: dotación diploide, 46 cromosomas
- 1-1,09: entre 47-50 cromosomas (baja hiperdiploidía)
- 1,10-1,44: entre 51-67 cromosomas (alta hiperdiploidía)
- >1,44: casi tetraploidía (68-94 cromosomas)

En aquellos casos en los que se haya detectado una hiperdiploidía alta en el estudio citogenético, se debería analizar cuidadosamente el índice de ADN para descartar la presencia de subclones hipodiploides de forma

concomitante (fenómeno de endoduplicación de clones hipodiploides que puede simular falsamente una hiperdiploidía alta de buen pronóstico).

b) Perfil citogenético-molecular

La identificación de anomalías genéticas es crítica para: 1) la evaluación de la enfermedad, 2) la estratificación de riesgo y 3) determinar conducta terapéutica. En la tabla 5 se presentan las principales recomendaciones al diagnóstico.

Tabla 5. Recomendaciones de estudios citogenéticos-moleculares a realizar al diagnóstico.

Recomendaciones LLA-B	
Estudio citogenético con bandeó G	
Estudios moleculares primera fase FISH/RT-PCR	Rearreglo BCR-ABL1 [t(9;22)] con identificación del transcrito (p190 vs p210) (importante realizar siempre). FISH detecta todos los transcritos. Con RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas. Rearreglos del gen KMT2A (MLL) (importante realizar siempre) * Rearreglos del gen CRLF2 si hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo¶
Estudios moleculares segunda fase FISH/RT-PCR	Rearreglo TCF3-PBX1 [t(1;19)] o rearreglos del gen TCF3 (E2A) (detecta también t(17;19))# Rearreglo ETV6-RUNX1 [t(12;21)]. Permite además evaluar iAMP21 (amplificaciones del gen RUNX1) Rearreglos del gen IGH (Rearreglo IL3-IGH en LLA-B con hipereosinofilia)
Perfil Ph like FISH/RT-PCR/MLPA	Si no hay expresión de CRLF2 por citometría de flujo evaluar rearreglo de genes de fusión que involucran a ABL1, ABL2, PDGFR β , CSF1R, EPOR, JAK2. Evaluación de mutaciones que involucran a: FLT3, IL7R, SH2B3, JAK1, JAK3 y JAK2 (en combinación con genes de fusión de CRLF2) Mutaciones de IKAROS que se asocian a Ph+ y Ph like (no disponible aún)
Dado que no hay un único método para el diagnóstico de LLA Ph Like, la figura 1B representa un algoritmo diagnóstico sugerido. De no poder llevar a cabo dichos estudios al diagnóstico tener especial consideración en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento inicial.	
Recomendaciones LLA-T	
Estudio citogenético con bandeó G	
Estudios moleculares FISH/RT-PCR	Rearreglo BCR-ABL1 (t(9;22)) con identificación del transcrito (p190 vs p210). FISH detecta todos los transcritos, RT-PCR considerar estudio de ambas isoformas. Rearreglo SIL-TAL1 . (permite el seguimiento de la ERM) Mutaciones NOTCH1/PTEN que confieren pronóstico (no disponible aún)

* asociado a LLA pro-B

asociado a LLA pre-B

¶ si la expresión de CRLF2 es negativa por citometría de flujo se descarta la presencia de rearreglos del gen

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas y/o moleculares: correlato con inmunofenotipo, edad y pronóstico.

Riesgo	Citogenético	Gen/Rearreglo génico	Linaje LLA	Frecuencia en adultos	Frecuencia en niños
Bajo	Hiperdiploidía alta (51-65cr)	-	B	7%	25%
	t(12;21)(p13.2;q22.1) (críptica)	<i>ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)</i>	B común, pre-B	2%	22%
	t(1;7)(p32;q35) y t(1;14)(p32;q11), y delección intersticial de 1p32	Desregulación del gen <i>TAL1</i>	T	12%	7%
Bajo/intermedio	t(1;19)(q23;p13.3)	<i>TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)</i>	Pre-B	3%	6%
Alto	Hipodiploidía (<44cr), hipodiploidía baja (30-39cr)	-	B	2%	1%
	Cariotipos casitriploides (60-68cr)	-	B	Frecuencia aumentada con la edad	
	Cariotipos complejos (≥5 alteraciones cr)	-	B	Frecuencia aumentada con la edad	
	t(9;22)(q34.1;q11.2)	<i>BCR-ABL1</i>	B (raro T)	25%	2%-4%
	Rearreglos de 11q23.3-t(4;11)(q21;q23.3)	<i>KMT2A (MLL)</i>	Pro-B	10%	8% (80% en < de 1 año)
	t(5;14)(q31;q32)	<i>IL3-IGH</i>	B (con hipereosinofilia)	<1%	<1%
	iAMP21 (amplificaciones de <i>RUNX1</i>)	-	B común, pre-B	raro	2%(~9años)
	Ph-like (<i>BCR-ABL1</i> -like)	<i>CRLF2 ABL1 ABL2 PDGFRB IKZF1</i> (otros) // rear <i>JAK</i>	B (< en T)	10%-30% (25% en AYA)	15%
	t(5;14)(q35;q32)	<i>TXL3-BCL11B</i>	T	1%	3%

LLA EN ADULTOS

A- Factores de ALTO RIESGO en adultos:

Cuando hablamos de **factores de alto riesgo**, nos referimos a poder reconocer variables de riesgo independientes que nos permitan predecir menores tasas de remisión y menor duración de la remisión completa (RC). Es importante mencionar que no todos los grupos de tratamiento en el mundo coinciden con todos los factores de riesgo. De acuerdo a los factores de riesgo, los diferentes protocolos direccionan el tratamiento.

1. Edad: >30/45 años.
2. Leucocitos >30.000/mm³ en B y > a 100.000/mm³ en T
3. Inmunofenotipo: pro-B, early-T, inmunofenotipo T (salvo cortical)
4. Presencia de alguna alteración citogenética-molecular de alto riesgo.
 - o Cariotipo hipodiploide
 - o Rearreglos 11q23.3 (*KMT2A* - previamente *MLL*)
 - o t(9;22). *BCR-ABL*. Ph (+)
 - o Cariotipo complejo (5 o más alteraciones)

- o iAMP21 (amplificaciones de RUNX1)
 - o Ph-like
 - o Mutaciones IKAROS/LLA-T estado no mutado NOTCH1/mutado PTEN (no disponible aún)
5. Compromiso de SNC (en algunos protocolos).
 6. Mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm³ en sangre periférica) (para algunos protocolos tipo BFM).
 7. Medulograma y/o citometría de flujo al día +15 > 10% blastos. (para algunos protocolos tipo BFM).
 8. Remisión completa morfológica tardía (>1 ciclo)
 9. ERM+ post inducción (>0.01% o 10-4) (entre la semana 6-20 de acuerdo con el protocolo).

1. Edad: A mayor edad existe peor pronóstico. La mayor proporción de alteraciones citogenéticas y moleculares tendrían un papel preponderante. Actualmente subdividimos a los adultos en tres grupos etarios: AYA (15-39/40 años), adultos (40/41-60 años), añosos (>60 años).

2. Recuento de leucocitos: históricamente, se ha definido como de peor pronóstico los recuentos > 30.000/mm³ para la línea B y > 100.000/mm³ para la línea T. Sin embargo, no todos los grupos de tratamiento coinciden en clasificar el recuento leucocitario al diagnóstico, como un factor de riesgo.

3. Inmunofenotipo: (ver tablas 3 y 4): Las **LLA pro-B** son consideradas por algunos grupos como factor de riesgo alto. Pueden asociarse con la presencia de rearrreglos en 11q23.3. Las **LLA T** presentan un peor pronóstico a excepción de las de tipo cortical. La leucemia **Early-T (LET)** presenta características fenotípicas y genéticas únicas. Se trata de una célula T temprana que conserva rasgos mieloides. Presentan con frecuencia mutaciones en FLT3. Se asocian a peor pronóstico. La expresión de **CRLF2** puede determinarse por CMF, pertenecen a las LLA Ph-like y tienen son de pronóstico adverso.

4. Citogenético/molecular: determinadas alteraciones citogenéticas y/o moleculares tienen valor pronóstico, definen grupos de riesgo y tiene impacto en la decisión terapéutica. La mayoría de ellas están detalladas en la **Tabla 6**.

Respecto a la evaluación de la **ploidía**, los pacientes con hiperdiploidía (51-65 cromosomas) presentan buen pronóstico. Dentro de esta última categoría, la ganancia de los cromosomas 4, 10, 17 y 18 está asociada con mejores resultados. La hipodiploidía es rara en LLA (1-2%) y se asocia a mal pronóstico. La hipodiploidía baja (30-39 cromosomas), los cariotipos casi triploides (60-68 cromosomas) y los cariotipos complejos (≥ 5 alteraciones cromosómicas) están también asociados a mal pronóstico y su frecuencia aumenta con la edad. Cabe destacar que las mutaciones de TP53 se presentan con mayor frecuencia en los cariotipos hipodiploides y se asocian de manera independiente a menor supervivencia. Es importante distinguir cuando una población hiperdiploide corresponde a una duplicación de una línea celular casi haploide (<30 cr), donde se observa un patrón de pérdidas y ganancias de cromosomas característico. El pronóstico es desfavorable cuando es hiperdiploide debido a este fenómeno.

La **delección/rearreglo de 9p** tiene pronóstico variable, dependiendo de los genes que son afectados, entre ellos CDKN2A y CDKN2B, PAX5 y JAK2.

Los **rearrreglos del gen IGH** otorgan mal pronóstico. Su incidencia es mayor en el grupo AYA (10%) que en los niños (<3%).

Alteración del **gen TAL1** se ha descrito hasta en un 30% de las LLA-T, ya sea a través de la translocación cromosómica o una delección específica del sitio. Se asocia con más frecuencia al sexo masculino, adolescentes y recuento elevado de glóbulos blancos. Es posible evaluar ERM a través del gen de fusión **SIL/TAL1**.

Las **LLA Ph-like** son un grupo de LLA-B asociado a mal pronóstico. Se caracteriza por un perfil de expresión génica similar a las LLA Ph (+) aunque no poseen el rearrreglo BCR-ABL1.

Al igual que en las LLA Ph+, las LLA Ph-like, se suelen asociar con mutaciones o deleciones del gen Ikaros

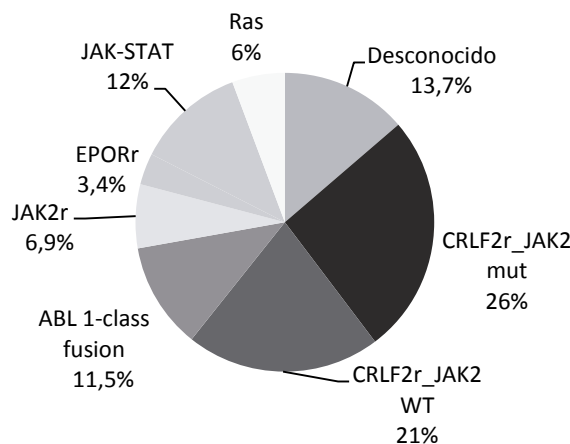
(IKZF1).

Distintas alteraciones genéticas son las responsables de activar los genes de los receptores de citoquinas y las vías de señalización de Ras y JAK/STAT5. Estas mutaciones incluyen a los genes: *ABL1*, *ABL2*, *EPOR*, *JAK2*, *PDGFRβ*, *EBF1*, *FLT3*, *IL7R*, *NTRK3* y *SH2B3* (figura 1A). Estas se pueden subdividir en 5 subgrupos según el tipo de receptor de citoquinas o fusión de quinasa presente: (1) rearrreglos de *CRLF2*, (2) rearrreglos de genes relacionados a *ABL*, (3) rearrreglos *JAK2* y *EPOR*, (4) mutaciones o deleciones que activan las vías de señalización *JAK-STAT* o *MAPK*, y (5) otras alteraciones raras.

En la figura 1B se detalla un posible algoritmo de evaluación. La detección de *CRLF2* por citometría de flujo es una estrategia útil para identificar un subgrupo significativo de pacientes Ph-like, por lo cual debería ser realizada al diagnóstico en todos los pacientes.

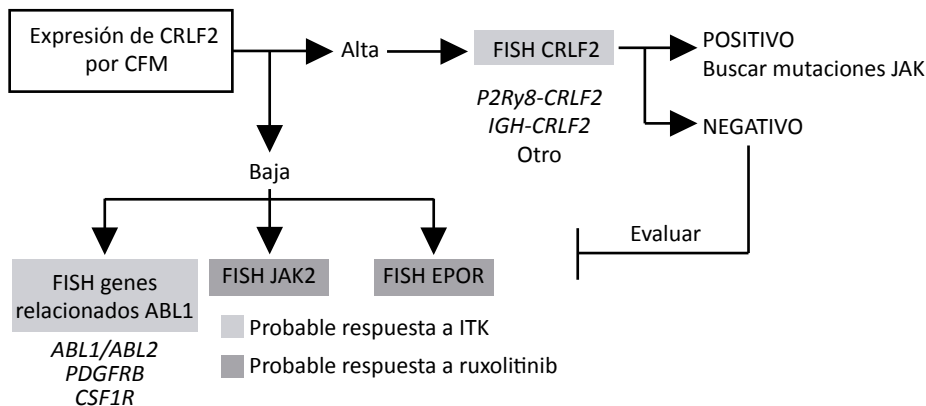
Aunque no existe ningún tratamiento específico aprobado, pueden ser opciones para tratamiento drogas dirigidas a blancos moleculares. En este aspecto, se pueden subdividir en dos subgrupos: 1) aberraciones que provocan desregulación de quinastas (*PDGFRB*, *ABL1*, *ABL2*, *CSF1R*) que podrían responder a los inhibidores de tirosina quinastas (ITK); y 2) aberraciones o mutaciones en los receptores de citoquinas, en *JAK* o *RAS* (*CRLF2*, *EPOR*, *JAK*, *RAS*) que podrían responder a inhibidores de *JAK*.

Figura 1. A) Frecuencia de subtipos genéticos en LLA Ph-like. **B)** Algoritmo sugerido para el estudio de perfil Ph like en LLA.



Modificado de Hunger and Mullighan. *Blood*, 2015

Figura 1. B) Algoritmo sugerido para el estudio de perfil Ph like en LLA.



5. Compromiso de SNC: el compromiso inicial requiere tratamiento adaptado al mismo; mayor dosis de metotrexato sistémico y/o frecuencia de quimioterapia intratecal y/o radioterapia de SNC. No todos los

grupos coinciden en que represente un factor de alto riesgo.

6. 7. Respuesta al día +8 y +15: la cinética de respuesta a la quimioterapia parece asociarse al pronóstico. La mala respuesta a corticoides al día 8 (más de 1.000 blastos/mm³ en sangre periférica) y la presencia >10% blastos al día 15 en médula ósea, constituyen para algunos protocolos de tratamiento factores adversos. Sin embargo, en adultos no está demostrado aún.

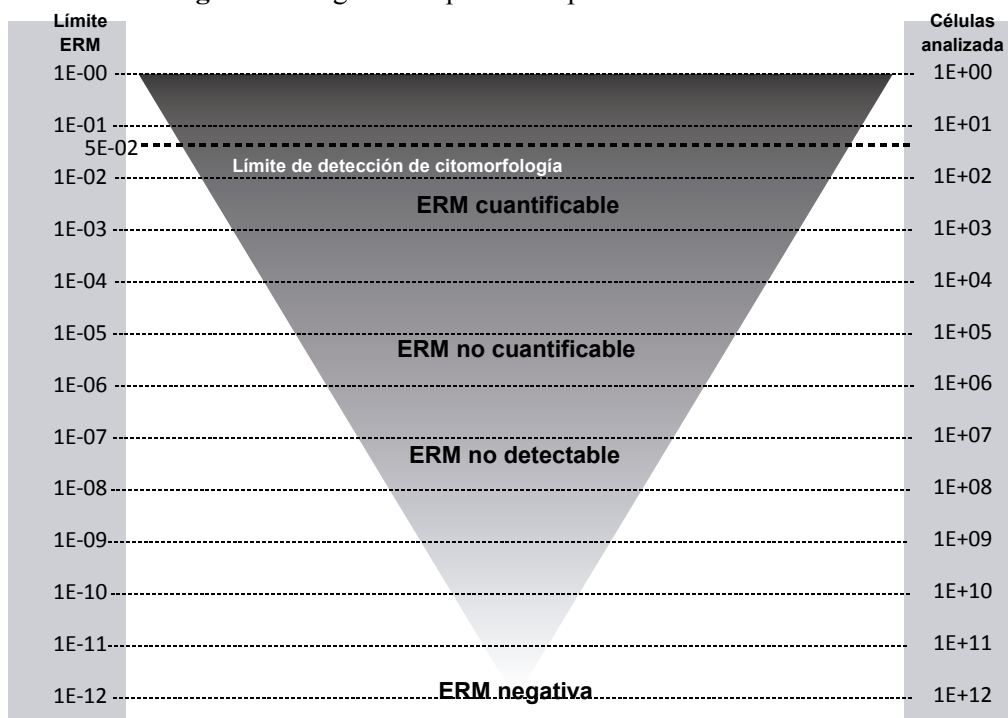
8. Respuesta a la inducción: la remisión morfológica tardía (>1 ciclo) constituye un factor pronóstico adverso.

9. ERM: la enfermedad residual medible (hasta hace poco llamada enfermedad mínima residual) es un factor pronóstico independiente de gran importancia en LLA. En los análisis multivariados la evaluación de ERM supera a los otros factores de riesgo en cuanto a riesgo de recaída y supervivencia libre de enfermedad. Los métodos para la cuantificación de ERM se basan en: 1) la discriminación entre las células normales y las células que presentan un inmunofenotipo asociado a leucemia por CFM a 8 colores (el más utilizado), 2) cuantificación mediante PCR en tiempo real (qRT-PCR) o *Next Generation sequencing* (NGS) de los reordenamientos de inmunoglobulina o genes del receptor de células T (IG/TR), y 3) lqRT-PCR de genes de fusión.

La evaluación de ERM es utilizada por los protocolos de tratamiento en la estratificación de riesgo, la intensidad del tratamiento y también en la selección de candidatos a trasplante alogénico (AloTCPH) en primera remisión completa (RC1). La evaluación de la ERM entre la semana 4-6, en general se utiliza para decidir si debe intensificarse el tratamiento. La evaluación de la ERM entre la semana 6-20 (de acuerdo con los diferentes grupos de tratamiento) definen indicación de AloTCPH en RC1.

ERM negativa se define como enfermedad no detectable por CMF con sensibilidad 0,01% (10⁻⁴). En nuestro país, el método cuantitativo en tiempo real (RQ-PCR) se realiza para p210-p190, IgH y TCR. La muestra de elección tanto para CFM como RQ-PCR/IgH-TCR es médula ósea; y los anticoagulantes heparina/EDTA y EDTA respectivamente.

Figura 2. Diagrama esquemático para la detección de ERM



Modificado de Brüggemann M. and Kotrova M. Blood Advances. 2017

B- Tratamiento

Se consideran adultos a los pacientes mayores de 15/18 años con LLA Ph (-). Se utilizan tratamientos basados en esquemas tipo BFM o el esquema HyperCVAD-AD MTX-AraC (**Tabla 7**)

Tabla 7. Enfoque terapéutico en LLA Ph (-).

LLA Ph (-)	15-39/40 años (AYA)		Poliqumioterapia (poli QT) basada en protocolos pediátricos*
	≥ 40	≤ 60/65 o sin comorbilidades (apto)	Poli QT*
		> 60/65 y/o con comorbilidades severas (no apto)	Poli QT/ tratamiento NO intensivo

*Evaluar AtoTCHP en pacientes con donantes y LLA alto riesgo citogenético, hiperleucocitarios o ERM positiva

<p>Iniciar estudio HLA tempranamente Conocer tempranamente si el paciente cuenta con donante histoiéntico.</p>
<p>Profilaxis del SNC Todos los regímenes incluyen profilaxis del SNC</p>

1. Adultos (< 60/65 años) Ph (-)

En general los tratamientos se dividen en fases que incluyen inducción (4 a 6 drogas: vincristina, antraciclina, corticoides, asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina [AraC] y mercaptopurina [6MTP]); consolidación (metotrexato [MTX] a dosis altas [AD] o dosis fraccionadas de MTX tipo Capizzi, AraC, asparaginasa y 6MTP) y mantenimiento prolongado (6MTP continuo y MTX semanal). Todos los esquemas de tratamiento incluyen profilaxis o tratamiento del SNC.

En adultos mayores se logran obtener tasas de RC de hasta el 85-95%, sin embargo, la tasa de recaída sigue siendo alta. La SLL reportada a 5 años es de sólo 30-40%. La mayor tasa de recaída en comparación a los grupos pediátricos, estaría en relación a la heterogeneidad en la biología de la enfermedad, a factores del huésped y a la experiencia de los grupos tratantes.

En el grupo etario comprendido por los AYA, diferentes grupos cooperativos de EEUU y Europa han demostrado superioridad en los resultados al tratarse con regímenes **pediátricos tipo BFM**; mostrando supervivencia libre de eventos (SLE) a 2-5 años de 63-74% vs 30-45 con regímenes de adultos. La mejoría en los resultados con el uso de estos regímenes es atribuida: al uso de mayor dosis acumulativa de drogas citostáticas (esteroides, vincristina y asparaginasa), una menor dosis de agentes citotóxicos y a una terapéutica para el SNC más intensiva, precoz y frecuente. (PETHEMA 964, GRAALL 2003/5, DFCI-01-175, DFCI-00-01, CCG18817, CALGB10403).

En contrapartida, el MDACC comparó los resultados de los pacientes AYA tratados con el protocolo **BFM aumentado** vs **HyperCVAD**. No hubo diferencias en cuanto a tasas de RC, duración de RC ni SG a 5 años. Con el protocolo BFM fueron mayores la hepatotoxicidad, pancreatitis, osteonecrosis y trombosis. Con el hyperCVAD hubo más complicaciones relacionadas a la mielosupresión.

No existen estudios randomizados que evalúen comparativamente la eficacia de los protocolos tipo BFM e HyperCVAD.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos inspirados en esquemas pediátricos en los pacientes hasta los 40 años.

Para los **pacientes aptos entre 40/41 a 60 años**, el uso de protocolos de poli-quimioterapia (poliQT) basa-

dos 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 no recomienda el uso de protocolos pediátricos en los pacientes mayores a los 40 años. Es recomendable utilizar 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 mejoras en SLE, pero sin diferencias en SG (GRAALL 2005/R). De todos modos, se necesitan estudios randomizados para demostrar su utilidad.

Esta subcomisión recomienda el uso de rituximab en LLA CD20+.

2. Adultos > 60/65 años Ph (-)

Estos pacientes tienen una probabilidad menor de obtener RC (14-40%) y de lograr largas SLE y SG (7-12%). La edad por sí misma no es un parámetro suficiente para elegir tratamiento. La decisión terapéutica en cuanto a la intensidad del tratamiento en los distintos grupos etarios, dependerán del performance status (PS), puntaje de comorbilidades y evaluación geriátrica completa; permitiendo la clasificación de los pacientes en “aptos” o “no aptos” para tratamientos intensivos.

El empleo de esquemas de 1ª línea con reducción de dosis de antraciclinas y suspensión de asparaginasa en inducción han logrado disminuir la toxicidad y la muerte temprana. La intensificación del tratamiento post inducción es bien tolerada en este grupo etario permitiendo la incorporación de asparaginasa, MTX y Ara-C en consolidación.

Esta subcomisión recomienda el uso de protocolos tipo BFM modificados para adultos añosos o protocolo HyperCVAD o mini HyperCVAD.

En pacientes considerados no aptos para tratamiento intensivo se sugiere tratamiento de soporte con corticoides con o sin vincristina.

3. LLA Ph (+)

La LLA Ph (+) es un subtipo clínicamente distintivo. Representa el 20% a 30% de las LLA en adultos y su incidencia aumenta con la edad. Está asociada a fenotipo precursor de línea B, co-expresión de marcadores mieloides, leucocitosis y compromiso del SNC.

La presencia del BCR/ABL es, en sí mismo, un factor de mal pronóstico. Dos tercios de las LLA Ph (+) presentan alteraciones adicionales a la t(9;22) con probable impacto en los resultados. Las más frecuentes son: doble cromosoma Ph, -7/del(7q), alteraciones en 9p, e hiperdiploidía (>50 cr). A éstas se las ha correlacionado, particularmente las tres primeras, con efectos negativos sobre el pronóstico.

De acuerdo al punto de ruptura del gen BCR pueden presentarse distintas isoformas: p190 (m-bcr) en alrededor del 70% de los casos y p210 (M-bcr) el 30% restante. Otras isoformas son casos muy raros. Es importante la identificación del transcrito al diagnóstico para evaluar la EMR posteriormente.

Las respuestas al tratamiento de la LLA Ph (+) han cambiado considerablemente en los últimos 10 años, alcanzando tasas de SG de 60% a 5 años con la incorporación de ITK en el tratamiento de inducción asociado a poliQT (tipo BFM o HyperCVAD), seguida de AloTCHP. Los ITK han logrado mayor supervivencia sin aumentar la toxicidad, permitiendo además que un mayor número de pacientes accedan al AloTCHP.

El ITK óptimo para la inducción todavía se desconoce. Existen diferencias farmacológicas entre los inhibidores en cuanto a la potencia de inhibición (nilotinib y dasatinib son más potentes que imatinib), la actividad contra distintas quinasas (dasatinib es activo contra quinasas SRC) y la actividad potencial del ponatinib contra alelos de BCR-ABL polimitados. Sin embargo, no se han realizado estudios prospectivos comparando distintos ITK.

Dasatinib ha demostrado atravesar la barrera hematoencefálica. Ponatinib ha demostrado cruzar dicha barrera sólo en modelos murinos. Sin embargo, no hay datos de ensayos clínicos para apoyar el uso de ITK

como profilaxis dirigida al SNC.

El tratamiento de inducción no está exento de toxicidad. La mortalidad varía con la edad, pero rara vez es menor del 5% y puede ser tan alta como 15% a 20% en las personas mayores. Distintos grupos reportaron sus datos sobre inducción sin QT para LLA Ph (+). En pacientes mayores de 60 años tratados con ITK (imatinib) más prednisolona, con tasas de RC de 100%, con mínima toxicidad y una mediana de supervivencia de 20 meses, (y 74% de SG a 12 meses). Estudios similares con dasatinib en pacientes de 18 años o más reprodujeron dichos resultados (RC cercanas al 100% con SG de alrededor de 50% a 20 meses); evidenciando supervivencias significativamente más prolongadas en aquellos que mostraron EMR molecular negativa al fin de la inducción.

En base a este enfoque, diversos grupos han propuesto disminuir la intensidad de la QT de inducción. El grupo GRAALL publicó datos de 268 pacientes no tratados previamente con LLA Ph (+) comparando imatinib a altas dosis + HyperCVAD de intensidad reducida vs dosis estándar de imatinib + HyperCVAD. Con una mediana de edad de 47 años, la tasa de RC fue mayor en el primer grupo (98% vs 91%; p=0,006), mientras que la tasa respuesta molecular mayor (RMM) fue similar (66% vs 64%). Con una mediana de seguimiento de 4,8 años, la SLE a 5 años y la SG se estimaron en 37,1% y 45,6%, respectivamente, sin diferencia entre ambas ramas.

Si bien el AloTCHP continúa siendo la terapéutica de elección post-remisión, se están analizando la existencia de subgrupos de pacientes de riesgo más favorable que podrían no necesitarlo.

Tabla 8. Tratamiento en LLA Ph (+)

Paciente	Inducción	Consolidación
Ph (+) 15-39 años Ph (+) 40-65 años sin comorbilidades	1. ITK* + QT (Quimioterapia) 2. Ensayo clínico	AloTCPH + mantenimiento con ITK Sin donante: ITK y QT+ ITK mantenimiento
Ph (+) mayores de 65 años o con comorbilidades	1. ITK + corticoides 2. ITK + QT 3. Ensayo clínico	Continuar tratamiento + mantenimiento con ITK)

Modificado de NCCN Guidelines versión 1.2019

**ITK: Inhibidor de tirosina kinasa*

Solicitar estudio de mutaciones en pacientes con enfermedad resistente (recaída/ refractaria).
Seleccionar segunda línea de ITK en función de resultados de mutaciones

Tabla 9. ITK de elección según la mutación presente

MUTACIÓN	ITK
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib

Monitoreo de la ERM

Para el monitoreo por RQ-PCR para BCR/ABL1 p190/p210 la muestra de elección es MO con EDTA. Teniendo en cuenta los siguientes puntos de corte:

- Respuesta molecular completa (RMC): ausencia de copias del transcritto BCR/ABL1 con una sensibilidad de 0,01%.
- Respuesta molecular mayor (RMM): ratio BCR/ABL1: ABL1 < 0,1% en escala internacional para p210 o la reducción de 3 log para p190.

Es importante realizar dicho estudio en laboratorios estandarizados.

Numerosos trabajos mencionan la importancia de su valoración en la RC1 y a los tres meses ya que tendría

valor pronóstico en la supervivencia libre de recaída (SLR) y SG.

4. Seguimiento

El seguimiento durante el mantenimiento debe realizarse con hemograma y química general de acuerdo a lo indicado en el protocolo elegido (inicialmente cada 2 semanas para evaluar toxicidades). La mayoría de los protocolos contempla evaluación de LCR y MO cada 1-3 meses.

Los controles posteriores deben ser realizados cada 1-2 meses el primer año, 3 meses el segundo año y cada 6 meses a partir del tercer año.

En todas las ocasiones se debe incluir evaluación del hemograma y química general. Si bien no existe consenso sobre la periodicidad de la valoración de MO, algunas guías sugieren su realización cada 3 meses los primeros 1-3 años.

5. LLA recaída/refractaria (R/R) del adulto

Las tasas de RC reportadas en ensayos clínicos para pacientes adultos recién diagnosticados con LLA pueden ser mayores del 90% con los regímenes de inducción actuales. Sin embargo, al subgrupo de pacientes refractario a la terapia inicial se le agrega un 30% a 60% de los pacientes que recaerá a pesar de los regímenes de quimioterapia agresivos y mantenimiento.

Actualmente las estrategias terapéuticas en estos pacientes deben incluir AloTCHP. Las tasas de RC luego de una primera recaída con regímenes de rescate son de alrededor del 40% y son, en general, no duraderas con un enfoque de QT sola. Sin embargo, se puede alcanzar una supervivencia a largo plazo de \pm 16% con AloTCHP.

Los predictores de respuesta en pacientes recaídos incluyen la duración de la RC1, respuesta a la terapia de rescate inicial, capacidad de ser sometidos a trasplante, estado de la enfermedad en el momento del mismo y la edad del paciente. Los pacientes con ERM negativa al momento del AloTCHP tienen mejor pronóstico. En caso de recaídas tardías ($>$ a 1 año del tratamiento inicial), se puede considerar utilizar el mismo régimen terapéutico; de lo contrario, un régimen alternativo se considera más apropiado.

Es fundamental **revaluar el compromiso del SNC y testicular** en el momento de la recaída sistémica y reiniciar profilaxis con QT intratecal (IT). A pesar de la profilaxis inicial adecuada, del 2% al 15% de los pacientes tendrán compromiso en el momento de la recaída.

Dosis altas de AraC/MTX sistémico, el tratamiento IT (bisemanal hasta eliminación de blastos o frecuencia determinada según protocolo utilizado) y la radioterapia (RT) son opciones de tratamiento en caso de compromiso de SNC.

Entre las opciones de tratamiento de rescate, esquemas como **FLAG-IDA** producen tasas de respuesta de 39% a 83%, pero con medianas de SLE y SG de 6 (3-38) y 9 (7-38) meses respectivamente.

La **clofarabina** obtuvo en adultos tasas de RC del 31% en combinación con otros agentes (etopósido, ciclofosfamida, citarabina entre otros) con una mediana de SLE de 3 meses (2-28) y una probabilidad de SG a 1 año del 10% (IC95 4-16%). Por el momento no se encuentra aprobada en Argentina para pacientes $>$ 21 años, aunque su uso se encuentra extendido.

Se puede considerar un régimen de rescate que contenga **asparaginasa** cuando el paciente no la recibió como parte del tratamiento inicial.

En caso de LLA-T también se puede considerar el uso de **nelarabina** (ya sea sola o en combinación con otros agentes) como una opción terapéutica de rescate. La tasa de RC reportada es del 31% (IC95% 17-48), con una mediana de SLE de 20 semanas (IC95 11-56). Este fármaco no se encuentra disponible aún en nuestro país.

El **blinatumomab** es un anticuerpo biespecífico contra CD3 y CD19 que genera la destrucción de los blastos por medio de los linfocitos T citotóxicos. Ha obtenido la aprobación por la FDA para el tratamiento de la LLA R/R Ph (-). En el año 2018 la FDA aprobó su uso también para el tratamiento de la ERM positiva luego de tratamiento de quimioterapia intensiva. No se encuentra aprobado aún en la Argentina.

Sus principales efectos adversos incluyen síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y diferentes eventos neurológicos (encefalopatía, afasia y convulsiones). El SLC se redujo mediante la modificación de la dosis inicial y la profilaxis con dexametasona, sin afectar el efecto citotóxico.

La **vincristina liposomal** fue aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con LLA Ph (-) en segunda recaída. No se encuentra aprobado en la Argentina.

El **inotuzumab ozogamicin (IO)** es un anticuerpo monoclonal anti-CD22 unido a calicheamicina (un agente alquilante de ADN). En el estudio INNOVATE de fase 3, el tratamiento con IO logró una tasa de RC significativamente mayor (80,7% vs 29,4%, $p < 0,001$) que la QT intensiva estándar en adultos con LLA-B R/R y fue aprobada por la FDA para pacientes R/R. No aprobado en la Argentina.

Terapia con células CAR-T: la terapia con células CAR (del inglés *chimeric antigen receptor*) es una opción que ha surgido como una poderosa inmunoterapia dirigida, mostrando respuestas sorprendentes en poblaciones altamente refractarias.

Las células CAR-T son células T del paciente, modificadas genéticamente para identificar y eliminar las células malignas a través de reconocimiento de antígenos específicos de tumor. En LLA-B, las células CAR se dirigen contra CD19 y es una de las terapias de células T más ampliamente estudiada. Se desarrollaron CAR-T contra CD22 (para aquellas LLA que negativizan CD19) todavía no disponibles.

Los reportes iniciales en pacientes altamente refractarios muestran tasas de RC de 70-90%, tanto en niños como adultos, aunque con toxicidades significativas como el SLC.

El TISAGENLECLEUSEL (CAR T contra el antígeno CD19) fue aprobado recientemente por FDA para los pacientes R/R a varias líneas de tratamiento en pacientes de 1 a 25 años de edad. No disponible en la Argentina.

7. LLA con compromiso extramedular

A. Compromiso del SNC

El compromiso del SNC puede encontrarse al diagnóstico en el 5% de los adultos. Las recaídas aisladas van desde 0% a 11%, mientras que asociado a compromiso sistémico se encuentra en un 1-4% adicional de los pacientes. La mayoría de los pacientes con recidiva aislada en SNC recaerá en la MO también sin el debido tratamiento.

El compromiso del SNC se correlaciona con la presencia de determinados factores:

LDH elevada. Fenotipo B maduro Fenotipo T Ph (+) Hiperleucocitosis
--

I. Diagnóstico: la evaluación diagnóstica se basa en el uso de estudios de imágenes y evaluación del LCR (por citología y CFM).

Se define compromiso de SNC como evidencia inequívoca de blastos en el LCR y/o alteración de pares craneales
--

Los síntomas son variados, y es esencial su correcta interpretación. La evaluación clínica es fundamental para evaluar infiltración parenquimatosa o de pares craneales y debe guiar la elección de los métodos diagnósticos.

La RMN con gadolinio tiene una sensibilidad superior que la TAC y, en consecuencia, es el estudio de elección. Debe realizarse sólo ante la presencia de manifestaciones neurológicas. A pesar de su superioridad, se estima que la tasa de falsos negativos puede ser del 60-65% y la de falsos positivos alrededor del 10%.

El examen del LCR es el estudio más útil en la actualidad. Los hallazgos incluyen aumento de la presión de apertura (>20 cmH₂O), hiperproteinorraquia (>50 mg/dl) e hipoglucoorraquia (<60mg/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 realizarse por expertos, especialmente la inicial. Es recomendable que, ante la sospecha de PL traumática, no se administre medicación y se repita el procedimiento.

Las muestras se deben colocar en un tubo con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark) inmediatamente luego de la punción. Considerar que la sensibilidad depende directamente del volumen disponible para el análisis.

Por lo antes dicho, la PL debe ser realizada al diagnóstico. La hiperleucocitosis >100.000/mm³, en pacientes con adecuada hemostasia, en ausencia de infección severa, no es una contraindicación para su realización.

II. Profilaxis: en ausencia de una adecuada profilaxis, la recurrencia en SNC se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes adultos. La profilaxis estándar se basa en el uso combinado de QT sistémica e IT con o sin RT.

La quimioterapia IT es el método preferido para la profilaxis del SNC. Las drogas utilizadas son MTX y AraC. La combinación de MTX con AraC puede tener efectos aditivos o sinérgicos, asociados a corticosteroides (triple intratecal) para atenuar la aracnoiditis. El número de inyecciones de IT es variable de acuerdo al protocolo utilizado.

La administración sistémica de MTX y AraC en dosis altas, generalmente incluidas en los protocolos de tratamiento, permite concentraciones eficaces en SNC. No hay acuerdo sobre la dosis óptima y el número de ciclos necesarios.

La radioterapia craneal y/o cráneo-espinal puede ser una forma eficaz de terapia dirigida al SNC, aunque a menudo se asocia con efectos adversos tardíos.

III. Tratamiento: a pesar de profilaxis adecuada, alrededor del 10% desarrollará compromiso del SNC. Si bien las opciones terapéuticas disponibles son las mismas que las utilizadas para la profilaxis, se adoptan estrategias como QT IT más frecuentes (dos a tres veces por semana hasta su negativización o de acuerdo al protocolo) y la intensificación de la QT sistémica. Algunos protocolos contemplan la RT como parte del tratamiento.

En caso de recaída aislada en SNC debe administrarse tratamiento sistémico.

A. Compromiso testicular

Se define al compromiso testicular como la evidencia de enfermedad, uni o bilateral, confirmada por biopsia del tejido.

I. Generalidades: a diferencia de la población pediátrica, los reportes sobre compromiso testicular en adultos son infrecuentes.

Este compromiso puede presentarse en forma aislada, como recaída testicular aislada (RTA), o concomitante con el diagnóstico de leucemia aguda. La RTA tiene mejor pronóstico que la recaída aislada medular o combinada.

Se habla de recaída temprana cuando ocurre antes de los 18 meses de lograda la remisión, *intermedia* entre 18-36 meses y tardía cuando es más allá de los 36 meses.

La incidencia de RTA durante la década de 1980 era de 5-7%; durante los años 90' cayó al 3-4% y con los esquemas intensivos de poliQT es apenas del 2% en la actualidad. A diferencia de la recaída aislada

del SNC, la RTA tiende a ocurrir más tardíamente; la mayoría lo hace luego de los 3 años de la RC1. Son factores de riesgo para RTA:

Hiperleucocitosis con visceromegalias
Enfermedad voluminosa
LLA-T

II. Clínica: los síntomas consisten en dolor y tumefacción testicular de evolución aguda; si bien el agrandamiento testicular suele ser unilateral, la biopsia frecuentemente confirma el compromiso bilateral.

III. Diagnóstico: es realizado por biopsia del tejido. No es indicación estricta de realizarla en pacientes con leucemia aguda de reciente diagnóstico y signo-sintomatología compatible, pero sí al final del tratamiento de inducción para confirmar la persistencia de enfermedad si no hubo resolución del cuadro.

En casos de RTA, confirmar el compromiso es fundamental, ya sea por biopsia del tejido u orquiectomía. Se debe realizar ecografía o TAC para descartar otras patologías testiculares (orquitis, torsión, hidrocele, varicocele, etc.).

IV. Tratamiento: la RT testicular en forma profiláctica no tiene indicación ya que los regímenes actuales de poli quimioterapia han reducido las cifras de recaída drásticamente.

Las intervenciones terapéuticas derivan, en su mayoría, de los trabajos publicados en pediatría:

- Aquellos pacientes con compromiso testicular al diagnóstico reciben, además del esquema de inducción utilizado, **altas dosis de metotrexate** (1-5 g/m²). Si resuelve la enfermedad testicular al final de la inducción, estos pacientes no reciben RT. Los que tienen persistencia de enfermedad reciben 24Gy de RT bilateral durante el mantenimiento.
- El estándar de tratamiento para la RTA consiste en **QT sistémica intensiva + RT testicular bilateral + profilaxis IT de SNC**. En la población pediátrica, algunos autores recomiendan la orquiectomía en caso de compromiso testicular unilateral y, en caso de compromiso bilateral, tanto la orquiectomía como la RT serían modalidades terapéuticas apropiadas.
- Los pacientes con recaídas tempranas son los que están en riesgo de fallo de tratamiento; en éstos se debe considerar la consolidación con un A1oTCPH.

La QT sistémica que incluya altas dosis de MTX permite, actualmente, lograr remisiones duraderas, ya que atraviesa la barrera hematotesticular, sin los efectos adversos de la radiación. El uso de ésta última modalidad podría ser eliminada completamente en el futuro.

V. Seguimiento: examen testicular cada 3 meses durante los 2 primeros años y cada 6 meses durante el tercer año. Estudio con ecografía y/o TAC debe realizarse al final del tratamiento.

ANEXO LLA tratamiento

1° línea

- **Protocolos tipo BFM**
o GATLA.
- **Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC MTX**

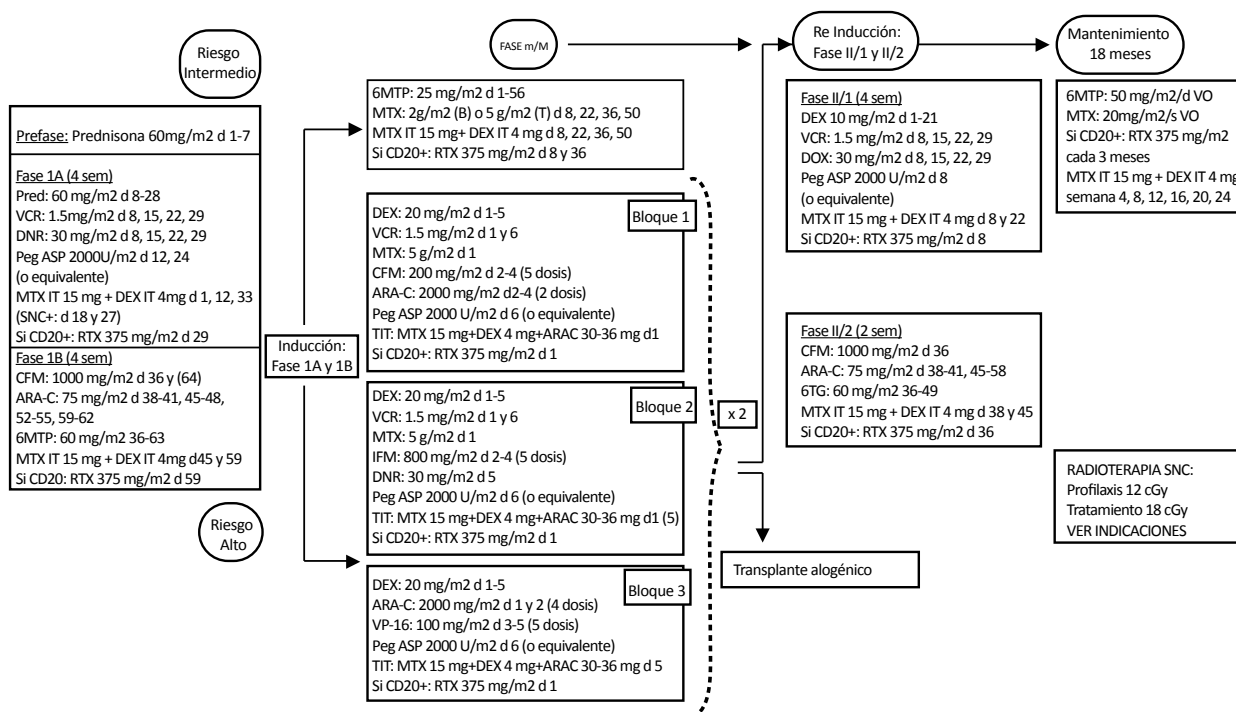
Recaídos/refractarios

- **Protocolo FLAG-Ida o similares.**

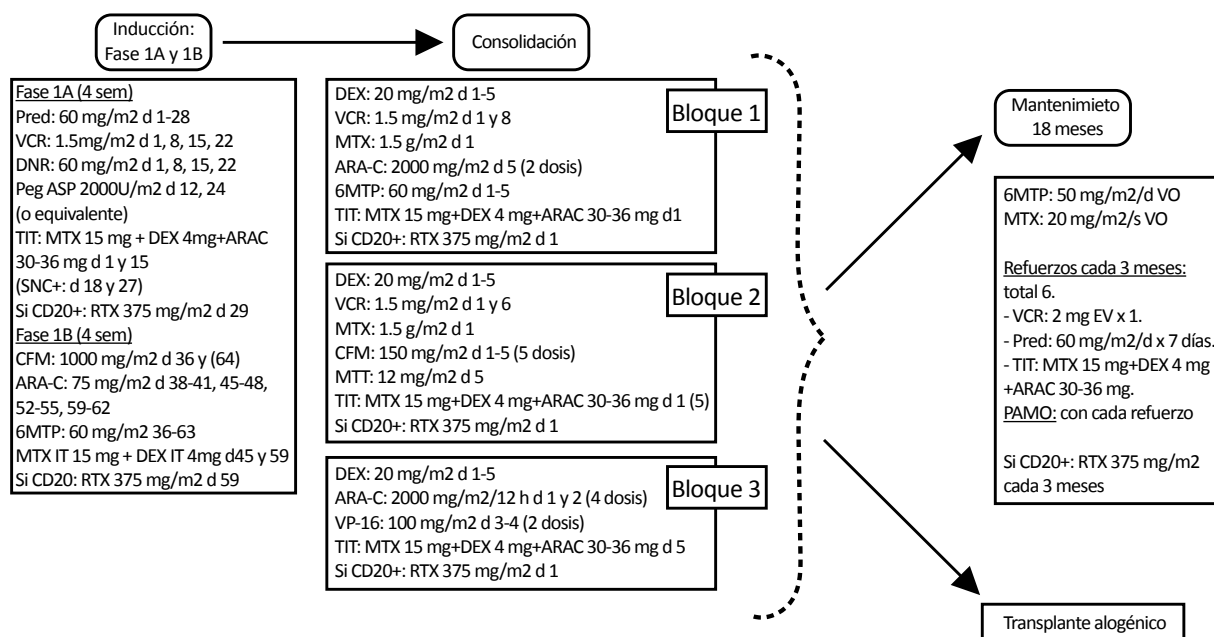
1° línea

- **Protocolos tipo BFM**

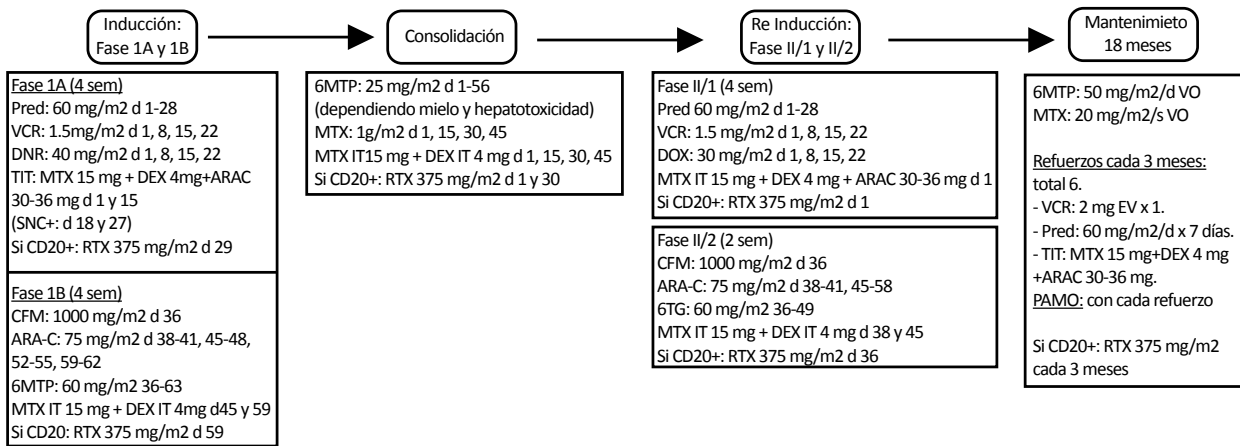
Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes Adultos (18-40 a).



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes Adultos (41-60 a).



Esquema de tratamiento GATLA 2019 para pacientes Añosos (>60 a).



• Protocolo HyperCVAD/AD (altas dosis) ARAC MTX

Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HyperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y7)	Dosis	Días
Ciclofosfamida IV (en 3 hs) c/12 hs	300 mg/m ²	1 al 3 (6 dosis)
Doxorrubicina IV	50 mg/m ²	4
Vincristina IV	1.4 mg/m ²	4 y11
Dexametasona IV o VO	40 mg	1 a 4 y 11 a14
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 6 hs de la última CFM* o	300 mg/m ²	1 a 3
Mesna IC: inicia 1 h previo a CFM y finaliza no antes de las 12 hs de la última CFM** o	600 mg/m ²	1 a 3
Mesna IC x 24 hs	600 mg/m ²	1 a 3
Peg-asparaginasa IV	2000 UI/m ² (Max 3750)	1±3
MTX - AraC intratecal mg	12 - 100	2±3 - 7±3
Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +5 hasta PMN>3000 (actualmente pegfilgrastim)		

HyperCVAD/ADARACMTX FASE B (ciclos 2,4,6 y8)	Dosis	Días
Metotrexate 20% en 2 hs-80% Continua (24hs)	1000 mg/m ²	1
Leucovorina VO c/6hs 8 dosis Leucovorina IV c/6hs si nivel: MTX>20µmol/L hora 0, MTX>1 µmol/L hora 24, MTX>0.1µmol/L hora 48 finalizadoMTX de finalizado MTX, y hasta < 0.1 µmol/L	15 mg 50 mg	Inicia a las 24 hs de finalizado el MTX.
Citarabina IV (en 2 hs) c/12hs	3000 mg/m ²	2 y 4 (4 dosis)

Metilprednisolona IV c/12hs	40 mg	1 a 3
-----------------------------	-------	-------

Filgrastim SCT o IV 5 mcg/kg día +4 hasta PMN>3000-Gotas oftálmicas

Con dexametasona.

HyperCVAD *MANTENIMIENTO	24 meses (Ph -)
6-Mercaptopurina	50 mg c/8hs VO
MTX	20 mg/m ² VO x semana
Vincristina	2 mg IV x mes
Prednisona	200 mg/día x 5 días x mes (con vincristina)

Recaídos/refractarios

• Protocolo FLAG-Ida o similares.

FLAG-IDA	
Fludarabina 30 mg/m ² /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m ² /día, infusión de 4 horas	Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim 300 mcg/día Desde día 0 (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.	
Idarrubicina 12 mg/m ² /día(pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

FLANG	
Fludarabina 30 mg/m ² /día, infusión de 30 minutos	Días 1, 2, 3 y 4
ARA-C 2000 mg/m ² /día, infusión de 4 horas	Días 1, 2, 3 y 4 luego de completar la fludarabina
Filgrastim 300 mcg/día Desde día 0 (24 horas antes de iniciar la QT) hasta recuperación de polimorfonucleares.	
Mitoxantrone 10 mg/m ² /día (pos-ARA-C)	Días 2, 3 y 4

Bibliografía

- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2019 NCCN.org.
- Hoelzer D, Bassan R, Dombret H et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;00: 1–14.
- Roberts KG1, Li Y et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371(11):1005-15.
- De Angelo DJ, Stevenson KE, Dahlber SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18–50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015; 29:526–534.
- Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-Inspired Therapy in Adults with Philadelphia Chromosome–Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: The GRAALL-2003 Study. *J Clin Oncol*. 2009; 27:911–918.
- Rytting M, Jabbour EJ, Jorgensen JL et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin–Frankfurt–Munster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol*. 2016; 91:819–823.

- Stock W, Luger S, Advani A et al. A Pediatric Regimen for Older Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of CALGB 10403. *Blood*. 2019; 133:1548-1559.
- Boissel N and Baruchel A. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adolescent and Young Adults: Treat as Adults or as Children? *Blood*. 2018 132:351-361.
- Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 375:1044-1053.
- Schwartz P, Hunault-Berger M, Chevallier PL et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAA-LL report. *Haematologica*. 2013; 98:463. Abstr 1124.
- Sancho JM, Ribera JM, Xicoy B et al. PETHEMA, Group. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol*. 2007; 78:102-110.
- Vignetti M, Fazi P, Cimino G et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: Results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adu. *Blood*. 2007;109:3676-3678.
- Sasaki K, Jabbour E, Ravandi F et al. Hyper-CVAD + ponatinib vs. hyper-CVAD + dasatinib as frontline therapy for Ph-positive ALL: a propensity score analysis. *Cancer*. 2016; 122(23): 3650–3656.
- Ravandi F. How I treat Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2019;133(2):130-136.
- Frey N V, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome – negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126:589-597.
- Benjamin JE, Stein AS. The role of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2016;7:142-156.
- Kantargianh; Stein A, Gokbuget N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukaemia. *NEJM*. 2017; 376(9):836-847.
- Gokbuget N, Drombret H, Bonifacio M et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Blood*. 2018; 131(14):1522-1531.
- Kantargian H De Angelo DJ, Stelles M , et al. Inotuzumab ozogamicin vs standard of care in patients with relapsed/refractory ALL: long term results of phase 3 INO VATE trial. *J Clin Oncol*. 2018 36(suppl) abstract 7013.
- Park J,Rivière I, Gonen M et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018; 378:449-59.
- Pathak P, Hees R et al. Liposomal vincristine for Relapsed or Refractory Ph negative acute Lymphoblastic leukemia: A review of the literature. *Ther Adv Hematol*. 2014; 5 (1):18-24.
- Del Principe MI, Maurillo L, Buccisano F et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia: Diagnostic tools, prophylaxis, and therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6:e2014075.
- Brügermann M, Kotrova M et al. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv*. 2017; 1(25):2456-2466.
- Short NJ, Jabbour E, Sasaki K et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128:504-507.

Linfoma linfoblástico



Definición

Es una neoplasia de células linfoides inmaduras, pudiendo ser de estirpe B o T. El linfoma linfoblástico B (LLB-B) se origina en médula ósea, mientras que el T (LLB-T) tiene su origen en el timo. Es el segundo linfoma no Hodgkin más frecuente en niños y adolescentes (25 al 30%). Actualmente la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global en niños y adolescentes es mayor al 80%.

Ambos están clasificados igual que las LLA en la OMS 2016. Estas entidades guardan características similares, pero no son idénticas.

El LLB se asocia a presencia de masa mediastinal frecuentemente, y por definición debe tener menos del 25% de infiltración de blastos de médula ósea.

Incidencia

- 10-20% LLB- B predominante niños
- 85 a 90% LLB- T predominante en adolescentes y adultos jóvenes con predominio masculino
- El fenotipo mixto mielóide y linfóide es muy raro.

Clínica

	LLB-B	LLB-T
Edad	Niños (75% < 6 años)	Adolescentes
Sexo	Varones	Varones
Masa mediastinal	Poco frecuente	Frecuente (voluminoso, sme. de vena cava, etc.)
Compromiso extranodal	Frecuente (piel (26%), hueso (lesiones osteolíticas 26%), tejidos blandos, SNC (6%), testículo, etc.)	Poco frecuente (investigar compromiso de SNC)
Compromiso MO	Poco frecuente (13%)	Frecuente (15 al 20%)

Diagnóstico

- Historia clínica (examen físico completo, valorar anillo de Waldeyer, esplenomegalia y hepatomegalia).
- Estado funcional.
- Síntomas B.
- Biopsia ganglionar o de tumor extraganglionar (con citometría de flujo, citogenético, molecular).
- PAMO/BMO (citomorfología, citometría de flujo, citogenético, estudios moleculares).
- PL (con citometría de flujo).
- Hemograma, función renal, hepática, LDH, ácido úrico, fosfatos, etc.
- Test de embarazo en mujeres en edad fértil.
- Serologías virales (VIH, hepatitis B, hepatitis C).
- Ecocardiograma (indicación de antraciclina).
- Estudios de Imágenes: TC, PET TC, RMN (es útil cuando se sospecha compromiso en estructuras cerebrales, esqueleto o corazón).

Panel recomendado de inmunohistoquímica:
CD45, CD19, CD20, CD79a, CD3, CD2, CD5, CD7, TdT, CD1a, CD10, ciclina D1.

Panel recomendado de citometría de flujo:
CD45, CD3, CD5, CD4, CD7, CD8, CD19, CD20, CD10, TdT, CD13, CD33, CD1a, CD3 intracitoplasmático, CD22, MPO

Estudio citogenético/FISH:
MYC, t (9,22), t (8,14), BCR-ABL
Biología molecular rearrreglos de receptor antigénico

- El LBL-T expresa: CD3 (linaje T específico), CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 and CD8. El CD99, CD34 and CD1a, son marcadores que indican madurez.
- El LBL-B expresa CD19 (linaje específico), CD79a (citoplasmático), CD22, CD20 (variable) and CD10. CD3 generalmente son negativos. La presencia de CD13 y CD33, no excluyen el diagnóstico.

Factores de riesgo en adultos: no existe un índice pronóstico establecido, sugiriéndose los siguientes:

Buen pronóstico

- Sexo femenino
- Menor 40 años
- IPI bajo
- Fenotipo B
- Ausencia de compromiso en MO y SNC
- Respuesta: ¿PET? ERM? Rol y momento aún no definido
- Mutación: *NOTCH/FBXW7*

Mal pronóstico: mutación: *RAS/PTEN*, *pérdida de rasgo heterocigota en la región 6q14-*, *ausencia de delección bialélica del gen gamma del receptor T*

Estadificación:

- Adultos: Ann Arbor
- Niños: St. Jude's Hospital

Tratamiento

- Regímenes para LLA
 1. HyperCVAD más consolidación con RT mediastinal (o sitio comprometido) luego de 8 ciclos. Tasa de RC 91%, SLP a 3 años 66%, SG 70%. Se puede considerar en adultos aptos físicamente.
 2. Protocolos tipo pediátrico: GATLA/BFM. Se puede considerar en AYA.
- Profilaxis de SNC: de acuerdo con protocolo de tratamiento (quimioterapia intratecal versus altas dosis de metotrexato)
- Tratamiento de la masa mediastinal: radioterapia: su rol y momento de uso aún no está definido.

Reevaluación:

- Criterios de Cheson
- ERM en células circulantes

Con los protocolos intensivos disponibles lograr la RC con PETTC negativo se asocia a altas tasas de sobrevida aún sin radioterapia adicional evitando sus efectos adversos.

Supervivencia libre de enfermedad: niños 73-90%, adultos 62-66%

Trasplante autólogo de médula ósea

Uso controvertido

Contemplado en el contexto de estudio clínico

Trasplante alogénico de médula ósea

Puede considerarse en pacientes de alto riesgo y/o respuesta subóptima al tratamiento de inducción/consolidación.

Pacientes recaídos/refractarios (10-30%):

El tratamiento no está definido.

Drogas nuevas como:

- Nelarabina

- Clofarabina
- Anticuerpos específicos anti CD3 y anti CD52
- Bortezomib
- Ruxolitinib (en caso de la presencia de mutaciones que impliquen la vía JAK/STAT)
- Daratumumab (en aquellos con expresión aumentada de CD38) ha demostrado tener actividad.
- Para los LBL-B, el uso de inmunoterapia (células CAR-T o blinatumomab) al igual que anticuerpos dirigidos como el inotuzumab podrían ser una opción.

Todas estas estrategias deberían usarse en el contexto de estudios clínicos.

Bibliografía

- Rohan Kehar, Vishal Kukreti, Michael Crump et al. Treatment Outcomes in the Management of Lymphoblastic Lymphoma (LBL) in Adults: An Institutional Review. *Blood*. 2017; 130:4156.
- Birgit Burkhardt and Michelle L Hermiston et al. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol*. 2019 Feb 27. doi: 10.1111/bjh.15793. [Epub ahead of print].
- Sergio Cortelazzo, Andrés Ferrerib, Dieter Hoelzer et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;113:304-317.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Lymphoblastic Leukemia Version 1.2019 NCCN.org.

Leucemia mieloide aguda



Índice

Tratamiento	400
LMA recaída/refractaria	406
Nuevas drogas en LMA	408
LMA y compromiso de SNC	408
Bibliografía	409

Definición

Las leucemias mieloides agudas (LMA) representan una colección de neoplasias mieloides con marcada diversidad y heterogeneidad genética, etiología diversa y potencial evolución clonal entre los pacientes.

Estas neoplasias resultan de una proliferación clonal de células precursoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación, que infiltran la MO y en ocasiones, otros órganos o sistemas, causando la muerte por hemorragia y/o infección.

Su frecuencia aumenta con la edad, representa entre 15 a 20% de las leucemias agudas (LA) en niños y adolescentes y hasta el 80% de las LA del adulto.

Clasificación OMS (Tabla 1): Revisión 2016 de leucemias agudas

LMA y neoplasias relacionadas
<p>LMA con alteraciones genéticas recurrentes</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con t (8;21) (q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 -LMA con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> -LPA con <i>PML-RARA</i> <p>(las anteriores definen LMA independientemente del porcentaje de blastos)</p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con t (9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> -LMA con t (6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> -LMA con Inv (3) (q21.3;q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2-MECOM</i> -LMA (megacarioblástica) con t (1;22) (p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i> <p>Entidad provisional: <i>LMA con BCR-ABL1</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -LMA con <i>NPM1</i> mutado -LMA con <i>CEBPA</i> mutación bialélica, <p>Entidad provisional: <i>LMA con RUNX1 mutado</i></p>
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
LMA no especificada (NOS): define LMA con > 20% de blastos
<ul style="list-style-type: none"> -LMA con mínima diferenciación -LMA sin maduración -LMA con maduración -Leucemia mielomonocítica aguda -Leucemia monoblástica/monocítica aguda -Leucemia eritroide pura -Leucemia megacarioblástica aguda -Leucemia basofílica aguda -Panmielosis aguda con mielofibrosis
Sarcoma mieloide
<p>Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down</p> <ul style="list-style-type: none"> -Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloide transitorio) (TAM) -Leucemia mieloide asociada con síndrome de Down
<p>Leucemias agudas de linaje ambiguo</p> <ul style="list-style-type: none"> -LA indiferenciada -LA con fenotipo mixto (MAPL) con t (9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> -LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3); con <i>KMT2A</i> reordenado -LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS -LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

Evaluación clínica y diagnóstica

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. En pacientes pediátricos, la hipertrofia gingival se observa en el 10% de los casos y la presencia de nódulos subcutáneos en el 1-2%, siendo más frecuentes en pacientes <1 año. Pueden preceder al compromiso medular y aumentar y disminuir de

tamaño, reportándose regresiones espontáneas.

La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja (meningitis leucémica – sarcoma mie-loide) y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. Es más frecuente en lactantes, en FAB M4/M5 y leucemias hiperleucocitarias.

Laboratorio: hemograma – coagulograma – química general

-En pediatría (P), la mayoría de los pacientes presentan recuentos leucocitarios cercanos a 20.000/mm³, siendo inferior a 50.000/mm³ en el 70% de los casos. El 10% de los pacientes no presentan blastos en SP. En el 5% se detectan evidencias de CID asociada a LMA M3, M4 y M5, hiperleucocitosis e infección.

-En adultos (A), los que presentan recuentos leucocitarios superiores a 100.000/mm³ son considerados hiperleucocitarios y el riesgo de presentar leucostasis es considerado a partir de 50.000/mm³, así como de síndrome de lisis tumoral (espontáneo o 2° al tratamiento) y compromiso del SNC.

Métodos complementarios al diagnóstico

1. **Ecografía abdominal:** estudio basal (organomegalias – vesícula y vía biliar).
2. **Rx tórax/TC de tórax (Rx/TAC senos paranasales)**
3. **Ecocardiograma** (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)
4. **TAC/RMN cerebro:** en caso de signos o síntomas neurológicos, RMN con gadolinio.
5. **Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.**
6. **Estudio de histocompatibilidad**
7. **Morfología – Citoquímica**
8. **Test de embarazo y criopreservación de esperma de acuerdo con posibilidad y preferencia.**

El aspirado de MO (PAMO) es el procedimiento de rutina para la evaluación citomorfológica, citoquímica, para definir el inmunofenotipo y el perfil citogenético/molecular. En hiperleucocitarios, estas determinaciones pueden realizarse en sangre periférica.

La BMO queda reservada para los casos de aspirado seco (dry tap) y pacientes con antecedentes de citopenias de larga evolución (mielodisplasia – hipoplasia – fibrosis medular).

En edad pediátrica, la cresta ilíaca posterior es el sitio de punción habitual, en pacientes menores de 3 meses se realiza en la tuberosidad anterior de tibia.

Evaluación inicial con tinción May-Grünwald-Giemsa. Recuento de por lo menos 500 elementos en MO.

La citoquímica incluye: mieloperoxidasa (MPO), esterasa específica granulocítica (cloroacetoesterasa - CIAE) y esterases no específicas para el linaje monocítico (alfanaftilacetoesterasa o ANAE y la alfanaf-tilbutiratoesterasa o ANBE)- Fluoruro Na⁺ sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mie-loide y el criterio de positividad es $\geq 3\%$ en blastos.

El porcentaje de infiltración de MO requerido para el diagnóstico es $\geq 20\%$. Pero la presencia de t (8;21) – t (15;17) – Inv(16) o t (16;16) y eritroleucemias definen per se el diagnóstico.

Inmunofenotipo:

El inmunofenotipo por CFM es fundamental para determinar las líneas involucradas en el clon leucémico e identificar patrones de expresión antigénica anómalos (aberrantes) que luego serán útiles para cuantificar la ERM. (Tabla 2 y 3)

Tabla 2. Inmunofenotipo diagnóstico en LMA

Diagnóstico de LMA	Expresión de marcadores
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR, CD45
Mielocítico monocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc, CD11c Esterasa no específica (NSE), 35, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 (7.1) IREM2
Megacariocítico	CD41 (glicoprot. IIb/IIIa), CD61 (glicoprot. IIIa), CD42 (glicoprot. Ib)
Eritroide	CD235 (glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocito y dendrítica plasmocitoide	CD123, CD203, CD22

Tabla 3. Inmunofenotipo asociado a alteraciones citogenéticas/moleculares recurrentes

Inmunofenotípico	Citogenético	Molecular
MPO+, CD13+, CD33+d, CD34+, CD19+, CD56+/-, HLA-DR+	t(8;21)(q22;q22.1)	RUNX1-RUNX1T1
MPO+, CD13+ heter, CD33homog, HLA-DR-	t(15;17)(q24;q21)	PML-RAR α
MPO+, CD13+, CD33+, CD2+, HLA-DR+	Inv(16)(p13.1q22) t(16;16)(p13.1;q22)	CBFB-MYH11

La determinación del recuento de blastos por citometría de flujo no sustituye al medulograma

Estudio citogenético-molecular

El estudio citogenético convencional (bandeo G) es mandatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA, permitiendo su clasificación y definiendo subgrupos de riesgo ya que tiene un peso de valor pronóstico independiente, considerando el análisis de un mínimo de 20 metafases.

Aproximadamente el 55% de los pacientes presentan alteraciones citogenéticas, y hasta 80-85% en los niños.

El estudio molecular por FISH o RT-PCR es una herramienta útil para evidenciar alteraciones crípticas, y cuando el estudio citogenético no es concluyente.

Mediante técnicas moleculares se pueden detectar las siguientes alteraciones génicas: *PML-RARA*, *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLLT3-KMT2A*, *NPM1*, *FLT3*, *CEBPA*, *KIT*, *RUNX1*, *ASXL1*, *TP53*, *IDH1/2* y *BCR-ABL1* (en M0) (**Tabla 4**).

El campo de la biología molecular en las patologías mieloides, y sus implicancias en LMA, ha evolucionado enormemente. Mientras que los estudios antes mencionados deben ser testeados en todos los pacientes, paneles de múltiples genes evaluados por de secuenciación de nueva generación (NGS) podrían ser sumamente útil para obtener una información más amplia acerca de la biología de la enfermedad, y así definir la evolución y pronóstico.

De no contar con la tecnología de NGS en la institución, se recomienda consultar a los laboratorios especializados para preservar muestra del diagnóstico previo a la indicación del tratamiento. La realización de estudios a partir de sangre periférica puede ser una opción en aquellos pacientes con blastos en circulación.

Tabla 4. Estudios moleculares

ALTERACIÓN	RT-PCR	PCR (ARN/ADN)	FISH	UTILIDAD
t (8;21)	<i>RUNX1-RUNX1T1</i>		<i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Clasificación/ERM
Inv (16) o t (16;16)	<i>CBFB-MYH11</i>		<i>CBFB-MYH11</i>	Clasificación/ERM
t (9;11)	<i>MLLT3-KMT2A</i>		Rearreglos <i>KMT2A</i>	Clasificación/ERM
t (9;22)	<i>BCR-ABL1</i>		<i>BCR-ABL1</i>	Clasificación/ERM
t (6;9)			<i>DEK-NUP214</i>	Clasificación
		<i>NPM1</i>		Clasificación/ERM
		<i>CEBPA</i>		Clasificación
		<i>RUNX1</i>		Clasificación/ Pronóstico
		<i>KIT</i>		Pronóstico/ Terapéutica
		<i>FLT3-ITD</i> y <i>FLT3-DK</i>		Pronóstico / Terapéutica
		<i>ASXL1</i>		Pronóstico
		<i>TP53</i>		Pronóstico
		<i>IDH1/2</i>		Pronóstico/ Terapéutica

Dada la promiscuidad de este gen, la técnica de elección para el estudio de rearrreglos de *KMT2A* es FISH con sondas de breakapart. La búsqueda del rearrreglo *BCR-ABL1* sería particularmente importante en los pacientes con LMA indiferenciada ya que de ser LMA Ph (+) se verían beneficiados con el tratamiento con ITK.

Una nueva entidad provisional “LMA con *RUNX1* mutado” ha sido incluida en la nueva clasificación OMS 2016, asociada con peor pronóstico. Representa el 10% de las LMA, asociada a sexo masculino, morfología más inmadura y cambios displásicos, y su incidencia aumenta con la edad. Es mutuamente excluyente con las LMA con anomalías genéticas recurrentes, y es frecuente la presencia de otras mutaciones.

Considerar mutaciones en *TP53* y *ASXL1* ya que han sido asociadas con mal pronóstico.

Factores pronósticos

- Recuento leucocitario: leucocitosis >10.000/mm³ confiere pobre pronóstico, particularmente en LMA con t(8;21) y LPA. (Ver capítulo de LPA).
- **Citogenético/molecular:** el cariotipo y determinadas alteraciones moleculares son los factores pronósticos más importantes para predecir la probabilidad de obtener RC, riesgo de recaída (RR) y SG, definiendo a 4 grupos: favorable, intermedio 1, intermedio 2, y adverso. (Tabla 5). La mayor incidencia de alteraciones de pronóstico intermedio-desfavorable en adultos mayores explica en parte la peor evolución de este grupo etario (> 60 años).

Tabla 5. Sistema pronóstico ELN (European Leukemia Network)

Grupo genético	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 y FLT3-ITD no mutado/FLT3-ITD (bajo) CEBPA mutación bialélica
Intermedio	NMP1 mutado y FLT3-ITD (alto) NPM1 no mutado y sin FLT3-ITD/FLT3-ITD (bajo) (sin alt. genéticas de riesgo adverso) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Alteraciones citogenéticas no clasificadas como favorables o desfavorables.
Adverso	Inv(3)(q21.3q26.2);t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2-MECOM t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23.3); KMT2A (MLL) reordenado t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 -5 o del(5q); -7; -17/alt(17p); cariotipo complejo, cariotipo monosomal NMP1 no mutado y FLT3-ITD (alto) RUNX1 mutado ASXL mutado TP53 mutado

Una categoría citogenética con particular mal pronóstico es el “cariotipo monosómico” (CM) definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (no cromosoma sexual) o una monosomía autosómica en combinación con una alteración estructural (excepto alteraciones en el CBF). En la clasificación de *European Leukemia Network* (ELN) se encuentra incluida en el grupo de riesgo adverso junto al cariotipo complejo; su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a cariotipo complejo.

En LMA que involucre al factor de unión al núcleo (CBF), en particular en LMA con t(8;21), la mutación del gen KIT podría estar asociada con peor pronóstico y se aconseja monitorear la enfermedad residual medible (ERM) por la técnica de mayor sensibilidad disponible. La ERM negativa anularía el efecto negativo del KIT mutado en el pronóstico de la enfermedad. Las LMA con t(8;21) muestran alta frecuencia de alteraciones citogenéticas adicionales. La pérdida de alguno de los cromosomas sexuales es de pronóstico favorable, mientras que la trisomía del cromosoma 8 parecería otorgar un riesgo adverso.

Las hiperdiploidías altas (>65 cromosomas), más frecuentes en adultos, se asocian a un pobre pronóstico, aunque no deben ser clasificadas de esta manera sin antes evaluar la presencia de alteraciones específicas. Los cariotipos hiperdiploides puros (ganancia de cromosomas completos sin alteraciones estructurales ni monosomías asociadas) tienen especialmente un mal pronóstico.

Las mutaciones en FLT3 incluyen las duplicaciones internas en tándem (FLT3-IDT) y las mutaciones en el dominio quinasa D835 o I836 (FLT3-DK) cuyas frecuencias son 30 y 10% respectivamente. En ambos casos con opción terapéutica.

Se recomienda evaluar FLT3-ITD ratio por análisis de fragmentos. Estudios recientes sugieren que los pacientes con ratio <0.5 (bajo) tienen un riesgo comparable a los pacientes con NPM1 mutado/FLT3 no mutado. Ambos grupos son ahora considerados de riesgo favorable (**tabla 5**).

Las LMA Ph (+) son principalmente LMA-NOS, con alteraciones en el CBF o asociadas a cambios displásicos y su incidencia no supera el 3% de todas las LMA. La presencia de BCR-ABL1 la ubica en el grupo pronóstico desfavorable.

Ciertos parámetros pueden ser útiles para distinguir entre LMA Ph (+) de *novo* y LMC en crisis blástica: los antecedentes clínico-hematológicos propios de LMC (basofilia, esplenomegalia), la identificación de la isoforma del BCR-ABL1 y el porcentaje de metafases Ph (+). No obstante, estudios preliminares sugieren

que la detección de alteraciones en ciertos genes (*IGH*, *TCR*, *IKZF1* y/o *CDKN2A*) podría ayudar a determinarlo.

Dentro de los reordenamientos del gen *KMT2A*, la t(9;11)(p21.3;q23.3) es la de mejor pronóstico, confiando riesgo intermedio.

Mutaciones en *IDH1/2* se han reportado en el 6-9% y 8-12% de las LMA con un aumento de su incidencia en el grupo con cariotipo normal de 8-16% y 19% respectivamente. Con frecuencia se asocian a otras mutaciones (ej.: *NPM1*). Su relevancia en el pronóstico es controvertida y no modifica la conducta terapéutica inicial, aunque podrían tener un blanco terapéutico.

- **Edad:** la LMA congénita, sumamente infrecuente (<5%), es diagnosticada en el período neonatal. Asociada a hiperleucocitosis (> 100.000/mm³), compromiso cutáneo, afectación del SNC (50%) y hepatoesplenomegalia masiva. En el 80% de los casos corresponden a FAB M4 o M5 con expresión de NG2 (7.1) por CFM y se correlacionan con anomalías del 11q23. Si bien estos pacientes tienen muy mal pronóstico, se han documentado remisiones espontáneas en ausencia de alteraciones en 11q23, por lo que se debe confirmar dicha alteración para iniciar tratamiento rápidamente.

Los pacientes > 60 años tienen peor evolución, aunque la edad no debe ser considerada per se como una contraindicación al tratamiento intensivo.

- **LMA secundarias:** los pacientes con antecedentes de tratamientos quimioterápicos tienen > RR y < S G que aquéllos sin antecedentes. (Tabla 6).

Tabla6. LMA-T Característica	Inhibidores topoisomerasa II	Agentes alquilantes
Latencia	2-3 años	5-7 años
FAB	M2 M4 M5	MDS M1 M4
Alt citogenéticas	t(9;11) t(8;21) alt. 11q23.3	-7 -5
SMD previo	Infrecuente	Frecuente
Pronóstico	Intermedio	Pobre
<i>SMD: mielodisplasia.</i>		

Tratamiento

Principios del tratamiento

El esquema de tratamiento de la LMA consiste en una inducción a la remisión y una fase de consolidación. El objetivo de la inducción es lograr la remisión de la enfermedad y el de la consolidación erradicar la enfermedad residual no medible para lograr la curación; sin consolidación recaen virtualmente el 100% de los pacientes.

Las estrategias de inducción están influenciadas por los factores pronósticos individuales de cada paciente como la edad, comorbilidades, PS, síndrome mielodisplásico previo. Sin embargo, son las alteraciones citogenéticas y moleculares los factores pronósticos más significativos para la respuesta, la SLL y SG.

- Adultos jóvenes (18-65/70años)

Tratamiento de inducción a la remisión

Consiste en el tradicional esquema “7+3”, que incluye 7 días de infusión continua intravenosa de **Ara-C** 100-200 mg/m²/día más 3 días de una antraciclina: **daunorrubicina** (DNR) 60-90 mg/m²/día, **mitoxantona** (MTT) 12 mg/m²/día o **idarrubicina** (IDA) 12 mg/m²/día.

Con este esquema se obtiene una tasa de RC de 60-85% en < 60 años y de 40-60% en mayores.

Diversos estudios han evaluado modificaciones al esquema estándar:

- **Daunorrubicina 90 mg/m²/día x 3:** demostró ser beneficiosa en cuanto a tasa de RC y SG en todos los grupos de riesgo citogenético, hasta los 65 años, cuando se lo comparó con la dosis de 45 mg/m²/día. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se la comparó con la dosis de 60 mg/m²/día. (En este estudio se utilizaron antraciclinas en un segundo ciclo por lo que no se puede descartar

completamente un beneficio de la dosis de 90 mg/m²).

- Citarabina 3 g/m² por 8 dosis (dosis altas): ha demostrado aumentar la tasa de RC en 1 trabajo del EORTC-GIMEMA, la SLL y SG, en pacientes menores a 45 años.
- El agregado de cladribina al “7+3” (esquema DAC) demostró mayor tasa de RC y SG. El aumento en la SG es más significativo en pacientes ≥50 años con CTG de RA y leucocitosis mayor a 50.000/mm³.

En el 2017 se aprobó en nuestro país **midostaurina** para el tratamiento de pacientes con **LMA de novo con mutación del FLT3** (ITD o TKD, a raíz del ensayo clínico del CALGB (estudio RATIFY) que demostró aumento en la SLE y SG en la inducción (con Ara-C y DNR) sin un beneficio demostrado en los que recibieron 1 año de mantenimiento; en Argentina se encuentra aprobada tanto para la inducción y consolidación, como para el mantenimiento.

El esquema de inducción consiste en **midostaurina** 50 mg VO cada 12 hs desde el día 8-21 de la inducción, junto a “7+3” con **Ara-C** 200 mg/m² en infusión continua de 7 días y **DNR** 60 mg/m² durante los primeros 3 días. Los pacientes que realizan consolidación con QT reciben el inhibidor en los mismos días y a la misma dosis que en la inducción, por un total de 4 ciclos. En aquéllos que reciban trasplante alogénico como terapia de consolidación, por el momento no hay una estrategia de mantenimiento posterior que esté aprobada.

La frecuencia del compromiso del SNC es muy baja (< 5%), por lo que la profilaxis debe realizarse sólo en pacientes hiperleucocitarios, linaje monocítico, leucemia con linaje ambiguo o en pacientes con síntomas neurológicos, previo estudio de imágenes. La PL en pacientes asintomáticos puede ser realizada luego de alcanzada la recuperación hematológica.

A los 14 días de la inducción, sugerimos evaluación morfológica de MO para decidir conducta. (**Tabla 7**).

Tabla 7. LMA-Inducción: Conducta en MO +14/21

Aplásica/ hipocelular (<5% blastos)	Aguardar recuperación
Hipocelular con blastos	Reevaluar a los 7 días. (Considerar repetir esquema “7+3”).
Hiper celular con blastos (persistencia de infiltración)	Reinducción <ul style="list-style-type: none"> • Ara-C (1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días) ± antraciclinas • FLAG-IDA/CLAG-M • “7+3” si hubo quimiosensibilidad • Ensayo clínico

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.

Tratamiento de consolidación

Depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular; para ello, recomendamos basarnos en la clasificación de riesgo de la *European Leukemia Net* (ENL) del 2017. 2 estrategias de consolidación: quimioterapia o AloTCPH.

- Riesgo favorable

La indicación es Ara-C 1-3 g/m² cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3 o 4 ciclos dado que la probabilidad de recaída suele ser menor a la mortalidad relacionada al trasplante.

Estudios recientes sugieren que las dosis mayores a 1 g/m² se encuentran por encima de la meseta terapéutica por lo que agregarían más toxicidad sin aumentar el efecto antileucémico, y que podrían ser suficientes únicamente 1 o 2 ciclos. El agregado de antracíclicos podría tener un beneficio en pacientes con grupo de riesgo adverso.

El autoTCPH es una alternativa a las consolidaciones con altas dosis de citarabina; no prolonga la SG.

La determinación de ERM molecular en leucemias CBF (core binding factor) debe ser evaluada con cautela (aclaramiento lento) y correlacionarla con el inmunofenotipo para descartar la persistencia del clon leucémico.

La ERM por CMF al final de la inducción se propone como un factor pronóstico relevante. Sin embargo, a la fecha de la confección de esta guía, aún no está establecido como herramienta para la decisión terapéutica. (Ver sección Monitoreo de ERM en LMA)

- Riesgo intermedio

- Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH relacionado o no relacionado. En aquellos pacientes sin FLT3 ni NPM1 mutados la sugerencia es AloTCPH, aunque persiste controversia en este punto.
- No candidatos a trasplante: Ara-C 1 a 3 g/m² cada 12 hs por 3 días con/sin antraciclinas, por 3 o 4 ciclos.

- Riesgo adverso

La indicación es el AloTCPH.

**Para más información sobre la estrategia de trasplante remitirse a la sección correspondiente de esta guía.*

- Adultos mayores (>65/70 años)

Estos pacientes presentan peor pronóstico, con menores tasas de RC, mayor mortalidad y refractariedad relacionada al tratamiento, con una SG a 5 años del 5-10%.

Los pacientes aptos para recibir quimioterapia estándar tendrían mayores tasas de RC y supervivencia. De este modo, es importante estimar el riesgo/beneficio e identificarlos. Si bien las tasas de RC con hipometilantes son menores, pareciera ser que, en este grupo etario, logrando algún tipo de respuesta, en algunos casos se alcanzaría similar supervivencia que con la QT intensiva.

Factores de mal pronóstico:

- Relacionados con el paciente: edad mayor a 75 años, comorbilidades, pobre PS.
- Relacionados con la enfermedad: historia previa de enfermedad hematológica o leucemia asociada a QT, cariotipo desfavorable, alteraciones moleculares, resistencia multi-droga.

Evaluación previa al inicio del tratamiento para definir pacientes aptos para QT estándar

- Evaluación geriátrica integral: PS, comorbilidades, estado nutricional/cognitivo, medicación habitual, entorno social.
- Índice de comorbilidad de Charlson (CCI).
- *Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index* (HCT-CI) (puntaje mayor o igual a 3 se relaciona con una mortalidad temprana de hasta el 30%).

No existe un algoritmo ampliamente aceptado.

En pacientes aptos se recomienda retrasar el inicio del tratamiento y adaptarlo según el perfil citogenético-molecular; los pacientes de RA no se beneficiarían con tratamiento intensivo (en nuestro país es difícil obtener el resultado a corto plazo).

El tratamiento debe ser individualizado, considerando las características particulares de cada paciente, en forma consensuada.

De ser posible, se recomienda la incorporación de estos pacientes en ensayos clínicos.

1) Inducción

Quimioterapia estándar o intensiva (“7+3”)

- Pacientes aptos (PS 0-2 y comorbilidad mínima) y citogenético/molecular de riesgo favorable-intermedio: antraciclinas (DNR 60 mg/m², IDA 12 mg/m² o MTT 12 mg/m²) por 3 días + Ara-C 100-200 mg/m² por 7 días. Baja tasa de respuesta completa en riesgo desfavorable.
- Con mutación en el gen FLT3, agregar midostaurina 50 mg c/12 hs (días 8 al 21).

Hipometilantes

- Pacientes aptos, con citogenético/molecular desfavorable.
- LMA 2° a SMD.
- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Varios estudios de fase 3 han comparado el uso de hipometilantes (decitabina y azacitidina) vs otros esquemas de tratamiento convencionales en pacientes no aptos demostrando mayor SG asociado a buena tolerancia, menos días de internación y menor requerimiento transfusional.

La dosis recomendada de azacitidina es de 75 mg/m²/día por 7 días, cada 28 días.

La dosis recomendada de decitabina es de 20 mg/m²/día por 5 días, cada 28 días.

Bajas dosis de Ara-C

- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

El tratamiento con dosis bajas de Ara-C demostró mayor tasa de RC con relación a hidroxiurea (18% vs 1%), con una SG de pocos meses. No se ha demostrado beneficio en pacientes con citogenético adverso.

La dosis recomendada es de 20 mg c/12 hs (SC) por 10 días cada 4-6 semanas o 20 mg/m²/d (SC) por 14 días.

Venetoclax

- Pacientes de 75 años o mayores.
- Pacientes no aptos para tratamiento estándar.

Dosis diaria en combinación con un agente hipometilante (a dosis habituales) o con bajas dosis de Ara-C, en ciclos cada 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante.

La dosis recomendada de venetoclax se realiza en forma ascendente y varía según el agente con el cual se combine.

Días	Dosis diaria venetoclax	
1	100 mg	
2	200 mg	
3	400 mg	
4 y en adelante	400 mg asociado a hipometilantes	600 mg asociado a bajas dosis de citarabina

Los pacientes tratados con venetoclax pueden desarrollar síndrome de lisis tumoral por lo que se recomienda indicar profilaxis según el riesgo y monitoreo durante el tratamiento (deben recibir citorreducción previa hasta un recuento menor a 25 x 10⁹ /l y podrían hospitalizarse para la primera dosis).

Tratamiento sostén

- Pacientes no aptos/frágiles: hidroxiurea 1-2 gr/m²/día, como citorreductor, y soporte transfusional con hemoderivados.

2) Consolidación

Se basa en la respuesta al tratamiento de inducción (RC-RCi vs respuesta nula), el PS actualizado, la toxicidad residual y comorbilidades. Los mayores riesgos son el RR y en segundo lugar la muerte en RC, que aumentan según edad y PS post-RC.

No existe consenso en cuanto a la cantidad de ciclos, el número de drogas o las dosis necesarias para conseguir mejores resultados en este grupo de pacientes.

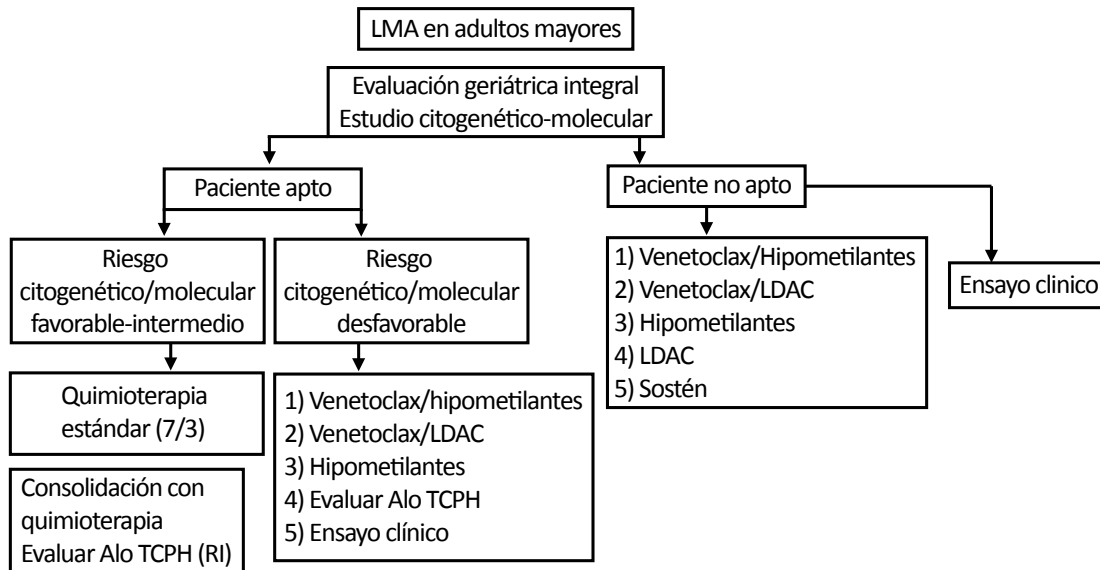
Pacientes en RC-RCi post-terapia estándar, con buen PS, riesgo citogenético/molecular favorable-intermedio pueden ser considerados para recibir dosis mayores de AraC (2-3 ciclos de 0,5-1 gr/m² cada 12 hs por 3 días o cada 24 hs por 6 días).

Si bien el RIC-AloTCPH es una opción potencialmente curativa, su indicación es limitada debido a la alta

comorbilidad. Podría considerarse RIC-AloTCPH como opción terapéutica en pacientes con RC post-inducción, con comorbilidades aceptables y donante disponible.

Pacientes en RC-RCi post-tratamiento hipometilante han logrado un adecuado control de la enfermedad, con supervivencia prolongada. No existe consenso, pero la mayoría de las recomendaciones indican continuar con igual esquema hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante.

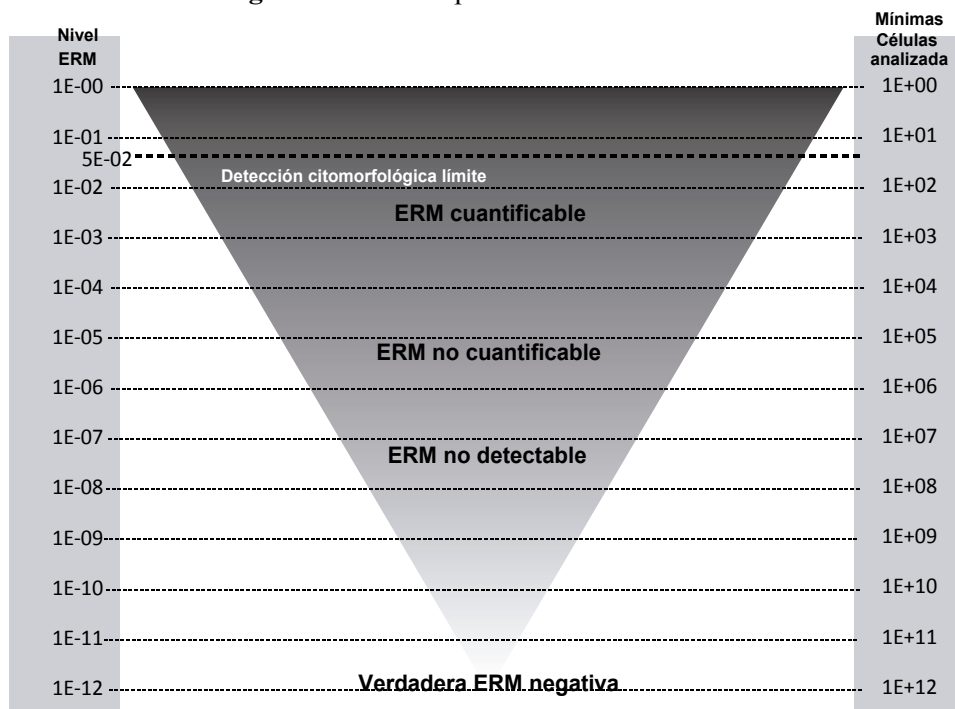
Nuevas drogas aprobadas por la FDA para LMA en pacientes añosos no aptos para tratamiento intensivo: ver sección *Nuevas drogas en LMA*.



Monitoreo ERM en LMA

La ERM es un factor pronóstico independiente de gran importancia para estratificar el riesgo y planificar el tratamiento. ERM se refiere a la presencia de niveles bajos de enfermedad, los cuales no son detectables por los métodos citomorfológicos convencionales (Figura 1). Los métodos para la cuantificación de ERM se basan en: 1) la discriminación entre las células normales y las células que presentan un inmunofenotipo asociado a leucemia por CFM preferentemente a 8 colores y 2) cuantificación mediante PCR en tiempo real (RQ-PCR).

Figura 1. Técnicas para la detección de ERM



La persistencia de la mutación en NPM1 como así también de los genes de fusión RUNX1-RUNX1T1 y CBFβ-MYH11 luego del tratamiento es un importante predictor de recaída. Por tal motivo estas alteraciones moleculares deben ser monitoreadas mediante RQ-PCR (sensibilidad 10⁻⁴ a 10⁻⁶). En la tabla 8 se resumen las recomendaciones del panel de expertos de *European Leukemia Net* respecto a ERM en LMA por biología molecular.

La evaluación de ERM por CFM con ≥8 colores también permiten establecer con adecuada sensibilidad la persistencia del clon leucémico. Para el uso de esta tecnología la estandarización y los controles de calidad son esenciales para demostrar su impacto pronóstico independiente. Actualmente, diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, pos-consolidación y durante mantenimiento.

Tabla 8. 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 (cita 4)
	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 (cita 5)
	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 contrlres 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 (cita 6)
	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 (cita 7)
	Seguimiento	SP	<100 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=100 copias) SG a 5 años 95% vs 59% (si es >=100 copias)	Yin et al (cita 8)
	Seguimiento	MO	<500 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=500 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >=500 copias)	Yin et al
<p>Considerar el nivel inicial de enfermedad, al final de los dos ciclos de quimioterapia y al final del tratamiento para evaluar la cinética de disminución. Una reducción >3log en MO entre el diagnóstico fin de inducción o consolidación se asocia a mejores respuestas Es posible que niveles estables sean detectados por años sin evidencia de recaída</p>					
CBFB- MYH11	Final de tratamiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 36% vs 78% (si es >=10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	SP	<10 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 97% (si es >=10 copias) SG a 5 años 91% vs 57% (si es >=10 copias)	Yin et al
	Seguimiento	MO	<50 copias /10.000 copias ABL	CIR a 5 años 7% vs 100% (si es >=50 copias) SG a 5 años 94% vs 57% (si es >=50 copias)	Yin et al
<p>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</p>					

*CIR: incidencia acumulada de recaída **SG: supervivencia global #SLE: supervivencia libre de eventos

LMA recaída/refractaria

Definiciones

Refractariedad primaria: corresponde a pacientes que no alcanzan RC luego de 1- 2 ciclos de QT de inducción. Entre 10-40% de los pacientes con LMA son refractarios primarios.

Sin embargo, la persistencia de blastos en MO del día +14 se asocia a pronóstico adverso y permite direccionar el tratamiento.

- MO hipocelular con blastos día +14/21: se sugiere reevaluar a los 7 días (alternativamente repetir inducción con esquema de QT idéntico al 1° [si clínicamente posible: ausencia de infección no controlada]). Este subgrupo tiene similares resultados con QT convencional o con esquemas con altas dosis de AraC.
- MO hiper celular con >20% blastos día +14/21: En este caso se realiza reinducción con intensificación de dosis permitiendo potenciar el tratamiento tempranamente (AraC [1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días] ± antraciclina, FLAG-IDA/CLAG-antracíclico, ensayo clínico).

Los pacientes que no logran RC luego de 2 ciclos de inducción son REFRACTARIOS PRIMARIOS y su pronóstico es significativamente peor.

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.

Revaluación del perfil molecular: la revaluación del perfil mutacional al momento de la recaída es necesaria porque la evolución clonal puede resultar en la pérdida de algunos genes mutados previamente, con la expansión de los subclones presentes en niveles que eran bajos en el diagnóstico inicial. Esta información útil para elegir posibles terapias dirigidas.

Se recomienda revaluación molecular al momento de la recaída

Tanto en los casos de refractarios primarios como en las recaídas es indispensable definir prontamente su elegibilidad para AloTCPH ya que éste es el único tratamiento con probabilidad de cura. Aun así la SG no supera el 20 a 35% a los 4 años. La menor carga de enfermedad previa al AloTCPH es el predictor más importante de supervivencia. Ante la posibilidad de ensayos clínicos esta es la opción de elección. La QT de rescate debe incluir drogas que no hayan sido usadas en el primer ciclo de inducción. Esquemas sugeridos: FLAG-IDA, CLAG-IDA, clofarabina + ADAra-C o etopósido + citarabina + mitoxantrona. La terapia de rescate en pacientes con una mutación FLT3-ITD dicta un enfoque que incorpora un inhibidor de tirosina quinasa (midostaurina) o ensayo clínico.

Si el paciente no es candidato para AloTCPH, se pueden considerar ensayos clínicos o hipometilantes. Otras opciones: cuidados paliativos asociados a bajas dosis de Ara-C, hidroxiurea o 6-mercaptopurina para controlar la hiperleucocitosis.

Los índices pronósticos para pacientes R/R son útiles para identificar a los pacientes con mejores resultados. Uno de ellos es el índice de GOELAMS. (Ver **Tabla 9**).

Nuevos tratamientos

En los últimos 2 años, por lo menos 5 nuevos tratamientos para la LMA (todos aprobados por FDA no todos por ANMAT) se encuentran disponibles. **CPX-351**, formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una proporción molar de 5:1; **midostaurina**, un inhibidor multiquinasa que induce detención del ciclo celular y apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3ITD o FLT3TKD o que sobreexpresan receptores no mutados de FLT3; **gemtuzumab ozagomicin (GO)**, un anticuerpo monoclonal humanizado conjugado con droga y **los inhibidores orales de la isocitrato deshidrogenasa (IDH)**, enasidenib (IDH2) e ivosidenib (IDH1).

A su vez, hay ensayos clínicos en fases avanzadas de **inhibidores de las vías de BCL2 y MDM2, inhibidores Hedgehog, agentes hipometilantes de 2º generación e inhibidores del FLT3 altamente selectivos**. Posiblemente se integren a las estrategias de tratamiento en un futuro próximo.

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.

Dentro de la clasificación de Leucemia Mieloblástica Aguda y Neoplasias Precursoras Relacionadas de la OMS se halla la neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (BPDCN). Es una neoplasia hematológica agresiva, causada por células dendríticas plasmocitoides transformadas que sobreexpresan la subunidad alfa del receptor de interleucina-3 (IL3RA o CD123). Un nuevo **anticuerpo biespecífico anti-células T (BITE) tagraxofusp (SL-401)** es una interleucina-3 humana fusionada a toxina diftérica truncada dirigida a CD123. Este fármaco fue recientemente aprobado por la FDA para uso en este subtipo de enfermedad con resultados prometedores.

Tabla 9. Índice pronóstico para pacientes con LMA refractaria/recaída. Índice GOELAMS

Factor	Puntos
RC1 duración	
≥ 12 meses	0
≤ 12 meses	1
FLT3-ITD estatus	
Negativo	0
Positivo	1
Citogenética	
Favorable/Intermedio	0
Alto riesgo	1
Puntuación otorga pronóstico:	
bueno= 0 puntos (SLE 45% a 2 años)	
intermedio= 1 punto (SLE 31% a 2 años)	
malo= 2-3 puntos (SLE 12% a 2 años)	

Nuevas drogas en LMA

Como ya se mencionó, en los últimos 2 años ha habido grandes avances en el conocimiento de las distintas vías fisiopatológicas en esta enfermedad, lo que permitió el desarrollo de nuevas drogas con distintos mecanismos de acción (inmunoterapia, blancos moleculares de vías de señalización, etc.). Algunas de estas ya fueron nombradas en los distintos apartados de este capítulo.

Los siguientes 8 fármacos fueron aprobados por FDA y EMA.

Solamente dos de ellas se encuentran aprobadas por ANMAT en la Argentina (midostaurina y venetoclax).

- **Gemtuzumab ozogamicin:** fue aprobado en el 2000 para pacientes > 60 años en 1^a recaída; posteriormente, fue retirado del mercado hasta el 2017 donde, a través de 2 estudios randomizados (ALFA- 070 AML16) que demostraron beneficio (tanto en inducción como en consolidación) en SLE y SG, sin aumentar la toxicidad, volvió a incorporarse al arsenal de drogas disponibles. Aprobado para LMA CD33+ en inducción y en recaída.
- **Inhibidores de FLT3:** dentro de esta amplia familia, **midostaurina** y gilteritinib; la primera en inducción y consolidación, como ya se comentó, y la última para LMA R/R.
- **CPX-351:** 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.
- **Venetoclax**
- **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.

LMA y compromiso de SNC

➤ Presencia de blastos confirmados por morfología o inmunomarcación (Cytospin o CFM).

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 compromiso de SNC. La PL debería realizarse por expertos, especialmente la inicial, y ante la sospecha de ser traumática, no se administre medicación y se repita.

Las muestras se deben colocar en un tubo con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark) inmediatamente luego de la punción. Considerar que la sensibilidad depende directamente del volumen disponible para el análisis.

La CFM se considera más sensible que el Cytospin para la detección de blastos en LCR, con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Sin embargo, se necesita información adicional para determinar su importancia clínica en ausencia de blastos morfológicamente evidentes.

Es importante que la PL no haya sido traumática. Ante la sospecha de contaminación con sangre, se considerará que existe compromiso del SNC en los siguientes casos:

- Recuento celular > 5/mm³ y predominio de blastos sobre la base de los preparados para citocentrifugado y una relación entre el recuento eritrocitario/leucocitario en el preparado del centrifugado ≤ 100: 1.
- Engrosamiento meníngeo evidente en las imágenes de la RMN o TAC de cerebro.
- La parálisis de los pares craneales sirve como indicio de un compromiso inicial del SNC cuando no existe otra causa identificable, y aún en ausencia de células en el LCR, son considerados como tal.

Se recomienda la punción lumbar con doble o triple medicación intratecal si glóbulos blancos > 50.000, FAB M4 o M5, en linaje ambiguo o ante síntomas neurológicos. Previamente realizar TAC o RNM. Las

altas dosis de Ara-C atraviesan la barrera hematoencefálica y por lo tanto podrían llegar a reemplazar la QT IT. La formulación liposomal de Ara-C para uso intratecal no se halla disponible en nuestro país.

Si el paciente presenta compromiso inicial de SNC se deben realizar IT 2 veces por semana hasta la desaparición de los blastos y luego semanal por 3 a 4 semanas más.

En pacientes con lesiones intraparenquimatosas considerar la punción o biopsia de la misma y tratamiento con radioterapia más IT o AD Ara-C con dexametasona.

Bibliografía

- Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;Jan 26;129(4):424-447.
- Aber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-2405.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Version 2.2019 NCCN.org.
- Dombret H, Gardin C. Advances in Acute Myeloid Leukemia. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016;127(1):53-61.
- Estey E. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2016;91(80):824-46.
- 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.
- Felicitas T, Richard F, Michael H et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(3):319-327.
- Grimwade D. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 ;116(3):354-65.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurina plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med*. 2017; 377:454-464.
- Krauth MT, Eder C, Alpermann et al. High number of additional genetic lesions in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia*. 2014; 28:1449-1458.
- Gerrit J, Schuurhuis, Gert J Ossenkuppele et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;1 31:1275-1292.
- Willekens C, Blanchet O, Renneville A et al. Prospective long-term minimal residual disease monitoring using RQ-PCR in RUNX1-RUNX1T1-positive acute myeloid leukemia: results of the French CBF-2006 trial. *Haematologica*. 2016;101(3):328-335.
- Yin JA, O'Brien MA, Hills RK et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood*. 2012;120(14):2826-2835.

Leucemia promielocítica aguda



Índice

Diagnóstico	413
Factores pronósticos. Grupos de riesgo	415
Tratamiento	416

Leucemia promielocítica aguda (LPA)

Introducción

Es un subtipo de LMA en cuyos blastos, la presencia de la oncoproteína PML-RARa, producto de la fusión de genes localizados en los brazos largos de los cromosomas 15 y 17 respectivamente, genera un bloqueo en la diferenciación mieloide y es protagonista principal no sólo de la acumulación de promielocitos leucémicos sino de una compleja alteración de la hemostasia.

Esta entidad nosológica, particularmente agresiva por su evolución *hiperaguda*, potencialmente fatal por la coagulopatía inicial “*trombo-hemorrágica*”, constituye una neoplasia única, en la cual los tratamientos dirigidos suelen alcanzar la curación, incluso sin exposición a quimioterapia citotóxica.

Dentro de la clasificación FAB, corresponde a *M3* y *M3v* (por variante *microgranular*) y en la de la OMS 2018 integra el subgrupo de “*LMA con anormalidades genéticas recurrentes*” y de bajo riesgo de recaída. Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes.

Clínicamente, representa una **emergencia** con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis primaria, por lo cual debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica con terapia citodiferenciadora y sostén de hemoderivados.

Diagnóstico

Evaluación clínica inicial

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 los otros tipos de LMA, se presenta con leucopenia y cuando los recuentos leucocitarios superan a $10.000/\text{mm}^3$ son considerados “*hiperleucocitarios*”, característicos de la variante microgranular, con recuentos $>50.000/\text{mm}^3$.

Estudio hematológico

Citomorfoloía y citoquímica de SP y MO

Laboratorio:

- 1) Hemostasia: APTT - TP - TT - fibrinógeno - DD - PDF.
- 2) LDH – glucemia - uremia - creatininemia - uricemia - hepatograma - serologías pre-transfusionales - grupo y factor.

En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo.
 ATRA es teratogénico. Contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

Estudio de imágenes

- 1) Rx tórax previo a la terapia citodiferenciadora.
- 2) Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI).
- 3) TAC/RMN Cerebro: ante signos-síntomas neurológicos.
- 4) Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.

Morfología celular

Son promielocitos atípicos cuyo núcleo de forma arriñonada o bilobulado suele estar oculto por gránulos muy prominentes, y frecuentemente con bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células 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.

Tabla 1. Recomendaciones en el diagnóstico de LPA

Ante la sospecha de LPA, la enfermedad debe tratarse como una emergencia médica.
Los pacientes deben ser manejados por un equipo experimentado y multidisciplinario en centros con acceso rápido al diagnóstico genético, hemoderivados y medicamentos específicos, como: ATRA, ATO, y quimioterapia.
El diagnóstico debe confirmarse mediante la detección molecular del gen de fusión PML-RARA (o alguna variante molecular).
No obstante; FISH, RT-PCR, RQ-PCR e inmunomarcación con Ac. anti-PML pueden ser empleados para el diagnóstico rápido de LPA.
Y documentar la isoforma del rearrreglo 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 (-/+). La expresión de CD56, CD2 y CD34 tiene impacto pronóstico negativo.

Inmunofluorescencia indirecta

Es útil y rápido para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permitiría un diagnóstico precoz, pero no reemplaza a la PCR en el seguimiento, la cual define la isoforma del rearrreglo para un adecuado monitoreo.

Estudios citogenético y molecular

En más del 98% de los pacientes las células leucémicas portan la t(15;17) (q24;q21) que causa la fusión de los genes RAR α (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el PML (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH o RT-PCR. Esta última permite identificar a las isoformas bcr1, bcr2 y bcr3, lo cual es útil para documentar la respuesta terapéutica (remisión molecular: RMol.) y el monitoreo de la enfermedad residual medible (EMR).

Existe un bajo porcentaje (alrededor del 10%) de formas crípticas, no detectables con el estudio citogenético convencional, pero que serían evidentes con RT-PCR y/o FISH.

Existen variantes citogenéticas diferentes de la clásica que corresponden a otros rearrreglos del gen RAR-alfa (Tabla 2). Estos casos se pueden detectar con el estudio citogenético o con el FISH para RAR α break apart.

Al diagnóstico: citogenético, RT-PCR \pm FISH

Tabla 2. Sensibilidad al ATRA y ATO de los 12 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)	>30	Respuesta pobre	Respuesta pobre
NPM-RARA	t(5;17)(q35;q21)	?	Sensible	ND
NuMA-RARA	t(11;17)(q13q21)	1	Sensible	ND
STAT5b-RARA	der(17) t(17;17) (q21;q21)	9	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
TBLR1-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Insensible	ND
GTF2I-RARA	t(7;17)(q11;q21)	1	Sensible	Sensible
IRF2BP2-RARA	t(1;17)(q42;q21)	3	Sensible	Sensible
FNDC3B-RARA	t(3;17)(q26;q21)	1	Sensible	Sensible

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentes y se asocian con leucocitosis, sin embargo, su impacto en el pronóstico sigue siendo tema de discusión, más aún en el contexto de los tratamientos citodiferenciadores. NO es recomendable incluir su detección.

Factores pronósticos

- **Leucocitos** al diagnóstico: Un recuento menor o mayor de 10.000/mm³ divide a los paciente en riesgo estándar (RE) y riesgo alto (RA) con distintas opciones terapéuticas adaptadas al riesgo.
- **Plaquetas al diagnóstico:** <o> 40.000/mm³, es una variable dentro de la clasificación PETHEMA/GIMEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología/ Gruppo Italiano Malattie E Matologiche dell'Adulto) definiendo categorías de riesgo si los tratamientos combinan ATRA y quimioterapia
- **Edad:** constituye un factor pronóstico relevante ya que los mayores de 60 años tienen peor evolución, debido a factores 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. El PETHEMA lo había considerado junto a los predictores clásicos para definir riesgo de recaída y la estrategia terapéutica (**Tabla 3**).

Grupos de riesgo

PETHEMA y GIMEMA definieron 3 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica en esquemas que combinan ATRA y quimioterapia (**Tabla3**).

Tabla 3. Grupos de riesgo según PETHEMA-GIMENA

Leucocitos	Plaquetas	RIESGO de Recaída
<10.000/mm ₃	>40.000 mm ³	Bajo (RB)
<10.000/mm ₃	≤ 40.000 mm ³	Intermedio (RI)
≥10.000/mm ₃		Alto (RA)
La expresión de CD56≥20% al diagnóstico, implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior (intermedio si es bajo, alto si es intermedio) aplicado a <60 años		
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de: muerte en inducción y recaída.		

Tratamiento

La introducción del ATRA (ácido all-trans rectifico) en el tratamiento ha mejorado ampliamente los resultados. 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.

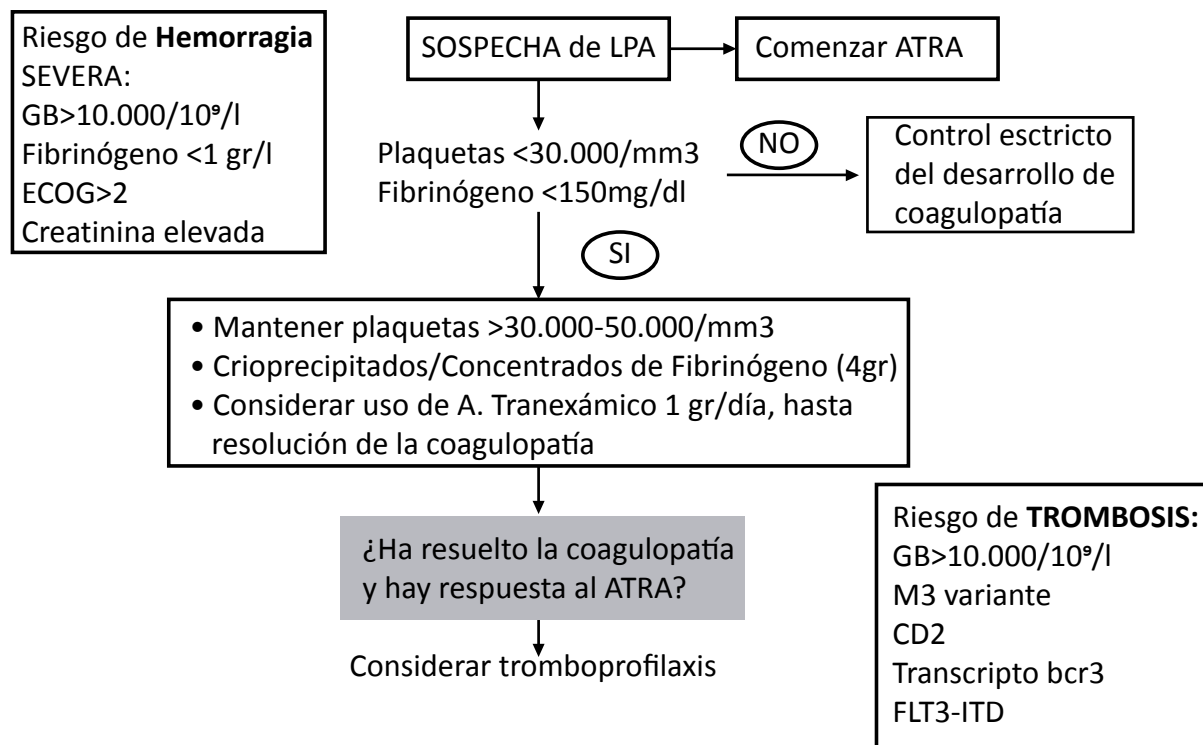
Enfoque inicial ante la sospecha de LPA.

Ante la sospecha diagnóstica citomorfológica de LPA, se impone iniciar el tratamiento con **ATRA** sin demora junto al **sostén hemoterapéutico**, que consiste en corregir la plaquetopenia y los factores de coagulación deficientes.

Evaluar: Recuento plaquetario, TP, APTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hs. para mantener plaquetas >30.000 – 50.000/mm³ y fibrinógeno >150 mg/dL.

Utilizar: Transfusiones de plaquetas, crioprecipitados o concentrados de fibrinógeno y plasma fresco congelado de acuerdo a la respuesta y evolución. Considerar antifibrinolíticos si predomina la fibrinólisis.

Se sugiere evitar colocación de catéter central, PL, o broncofibroscopía en presencia de coagulopatía.

Tratamiento de la coagulopatía**Tratamiento de inducción**

El objetivo es lograr la remisión hematológica completa (RC).

Consideraciones en pacientes de riesgo estándar (RB/RI)

1. **ATRA+ATO:** Primera línea. Aprobado en 2017 por ANMAT:

- ATO: 0.15 mg/kg/día IV, hasta RC o un máximo de 60 días,
- ATRA: 45 mg/m²/día VO, día 1 hasta RC,
- Prednisona 0,5 mg/kg VO, 14 días.

2. **ATRA+QMT** (Protocolo AIDA) debe ser considerado como 2da opción cuando ATO se encuentra contraindicado o sin acceso.

ATRA + QT basada en antraciclinas

ATRA + idarrubicina (AIDA):
 ATRA 45mg/m²/día dividido en 2 tomas diarias,
 hasta RC o hasta 90 días. Idarrubicina (Ida)
 12mg/m²/día (día 2, 4, 6 y 8)

En caso de no disponer de idarrubicina, usar la daunorrubicina sola o esquema "7/3" + ATRA.

Consideraciones en pacientes de RA.

- 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 2,5 mg/m² c/12hs EV hasta el día 15 días.
- El gemtuzumab ozogamicin (GO) es un agente particularmente efectivo en esta patología. Algunos centros lo han utilizado en combinación con ATRA y/o ATO en inducción. No está disponible en Argentina.

- En pacientes de RA o con sangrados en SNC, se suele considerar realizar punción lumbar con quimioterapia, como profilaxis de recaída al final de la inducción.

Complicaciones durante el tratamiento de inducción

- Efectos adversos de los agentes citodiferenciadores: 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 a leucocitosis, puede instalarse durante el período de recuperación de leucocitos y se puede repetir.
Tratamiento:
 - Ante un ascenso rápido de GB (>10.000) debe realizarse citorreducción con hidroxiurea (2-4 gr/día o idarrubicina 12 mg/m² (1-2 dosis).
 - Dexametasona 10 mg cada 12 hs EV.
 - Si el cuadro clínico es severo, interrumpir ATRA hasta la resolución de signos y síntomas.

La administración de ATRA continúa hasta establecer RC por hemograma y examen morfológico de médula ósea (máximo 90 días).

El ATO comparte con ATRA la posibilidad de desencadenar SDC y además puede prolongar el intervalo QT y aumentar la susceptibilidad a arritmias ventriculares. Antes de iniciar este tratamiento se impone evaluación cardiológica, ECG y monitoreo semanal. Evitar otras drogas que prolongan el QT. Medición de electrolitos séricos antes y durante el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4,0 mEq/l y Mg > 1,8mEq/l. Otros efectos adversos menos frecuentes: reacciones cutáneas (síndrome de Sweet), pancreatitis, hipercalcemia, necrosis de médula ósea, pseudo-tumor cerebral (más frecuente en pacientes <20 años).

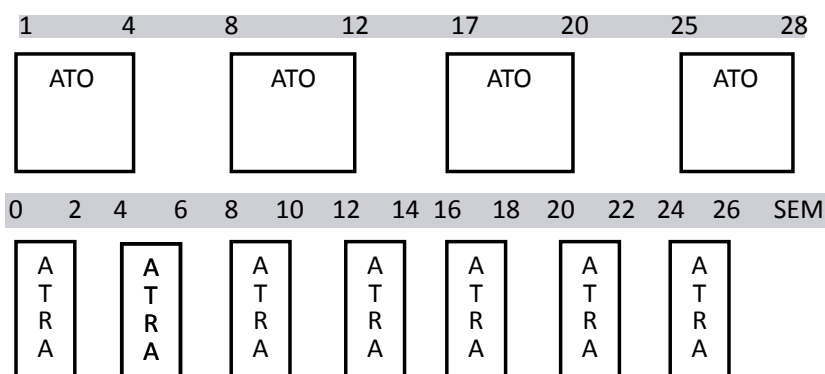
Tratamiento de consolidación

El objetivo es alcanzar la respuesta molecular al finalizar las consolidaciones (RC sin ERM → respuesta completa sin ERM). Las estrategias de consolidación en el esquema PETHEMA, están basadas en la clasificación por riesgo de recaída (RR).

Esquema de consolidación : ATRA + ATO 28 semanas

ATO 0.15 mg/kg/d por 5 días por 4 semanas (4 ciclos).

ATRA 45 mg/m² por 15 días cada 15 días por (7 ciclos).



Todos los regímenes de consolidación, contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.

Consolidación según inducción y riesgo (PETHEMA)

Inducción		Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
ATRA + Ida (AIDA)	C 1	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días IDA 5mg/m ² /d x 4 días (1-2-3-4)	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días x 15 días IDA 5mg/m ² /d x 4 días (1-2-3-4) ARAC 500 mg/ x 4 días. 1, 2, 3, 4.	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días IDA 5mg/m ² /d x 4 días (1-2-3-4) ARAC 1000mg/m ² / x 4 d (1-2-3-4)
	C 2	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días MTX 10mg/m ² /d x 3 días	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días MTX 10mg/m ² /d x 3 días	ATRA 45mg/m ² /d x 15 días MTX 10mg/m ² /d x 5 días
	C 3	ATRA 45mg/m ² /d x 15 día IDA 12mg/m ² / x 1 día	ATRA IDA 12mg/m ² / x 1d ARAC 500mg/m ² / x 2 días	ATRA IDA 12mg/m ² / x 1d ARAC 500mg/m ² / x 4 días
ATRA: ácido all-trans retinoico - Ida: idarrubicina - MTX: Mitoxantrona Se puede disminuir la dosis en mayores de 60 años (consolidación correspondiente a BAJO RIESGO)				
Todos los regímenes de consolidación, contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.				

Profilaxis de SNC

Debe realizarse sólo en pacientes de alto riesgo o con sangrado de SNC; debe posponerse hasta RC.
El ATO atraviesa la barrera hemato-encefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

Evaluación de respuesta

Confirmar RMol por RT-PCR al FINALIZAR 3era consolidación
Tiene valor pronóstico

Mantenimiento

Para pacientes de riesgo estándar (<10.000 leucocitos/mm³ al diagnóstico) no está justificado.
Cuando el esquema de tratamiento se basó en ATRA + quimioterapia el mantenimiento está recomendado fundamentalmente en pacientes de riesgo intermedio y alto

Mantenimiento: esquema de tratamiento PETHEMA:
ATRA intermitente: 45 mg/m²/d x 15 días cada 3 meses
6-mercaptopurina (6MP) 50 mg/m² día
Metotrexate 15 mg/m²/semana
En periodos de 3 meses entre los pulsos de ATRA por 2 años.

El beneficio de realizar tratamiento de mantenimiento, dependerá del esquema utilizado durante la inducción y consolidación, por lo tanto será apropiado realizarlo dentro del protocolo seleccionado. Es posible que la utilidad del mismo, dependa de múltiples variables: tipo de antraciclina, intensidad de la QT durante inducción/consolidación y RR del paciente.

Monitoreo EMR

El monitoreo de ERM en LPA debe realizarse con RT-PCR convencional o RQ-PCR para detectar transcritos PML-RAR α , en MO, con una sensibilidad de al menos 10⁻⁴ (podría ser SP).

EMR post inducción: no tiene relevancia clínica, ya que la positividad de PCR en esta etapa temprana puede reflejar simplemente la maduración retardada en lugar de la resistencia.

EMR post 3era consolidación en esquemas ATRA+Qt: en dicho momento es extremadamente relevante para determinar la RC molecular. Lograr la remisión molecular en este punto es el objetivo terapéutico.

EMR durante mantenimiento: cada 3 a 6 meses. MO es de mayor sensibilidad. En RA cada 3 meses durante 2 años. Luego cada 6 meses otros 2 años.

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 + quimio → 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 5 semanas)

R mol → TAMO.
No R Mol → 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 1g/m² x 4 días.

- Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.
- Anti CD33: gemtuzumab ozogamicin (aún no disponible).

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 + triple intratecal (TIT) 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas.

Sarcoma granulocítico

Radioterapia - cirugía (según localización) + QT con ARAC

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 2do y 3er trimestre.

El arsénico debe contraindicarse en cualquier trimestre del embarazo.

En las pacientes en el 1er trimestre que decidan continuar con su embarazo una opción terapéutica es la daunorrubicina.

Bibliografía

- Sanz, Miguel, Pier Fenaoux, Tallman M et col. Management of Acute Promyeloctic 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 promyeloctic leukemia. BJH. 2016, 172, 841-854.
- Lo Coco F, Avvisatti M, Vignetti M. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for APL. NEJM. 2013;369(vol 2)-112-121.
- 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.
- Burnnet A, Russell N. Lancet Oncology. 2015; 6:1295-1305.
- Karen A Breen, David Grimwade, Beverley J Hunt. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyeloctic leukaemia. British Journal of Haematology. 2012;156(1):24-36.
- Breccia M, Latagliata R, Cannella L et al. Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyeloctic leukemia: Association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. Haematologica. 2010;95:853-854
- Ades L, Raffoux E, Chevret S et al: Is AraC required in the treatment of standard risk APL? Long term results of a randomized trial (APL2000 from the French Belgian Swiss APL Group. Blood.2010;116:11 (suppl; abstr13).
- Chendamarai E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyeloctic 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 promyeloctic leukemia. On behalf of the EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March 2011.
- de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyeloctic leukemia treated with all trans retinoic acid and idarubicin. Blood. 2008;111(7): 3395-3402.
- Estey E. Newly Diagnosed Acute Promyeloctic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. Journal of Clinical Oncology. 2011;29(20):2743-2749.
- Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Degos L y col. A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyeloctic Leukemia. Blood. 1999;94:1192-1200.
- Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K et al: Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyeloctic leukemia. J Clin Oncol. 2011;29:2753-2757.
- Jacamo RH, Melo RA, Souto FR et al: Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyeloctic leukemia who received ATRA and anthracyclines. Haematologica. 2007;92:1431-1432.
- Gore SD, Gojo I, Sekeres MA et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyeloctic leukemia. J Clin Oncol. 2010 Feb 20;28(6):1047-53.
- Keyhani M. Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyeloctic leukemia.

- J Clin Oncol. 2012;30:217.
- Lehmann S, Ravn A, Carlsson L et al. Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: A population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia*. 2011;25:1128-1134.
 - Lengfelder E, Hofmann W K, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia*. 2011;26:433-442.
 - Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al: Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010;116:3171-3179.
 - Lo-Coco F. ED in APL: tip of the iceberg? *Blood*. 2011;118:1188-1189.
 - Mandelli F, Diverio D, Avvisati G y col. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all trans retinoic acid and idarrubicina (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*. 1997;90:1014-1021.
 - 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.
 - Mahmoudi N. Research on acute promyelocytic leukemia conducted in Iran. *J Clin Oncol*. 2012;30:218.
 - Mi J-Q, Li J-M, Shen S-J and Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. State Key Laboratory for Medical Genomics and Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China. March 2012.
 - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2012.NCCN.org.
 - Park JH, Qiao B, Panageas KS et al. Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-trans retinoic acid. *Blood*. 2011;118:1248-1254.
 - Powel BL, Moser B, Stock W y col. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood*. 2010;116: 3751- 3757.
 - Ravandi F, Estey E et al: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol*. 2009;27:504-510.
 - Ravandi F, Estey EH, Cortes JE et al: Phase II study of all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, with or without gemtuzumab ozogamicin for the frontline therapy of patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2010;116:472, (suppl; abstr 1080).
 - Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-1891.
 - Sanz MA, Montesinos P, Rayón C et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. *Blood*. 2010;115:5137-5146.
 - Sanz MA Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):495-503.
 - Shen ZX, Shi ZZ, Fang J et al: All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:5328-5335.
 - Tallman MS, Altman J K. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(25):5126-5135.
 - Tallman MS, Manji GA. Don't just stand there, do something: Strategies for the prevention of early death in acute promyelocytic leukemia-A commentary. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46:173-174.
 - Testi AM et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for treatment of newly Acute Promyelocytic Leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005;106:447-453.
 - Tomohiko Kamimura, Toshihiro Miyamoto, Mine Harada, Koichi Akashi. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Science*. 2011;102(11):1929-1937.
 - Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leucemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 111(5): 2505-2515,2008
 - Zhang Li et al. Quantification of PML/RARa transcript after induction predicts outcome in children with acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol*. 2012;95:500-508.
 - Miguel A. Sanz and Pau Montesinos. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777-2782.

Situaciones especiales



Índice

Sarcoma mieloide.....	425
Embarazo y leucemia.....	425
Leucemia mieloblástica.....	426
Leucemia promielocítica.....	426
Leucemia linfoblástica aguda.....	427
Leucemias de linaje ambiguo.....	427
Leucemias agudas hiperleucocitarias.....	429
Síndrome de lisis tumoral.....	430
Toxicidad por asparaginasa.....	431
Bibliografía.....	432

1. Sarcoma mielóide

El SM, también denominado sarcoma granulocítico, tumor mielóide extramedular o cloroma, se define como una masa tumoral constituida por blastos mieloides, con o sin maduración, y de localización extramedular.

Está incluido dentro de la clasificación OMS de las neoplasias mieloides como una entidad individual.

Puede presentarse en ausencia de enfermedad hematológica previa (de novo o aislado), coincidente con el diagnóstico de leucemias agudas o durante el curso de la misma o como recaída de enfermedad. Menos común, durante el curso de SMD, LMC o neoplasia mieloproliferativa crónica.

Se reporta en el 1-3% de las LMA, 4-5% de las LMC y en el 0,4% de los SMD, con leve predominio en el hombre y con una edad media de presentación en la población adulta de 55 años, y en pediatría en el 4%.

Clínica y diagnóstico

Las localizaciones más frecuentemente son: piel (28%), ganglios linfáticos (18.3%), intestino (6.5%), hueso (3.2%) y peritoneo; más raro, pero también descripto, SNC (3.2%), genitourinario, orofaríngeo.

La clínica depende del tamaño y la localización del tumor. En adultos, ha sido asociado a hiperleucocitosis, t(8;21), componente monoblástico, expresión de CD56 y leucemia promielocítica.

Se caracteriza por un patrón de crecimiento difuso, alterando parcial o totalmente la arquitectura tisular y su diagnóstico requiere de la evaluación de técnicas de inmunohistoquímica por biopsia escisional o incisional de la lesión, ya que la tasa de diagnóstico incorrecto puede llegar hasta el 75% según las series publicadas. Principalmente se lo confunde con linfomas de células grandes. El panel mínimo de inmunohistoquímica debe incluir tinción de **mieloperoxidasa, CD68 y CD34** (marcación típica), además de CD45 (estirpe hematopoyética), CD20 y CD3 (linfomas B y T).

Se recomienda la evaluación de alteraciones genéticas y fenotípicas, que permiten su adecuada clasificación y un diagnóstico diferencial adecuado.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con: linfomas (Hodgkin y no Hodgkin); en pacientes pediátricos con tumores neuroectodérmicos, tumor de Ewing, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma y meduloblastoma entre otros; y con patologías no oncológicas (tuberculoma intracerebral).

Los pacientes con sospecha de localizaciones múltiples se estadifican con TAC, o RNM si hay lesiones en SNC y/o médula espinal. El PET/TC muestra una alta sensibilidad para confirmar compromiso múltiple diseminado y como complemento para planificar sitios de radiación.

Tratamiento

En su presentación de novo, es una entidad de muy baja incidencia y los datos referidos en la bibliografía son limitados, carentes de estudios prospectivos-randomizados; debe ser considerado LMA y tratado como tal, ya que el 80-100% evolucionará a LMA en los siguientes meses.

La intervención quirúrgica como único tratamiento no está recomendada y la radioterapia (RT) es útil particularmente en localizaciones intracraneales, siempre asociada a quimioterapia sistémica.

El tratamiento sistémico consiste en inducción y consolidación con esquemas habituales para LMA, con o sin RT.

El AtoTCHP está recomendado en todos los casos en 1ra RC, excepto en pacientes con SM de novo, los cuales podrían hacerlo ante la recaída; de todos modos, si el paciente dispone de donante emparentado y el riesgo de mortalidad relacionada al tratamiento es menor al riesgo de recaída, es sugerencia de esta guía proceder con el mismo.

2. Leucemia aguda y embarazo

La incidencia de leucemia es de 1:75.000-100.000 embarazos. El 90% de los casos son LA (2/3 LMA y 1/3 LLA). En general, son diagnosticadas con mayor frecuencia en el 2º y 3º trimestre.

No existe evidencia de que el embarazo, per se, afecte la evolución de la enfermedad.

La LA pone en riesgo la vida de la madre, así como la evolución del embarazo y del feto. El retraso y/o modificación del tratamiento pueden afectar seriamente el pronóstico de la madre. El embarazo no constituye un motivo para demorar el inicio del tratamiento, excepto que el diagnóstico de LA sea realizado en un embarazo a término.

La paciente debe ser tratada por un equipo interdisciplinario. Es importante brindar una información adecuada acerca de la enfermedad, del beneficio y del riesgo terapéutico, teniendo en cuenta que este último variará según la etapa del embarazo.

La mayoría de los agentes quimioterápicos son teratogénicos y tienen un bajo peso molecular, por lo que virtualmente todos pueden atravesar la placenta y alcanzar al feto.

Los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo pueden alterar las concentraciones de las drogas; sin embargo, no está recomendado modificar las dosis terapéuticas.

Se debe tener presente que en las dos primeras semanas de gestación la consecuencia de la exposición a agentes quimioterápicos suele ser el aborto espontáneo (AE) o no evidenciar ninguna malformación. Desde el día 14 a la 13ª semana es la etapa de la organogénesis y el inicio del tratamiento está relacionado a un incremento del riesgo de AE, muerte fetal (MF) y malformaciones congénitas (MC). Estas razones avalan el planteo de interrupción terapéutica del embarazo en el 1er. trimestre.

Durante el 2º y el 3º trimestre cobra relevancia el riesgo de retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), MF, bajo peso al nacer (BPN), ruptura prematura de membranas (RPM), parto prematuro (PP), cardiotoxicidad y citopenias neonatales. En esta etapa se considera más segura la administración de quimioterapia (QT).

El parto debería ser planeado a partir de la semana 32 de gestación, evitando esquemas mielotóxicos en las 2-3 semanas previas. La modalidad de parto responderá a indicación obstétrica. La lactancia está contraindicada.

Cada caso debe ser analizado en forma particular, considerando trimestre de gestación y consenso con la paciente. Se recomienda la participación comité de bioética de cada institución.

- Leucemia mieloblástica

Tratamiento de inducción

- *Citarabina (AraC)*: no recomienda su uso en el 1er. trimestre. La administración en el 2º y 3º trimestre ha sido relacionada con MF, RCIU, citopenias y muerte neonatal secundaria a infecciones severas.
- *Antraciclinas*: no se aconseja el uso de idarrubicina (IDA) por el riesgo de evoluciones fetales adversas. Se sugiere el uso de daunorrubicina (DNR)

Con respecto al riesgo potencial de cardiotoxicidad en el feto, en estudios a largo plazo no se ha detectado daño miocárdico.

Tratamiento de consolidación

Puede utilizarse el tratamiento estándar. No existen reportes consistentes con seguridad en la utilización de altas dosis de AraC.

Tratamiento de enfermedad recaída

La recomendación es la terminación terapéutica del embarazo, ya que esta condición requiere de altas dosis de QT, TCPH o drogas experimentales y ninguna de estas terapias están aconsejadas en el curso de un embarazo.

- Leucemia promielocítica

Tratamiento de inducción

La exposición al ácido all-trans retinoico (ATRA) durante el 1er. trimestre está asociada a una altísima incidencia de teratogenicidad, que incluye severas malformaciones neurológicas y cardiovasculares. Se plantea la interrupción terapéutica del embarazo; si esta opción no es aceptada se debe iniciar el tratamiento sólo con QT. La antraciclina recomendada es la DNR.

Su uso durante el 2º y el 3º trimestre estaría avalado, aunque se recomienda un estricto monitoreo fetal con particular énfasis en la función cardiológica. Existen dos posibilidades:

- 1) Monoterapia con ATRA.
- 2) ATRA y QT.

Tratamiento de consolidación

Basado en esquemas similares al de inducción; no se recomienda cambio de antraciclinas y evitar esquema quimioterápico que exponga a citopenias fetales previo al nacimiento.

Tratamiento de enfermedad recaída

El trióxido de arsénico (ATO) es altamente embriotóxico y no está recomendado en ninguna etapa del embarazo. Ante esta situación cobra fuerza el planteo de interrupción terapéutica del embarazo.

- Leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento de inducción con las drogas habituales, durante el 1° trimestre, aumenta el riesgo de MC y AE. Se puede diferenciar el 2° trimestre en dos períodos:

- 1) hasta la semana 20: se plantea interrupción terapéutica del embarazo.
- 2) post-semana 20: esquemas modificados sin metotrexate (puente al 3° trimestre).

En el 3° trimestre, la paciente debe ser tratada con esquema y dosis habituales.

La exposición a *corticoides* se relaciona con MC, RCIU, RPM, BPN en el 1° trimestre, morbilidad fetal y en la madre HTA - DBT gestacional.

La *vincristina* es considerada una droga “segura”. Su exposición, en esquemas combinados, se ha asociado a MC en el 1° trimestre y con posterioridad a RCIU, PP y preeclampsia.

El uso de *L-asparaginasa* está relacionado a un aumento del riesgo de TE y DBT gestacional.

La *ciclofosfamida* ha sido asociada, en el 1° trimestre, con MC. Se consideraría seguro su uso durante el 2° y 3° trimestre.

El tratamiento con *doxorubicina* es considerado relativamente seguro a lo largo de todo el embarazo.

El *metotrexate* puede causar malformaciones similares al síndrome de aminopterina si se administra a dosis superiores a 10 mg/sem. durante el 1° y, aparentemente, también en el 2° trimestre. No está claramente definido el riesgo con la utilización intratecal y las dosis intermedias o altas no se aconsejan antes del 3° trimestre.

El uso de *6-mercaptopurina* no ha sido relacionado con un aumento del riesgo de MC utilizada durante el 1° trimestre; casos aislados de MF y RCIU en el contexto de esquemas combinados.

Con respecto a las nuevas terapias blanco, utilizadas en determinados subgrupos terapéuticos, el uso de *imatinib* en el 1er. trimestre está asociado con un considerable riesgo de AE y MC; no se observa el mismo impacto cuando se administra en embarazos más avanzados. No se dispone de información sobre la seguridad con los ITK de 2ª generación y su uso no está recomendado en ninguna etapa del embarazo.

Con la utilización de *rituximab* se ha observado una mayor incidencia de AE durante el 1° trimestre y PP. No hay datos concluyentes acerca de su seguridad.

3. Leucemias de linaje ambiguo (MPAL)

Según la OMS 2016, se definen como un grupo heterogéneo de LA que no muestran evidencia clara de diferenciación hacia un solo linaje. Comprende la LA indiferenciada y las LA con fenotipo mixto (expresión de marcadores específicos de linaje mieloide y marcadores linfoides B o T). De acuerdo con las alteraciones genéticas asociadas, esta última entidad puede subdividirse en distintos subgrupos (**Tabla 1**).

La CFM es el método diagnóstico de elección para determinar los marcadores específicos de cada linaje (**Tabla 2**).

Representan aproximadamente el 4% de las LA, aunque la frecuencia, las características clínicas y el pronóstico de los pacientes varían según la clasificación utilizada en los distintos reportes.

De acuerdo con una publicación de Matutes E. y colaboradores, acorde a la clasificación de la OMS, estas leucemias pueden observarse en cualquier etapa de la vida, con ligero predominio en adultos y en sexo masculino. No existiría correlato entre edad, morfología, inmunofenotipo ni estudio citogenético-molecular.

No existen estudios prospectivos que orienten hacia un tratamiento óptimo. Los pacientes adultos suelen presentar resistencia terapéutica, asociada a la presencia de alteraciones genéticas adversas, con un pronóstico pobre.

Según estudios retrospectivos, se reportan tasas de RC entre 60 y 85% pero con SG entre 15 y 18 meses.

La decisión terapéutica se basa, en muchos casos, en el linaje que predomina de acuerdo con el diagnóstico

morfológico, citoquímico, del inmunofenotipo y estudio genético. Si bien los datos disponibles son limitados, se han reportado mayores tasas de RC con esquemas de tratamiento tipo LLA que con terapia para LMA (85% vs 41%). Se recomienda esa modalidad terapéutica intensiva, contemplando al AloTCPH en RC1.

Algunos estudios preliminares sugieren que los pacientes Ph (+) se beneficiarían con el agregado de ITK al esquema de QT (**Figura 1**).

Tabla 1. Leucemias agudas de linaje ambiguo (OMS 2016)

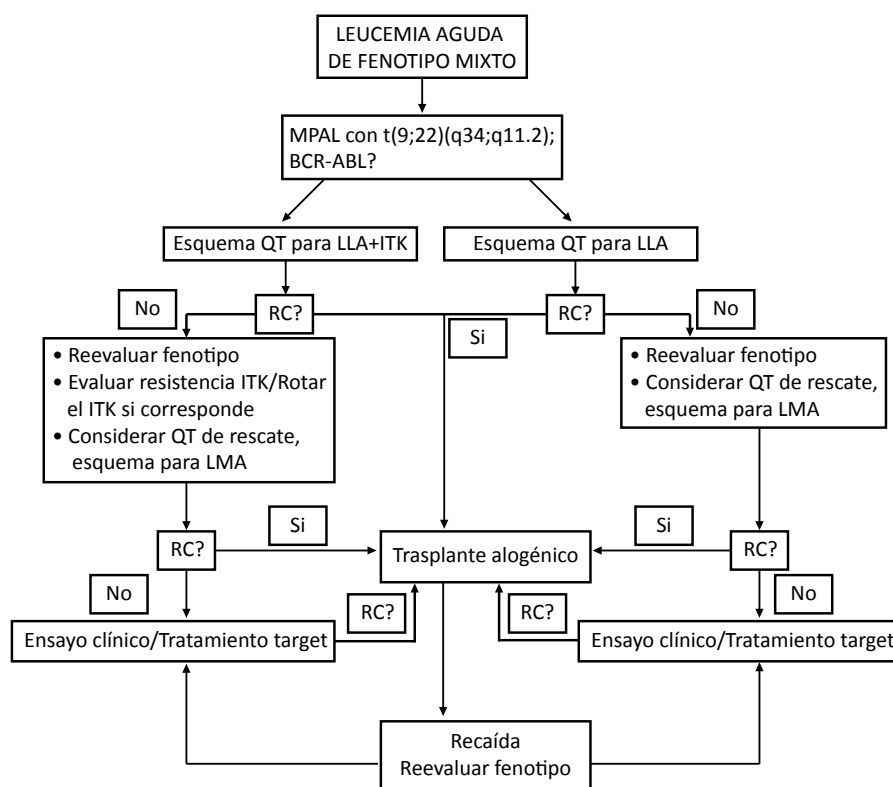
Subtipo
Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(9;22) (q34;q11.2); <i>BCR/ABL1</i>
Leucemia aguda con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearreglo MLL
Leucemia aguda con fenotipo mixto B/ Mieloide, NOS
Leucemia aguda con fenotipo mixto T/ Mieloide, NOS

Tabla 2. Criterios diagnósticos en leucemias agudas de linaje ambiguo

Línea mieloides	MPO (CFM, IHQ, citoquímica) o Evidencia de diferenciación monocítica (por lo menos 2 de los siguientes: blastos no esterasa específicos, CD11c, CD14, CD64, lisozima)
Línea B	CD19 (fuerte) con al menos 1 de los siguientes: CD79a, CD22c, CD10 o CD19 (débil) con al menos 2 de los siguientes: CD79a, CD22, CD10
Línea T	CD3c (fuerte) o CD3s

Cuando se identifican 2 poblaciones de blastos con marcadores específicos de líneas distintas (mieloide, linfocito B o T), es criterio suficiente para MPAL.

Cuando la población blástica presenta coexpresión de marcadores de línea mieloides, B o T, se deben evaluar todos los marcadores disponibles asociados a cada una de ellas.

Figura 1. Algoritmo terapéutico

4. Leucemias agudas hiperleucocitarias

Es el recuento de leucocitos mayor a 100.000/mm³ en LMA y mayor a 300.000/mm³ en LLA, aunque niveles menores de leucocitos pueden provocar complicaciones relacionadas con la hiperleucocitosis. Se presenta en el 5% a 20% de los pacientes con LMA. Son diagnósticos diferenciales la LLC y la LMC en crisis acelerada o blástica. Por tanto, al diagnóstico, además de la citología y la CFM debe realizarse PCR o FISH para BCR-ABL1.

Análisis retrospectivos han demostrado la asociación de hiperleucocitosis con LMA FAB M4, M5, reordenamientos 11q23, mutación del FLT3-ITD y la variante microgranular de la LPA.

La hiperleucocitosis se produce por la rápida proliferación de blastos y por la disrupción en la adhesión de las células hematopoyéticas en la MO.

Se pueden producir 3 complicaciones: coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome de lisis tumoral (SLT) y leucostasis. Esta última se debe a menor deformabilidad blástica (especialmente el tipo mielóide) y aumento de la viscosidad sanguínea por incremento de esta población, infiltración perivascular por blastos con formación de trombos leucocitarios que favorece el daño vascular por isquemia y hemorragia, activación de las células endoteliales por citoquinas secretadas por los blastos (IL1 y FNT) e interacción a través de moléculas de adhesión (selectinas, VCAM). Por lo anterior se produce hemorragia tisular y pérdida de la función de órganos con incremento del riesgo de infiltración leucémica en el órgano afectado. Hay un aumento de la mortalidad temprana que promedia desde el 8% en las primeras 24 hs a 20% en la primera semana, por tanto, es una emergencia que debe ser tratada inmediatamente. Se asocia a su vez con menor SG.

La leucostasis se caracteriza por disnea, hipoxemia, hemorragia alveolar difusa, distress respiratorio, confusión, somnolencia, cefalea, déficits neurológicos focales y coma. Pueden presentar, además, alteración en la visión, hemorragia retiniana, acúfenos, IAM, isquemia arterial aguda, trombosis de la vena renal y priapismo.

Tratamiento:

- **Citorreducción:** no hay evidencia que justifique el uso de hidroxiurea previo a la QT de inducción para bajar la masa tumoral y prevenir la lisis tumoral. Por tanto, aquellos pacientes candidatos a tratamiento intensivo deben recibir a la brevedad la inducción estándar y en caso de RC consolidan de acuerdo con el riesgo citogenético/molecular. En la LPA se debe recibir ATRA a la brevedad. En LLA se puede indicar corticoides.
- **Leucoaféresis:** su eficacia en reducir el recuento de leucocitos ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, sin embargo, hay dos razones por lo que su uso está en debate: primero, porque la masa tumoral está principalmente en la MO y son liberadas rápidamente a la sangre periférica luego del procedimiento y segundo, porque no se ha demostrado mejoría en cuanto a SG y RR; esto, sumado a resultados heterogéneos en cuanto a la prevención de las complicaciones y mortalidad tempranas.
En caso de decidir su uso, debe realizarse diariamente hasta que los síntomas de leucostasis desaparezcan o el recuento de leucocitos sea menor a $100.000/mm^3$.
El tratamiento citorreductor se inicia junto con la leucoaféresis.
No se recomienda el uso profiláctico de la leucoaféresis. En la LPA tampoco se recomienda ya que puede empeorar la coagulopatía.
Se están evaluando actualmente terapias que tienen como blanco las citoquinas y las moléculas de adhesión que evitarían la interacción blasto-endotelio
- **Transfusiones:** La transfusión de sedimento globular debe evitarse para no incrementar la viscosidad sanguínea, y de ser necesario, debe realizarse al culminar la leucoaféresis y con infusión lenta. Transfundir plaquetas para mantener un valor mayor a 20.000 o $30.000/mm^3$.
- **Prevenir la lisis tumoral y corregir CID**

5. Síndrome de lisis tumoral

El SLT puede ser espontáneo, o luego de iniciada la QT. El riesgo de desarrollo de SLT y su severidad, están influenciados por la carga tumoral (leucocitosis - LDH - uricemia), nefropatía preexistente, quimioterápicos ciclo-específicos, edad avanzada.

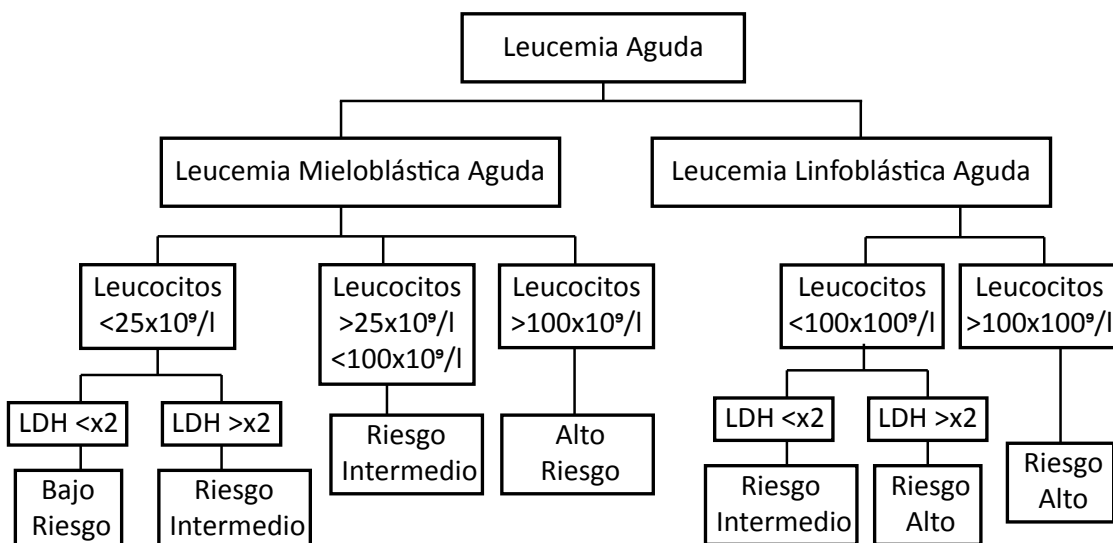
Diagnóstico: de acuerdo a la definición de Cairo-Bishop

-SLT bioquímico

Se define por aumento de **uricemia, fosfatemia y kalemia** junto a **hipocalcemia**, considerando la alteración de al menos dos valores o elevación en 25% respecto del basal.

-SLT clínico

Presencia de SLT bioquímico asociado a falla renal, arritmia, convulsiones, muerte súbita.

Esquema de evaluación de riesgo de SLT en leucemias agudas

Riesgo de desarrollar SLT: bajo riesgo < 1%; riesgo intermedio 1-5%; riesgo alto >5%.

Prevención

- Hiperhidratación: mantener diuresis >100 ml/m²/hora en adultos. No agregar potasio al PHP.
- Alopurinol: dosis 200-400 mg/m²/día (dosis máxima 800 mg/día). Administrarlo durante 7 días desde el inicio de la QT. No tiene utilidad cuando el SLT está establecido.
- Rasburicasa: efecto uricosúrico inmediato (a las 4 hs de su administración), permitiendo iniciar la QT rápidamente con menor riesgo. Indicado para los pacientes de riesgo alto. Dosis única de 3 mg endovenosa.

Tratamiento

Requiere de manejo multidisciplinario con nefrólogos y especialistas en cuidados intensivos.

- Hiperhidratación con balance hidroelectrolítico estricto.
- Hiperuricemia: rasburicasa 0,2 mg/kg/día hasta resolución del cuadro, habitualmente 5-7 días. Alopurinol no efectivo.
- Hiperfosfatemia: hidróxido de aluminio 50-150 mg/día; mal tolerado, poco efectivo. Específico: hemodiálisis.
- Hipocalcemia: sólo a pacientes sintomáticos. Gluconato de calcio
- Hiperkalemia: gluconato de calcio si cardiotoxicidad aguda, solución polarizante o salbutamol inhalado o endovenoso en los demás casos.
- Hemodiálisis: cuando falla todo lo anterior.

6. Toxicidad por asparaginasa

La asparaginasa actúa en forma selectiva sobre los blastos leucémicos por depleción de asparagina circulante. Es una droga de importancia en el tratamiento de la LLA.

Existen 3 formulaciones

Asparaginasa <i>E. coli</i>	Asparaginasa <i>Erwinia</i>	Asparaginasa pegilada
Dosis: 6.000 UI/m ² 3 x semana	Dosis: reemplaza cada dosis de Peg-asp por 6 dosis de 10-25.000 UI/m ² 3 x semana*	Dosis: 2-2.500 UI/m ² cada 14 días (Pediatria) Dosis: 2.000 UI/m ² cada 30 días (Adultos)

**La Asparaginasa Erwinia está indicada ante la reacción alérgica a alguna de las asparaginasas derivadas de E. coli. Su ventaja radica en la posibilidad de continuar el tratamiento luego de un episodio de hipersensibilidad y en poseer corta vida media y ante un evento adverso, la droga se elimina rápidamente en contraste con la peg asparaginasa que persiste por semanas. Cabe aclarar que este fármaco también puede generar hipersensibilidad y hasta shock anafiláctico.*

Toxicidad	Tratamiento
Hipersensibilidad	Esteroides profilácticos, antihistamínicos, epinefrina. Rotar a asparaginasa Erwinia.
Pancreatitis	Realizar diagnóstico temprano e iniciar tratamiento precoz (tratamiento específico de la pancreatitis). Si amilasa > 3x suspender asparaginasa hasta que se estabilice o descienda. La pancreatitis sintomática, es indicación absoluta de suspender definitivamente el tratamiento.
Hipertrigliceridemia	Iniciar gemfibrozil (fibratos)
Hiperglucemia	Tratar con insulina según requerimiento
Trombosis	Minimizar crioprecipitados, iniciar HBPM, considerar dosaje y tratamiento con antitrombina III en trombosis cerebrales. Si hay correlato clínico, interrumpir tratamiento con L-ASA hasta la resolución de la toxicidad aguda y la instauración de terapia de anticoagulación. Ante trombosis mayor discontinuar tratamiento.
Coagulopatía	Hemorragia: suspender hasta resolución e instaurar tratamiento de soporte. Fibrinógeno < 50-100 mg/dl: administrar crioprecipitados. Fibrinógeno < 50 mg/dl: suspender hasta que ascienda > 100 mg/dl.
Hepatotoxicidad	Evento adverso más frecuente de peg asparaginasa, 31% de los adultos pueden desarrollar hiperbilirrubinemia, de 3 - 4 semanas. Elevación de transaminasas hepáticas, más frecuente con la asparaginasa nativa. Toxicidad G3/4 (Bilirrubina x 5 / transaminasas x 5) suspender o postergar próximo ciclo hasta descenso hasta < G2.
Toxicidad en SNC: tanto la L-ASA nativa como la pegilada pueden causar alteración del estado mental, somnolencia, convulsiones y coma. También puede causar hiperamoniemia con encefalopatía o leucoencefalopatía posterior reversible, por el catabolismo de la asparagina; se puede intentar el uso de lactulosa para reducir la producción intestinal de amoníaco.	

Recomendaciones para el monitoreo del tratamiento con asparaginasa: controlar periódicamente los valores de glucemia, trigliceridemia, pruebas de hemostasia con fibrinógeno, hepatograma, amilasa.

Bibliografía

- Döhner H, Estey EH, Grimwade D et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;Jan 26;129(4):424-447.
- Bakst R, Tallman M, Douer D et al. How I treat extramedullary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3785-3793.
- Yilmaz A, Saydam G, Sahin F et al. Granulocytic sarcoma: a systematic review. *Am J Blood Res*. 2013;3:265-270.
- Lishner M, Avivi I, Apperley JF et al. Hematologic Malignancies in Pregnancy: Management Guidelines From an International Consensus Meeting. *J Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):501-8.
- Milojkovic D, Apperley JF. How I treat leukemia during pregnancy. *Blood*. 2014 Feb 13;123 (7):974-84.
- Rizack T, Mega A, Legare R et al. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol*. 2009 Dec;84(12):830-41.
- Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012; 379:580-87.
- Van Calsteren K, Heyns L, De Smet F et al. Cancer During Pregnancy: An Analysis of 215 Patients Emphasizing the Obstetrical and Neonatal Outcomes. *J Clin Oncol*. 28;683-689. 2010.
- Azim HA, Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: A systematic review

- on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat Rev.* 2010 Apr;36(2):110-21.
- Tartas N, Foncuberta MC, Sánchez Avalos JC. Tratamiento de las Neoplasias Hematológicas en el Embarazo. *Medicina (Buenos Aires).* 2007; 67:729-736.
 - Matutes, E. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO classification. *Blood.* 2011;117(4):3163-3171.
 - Wolach O, Stone RM. How I treat mixed-phenotype acute leukemia. *Blood.* 2015 Apr 16; 125(16):2477-85.
 - Christoph Rollig and Gerhard Ehninger. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood.* 2015; 125:3246-3252.
 - Jones G, Will A, Jackson G et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *British Journal of Haematology.* 2015;169: 661–671.

Síndromes linfoproliferativos crónicos



Coordinadores:

Grecco, Horacio
horaciogrecco@hotmail.com

Pose Cabarcos, Julio
juliopose@hotmail.com

Autores:

Bezares, Raimundo
Bistmans, Alicia
Borge, Mercedes
Cabrejo, María del Rosario
Custidiano, Rosario
Dupont, Juan
Ferini, Gonzalo
Gamberale, Romina
Giordano, Mirta
Kornblihtt, Laura
Kruss, Mariana
Miroli, Augusto
Pavlovsky, Miguel
Riveros, Dardo
Rodríguez, Cecilia
Slavutsky, Irma
Stanganelli, Carmen

Declaración de conflictos de interés:

El Dr Raimundo Bezares declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen y Abbvie en concepto de conferencias, y de Biosidus en concepto de asesoría. La Dra Mercedes Borge declara haber recibido honorarios por parte de Bristol Myers Squibb Argentina SRL por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Romina Gamberale declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche y BMS por concepto de conferencias, actividades educativas y/o asesorías en las que ha participado y ha recibido un subsidio para realizar investigación básica por parte de Janssen. El Dr Miguel Augusto Miroli declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Janssen, Abbvie y Roche por concepto de conferencias en las que ha participado y honorarios por parte de Raffo, Roche, Janssen y Sanofi por concepto de becas para asistencia a congresos / actividades científicas en las que ha participado. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen y Teva por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Leucemia linfática crónica.....	437
Leucemia de células vellosas (LCV)	451
Leucemia prolinfocítica B.....	457

Leucemia linfática crónica



Índice

Introducción. Diagnóstico.....	439
Linfocitosis monoclonal B. Procedimientos diagnósticos.....	440
Estudios complementarios. Factores pronósticos.....	440
Estadificación. Tratamiento. Decisión de tratamiento.....	441
Elección de tratamiento.....	442
Tratamiento de primera línea. Tratamiento de segunda línea.....	443
Trasplante de médula ósea.....	445
Complicaciones infecciosas. Profilaxis antibiótica/antiviral.....	445
Profilaxis con gammaglobulina. Vacunaciones. Enfermedades autoinmunes asociadas.....	446
Transformación maligna. Leucemia prolinfocítica. Síndrome de Richter. Medicina transfusional y hemaféresis. Esplenectomía. Radioterapia. Esquemas terapéuticos.....	446
Bibliografía.....	448

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
PTI:	púrpura trombocitopénica inmune
TREGS:	linfocitos T reguladores.

Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es una neoplasia compuesta por linfocitos B clonales CD5+ CD23+ (LB), pequeños, redondos, ligeramente irregulares en la sangre periférica, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, asociados con prolinfocitos y parainmunoblastos que forman centros de proliferación en tejidos infiltrados.

Afecta principalmente a personas mayores de 55 años de edad, incrementándose hacia la séptima década de vida.

Los pacientes con LLC pueden presentar una amplia gama de síntomas y signos al momento del diagnóstico, sin embargo un 70% de ellos son diagnosticados en forma incidental durante un recuento hematológico de rutina.

Las manifestaciones clínicas de la LLC incluyen:

- Linfadenopatías pequeñas y simétricas (50-90% de los casos) cervicales, supraclaviculares y/o axilares.
- Esplenomegalia, moderada, no dolorosa (25-54% de los casos).
- Hepatomegalia, moderada, no dolorosa (10-20% de los casos).
- Inmunodeficiencia adquirida: hipogammaglobulinemia.
- Predisposición a infecciones repetidas, como neumonía, herpes simple labial y herpes zóster.
- Astenia y fatiga.
- Fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso (síntomas B).
- Citopenias y otras manifestaciones autoinmunes

Diagnóstico

El diagnóstico requiere la presencia de:

Linfocitosis absoluta $>5 \times 10^9$ LB clonales/l (5000/ μ l) en sangre periférica (SP).

Morfología: en el examen microscópico del frotis de SP se observan células morfológicamente similares a los linfocitos maduros, de tamaño pequeño, núcleo con cromatina condensada como en “damero” y citoplasma escaso, ligeramente basófilo y sin gránulos.

Citometría de flujo: permite confirmar el diagnóstico por la detección de LB clonales con un fenotipo característico aunque relativamente heterogéneo. La LLC típica expresa de forma constante CD19+ CD5+ CD23+ y CD200+/-/+ junto a expresión débil de CD20 y de cadena liviana de superficie kappa o lambda (criterio mínimo).

También se caracteriza por la expresión débil de CD22, CD79b, CD43, CD81 e IgM/IgD de superficie (respecto a los LB maduros de SP).

La positividad de CD23 y CD43 asociada a la sobreexpresión de CD200 y baja intensidad de CD20, CD79b, CD22, CD81 favorecen el diagnóstico de LLC sobre linfoma del manto.

El inmunofenotipo discrimina de otros desórdenes linfoproliferativos B, específicamente linfoma del manto, tricoleucemia, linfoma de la zona marginal y linfoma linfoplasmocítico.

Marcadores inmunofenotípicos mínimos y recomendados para el diagnóstico de LLC

Marcadores mínimos requeridos para diagnóstico de LLC	CD19*, CD5*, CD23, CD20*, kappa, lambda CD200
Marcadores adicionales recomendados	CD79b*, CD81*, CD22*, CD38, CD10, CD43
Otros marcadores útiles en el diagnóstico diferencial	CD11c, CD103, CD305 (LAIR), IgM, IgD

* *Marcadores esenciales para el monitoreo de enfermedad mínima residual (EMR) según protocolo del European Research Initiative on CLL*

Linfoma linfocítico: entidad que se caracteriza por presentar <5000 LB monoclonales/ μ l asociado a adenopatías mayores de 1,5 cm y/o infiltración de médula ósea. Debe ser confirmado por biopsia del ganglio linfático. Se recomienda un panel de inmunohistoquímica que incluya: CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cadenas livianas y ciclina D1.

Linfocitosis monoclonal B: se denomina así a la presencia de una expansión clonal de LB $<5000/\mu\text{l}$ 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 $500/\mu\text{l}$). Los de recuentos $>500/\mu\text{l}$ deben tener un seguimiento semejante al estadio RAI 0 de pacientes con LLC. Se estima que aproximadamente 1-2% al año pueden progresar a LLC. Los pacientes con linfocitosis de causa desconocida que no hayan sido estudiados inicialmente por citometría, se controlarán mensualmente por 3-6 meses y, de persistir o incrementar, se recomienda proceder con el estudio.

Procedimientos diagnósticos

Recuento $>5000/\mu\text{l}$ de LB de morfología y fenotipo compatible con LLC.

La aspiración de médula ósea y la biopsia no son necesarias para el diagnóstico, pero podrían ser de utilidad en casos seleccionados para evaluar citopenias. La biopsia de médula ósea siempre debe estudiarse para certificar la remisión completa.

Estudios complementarios

Se recomienda:

- $\beta 2$ microglobulina, LDH, Coombs directa, proteinograma electroforético con cuantificación de inmunoglobulinas y crioglobulinas.
- Serología HIV, hepatitis B, C. CMV: en casos de riesgo epidemiológico y al momento del tratamiento.
- Considerar embarazo y fertilidad.

Factores pronósticos:

- Marcadores inmunofenotípicos de pronóstico: se recomienda el uso de CD38. La marcación de CD49d y ZAP70 son opcionales. Se considera de mal pronóstico cuando el paciente tiene más de un 30% de células leucémicas que expresan CD38 y/o CD49d, o más de un 20% ZAP70.
- FISH (Fluorescence in situ hybridization) para rearrreglos genómicos de importancia pronóstica.
 - Se recomienda FISH para delección (del) 17p13 como mandatorio antes de iniciar tratamiento, inicial o de una recaída.
 - El punto de corte para del 17p es 6 %. La presencia de mutación de p53 tiene igual valor pronóstico y pueden encontrarse positividad en ausencia del 17p.
 - Del 17 sin progresión de enfermedad no es indicación de tratamiento.
 - La delección 13q14 como única anomalía es de buen pronóstico, excepto que el clon supere el 70%, donde adquiere valor pronóstico desfavorable.

Valor pronóstico de las alteraciones genéticas

Pronóstico		
Favorable	Intermedio	Adverso
del 13q14 como única anomalía (clon $<70\%$)	Cariotipo y FISH normal	del 11q22
	Trisomía 12	del 17p13 (clon $>20\%$)
		Cariotipo complejo

- El estado mutacional de IGVH permite definir dos grupos de pacientes: IGVH mutado (M) ($<98\%$ de homología respecto de la línea germinal) asociado a buen pronóstico, y no mutado (NM) ($\geq 98\%$ de homología) relacionado a mal pronóstico (estadísticamente significativo en estadios Binet A). Los pacientes con LLC NM se asocian a una menor supervivencia global y un mayor riesgo de recaída después del tratamiento, incluyendo el trasplante de células hematopoyéticas.
- Biopsia ganglionar: en el caso de adenopatías que aumentaran rápidamente en un paciente con LLC conocida, para evaluar la posible transformación a un linfoma de alto grado (síndrome de Richter). En esta situación puede ser de utilidad el PET para definir la adenopatía a biopsiar, teniendo en cuenta que las de mayor rédito diagnóstico presentan SUV superiores a 10 UH.

- Deficiencia de vitamina D: se asoció con un menor tiempo de inicio del tratamiento y una tendencia hacia una menor supervivencia. 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 y/o adenomegalia.
III	Alto	Linfocitosis con anemia relacionada con la enfermedad (Hb<11 g/dL)
IV		Linfocitosis con trombocitopenia (<100 x 10 ⁹ /L) relacionada con la enfermedad

Estadio Binet	
A	Hemoglobina>10 g/dL, plaquetas>100.000/μL, y menos de 3 áreas ganglionares afectadas*.
B	3 o más áreas ganglionares afectadas* con hemoglobina y plaquetas como en A
C	Hemoglobina<10 g/dL, plaquetas <100.000/μL o ambas cosas.

* *Ganglios linfáticos de cabeza y cuello (sitios múltiples cuentan como un área), los ganglios linfáticos de la axila (uni o bilaterales cuenta como un área), los ganglios linfáticos inguinales (uni o bilaterales cuentan como un área), esplenomegalia y hepatomegalia (un área cada uno).*

Actualmente se desarrolló una clasificación que combina los estadios clínicos y variables biológicas que permite una mejor definición del pronóstico del paciente.

CLL-IPi

Variables a considerar		
del 17p13, o mutación p53		4 puntos
Estado mutacional IGVH β2 microglobulina	No mutada	2 puntos
	3.5 mg/dl	2 puntos
Estadio clínico	Binet B-C; RAI 3-4	1 punto
Edad	>65 años	1 punto

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida a 5 años (%)
Bajo	0-1	93.2
Intermedio	2-3	79.4
Alto	4-6	63.6
Muy alto	7-10	23.3

Tratamiento

Decisión de tratamiento

En el momento del diagnóstico la mayoría (2/3) de los pacientes con LLC no necesitan tratamiento. Lo requerirán ante la presencia de síntomas y/o la evidencia de progresión caracterizada por:

- Pérdida de peso de más del 10% en 6 meses.
- Fatiga, fiebre de más de 2 semanas no relacionada con otra condición y atribuible a la leucemia.

- Diaforesis nocturna por más de 1 mes y que llame la atención del paciente.
- Anemia y/o trombocitopenia por insuficiencia medular progresiva.
- Anemia y/o trombocitopenia autoinmunes que sean refractarias a tratamientos útiles en eventos inmunes (corticoides, inmunosupresores, anti CD20).
- Esplenomegalia progresiva o sintomática o más de 6 cm por debajo del reborde costal.
- Infiltración en órganos no linfoides si hay síntomas.
- Linfadenopatía > a 10 cm o adenomegalia sintomática progresiva.
- Linfocitosis progresiva, un aumento >50% en 2 meses o un tiempo de duplicación <6 meses en pacientes con linfocitos > 30.000/ul acompañado de síntomas
- Transformación maligna (S. de Richter, L. prolinfocítica).
- No es indicación de tratamiento antileucémico la hipogammaglobulinemia o la presencia de componente monoclonal, salvo la reposición de gammaglobulina intravenosa en infecciones recurrentes.

Los pacientes con Rai de riesgo bajo o Binet A, sólo requieren un seguimiento cada 3 meses el primer año y luego bianual. En múltiples estudios y meta-análisis, el inicio temprano de la quimioterapia no ha demostrado beneficio, y podría aumentar la morbilidad en la LLC. Sólo puede considerarse en ensayos clínicos. Los pacientes no mutados y/o con del 17p deben seguirse con mayor frecuencia ya que presentan alto riesgo de progresión.

El tratamiento de la LLC originalmente estuvo sólo dirigido a paliar los síntomas. El uso de regímenes combinados con mayor capacidad de erradicar células leucémicas, ha logrado que más del 50% de los pacientes alcancen remisión y que tengan una supervivencia libre de tratamiento >5 años. El objetivo actual de tratamiento es alcanzar respuesta clínica completa. Los pacientes con enfermedad mínima residual negativa presentan remisiones más prolongadas y una mayor tasa de supervivencia, sin embargo no está recomendado intensificar el tratamiento con el objetivo de alcanzar la EMR negativa.

La medición de esta última no está aún estandarizada, existen dos métodos analíticos:

A) Aso IgH –RQ PCR

B) Citometría de flujo. Sensibilidad 10⁻⁴ (0,01%)

Se recomienda el estudio de EMR en SP primero y, si resultara negativo, debería continuarse en MO.

Elección del tratamiento

Debe realizarse en base a los siguientes parámetros:

- del 17p13.
- Estado mutacional de IGVH.
- Edad y estado funcional del paciente.
- Enfermedades concomitantes.
- Objetivo a alcanzar.
- Expectativas del paciente.

Al elegir el tratamiento debe tenerse en cuenta, no sólo la edad cronológica, sino la edad biológica; una manera de conocer las condiciones físicas del paciente, es con la escala CIRS (Cumulative Illness Rating Scale).

Hipervínculo: <http://eforms.moffitt.org/cirsgScore.aspx>

Los pacientes se clasifican de acuerdo a su estado funcional en:

- Pacientes con comorbilidades leves o sin ellas y una expectativa de vida normal, candidatos a tratamiento activo (aptos).
- Pacientes con algunas comorbilidades y con una expectativa de vida aceptable en los cuales las decisiones serán individualizadas (poco aptos).
- Pacientes débiles con comorbilidades severas y una expectativa de vida muy corta (no aptos) destinados a tratamientos paliativos pasivos (de soporte) o paliativos activos (drogas).

En la siguiente tabla se resume la evaluación que debe realizarse a cada paciente previo al inicio del tratamiento y definir si es apto para tratamiento intensivo.

Tipos de pacientes por estado psicofísico			
	Características	Descripción general	Objetivo
Apto	ECOG/PS: 0-2. Dep de creatinina \geq a 70, CIRS \leq a 6.	\leq 65 años sin comorbilidades	SLP-SG
Poco apto	ECOG/PS: 3-4. Dep de creatinina $<$ a 70, CIRS $>$ a 6.	$>$ 65 años con alguna comorbilidad.	Respuesta. SLP
Frágil	ECOG/PS: 3-4. Dep de creatinina $<$ 70 CIRS $>$ 6.	$>$ 65 años con varias comorbilidades o $>$ 75 años con alguna comorbilidad.	Calidad de vida.

Tratamiento de primera línea

LLC sin del(17p13) o mutación TP53

- Pacientes con buen estado funcional (aptos).
 1. Fludarabina, ciclofosfamida, rituximab (de elección), en pacientes menores de 65 años, con IGVH mutada y C1Cr $>$ 70 ml/min
 2. Bendamustina, antiCD20 de elección (rituximab), en pacientes mayores de 65 años.*
 3. En pacientes con IGVH no mutada: ibrutinib
 4. del11q o cariotipo complejo considerar ibrutinib
- Pacientes $>$ 65 - 70 años o con comorbilidades, no aptos para tolerar análogos de purina (tener en cuenta tipo de comorbilidades, objetivo terapéutico y eventos adversos)
 1. Clorambucilo + obinutuzumab
 2. Ibrutinib
 3. BR (*se sugiere dosis de bendamustine 25 % menos de la dosis original 90 mg/m²)

LLC con del(17p13) o mutación TP53

- Pacientes con buen estado funcional
 1. Ibrutinib
 2. Trasplante alogénico o derivar a CART cell si es posible
 3. Alemtuzumab con o sin dosis dexametasona (uso compasivo)

En el caso de pacientes no candidatos a ibrutinib se deberá considerar venetoclax

Pacientes con regular estado funcional

1. Ibrutinib (a criterio médico)

Tratamiento de segunda línea para enfermedad sintomática o avanzada

Considerar los siguientes factores:

- Momento de la progresión desde el primer tratamiento: antes de los 6 meses (refractoriedad), entre los 6 meses y los 3 años o después de los 3 años.
- Tipo de tratamiento previo.
- Estado mutacional 17 p- / 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.

Recomendaciones terapéuticas

(El orden asignado no significa preferencias, ya que éstas deben establecerse en cada caso de acuerdo a los factores señalados en el párrafo anterior)

Con mutación 17 p- /TP53 o enfermedad refractaria

- Ibrutinib
- Venetoclax +/- rituximab
- Alentuzumab +/- dexametasona (uso compasivo)
- Considerar trasplante alogénico de médula ósea

2- Sin mutación 17 p- / TP53 y recaída entre los 6 meses – 3 años

a) Con inmunoterapia previa:

- Ibrutinib
- Venetoclax +/- rituximab

b) Con ibrutinib previo:

- Venetoclax +/- rituximab
- Inmunoterapia (FCR / BR / obinutuzumab-clorambucilo)
- Considerar trasplante alogénico de médula ósea

3- Sin mutación 17 p- / TP53 y recaída luego de los 3 años

- Puede repetirse el tratamiento utilizado en la primera línea
- Como alternativa seguir las indicaciones del punto 2.

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 <80ml/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
Bajo riesgo Ganglios <5cm y Recuento absoluto de linfocitos <25 x10 ⁹ /L	Hidratación oral (1.5-2L) Allopurinol 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
Mediano riesgo Ganglios entre 5 cm y < 10 cm o Recuento absoluto de linfocitos >25 x10 ⁹ /L	Hidratación oral (1.5-2L) y con- siderar hidratación adicional EV Allopurinol 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
Alto riesgo Ganglios entre >10 cm o Recuento absoluto de linfocitos >25 x10 ⁹ /L con ganglios > 5 cm	Hidratación oral (1.5-2L) e hi- dratación adicional EV (150-200 mL/h de acuerdo a tolerancia) Allopurinol oral Si el ácido úrico basal es alto con- siderar rasburicasa	Hospitalizado -Pre-dosis a las 4, 8, 12 y 24 horas con las dosis de 20 mg y 50mg Ambulatorio con subsiguientes dosis - Pre dosis a las 6 a 8 hs y a las 24 horas

Criterios de respuesta:

	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad progresiva
Grupo A Criterios de carga tumoral	Linfadenopatía	Ninguna < 1,5 cm	≥ 50%	≥ 50%
	Hepatomegalia	Ausente	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%
	Esplenomegalia	Ausente	↘ ≥ 50%	↗ ≥ 50%
	Médula ósea	Normocelular < 30% linfocitos, sin nódulos linfoides. Si es hipocelular: RC con insuficiente recuperación hematopoyética.	↘ 50% reducción del infiltrado o nódulos linfoides persistentes.	↗
	Linfocitos en sangre	< 4000/ul	↘ ≥ 50% del basal	↗ ≥ 50% del basal

Grupo B Criterios de función hematopoyética	Parámetro	Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad progresiva
	Recuento de plaquetas	> 100000/μL	> 100000/μL o ↗ ≥ 50% del basal	↘ ≥ 50% del basal
	Hemoglobina (sin EPO)	> 11g/dL	> 11g/dL o ↗ ≥ 50% del basal	↘ ≥ 2 g/dL del basal
	Neutrófilos (sin G-CSF)	> 1500/ μL	> 1500/ μL o ↗ ≥ 50% del basal	

Debe tenerse en cuenta en los pacientes que reciben ibrutinib e inhibidores de tirosina quinasa, la situación de linfocitosis inicial que producen estos medicamentos, no significa progresión de la enfermedad.

Trasplante de médula ósea

La determinación de la elegibilidad de trasplante debe hacerse en base a evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta las necesidades y deseos del paciente. Depende del tipo de trasplante (allogénico relacionado y no relacionado) y el régimen de acondicionamiento (mieloablatoivo y no mieloablatoivo). Son considerados elegibles para trasplante allogénico no mieloablatoivo si tienen < 65 años de edad, funcionalidad hepática, cardíaca y renal normales, y un buen estado funcional (ECOG 0 o 1). Para el trasplante allogénico mieloablatoivo, 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 a familiares relacionados de pacientes en plan de aloTMO (probabilidad de linfocitosis monoclonal desconocida).

Complicaciones infecciosas de la LLC

Los pacientes tienen mayor predisposición a padecer enfermedades infecciosas por incompetencia inmunológica de linfocitos B, T, NK, neutropenia e hipogammaglobulinemia, y es la principal causa de mortalidad y morbilidad.

Profilaxis antibiótica/antiviral

No hay indicaciones estándar para la profilaxis antimicrobiana en pacientes con LLC, y en general las recomendaciones derivan de observaciones de los ensayos clínicos e informes anecdóticos.

Se recomienda profilaxis antibiótica y antiviral en regímenes con análogos de purinas y esteroides y/o

alemtuzumab: para *Pneumocystis carinii* (PC)/*jirovecii* con sulfametoxazol-trimetoprima durante 1 año o el período que tenga linfocitopenia CD4 (<250/mm³).

De menor valor es la administración de aciclovir/valaciclovir en la profilaxis para herpes.

También se recomienda vigilar la reactivación del CMV (PCR o pp65), en ese caso el alemtuzumab debe ser suspendido y reiniciarse cuando se vuelva indetectable.

Las estrategias profilácticas con ganciclovir/valganciclovir no han sido validadas. Los pacientes que reciban alemtuzumab tienen recomendación de usar tratamiento preventivo antiviral con aciclovir/valaciclovir para la reactivación de herpes simple/zoster.

El valganciclovir y el ganciclovir previenen mejor que el valaciclovir la reactivación de citomegalovirus en pacientes tratados con alemtuzumab.

Profilaxis con gammaglobulina

La presencia de hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) asociada a infecciones frecuentes que requieran antibióticos sistémicos, 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.

Serología para hepatitis cuando se haga tratamiento con anti CD20

Enfermedades autoinmunes asociadas

Son frecuentes la AHAI (anemia hemolítica autoinmune) y PTI (púrpura trombocitopénica 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 1g/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 PTI 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.

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)

Es la transformación habitual de la LLC, se ve en el 3-10% de los casos y es un linfoma agresivo de células grandes B. Los síntomas comunes son la pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de masa muscular y el aumento de hepatoesplenomegalia y linfadenopatías asimétricas. Considerarlo cuando el incremento de la LDH supera las 1500 UI/L sin otra causa que lo justifique.

El PET-TC puede ser utilizado para el diagnóstico precoz de SR. El SR puede estar relacionado con la transformación maligna del clon LLC o ser una segunda neoplasia. En los casos no relacionados a la LLC la variante más común es la centro-germinal y suelen responder a R-CHOP. En los casos relacionados a la LLC, suelen corresponder a la variante ABC y no responden a R-CHOP; la utilización de nivolumab y pembrolizumab pueden ofrecer alternativas terapéuticas en estos casos.

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 (> 300.000/uL) 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. Se trata de una complicación poco frecuente por el tamaño de los linfocitos.

Esplenectomía

La esplenectomía puede realizarse en cualquier momento de la evolución de la enfermedad en pacientes con anemia y/o trombocitopenia refractarias. La esplenomegalia sintomática que persiste a pesar del tratamiento con quimio/inmunoterapia es otra de las indicaciones.

Se observan mejoras sustanciales en los valores de hemoglobina y plaquetas en hasta el 90% de los pacientes sometidos a esplenectomía. Se deben vacunar por lo menos con 1 semana de antelación contra Neumococo, Haemophilus y Neisseria meningitidis.

Radioterapia

La radioterapia debe ser considerada para pacientes en los que la quimio/inmunoterapia ha sido ineficaz o está contraindicada y puede proporcionar paliación eficaz en los casos con linfadenopatías o esplenomegalia voluminosa sintomática. Dosis bajas de radioterapia (200-600 cGy) pueden ser eficaces en esta situación y una dosis más alta (3000 cGy) se puede administrar en la transformación (S. de Richter).

Esquemas terapéuticos

Fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR)

Fludarabina: 25 mg/m²/día IV en bolo lento, días 2 a 4 1° 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 1° ciclo; días 1 a 3 ciclos 2° a 6°; cada 4 semanas.

Rituximab: 1° ciclo: 375 mg/m², ciclos 2° a 6°: 500 mg/m² en infusión IV lenta, cada 4 semanas. Una hora antes 1gr de paracetamol y 30 mg de difenhidramina y 100 mg de metilprednisona.

Bactrim forte: (sulfametoxazol-trimetoprima 800-160 mg) cada 12 h dos días a la semana (profilaxis PC).

Bendamustina (más rituximab)

Bendamustine 90 mg/m² (en pacientes sin tratamiento previo) ó 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.

Clorambucil (CLB). R-clorambucil

CLB: 7-10 mg /m²/día por 7 días, cada 28 días. Se puede iniciar con 8 mg incrementando 1 mg por día (en cada ciclo). Se puede combinar con ituximab a dosis de 500 mg/m² IV cada 14 o 28 días.

Ofatumumab más clorambucilo:

Ofatumumab: 300 mg EV D1, 1000 mg D8 ciclo 1, luego 1000 mg D1 de los ciclos 2-12 o hasta mejor respuesta.

CLB: 10 mg/m² día VO x 7 días. Ciclos cada 28 días.

Obinutuzumab más clorambucilo:

Obinutuzumab: 100 mg D1, 900 mg D2, 1000 mg D8 y 15 del ciclo 1. Luego 1000 mg D1 ciclos 2-6 cada 28 días.

CLB: 0,5 mg/kg VO D1 y 15 de cada ciclo

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

Conclusión: puntos claves de actualización 2019

- Las clasificaciones de Rai y Binet se siguen utilizando
- Factores pronósticos consolidados en numerosos estudios prospectivos:
 - ✓ Estado mutacional de IGVH
 - ✓ β₂ microglobulina sérica
 - ✓ Del 17p/Mut P53
 - ✓ Cariotipo complejo
- El uso de índices es conveniente en estudios clínicos.
- Evaluación de respuesta
 - Es posible bajo terapias continuas
 - Linfocitosis no es siempre signo de progresión
 - El valor de EMR como punto final es importante

Bibliografía

- Mauro FR, Giammartini E, Gentile M et al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006; 9:1117-1120.
- Oscier D, Dearden C, Erem E et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2012; 159:541-564.
- 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-Cliigny P et al. Rituximab Plus Fludarabine and Cyclophosphamide Prolongs Progression-Free Survival Compared With Fludarabine and Cyclophosphamide Alone in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 1756-1765.
 - Fischer K, Cramer P, Busch R et al. Bendamustine in Combination With Rituximab for Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 3209-3216.
 - Knauf WU, Lissitchkov T, Aldaoud A et al. Bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia: updated results of a randomized phase III trial. *Br J Haematol*. 2012; 159: 67-77.
 - Hillmen P, Gribben JG, Follows GA et al. Rituximab Plus Chlorambucil In Patients with CD20-Positive B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Response Analysis of An Open-Label Phase II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; 116: 697.
 - Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Chemoimmunotherapy with GA101 plus chlorambucil in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidity: results of the CLL11 (BO21004) safety run-in. *Leukemia*. 2013; 27: 1172-1174.
 - Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*. 2009; 114: 957-64.
 - 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 multicentre, 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.
 - Rossi D, Cerri M, Capello D et al. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol*. 2008; 142: 202-215.
 - Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Capio F, Dighiero G, Dohner H et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment and supportive management of CLL. *Blood*. 2018 Jun 21; 131(25): 2745-2760.
 - O'Reilly A, Murphy J, Rawe S, Garvey M. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review of front-line treatment options, with a focus on elderly CLL patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018 Apr; 18(4): 249-256

Leucemia de células vellosas (LCV)



Índice

Definición y epidemiología. Clínica y diagnóstico. Morfología. Diagnósticos diferenciales	453
Inmunofenotipo. Histología del bazo. Patogenia. Origen de las células patológicas	453
LCV variante	454
Estudios moleculares. Tratamiento. Definición de respuesta.....	454
Papel del interferon . Esplenectomía.	455

Abreviaturas.

LCV: leucemia de células vellosas.

TRAP: fosfatasa ácida tartrato resistente.

PTI: púrpura trombocitopénica inmune.

AHAI: anemia hemolítica autoinmune.

BTK: tirosina quinasa de Bruton.

Leucemia de células vellosas (LCV)

Definición y epidemiología. Es una neoplasia linfoide infrecuente caracterizada por una acumulación de linfocitos B anormales, originalmente descrita como reticuloendoteliosis leucémica y su caracterización avanzó por Bertha Bouroncle en 1958. Su nombre común fue acuñado en 1966, y deriva de la apariencia microscópica “peluda” de las células B malignas. Constituye aproximadamente el 2% de todas las leucemias linfoides. La incidencia en Estados Unidos, en hombres y mujeres, es de 3/millón y 0,6/millón, respectivamente.

Clínica y diagnóstico. La anomalía más frecuente es la pancitopenia, que se asocia particularmente a monocitopenia. En algunas oportunidades el recuento de linfocitos puede ser elevado. El 80-90% de los pacientes presentan esplenomegalia, que puede ser masiva. La linfadenopatía periférica es poco frecuente (<5% de los pacientes), pero pueden tener más frecuentemente linfadenopatía abdominal en la tomografía computada. Como antecedentes figuran infecciones, tendencia hemorrágica y síntomas constitucionales B. La edad mediana al diagnóstico es de 50 años, y no son infrecuentes los casos en menores de 40 años con iguales características clínicas y evolutivas. Ocasionalmente existe enfermedad extramedular/esplénica. Pueden ocurrir complicaciones esqueléticas como consecuencia de LCV, con una incidencia del 3%. Las lesiones líticas afectan generalmente el fémur proximal. Algunas afecciones autoinmunes como anemia hemolítica autoinmune, Sjögren y sarcoidosis son más frecuentes.

Morfología. En sangre o médula ósea se observan células linfoides grandes (duplica el tamaño de un linfocito de LLC) con amplio citoplasma, con proyecciones similares a pelos aproximadamente en el 85% de los casos. Como la aspiración de MO es efectiva sólo en el 10% (aspirado seco), la biopsia de MO se hace indispensable.

Diagnósticos diferenciales. Comprende varios tipos de anemia, incluyendo mieloptisis y anemia aplásica, síndrome mielodisplásico hipoplásico, leucemia linfocítica crónica atípica, leucemia prolinfocítica B y mielofibrosis idiopática.

Inmunofenotipo de sangre periférica/médula ósea y tejidos. Es posible confirmar el diagnóstico de LCV mediante la citometría de flujo con positividad para CD19, CD20 (intenso), CD22, **CD11c**, **CD25**, **CD103**, **CD123**, FMC7 y CD 200 (intenso); negatividad para CD5, CD23 y CD10, y fuerte expresión de las Smlg (κ o λ). Especialmente la positividad de al menos tres de los cuatro destacados se considera de alto valor diagnóstico.

Los rasgos fenotípicos del tricoleucocito son altamente característicos, no planteándose habitualmente grandes problemas en el diagnóstico diferencial entre la LCV y otros SLPC-B. Así, el tricoleucocito muestra características de dispersión frontal (FSC) y lateral (SSC) de luz anormalmente elevadas, reactividad elevada para los antígenos CD25, CD103, LAIR-1 (CD305), CD123, y CD200 junto a sobreexpresión de los marcadores CD72, CD11c, CD19, CD20 y CD22.

Aunque el tricoleucocito generalmente carece de reactividad para CD5 y CD10, la expresión de CD10 ha sido reportada en un 10-20% de los casos y la de CD5 en un 0-2%. Si bien generalmente expresan sIgM y/o sIgD,

Histología de la médula ósea: muestra un infiltrado intersticial linfoide con células con abundante citoplasma y núcleos dispersos lo que da un aspecto característico. Hay marcado aumento de la fibrosis reticulínica. En biopsia, la marcación es intensa para CD20 y el DBA44. La anexina 1 es uno de los marcadores de tejidos más específicos.

Histología del bazo. Excepcionalmente es necesario efectuar una esplenectomía como método diagnóstico. La histología del bazo muestra infiltración de la pulpa roja con una interrupción de la arquitectura normal de cordones y sinusoides, acompañados por la atrofia de la pulpa blanca. Este patrón es casi único y no se ve en la mayoría de los otros síndromes linfoproliferativos de células B, en los que la pulpa blanca en general se expande.

Patogenia. La insuficiencia de la médula ósea es causada por la acumulación de células vellosas y la fibrosis reticulínica, así como por la producción de TNF-alfa. La esplenomegalia produce secuestro, marginación y destrucción.

Origen de las células patológicas. Tienen características inmunofenotípicas del linfocito B maduro, pero no está claro si provienen de un desarrollo anormal del mismo. La presencia de la mutación BRAF V600E en las células madre hematopoyéticas de los pacientes con LCV sugieren además que las neoplasias malignas linfoides crónicas provienen de células hematopoyéticas aberrantes.

LCV-variante (LCV-v). La OMS separa a esta entidad, aproximadamente el 10% de los casos de LCV, que normalmente se considera una variante agresiva, de peor pronóstico, ya que es resistente a los tratamientos convencionales. Tiene algunas características similares al linfoma esplénico, y se presenta con linfocitosis significativa. Morfológicamente son grandes linfocitos con nucléolos y con una distribución desigual de las vellosidades y con pronunciadas proyecciones. Presentan esplenomegalia, sin citopenias ni monocitopenia. La médula ósea suele ser fácilmente aspirable por 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 positivas con la persistencia de la restricción de la cadena liviana. Además, la anexina A1 se reportó negativa en 100% de los casos. No posee la mutación BRAF y se ha identificado a la variante molecular VH4-34 por ser menos sensible a la quimioterapia. Actualmente, tiende a considerarse una enfermedad distinta de la LCV clásica.

Estudios moleculares. A nivel molecular, la LCV clásica (LCVc) se encuentra altamente asociada a la mutación BRAF V600E, considerada un evento genético primario fuertemente implicado en la patogénesis de la enfermedad, así como un muy buen marcador diagnóstico. Dicha mutación no se observa en los pacientes con LCV variante (LCV-v), relacionada a pronóstico adverso. A nivel pronóstico, resulta importante la detección del rearrreglo IGHV4-34, asociado a un curso clínico adverso y pobre respuesta 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 alta, incluso en los pacientes asintomáticos, se aconseja iniciar el tratamiento temprano. En general se indica tratamiento con la declinación de los parámetros hematológicos: hemoglobina menor a 11 gr/dl, plaquetas menos de 100.000/mm³ o menos de 1.000 neutrófilos en recuentos absolutos.

Las principales indicaciones para el tratamiento son:

- citopenias sintomáticas
- esplenomegalia dolorosa.

Primera recomendación terapéutica

Cladribina (hay varios esquemas con resultados similares pero se recomienda el destacado por su practicidad)

0,14 mg / kg en inyecciones SC durante 5 días consecutivos

0,12 mg / kg en infusión EV de 2 horas durante 5 días consecutivos

0,12 mg / kg en infusión EV semanal de 2 horas durante 6 semanas consecutivas

0,10 mg/kg en infusión EV continua durante 7 días consecutivos

0,14 mg/kg en inyección subcutánea una vez por semana por 5 semanas.

Los pacientes tienen como consecuencia de la enfermedad y del tratamiento, una citopenia aún más marcada durante las 4 a 6 semanas post inducción. Puede administrarse G-CSF (filgrastim) a 300 ug/día o día por medio hasta la resolución de la complicación infecciosa o de la neutropenia.

Definición de respuesta.

Después del tratamiento con cladribina se efectúa el estudio de respuesta con los siguientes criterios:

- Remisión completa (RC): se define como la ausencia de células vellosas de sangre periférica y médula ósea junto con la resolución de organomegalia y citopenias. En la inmunohistoquímica no debe haber agrupación (≥ 3 células) CD20-positivo o DBA44-positivo.
- Remisión parcial (RP): se define como una normalización de las citopenias, junto con una mejora mínima del 50% en ambos, organomegalia e infiltración de médula ósea, sin células vellosas circulantes.

Debido a las citopenias secundarias al tratamiento, se debe esperar 4 a 6 meses para evaluar respuesta/enfermedad residual.

La supervivencia libre de recaída en los pacientes que alcanzan una RC es significativamente mayor que en los que alcanzan sólo una RP. En éstos últimos se recomienda un segundo ciclo de cladribina.

Tratamiento de la enfermedad en recaída. En los pacientes con recaídas a más de 2 años se recomienda reutilizar el agente análogo de purina inicial (cladribina en nuestro medio). En las recaídas más cercanas al primer tratamiento se recomienda:

Rituximab 375 mg/m², 6 a 8 dosis semanales, produce más de 80% de respuestas globales y 60% RCs. La reiteración del tratamiento con rituximab ha producido buen número de respuestas. La combinación con análogos de purina ha sido reportada como superior (cerca 100%) pero probablemente más tóxica debido a inmunosupresión.

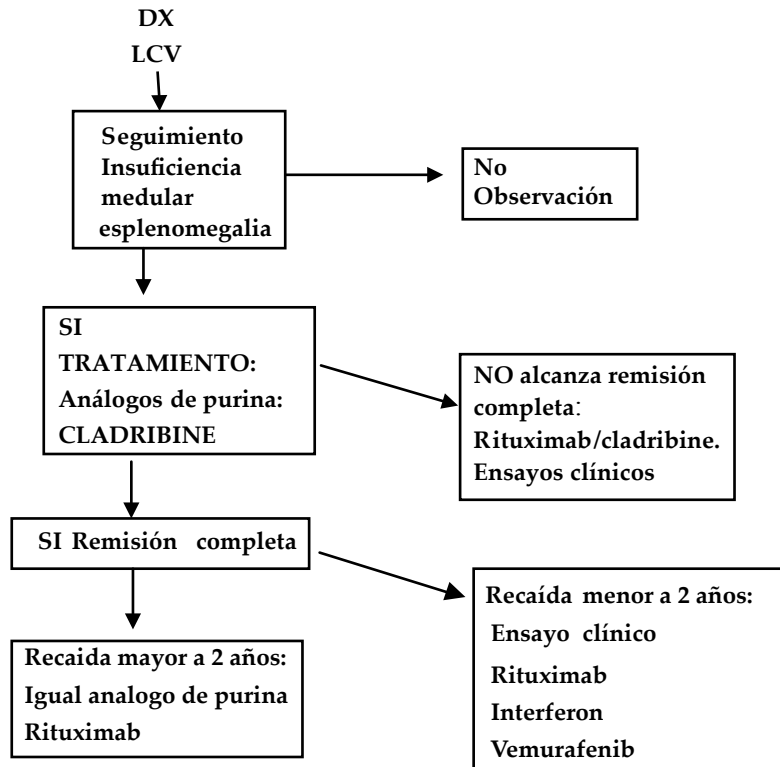
Papel de interferón alfa. Dados los resultados excelentes obtenidos con el tratamiento con análogos de la purina, el interferón rara vez se utiliza para tratar la LCV. Se limita en la actualidad a los pacientes que presentan pancitopenia grave y para las cuales exista una necesidad urgente de la recuperación del recuento de células más rápidamente. Dosis: 3 millones de unidades 3 veces por semana subcutáneo puede mejorar gradualmente los recuentos y facilitar el posterior uso de los análogos de nucleósidos. No se recomienda como mantenimiento por los numerosos efectos secundarios que repercuten negativamente en la calidad de vida.

Esplenectomía. Su papel queda actualmente restringido a la persistencia sintomática del bazo después del tratamiento inicial y con control de la enfermedad en médula ósea y sangre periférica. Puede ser utilizada como tratamiento de las citopenias inmunes asociadas (PTI, AHAI).

Opciones terapéuticas para la leucemia de células vellosas en recaída/refractariedad. El tratamiento puede ser difícil debido a la mala tolerancia de la quimioterapia, mayor riesgo de infecciones y eventualmente disminución de la respuesta a la quimioterapia. La identificación de mutaciones BRAF V600E y el papel de quinasa MEK y de la tirosina quinasa aberrante de Bruton (BTK) en la patogénesis de LCV han ayudado a desarrollar nuevas terapias específicas para estos pacientes. Actualmente, las estrategias terapéuticas más prometedoras para la HCL en recaída o refractario incluyen:

- inmunocombinados recombinantes dirigidas a CD22: moxetumomab pasudotox, en estudios de fase I-II en pacientes recaídos a 2 líneas de tratamiento presentaron respuestas globales de 88% y RC de 64%.
- inhibidores de BRAF: vemurafenib, en dosis de 960 mg. 2 veces por día, en 2 estudios demostró una RG entre el 96 y el 100%, con sobrevida global de 91% y sobrevida libre de progresión de 73%. Combinado con rituximab alcanza un 86% de remisiones completas, que es más alto que con vemurafenib solo.
- inhibidores de MEK: trametinib
- inhibidores de quinasa Bruton: ibrutinib logrando RG de 46% y con una sobrevida libre de progresión estimada a 24 meses de 79%.
- bendamustine + rituximab: un estudio con 6 ciclos de bendamustina (70-90mg/m²) más 2 infusiones de rituximab a 375mg/m² por ciclo en pacientes con múltiples recaídas mostro una RG del 100% con 50-67% de RC. 50 % de los pacientes alcanzaron EMR negativa.

Se aclara que algunos de estos medicamentos no se encuentran disponibles en nuestro país o están aprobados para otras indicaciones.



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 et al, Hairy Cell Leukemia Version 2.2018 JNCCN vol 15 , number 11 November 2017.
- Thompson P, Ravandi F, How I manage patients with hairy cel leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2017.
- Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2 February 2017 -volume 129, number 5.
- 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 Apr 131 (4) 586-95.
- 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.

Leucemia prolinfocítica B



Índice

Definición y epidemiología. Clínica. Morfología. Inmunofenotipo	459
Genética. Biología molecular. Pronóstico.....	459

Definición y epidemiología

Neoplasia leucémica B compuesta por “prolinfocitos” que en realidad son linfocitos B maduros activados, típicamente con la participación de la sangre periférica, médula ósea y el bazo. Por definición, estos prolinfocitos comprenden más de 55 % de las células en la sangre y la médula ósea. Constituyen menos del 1% de las leucemias linfoides. Afecta a individuos mayores, con una edad media de presentación de entre 65 y 70 años. Los hombres y las mujeres parecen estar igualmente afectados. La mayoría de los pacientes tienen origen europeo (caucásico).

Clínica

Es frecuente la hiperleucocitosis (> 100.000/ul) y esplenomegalia masiva; la anemia y trombocitopenia están presentes en aproximadamente el 65 y el 35 por ciento, respectivamente. Los síntomas sistémicos B son comunes. La linfadenopatía periférica es infrecuente. Una pequeña proporción 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 FMC 7), y la inmunoglobulina de superficie (IgM o IgM / IgD) se detecta a niveles mucho más altos que en la LLC. La expresión de marcadores, tales como FMC7 y CD11c, sugiere que las células están en una etapa tardía de maduración. La mayoría de los casos son CD23- y CD5-, aunque hasta un 30% puede ser CD5+ y estos casos pueden ser difíciles de diferenciar de linfoma de la zona del manto en fase leucémica.

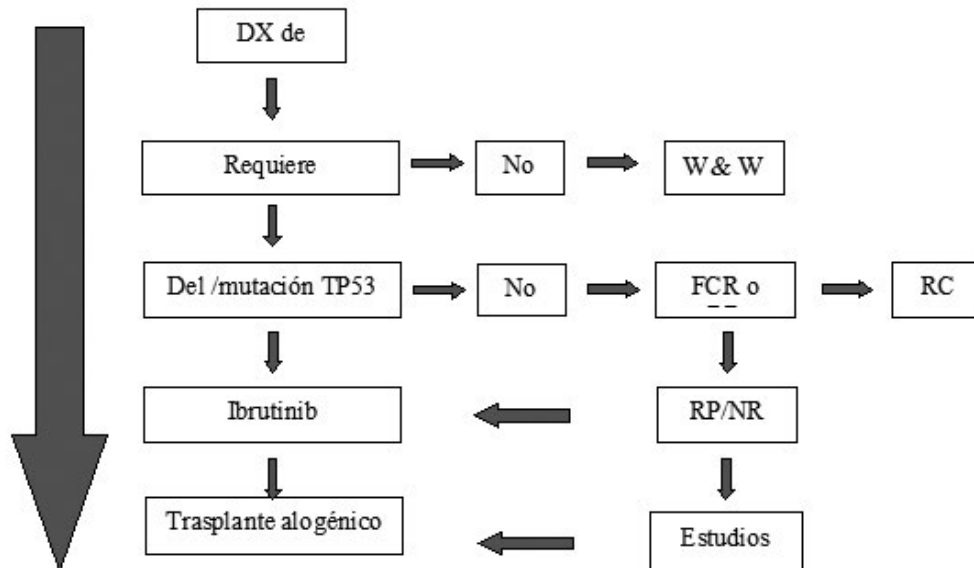
Genética

Son comunes los cariotipos complejos. Con FISH en interfase se han descrito del 13q14, del 17p y del 11q23, 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 frecuente resistencia 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 TP53 casos 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 claro marcador de mal pronóstico es la anormalidad TP53 y se utiliza para recomendaciones terapéuticas. La información con respecto al tratamiento se basa en pequeñas series (menos de 10 pacientes) o casos reportados.

Algoritmo Terapéutico



Adaptado de Dearden C. *Blood* 2015; 120:361-367

Bibliografía

- Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008; 19:379.
- Galton DA, Goldman JM, Wiltshaw E et al. Prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1974; 27:7.
- 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.
- Lens D, De Schouwer PJ, Hamoudi RA et al. p53 abnormalities in B-cell prolymphocytic leukemia. *Blood*. 1997; 89:2015.
- 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 Sep;142(3):347-54.
- 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.
- Dearden C. How I treat prolymphocytic leukemia. *Blood*. 2012; 120 (3)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.
- Oscier DG, Catovsky D, Errington RD et al. Splenic irradiation in B-prolymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1981; 48:577.
- Kalaycio ME, Kukreja M, Woolfrey AE et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for prolymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(4):543-547.
- Castagna L, Sarina B, Todisco E et al. Allogeneic peripheral stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory primary B-cell prolymphocytic leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:1225.

Leucemia mieloide crónica



Coordinadores:

Freitas, María Josefina
mjosefinafreitas@hotmail.com

Pavlovsky, Carolina
cpavlovsky@fundaleu.org.ar

Autores:

Beligoy, Luis
Bendek, Georgina
Bengiό, Raquel
Bullorsky Laura
Enrico, Alicia
Franceschi, Erica
Larripa Irene
Moiraghi, Beatriz
Osycka, Victoria
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Varela, Ana
Ventriglia, Verónica

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Raquel Bengiό declara haber recibido honorarios por parte de Academia Nacional de Medicina/ Laboratorio Novartis por concepto de conferencias/ ctividades educativas /responsable estudio de mutaciones en LMC sin cargo para pacientes de Argentina hasta 2018. La Dra Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Pinth Pharma por concepto de conferencias, actividades educativas y asesoria/consultoría en las que ha participado. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado. La Dra Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y BMS por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Verónica Ventriglia declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de asesorías / consultorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Abreviaturas.....	462
Definiciones	463
Procedimientos diagnósticos.....	464
Elección del tratamiento	465
Seguimiento	466
Definiciones de respuesta a ITK	468
Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC	468
Manejo LMC en fase crónica.....	470
Manejo de LMC en estadios avanzados	471
Resistencia	471
Manejo de la toxicidad con imatinib.....	472
Manejo de la toxicidad con nilotinib	473
Manejo de la toxicidad con dasatinib	474
Manejo de la toxicidad con ponatinib.....	474
Manejo de la toxicidad con bosutinib	476
Situaciones especiales	477
Discontinuación de tratamiento	478
Bibliografía.....	479

Abreviaturas

ACC	alteraciones cromosómicas clonales
CB	crisis blástica
CG	citogenético
CTCAE	Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos
EA	evento adverso
FSP	frotis de sangre periférica
FA	fase acelerada
FISH	hibridización in situ con fluorescencia
IBMTR	Registro Internacional de Trasplante de Médula Ósea
IS	escala internacional
ITK	inhibidores de tirosina kinasa
HTP	hipertensión pulmonar
LMC	leucemia mieloide crónica
LSN	límite superior normal
MDACC	MD Anderson Cancer Center
MO	médula ósea
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
SP	sangre periférica
TCPH	trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

Introducción

La LMC es una enfermedad que afecta a las células madre hematopoyéticas. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Ph, que resulta de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)], y genera la yuxtaposición de los genes BCR y ABL1 dando origen a una proteína oncogénica con actividad de tirosina kinasa incrementada, alterando las vías de proliferación y supervivencia.

Según el punto de ruptura de los genes BCR y ABL1, se generan distintos rearrreglos (b2a2 o b3a2, e1a2 y e19a2), dando lugar a proteínas de distintos pesos moleculares (P210, P190, P230). En la mayoría de las LMC, se puede detectar el transcrito de la isoforma P210, pero se han descrito casos con P190, P230 u otras con menor frecuencia.

El mejor conocimiento de la biología de la enfermedad y la descripción de los mecanismos de resistencia, permitió el desarrollo de tratamientos blanco-moleculares como ITK, logrando una ventaja significativa en la supervivencia de estos pacientes, dada la gran efectividad en la inactivación de la proteína oncogénica.

De esta manera, la introducción del imatinib, generó un cambio en el seguimiento de la LMC. La necesidad de mejorar su eficacia y optimizar el manejo de los pacientes llevó al desarrollo de nuevas formulaciones dentro de los ITKs, dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib*. La evolución de las técnicas genéticas y moleculares también permitió mejorar el monitoreo de esta enfermedad. La evaluación de la carga tumoral a través de la cuantificación de transcritos BCR-ABL1 y su actual posibilidad de detectar hasta 4.5 log de reducción de los mismos, así como la posibilidad de evaluar los mecanismos de resistencia con la detección de mutaciones del gen translocado y la descripción de nuevos potenciales sitios de acción, nos muestran que estamos una vez más en un proceso de constante progreso en el manejo de esta patología.

Diversas instituciones y grupos de trabajo en el mundo, como ELN, NCCN, NICE, ESMO, han desarrollado recomendaciones para el manejo de la LMC, logrando generar pautas homogéneas, tanto diagnósticas como terapéuticas y de monitoreo.

En Argentina, la política de salud aprobó para el manejo de estos pacientes, el tratamiento con los ITK: imatinib, dasatinib, nilotinib y ponatinib y todas las técnicas de monitoreo: citogenético, FISH, PCR cualitativa (RT-PCR) y cuantitativa (qRT-PCR) con laboratorios que informan en la IS y análisis de mutaciones. Además, contamos con centros de investigación clínica que reciben continuamente ensayos clínicos de nuevas moléculas para el manejo de esta enfermedad.

Así la SAH ha decidido revisar las recomendaciones publicadas durante 2017 para unificar los criterios de manejo de esta enfermedad en Argentina y permitir que todos los pacientes tengan acceso a los mismos recursos que signifiquen ventajas en la evolución de la enfermedad.

Todas las recomendaciones son categoría 2A salvo se indique lo contrario.

*aún no aprobado en Argentina a la fecha de la publicación de estas guías

Definición

Tabla1. Definición de fase crónica y fase blástica según recomendaciones de WHO e IBMTR

Fase crónica	Fase blástica	
	WHO	IBMTR/MDACC
SP: leucocitosis neutrofilica con precursores mieloides, basofilia <20% Blastos <10% Plaquetas normales o aumentadas. Esplenomegalia.(50%) Hepatomegalia (10%) Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuída MO: hipercelular. Hiperplasia mieloides. Algunos blastos Promielocitos < 10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina	Blastos \geq 20% en SP y/o células nucleadas de MO Proliferación blástica extramedular Clusters de blastos en MO	\geq 30% de blastos en SP o MO (Categoría 1) Infiltración extramedular

NO hay consenso sobre la definición exacta de la fase acelerada de la LMC. Cabe destacar que la mayor parte de los estudios clínicos con ITK se basaron en la definición propuesta por MDACC.

Tabla 2. Lista de los criterios que definen fase acelerada de la LMC según recomendaciones de MDACC, WHO y ELN

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 x10 ⁹ /l o <100 x 10 ⁹ /l sin respuesta al tratamiento	>1000 x10 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	NA
Citogenético	NA	Evolución clonal ausente al momento del diagnóstico	Anormalidades cromosómicas clonales en las células Ph+ (ACA/Ph19 ruta mayor en tratamiento)
Otros		Grandes focos o acúmulos de blastos en la biopsia de MO	

NA: no aplica

Procedimientos diagnósticos

La enfermedad se identifica mediante un hemograma y frotis de sangre periférica que revela hiperleucocitosis con marcada desviación a la izquierda. Puede haber esplenomegalia.

La confirmación del diagnóstico se obtiene por la identificación del cromosoma Ph (estudio citogenético por bandeado G) o PCR para BCR-ABL1. La RT-PCR informa el tipo de transcrito presente en cada paciente (b2a2 o b3a2 u otras) y la qRT-PCR (opcional en el momento del diagnóstico) permite conocer el nivel basal de transcritos y es el método recomendado para el seguimiento de la enfermedad residual.

A. Estudio citogenético

El estudio citogenético por bandeado G se realiza de médula ósea y es una metodología que tiene alta especificidad y baja sensibilidad. Se recomienda su realización al momento del diagnóstico y hasta que alcance la RCC.

Para este estudio, es importante disponer de una buena calidad de médula ósea (1-2 ml del primer aspirado) colectada con heparina y obtenida en forma estéril (dado que cualquier contaminación impide el desarrollo celular).

En el 95% de los casos se detecta la t(9;22)(q34; q11), denominada translocación clásica. En el 5% restante el cromosoma Ph puede no detectarse aún ocurriendo la fusión BCR-ABL (Ph enmascarado) o resultar de translocaciones variantes, involucrando a otro/s cromosomas además de los cromosomas 9

y 22 (variantes crípticas de la translocación). En este caso, la confirmación del diagnóstico depende de la detección del gen de fusión BCR-ABL1 por otros métodos más específicos y sensibles como FISH y PCR. Estos pacientes se tratan de la misma manera que los pacientes Philadelphia positivos (Ph+). El estudio citogenético al diagnóstico se realiza evaluando entre 10-20 metafases, durante el seguimiento es necesario analizar entre 20-25 metafases para poder definir correctamente el tipo de respuesta citogenética alcanzada (ver Criterios de evaluación). Cuando el número de metafases es insuficiente (o no se pudo detectar Ph) los mismos extendidos citogenéticos pueden ser procesados para la técnica de FISH. En la LMC se ha observado que el clon Ph+ puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas además del clásico cromosoma Ph lo cual se denomina evolución clonal. Este mecanismo se asocia con evolución de la enfermedad. Las anomalías cromosómicas más frecuentes se indican en la Tabla 3.

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas clonales y su valor pronóstico

Alteraciones Citogenéticas de la ruta mayor#	% de casos	Valor pronóstico
Trisomía 8 [+8]	35%	Adverso
Duplicación Ph [+der(22)t(9;22) (q34;q11)]	30%	Adverso
Isocromosoma 17 [i(17)(q10)]	20%	Adverso
Trisomía 19 [+19]	15%	Adverso
Isoderivado 22 [ider(22)(q0)t(9;22)(q34;q11)]	5-10%	Adverso
Otros hallazgos citogenéticos*		
Deleción del derivado 9 [del (9)]	10-15%	Sin valor pronóstico
Ph variante	2-10%	Sin valor pronóstico

Se denominan de la ruta mayor por ser las alteraciones cromosómicas más frecuentemente observados en la progresión de la enfermedad

* La del(9) y Ph variante no poseen valor pronóstico en la era de los ITK

B. FISH

La técnica emplea sondas locus específicas y permite detectar el 100% de las fusiones BCR-ABL, aunque no identifica el tipo de transcrito.

La técnica de FISH resulta de gran utilidad cuando el citogenético no es concluyente por falta de células en división o en caso de translocación críptica que no se observa por citogenética convencional. El mismo se puede realizar de sangre periférica.

C. Estudio molecular BCR-ABL1 cualitativo (RT-PCR) y cuantitativo (qRT-PCR).

El estudio RT-PCR identifica de manera específica el reordenamiento BCR-ABL1 con alta sensibilidad, en toda sus isoformas: p210 (b2a2, b3a2), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomendable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

El estudio BCR-ABL1qRT-PCR permite cuantificar los transcritos BCR-ABL1 respecto de un gen control (ABL). Utiliza sondas y primers específicos y requiere un equipo de Real Time-PCR. Se realiza a partir de muestras de SP (10 ml) o MO (1 ml) extraídas con EDTA. El resultado se expresa como porcentaje de copias detectadas sobre el gen control. Es importante que el método se encuentre estandarizado a la escala internacional mediante un factor de conversión específico de cada laboratorio, lo cual permite armonizar los resultados obtenidos en diferentes laboratorios estandarizados. Esto posibilita una cuantificación de la enfermedad residual para la toma de decisiones.

Elección del tratamiento

La elección del tratamiento se realiza según diferentes variables como comorbilidades, escala de riesgo (Sokal, Hasford, EUTOS, ELTS) y edad. Es imprescindible conocer el perfil de efectos adversos de cada ITK para adecuar la mejor estrategia terapéutica.

A. Índices y escalas de riesgo

Se debe estadificar a los pacientes en fase crónica previa al inicio del tratamiento con los scores (tabla 4) de Sokal, Hasford o EUTOS. Esto resulta fundamental ya que no solo permite evaluar el riesgo de progresión sino la elección del tratamiento de primera línea: con riesgo intermedio o alto se recomienda inicio con ITK de segunda generación.

Tabla 4. Escalas de riesgo

SOKAL	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos 	Bajo <0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto >1.2
HASFORD	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos 	Bajo ≤780 Intermedio 781-1480 Alto >1480
EUTOS	<ul style="list-style-type: none"> • Bazo • Basófilos 	Bajo Alto
ELTS	<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Bazo • % de blastos • Plaquetas 	Bajo Intermedio Alto

El riesgo relativo puede calcularse en:

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/index_eng.html

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/index_eng.html

https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html

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 5)

Tabla 5. Procedimientos al diagnóstico y seguimiento

Al diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> ● FSP ● Estudio CG en MO ● FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso ● RT PCR para identificar el tipo de transcrito (sólo al diagnóstico). ● Opcional: qRT PCR para establecer valor basal
Durante el seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> ● FSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses. ● qRT PCR para determinar el nivel de transcritos BCR/ABL1 en IS cada 3 meses desde el inicio del ITK hasta alcanzar RMM(<0.1%), luego cada 3 o 6 meses. ● Estudio CG en MO a los 3, 6, 12 meses o hasta alcanzar RCC (Ph 0%) ● Si obtuvo RCC: repetir CG cada 12 meses o FISH en SP si no es posible un seguimiento molecular regular y estandarizado.
Falla y progresión previo al cambio de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> ● CG ● qRT PCR confirmatorio de falla ● Análisis de mutaciones ● En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	<ul style="list-style-type: none"> ● Estudio moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia ● CG de MO en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales.

Definición de respuesta• **Hematológica:**- **RHC:**

Sin signos ni síntomas de LMC

Leucocitos <10x10⁹/L

Basófilos <5 %

Plaquetas < 450x10⁹/L

Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP

Ausencia de esplenomegalia

• **Citogenética:**

- Respuesta completa	}0% células Ph+
- Respuesta parcial1	- 35% células Ph+
- Respuesta menor.....		Rta C Mayor.....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 n° de copias del gen ABL para evitar falsos negativos

Criterios de respuesta a los ITK

Tabla 6. Definiciones de respuesta a los ITK en primera línea o en segunda línea si el cambio fue por intolerancia

	RESPUESTA ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
AL DIAGNÓSTICO	--	Alto riesgo o ACC adicionales en el clon Ph+, ruta mayor	--
3 MESES	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ \leq 35%	BCR/ABL1 $>$ 10% y/o Ph+ 36-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph $>$ 95%
6 MESES	BCR/ABL1 $<$ 1% y/o Ph+ 0%	BCR/ABL1 1- 10% y/o Ph+ 1- 35%	BCR/ABL1 $>$ 10% y/o Ph+ $>$ 35%
12 MESES	BCR/ABL1 \leq 0.1%	BCR/ABL1 $>$ 0.1-1%	BCR/ABL1 $>$ 1% y/o Ph $>$ 0%
EN CUALQUIER MOMENTO DE LA EVOLUCIÓN	BCR/ABL1 \leq 0.1%	ACC adicionales en el clon Ph - (-7 o 7q-)	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+

Tabla 7. Definiciones de respuesta a la segunda línea en caso de falla a la primera línea

	RESPUESTA ÓPTIMA	ADVERTENCIA	FALLA
BASAL	--	Falta o pérdida de RHC con imatinib o falta de respuesta citogenética a la primera línea o alto riesgo	--
3 MESES	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ $<$ 65%	BCR/ABL1 $>$ 10% y/o Ph+ 65-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph $>$ 95% y/o nuevas mutaciones
6 MESES	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ $<$ 35%	BCR/ABL1 \leq 10% y/o Ph+ 35-65%	BCR/ABL1 $>$ 10% y/o Ph+ $>$ 65% y/o nuevas mutaciones
12 MESES	BCR/ABL1 $<$ 1% y/o Ph+ 0	BCR/ABL1 1-10% y/o Ph+ 1-35 %	BCR/ABL1 $>$ 10% y/o Ph $>$ 35% y/o nuevas mutaciones
EN CUALQUIER MOMENTO DE LA EVOLUCION	BCR/ABL1 \leq 0.1%	ACC adicionales en el clon Ph - (-7 o 7q-) o BCR/ABL1 $>$ 0.1%	Pérdida de RHC, pérdida de RCC o RCP, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas que una sea $>$ 1% Nuevas mutaciones. ACC adicionales en el clon Ph+

Farmacología de las drogas utilizadas en el tratamiento de la LMC.**Inhibidores de tirosina kinasa: imatinib, dasatinib y nilotinib.****A. Mecanismo de acción:**

El imatinib, nilotinib y dasatinib son inhibidores de tirosina kinasa. Imatinib y nilotinib son selectivos

para BCR/ABL, c-KIT y PDGFR e inhiben a la tirosina kinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad a la conformación inactiva del dominio kinasa de ABL. Dasatinib es un inhibidor de múltiples tirosina kinasas: BCR/ABL1, Src, c-KIT, EPHA2 y PDGFR β e inhibe a la tirosina kinasa BCR/ABL1 al unirse con alta afinidad tanto a la conformación activa como inactiva del dominio kinasa. La unión más fuerte de nilotinib y dasatinib a BCR/ABL1 se traduce en una mayor potencia con respecto a imatinib.

B. Interacciones medicamentosas

<https://www.webmd.com/interaction-checker/default.htm>

<https://crediblemeds.org/>

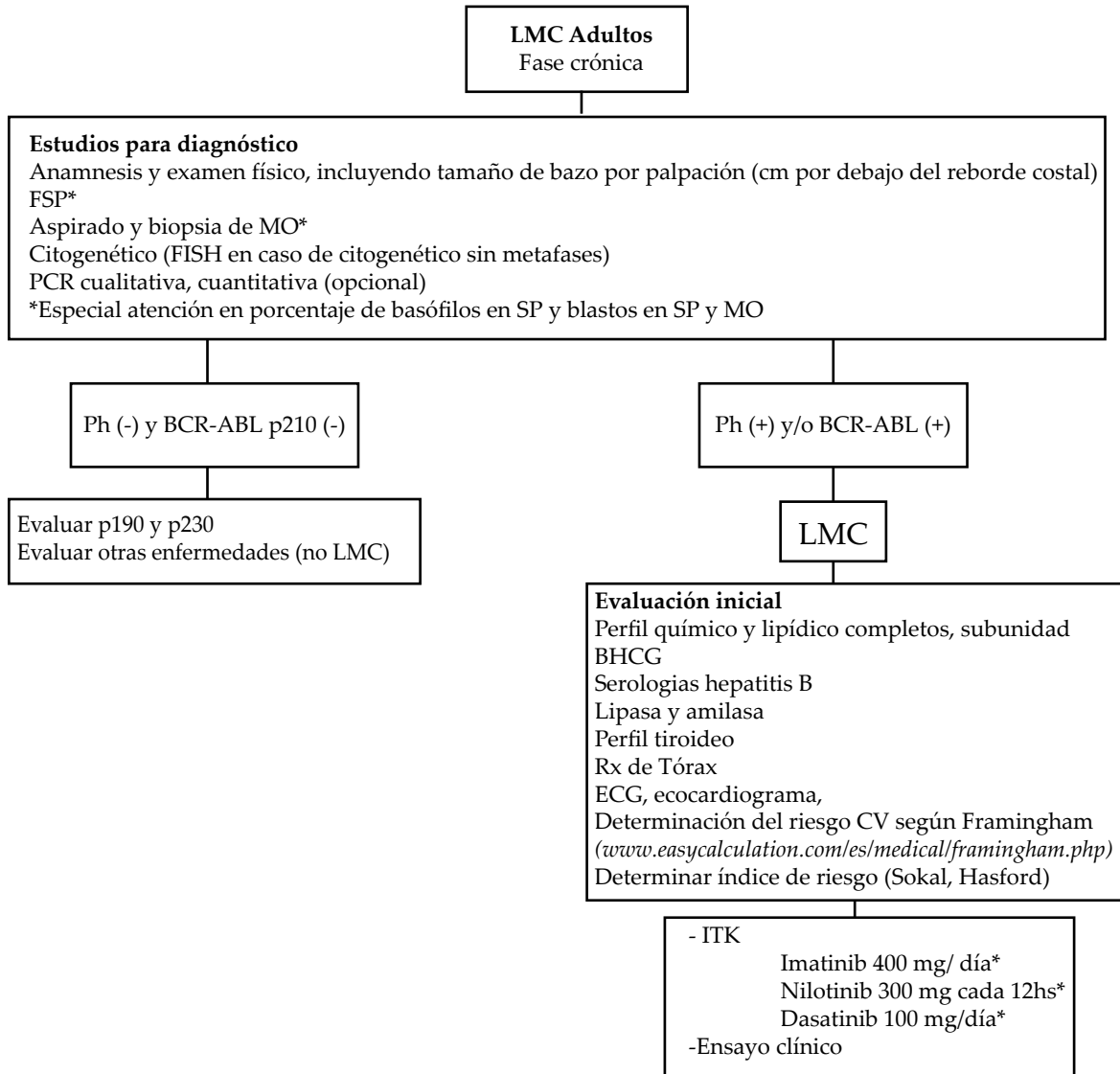
Tabla 8. Otras drogas: hidroxurea, interferón, omacetaxine

	HIDROXIUREA	INTERFERÓN ALFA	OMACETAXINE*
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.	Derivado semisintético de homoharringtonina. Inducción de la apoptosis por disrupción mitocondrial y liberación de citocromo c con activación de caspasas
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	Administración subcutánea Metabolismo hepático Excreción renal 11% sin metabolizar. Vida media 9 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	Mielosupresión. Diarrea. Hipotensión. Arritmias. Hiperglucemia. Reacciones en sitio de inyección.
Dosis	15-20 mg/kg/día	5.000.000UI/m ² /día	1.25 mg/m ² /12hs por 14 días cada 28 días

*aún no aprobada en Argentina

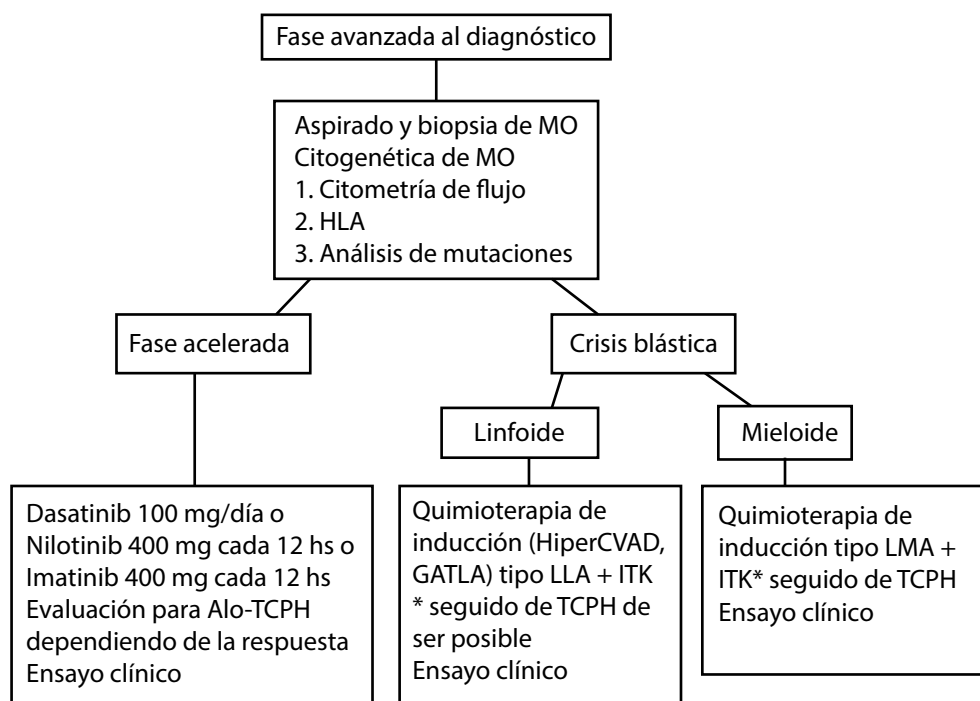
Manejo de la LMC

A. FASE CRÓNICA al diagnóstico



**Pacientes con Sokal bajo seguirían beneficiándose con Imatinib. Pacientes con Sokal intermedio y alto se beneficiarían con ITK de segunda generación en primera línea.*

B. Estadios avanzados.



**Dasatinib 140 mg*

***en pacientes añosos considerar utilizar solo ITK*

Resistencia a ITK

Resistencia primaria: incapacidad para alcanzar cualquier respuesta al tratamiento con ITKs (evaluadas sucesivamente según las pautas de seguimiento convencional a partir del diagnóstico). Se han postulado causales como expresión aberrante de los transportadores plasmáticos o niveles inadecuados de OCT1 intracelular.

Resistencia secundaria (adquirida): Pérdida de alguna de las respuestas alcanzadas (RHC, RCC ó RMM) durante el tratamiento con ITKs siendo el mecanismo más frecuente el dependiente de BCR-ABL1 representado por la aparición de las mutaciones de punto. Este evento se asocia con pobre pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

La mutación T315I en el dominio kinasa del *BCR-ABL1* confiere resistencia a imatinib, dasatinib, nilotinib y bosutinib siendo sensible a ponatinib.

Las mutaciones de punto en el *BCR-ABL1* originan sustitución de aminoácidos en el dominio kinasa de la proteína oncogénica *BCR-ABL1* y constituyen el mecanismo de resistencia a los ITK más frecuente y mejor conocido.

Tabla 9. Mutaciones de *BCR-ABL1* y su sensibilidad a ITKs

Mutación	Tratamiento recomendado
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359 V/C/I, T315A, Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib, omacetaxina, TALLO, o ensayo clínico

Manejo de toxicidades

Los EA de los ITK suelen aparecer al comienzo del tratamiento, la mayoría mejora con el tiempo, son dependientes de la dosis, pueden estar asociados a una toma incorrecta del fármaco y, salvo excepciones o efectos todavía no conocidos, no son acumulativos. Por ello, si un tratamiento está siendo eficaz, hay que optimizarlo al máximo, evitar cambios prematuros y no hacer disminuciones de dosis evitables.

El paciente debe ser monitorizado en cada visita mediante una anamnesis y examen físico dirigido a los eventos más habituales con cada fármaco y considerar, si es necesario, evaluar con el estudio complementario más adecuado. La monitorización de las toxicidades debe ser más cuidadosa en la población de riesgo: edad avanzada, con comorbilidades y en el paciente polimedicado considerar las interacciones farmacológicas.

Se ha de graduar su gravedad en leves, moderados o severos según CTCAE (https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm). Por último, se debe juzgar si existe o no relación causal con el ITK.

Los EA grado 1-2 requieren tratamiento óptimo del EA sin interrupción ni ajuste de dosis del ITK.

Los EA grados 3-4 requieren interrupción del tratamiento con ITK, sobre todo si éstos no son hematológicos. Cuando el EA mejora a grado 1, se puede reinstaurar 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. Si el EA pone en peligro la seguridad del paciente, puede ser necesaria la suspensión y rotar a otro ITK.

Ante un EA sostenido que afecta la calidad de vida del paciente, aunque sea grado 1-2, se debe considerar el cambio de tratamiento, pero siempre que sea posible, se procurará retrasar esta conducta hasta haber alcanzado la respuesta óptima.

La intolerancia cruzada no hematológica es poco frecuente entre los diversos ITK. Sin embargo, la intolerancia cruzada grado 3-4 hematológica es más frecuente.

1. Manejo de la toxicidad por imatinib

Toxicidad hematológica

Fase crónica: neutropenia $< 1.0 \times 10^9/L$ y/o trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$; suspender imatinib hasta la recuperación $RAN \geq 1,5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $> 75 \times 10^9/L$, luego reanudar la dosis de inicio original (400 mg/día). Si recurre: $RAN < 1.0 \times 10^9/L$, o plaquetas $< 50 \times 10^9/L$ suspender hasta $RAN > 1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $> 75 \times 10^9/L$. Reducir la dosis de imatinib a 300 mg día.

Fase acelerada o crisis blástica $RAN < 0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$: 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 $RAN \geq 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ reanudar la dosis a 300 mg.

- 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 no hematológica por imatinib

Bilirrubina > 3 LSN o transaminasas > 5 (LSN): Suspender imatinib hasta valor de bilirrubina < 1.5 y transaminasas < 2.5 , reanudar dosis reducida de imatinib (400 mg a 300mg, 600 mg a 400 mg, o 800 mg a 600 mg).

Hepatotoxicidad severa o retención de fluidos severa: suspender imatinib hasta que el evento se resuelva. El tratamiento puede reanudarse según corresponda en función a la gravedad del evento, o considerar cambio de ITK.

Pacientes con deterioro moderado de la función renal: (depuración creatinina: 20-39 mL/min) deben recibir el 50% de la dosis recomendada de inicio, y puede incrementarse según tolerabilidad. Dosis mayores de 600 mg no están recomendadas con deterioro leve de la función renal (depuración creatinina: 40-59 mL/min). Dosis mayores de 400 mg no están recomendadas con deterioro moderado de la función renal. Imatinib debe ser usado con cuidado en pacientes con deterioro severo de la función renal.

Intervenciones específicas.

Retención de líquidos: derrame pleural, derrame pericárdico, edema, ascitis: diuréticos, tratamiento sintomático, reducir, interrumpir o suspensión permanente. Considerar la realización de ecocardiograma a fin de verificar la fracción de eyección del VI.

Malestares gastrointestinales: tomar imatinib con los alimentos y un gran vaso de agua.

Calambres musculares: agua tónica.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir, interrumpir o suspensión permanente de la dosis.

Diarrea: tratamiento sintomático.

2. Manejo de la toxicidad con nilotinib

Prolongación del intervalo QTc: nilotinib prolonga 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, 400 mg una vez al día. Tras la reducción de la dosis, si el QTc retorna a >480 mseg, se debe suspender nilotinib permanentemente. Debe obtenerse un ECG siete días después de cualquier ajuste posológico a fin de monitorear el QTc.

Ajuste de dosis

Toxicidad hematológica:

Fase crónica o fase acelerada: neutropenia < 1 x 10⁹/L) trombocitopenia <50 x 10⁹/L): suspender nilotinib y monitorear recuentos sanguíneos. Con recuperación de los valores dentro de las 2 semanas: RAN > 1 x 10⁹/L y/o plaquetas > 50 x 10⁹/L; reanudar con la dosis previa. Si los recuentos perduran > 2 semanas: reducir la dosis a 400 mg una vez al día.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados
- Hemoglobina <8 gr/dl se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro y dosaje de ácido fólico y vitamina B12; corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Manejo de la toxicidad no hematológica con nilotinib

Lipasa sérica elevada, amilasa, hiperbilirrubinemia o transaminasas elevadas: grado ≥ 3 del LSN, interrumpir nilotinib y monitorear hasta que el evento llegue a grado ≤ 1 y reducir la dosis a 400 una vez al día.

Deterioro de la función hepática: considerar terapia alternativa.

Glucosa: evaluar niveles de glucosa antes de iniciar el tratamiento y monitorear.

Efectos secundarios raros pero serios:

PAOD: nilotinib está asociado con un riesgo incrementado de eventos adversos vasculares incluyendo PAOD y debe ser usado con cautela en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, o antecedentes de PAOD. En caso de confirmarse el diagnóstico de PAOD debe ser discontinuado permanentemente.

Intervenciones específicas

Rash / prurito: prurito es un evento común, observado en las primeras semanas de tratamiento, que generalmente es autolimitado o requiere sólo tratamiento sintomático sin interrupción del ITK. Sólo en casos severos, que son infrecuentes, puede ser necesario interrumpir transitoriamente.

Se sugiere el seguimiento por dermatología. Antihistamícos y períodos breves de tratamiento con esteroides (prednisona, 20–25 mg día por 3–4 días, seguido de suspensión) puede aliviar los síntomas.

3. Manejo de la toxicidad con dasatinib

Ajuste de dosis: toxicidad hematológica

Fase crónica: neutropenia (grado 4: $< 0.5 \times 10^9/L$) trombocitopenia (grado 3–4 $< 50 \times 10^9/L$); suspender dasatinib hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$. Reanudar a la misma dosis de inicio si la recuperación ocurre dentro de los 7 días. Si las plaquetas $< 25 \times 10^9/L$ o $RAN < 0.5 \times 10^9/L$ continúan bajos > 7 días se requiere suspender hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ reducir a 80 mg día en el segundo episodio. En caso de 3er evento se sugiere reducir a 50 mg/día, (para pacientes de reciente diagnóstico) o discontinuar dasatinib (para pacientes intolerantes o resistentes a terapias previas incluido imatinib).

Fase acelerada o crisis blástica: $RAN < 0.5 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ en citopenia no relacionada con la enfermedad reducir la dosis hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ y luego reanudar la dosis original. Si el evento recurre suspender dasatinib hasta $RAN \geq 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 20 \times 10^9/L$ e iniciar a dosis de 100 mg una vez al día (segundo episodio) u 80 mg (3er episodio).

- Factores de crecimiento pueden ser usados junto con dasatinib en neutropenia persistente.
- Anemia grado 3–4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro y dosaje de ácido fólico y vitamina B12; corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Toxicidad no hematológica por dasatinib

Si el evento no hematológico es severo: dasatinib debe ser suspendido hasta que el evento se resuelve o mejora. Posteriormente el tratamiento puede reanudarse según corresponda a una dosis reducida en función de la gravedad inicial del evento.

Efectos secundarios raros pero serios:

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.

Intervenciones específicas

Retención de líquidos (ascitis, edema, derrame pleural y pericárdico): diuréticos, tratamiento sintomático.

Derrame pleural/pericárdico: diuréticos, interrumpir dosis. Si los síntomas son significativos considerar el uso de corticoides por períodos cortos (prednisona 20 -50 mg día x 3–4 días puede continuar con 20 mg día x 3–4 días): cuando se resuelve el evento evaluar reducir un nivel de dosis (de acuerdo a la severidad del evento).

Malestar gastrointestinal: tomar dasatinib con los alimentos y un vaso de agua grande.

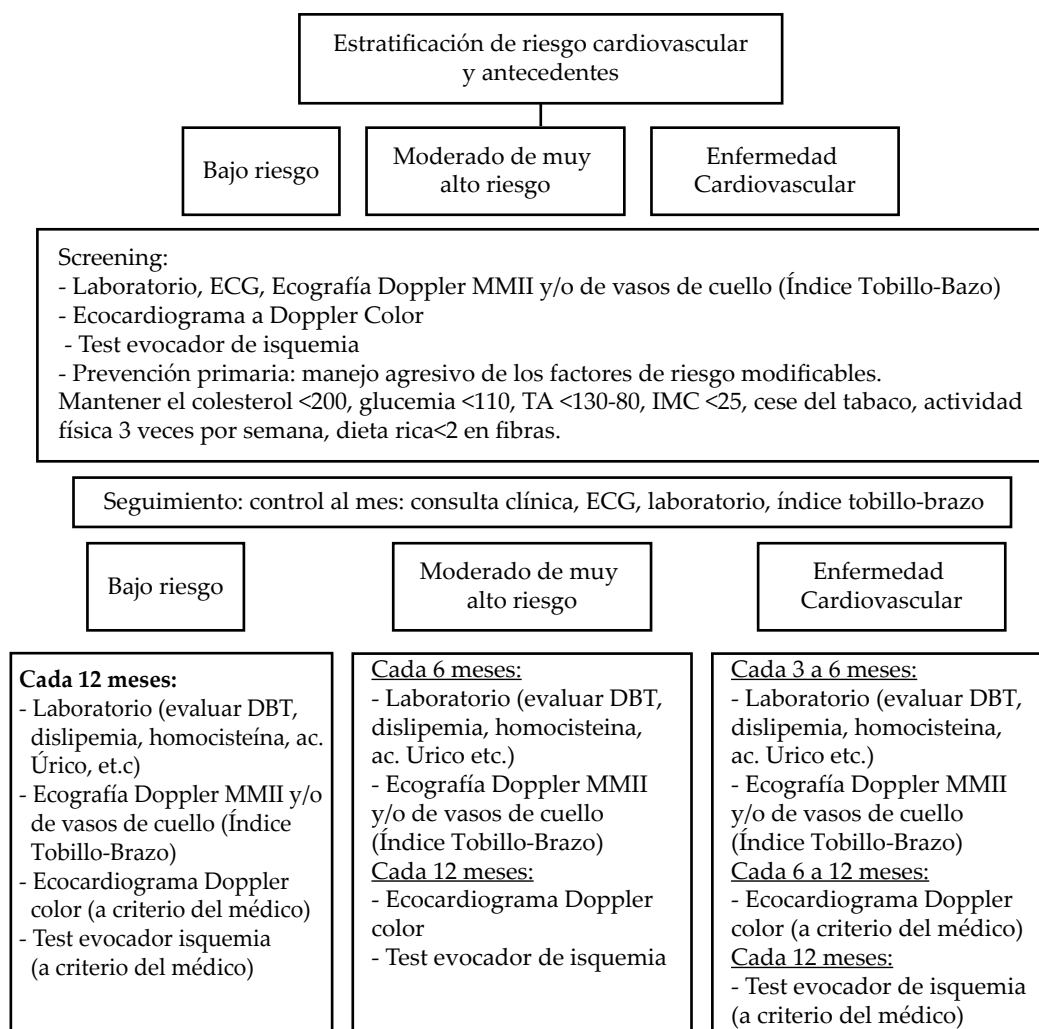
Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar.

Diarrea: tratamiento sintomático.

4. Manejo de la toxicidad con ponatinib

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.



Hepatotoxicidad: monitorear la función hepática antes y durante el tratamiento. Interrumpir la administración cuando se sospecha hepatotoxicidad.

Riesgo cardiovascular: se indica identificar factores de riesgo tradicionales (diabetes mellitus, HTA, hiperlipemia, tabaquismo, uso de estrógenos) antes de iniciar la terapéutica con ponatinib, pacientes con riesgo deben ser referidos al cardiólogo.

Otros: asociado con rash grado > 3 y pancreatitis que conducen a modificaciones de dosis (retrasos o reducciones).

Dosis: la dosis inicial recomendada de ponatinib es de 45 mg una vez al día. Sin embargo, una dosis inicial de 30 mg puede ser segura y efectiva, para pacientes con factores de riesgo. La seguridad y eficacia de ponatinib en dosis por debajo de 45 mg está siendo evaluada en ensayos clínicos randomizados.

Ajuste de dosis toxicidad hematológica

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 neutropenia resistente.
- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico, vitamina B12, corregir déficit nutricional si está presente. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Toxicidad no hematológica

Transaminasas: $> 3 \times$ LSN monitorear la función hepática. Suspender la droga hasta que los valores se encuentren por debajo de 3. Reducir la dosis a 30 mg si el paciente recibía 45 mg, a 15 mg si recibía 30 mg y suspender si el paciente recibía 15 mg.

TGO o TGP $> 3 \times$ LSN concurrente con bilirrubina $> 2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina < 1 del LSN: discontinuar ponatinib.

Elevación de lipasa/amilasa: grado 1-2 (asintomático), considerar interrumpir o reducir dosis. Elevación de lipasa grado 3 ó 4 ($> 2.0 \times$ LSN) sin síntomas o síntoma radiológico de pancreatitis: interrumpir hasta que los niveles se encuentren menos de $1.5 \times$ LSN. Reanudarlo a dosis de 30 mg si el paciente recibía 45 mg, 15 mg si recibía 30 mg. Discontinuar si recibía 15 mg.

Pancreatitis (sintomática) grado 3, interrumpir ponatinib y reanudarlo a dosis de 30 mg tras la recuperación menor grado 1. Reanudarlo a dosis de 30 mg si el paciente recibía 45 mg, 15 mg si recibía 30 mg. Discontinuar si recibía 15 mg. Grado 4 discontinuar ponatinib.

Efectos secundarios raros pero serios:

Hemorragia: los eventos hemorrágicos fueron reportados en los ensayos clínicos. Sangrado gastrointestinal y cerebral fueron los más comunes. Las hemorragias severas deben ser manejadas con interrupción de la dosis.

Arritmia cardíaca: asesorar al paciente a reportar los signos y síntomas sugestivos a alteraciones de la frecuencia cardíaca (palpitaciones, dolor torácico).

Síndrome de lisis tumoral: asegurar una adecuada hidratación, corregir los valores elevados de ácido úrico en pacientes con enfermedad avanzada antes de iniciar ponatinib.

Intervenciones específicas:

Retención de fluidos: (edema, ascitis, derrame pleural o pericárdico) son manejados con interrupción o discontinuación de ponatinib como clínicamente esté indicado.

Hipertensión: monitoreo y manejo de la tensión arterial.

Rash: corticoides tópicos o sistémicos, reducir dosis, interrumpir o discontinuar.

5. Manejo de la toxicidad por bosutinib

- Ajuste de dosis: RAN $< 1.0 \times 10^9/L$, trombocitopenia $< 50 \times 10^9/L$. Suspender bosutinib hasta RAN $> 1.0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $> 50 \times 10^9/L$. Reanudar la dosis de inicio original si la recuperación ocurrió antes de las 2 semanas. Si los recuentos continúan bajos > 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.

- Factores de crecimiento: pueden ser usados cuando se produce neutropenia resistente.

- Anemia grado 3-4: se recomienda realizar recuento de reticulocitos, ferritina, saturación de hierro, dosaje de ácido fólico vitamina B12, corregir déficit nutricional si esta presenta. En caso de anemia sintomática: soporte con transfusiones.

Toxicidad no hematológica

Elevación de transaminasas: $> 5 \times$ LSN suspender bosutinib hasta que los valores se encuentren $<$ de 2.5, y reducir la dosis a 400 mg una vez al día. Si la recuperación tomó más de 4 semanas discontinuar bosutinib. Si la elevación de las transaminasas $> 3 \times$ LSN concurrente con bilirrubina $> 2 \times$ LSN y fosfatasa alcalina < 2 LSN, discontinuar bosutinib.

Diarrea: grado 3-4 (definido por más de 7 deposiciones diarias sobre el pretratamiento) suspender bosutinib hasta recuperación a grado 1 y puede ser reintroducido a una dosis de 400 mg.

Otras toxicidades no hematológicas moderadas o severas: suspender bosutinib hasta que el evento se recupera a grado 1. Bosutinib puede ser reiniciado a dosis de 400 mg/día.

Situaciones Especiales en LMC

Embarazo

a) ITK en el embarazo: No existen estudios prospectivos sobre el impacto y seguridad de los ITK en la fertilidad y el desarrollo fetal. Se han comunicado malformaciones fetales y abortos espontáneos por el uso de imatinib por lo que la recomendación es no usar ITK durante el embarazo. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos. No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib se excreta por leche materna. No hay datos al respecto sobre dasatinib y nilotinib. Categoría de riesgo de la FDA: D.

b) Planificación de embarazo: La planificación de un embarazo es una situación cada vez más frecuente que debe ser discutida con las pacientes en edad reproductiva al diagnóstico de la enfermedad.

En el caso de considerar la discontinuación para planear un embarazo se podrá considerar la interrupción del ITK si cumple los siguientes criterios, para minimizar el riesgo de pérdida de control de la LMC:

1. Consentimiento de la paciente luego de haber discutido los potenciales riesgos y beneficios de esta conducta.
2. Pacientes con diagnóstico de LMC BCR-ABL positivo en fase crónica, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Haber cumplido ≥ 4 años de tratamiento con imatinib, nilotinib o dasatinib.
4. Haber alcanzado por lo menos una RM 4.0 en laboratorio estandarizado.
5. Evidenciar por lo menos una RM 4.0 sostenida durante ≥ 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo.
6. Evidencia de transcripto BCR-ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2], isoformas típicas de la p210)
7. No haber presentado falla a cualquier ITK en cualquier momento
8. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
9. No tener mutación BCR-ABL detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente
10. Tener acceso a estudios seriados moleculares de qRT-PCR para control de la evolución. Monitoreo molecular mensual durante el embarazo.
11. Inmediato reinicio de tratamiento con mismo ITK luego del parto. Evaluar según persistencia de respuesta molecular la posibilidad de diferir reinicio para permitir lactancia algunos meses.
12. Consulta con centro de mayor complejidad especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios previos a discontinuar.

No obstante dado que sólo una pequeña proporción de pacientes cumplen estos requisitos, la evaluación debe ser individualizada comprendiendo los riesgos. Se recomienda previo a la discontinuación realizar una consulta gineco-obstétrica e interconsultar un centro de fertilización asistida. Aquellas pacientes que conserven la respuesta molecular profunda con el ITK suspendido podrían considerar la lactancia, siempre con estricto control médico continuando con estrictos monitoreos moleculares. No se debe considerar la lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK ya que pasa a leche materna.

En el caso del hombre, los reportes no demostraron un incremento del riesgo en aquellos niños concebidos durante la toma de ITK. La recomendación actual es no suspender el tratamiento debiendo explicar claramente a la pareja la calidad de la evidencia e informar al equipo obstétrico.

Tabla 11. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
Leucoaféresis	Mantener leucocitos < 100x10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas < 500x10 ⁹ /L	Idem	Idem	--
IFN- α	Evitar	Evaluar	Evaluar	Evitar
Peg-IFN- α	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Evitar
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Sin embargo, se deben considerar las comorbilidades de cada paciente, los factores de riesgo cardiovascular y las interacciones de medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia del tratamiento. Se recomienda realizar un seguimiento más cercano para detectar posibles toxicidades. La elección del tratamiento vendrá determinada por la comorbilidad y no por la edad biológica.

Discontinuación de tratamiento

La remisión libre de tratamiento (RLT) es una posibilidad en esta era pero debe realizarse únicamente bajo muy estrictas circunstancias.

En nuestro país esta guía recomienda considerar la discontinuación de tratamiento con ITK solo dentro del protocolo abierto en Argentina AST 2018: ARGENTINA STOP TRIAL” con estricta coordinación, supervisión y control del monitoreo molecular guiados por médicos investigadores.

Realizar la discontinuación de tratamiento con ITK en LMC implica una gran responsabilidad del médico y del paciente para cumplir con TODOS los requisitos y así evitar riesgos.

Los siguientes criterios se deben considerar para considerar la opción de RLT:

1. Edad \geq 18 años
2. Pacientes con diagnóstico de LMC BCR-ABL positivo en FC, NO tener antecedentes de fase acelerada o crisis blástica.
3. Tratamiento con ITK aprobado (imatinib, nilotinib o dasatinib) en 1.ª línea.
 - o en 2da línea debido a intolerancia a la 1.ra línea.
 - o en 2da línea debido a la falta de RM profunda con ITK de 1.ª línea, que nunca presentó criterios de falla de tratamiento.
4. \geq 4 años de tratamiento con imatinib, nilotinib o dasatinib.
5. Logro de RM 4.0 en laboratorio estandarizado, (BCR-ABL1 IS \leq 0,01).
6. Evidencia de RM 4.0 sostenida durante \geq 2 años, según lo documentado en al menos 4 pruebas realizada con 3 meses de diferencia entre cada una como mínimo.
7. Evidencia de transcripto BCR-ABL1 típico cuantificable (b3a2 [e14a2] y / o b2a2 [e13a2], isoformas típicas de la p210).
8. No haber discontinuado ITK previamente y demostrando luego recurrencia de la enfermedad.
9. NO HABER PRESENTADO falla a cualquier ITK en cualquier momento.
10. No tener transcripto atípico no cuantificable por RT qPCR
11. No tener Mutación BCR-ABL detectada en cualquier momento durante el curso de la enfermedad resistente.
12. Acceso a prueba qRT-PCR con sensibilidad de al menos MR4.5 (BCR-ABL1 -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 meses hasta el Mes 12. A partir del 2do año cada 3 meses para los pacientes que sostienen RMM (MR3; BCR-ABL1 -0.1% IS).

14. Reinicio inmediato de tratamiento con mismo ITK dentro de las 4 semanas de la 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).
15. Consulta con centro especializado en LMC o Subcomisión de LMC para discutir si es apropiada la discontinuación, potenciales riesgos y beneficios incluyendo síndrome de suspensión

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (ver sección de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Bibliografía

- Arbner DA et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 19 may 2016 x volume 127, number 20.
- Abruzzese E, de Fabritiis P, TrawinskaMM et al. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2019 Feb;102(2):197-199.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J y col.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F y col.: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 6041-6051.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. *Blood* 2013; 122(6):872-884.
- Constance C, Trudeau L, Jolicoeur EM, Langleben D, Rivard A, Chehayeb R, et al. Cardiologist's perspective to the European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; Dec 2;31(3):771–2.
- Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):392–39.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, BaccaraniM, Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333.
- Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the Phase 2 PACE trial. *Blood* 132(4), 393–404 (2018).
- Cross N C, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104. [Epub ahead of print]
- Deininger MW: Nilotinib. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4027-4031.
- Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*. 2011;118(26):6760-6768.
- Haferlach C, Rieder H, Lillington D, Dastugue N, Hagemeijer A, Harbott J, Stilenbauer S, Knuutila S, Johansson B, Fonatsch C. Proposals for Standardized protocols for Cytogenetic analyses of Acute Leukemias, Chronic Lymphocytic Leukemia, Chronic Myeloproliferative Disorders and Myelodysplastic Syndromes. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2007; 46: 494 – 499.
- Haouala A et al. Drug interactions with tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood* 2011;117(8):e75-e87.
- Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al.: Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22:1200-1206.
- Hughes TP, Branford S: Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 477-487.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich J, Branford S, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917–27.

- 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.
- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, et al.: Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2008; 110: 3540-3546.
- Khoury HJ et al. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph⁺ leukemia patients treated with ponatinib. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(15 suppl),7048–7048 .
- Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2012;120(4):761-767.
- Luskin MR. Chronic Myeloid Leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives. *Expert Rev Hematol* 2018 Aug;11(8):597-99
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11 (11):1029-35.
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F, editors: Mitelman Database of Chromosome Aberrations in Cancer, 2008. Available <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosome/Mitelman>
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 1.2019
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson R et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:994-1004.
- O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al.: International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76 (abstr 186).
- Palani R, Milojkovic D & Apperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. *Ann Hematol* 2015; 94 (Suppl 2): S 167-S 176
- Palera A, Altman JK, Berman E et al. NCCN Guidelines Insights: Chronic Myeloide Leukemia, Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1505-12
- Ramasamy K, Hayden J, Lim Z et al. Successful pregnancies involving men with chronic myeloide leukemia on imatinib therapy. *Br J Hematol* 2007; 137:374-5
- Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al.: Physician's guide to the clinical management of adverse events on nilotinib therapy for the treatment of CML. *Cancer Treatment Rev*; 38 (2012) 241–248 .
- SausseleS, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):747-757.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-2259.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al.: Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204-3212.
- Silver RT, Wolf SH, Hehlmann R, et al.: An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999; 94: 1517-1536.
- Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García- GutiérrezV, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30(8): 1648–71



Linfomas

Coordinadores:

Roberto Cacchione
rcacchione@gmail.com

Andrea Rodríguez
rodriguezdilucen@yahoo.com.ar

Autores:

Agriello, Evangelina	Márquez, Marisa
Alfonso Graciela	Martínez, Enriqueta
Ardaiz, María	Montes de Oca, Viviana
Castro Ríos, Miguel	Narbaitz, Marina
De Dios Soler Marcela	Negri Aranguren, Florencia
Dragosky, Marta	Otero, Victoria
Flagel, Santiago	Palmer, Luis
Garate, Gonzalo	Pavlovsky, Astrid
González, Miguel	Pavlovsky, Miguel
Guanchiale, Luciana	Picón, Armando
Iommi, Paula	Riveros, Dardo
Kalmus, Mariana	Ruades, Amanda
Korin, Laura	Stemmelin, Germán
Lang, Cecilia	Tartas, Norma
Luchetta, Patricia	Verón, David
Mahuad, Carolina	Vijnovich, Anahí
	Zerga, Marta

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Andrea Rodríguez declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de consultorías / asesorías. La Dra Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Takeda por concepto de advisory board. El Dr Gonzalo Garate declara haber recibido honorarios por parte de Janssen por concepto de conferencias y por asesorías / consultorías, por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado y por parte de Varifarma por concepto de fondos para un miembro de su equipo de trabajo. El Dr Miguel González declara haber recibido honorarios por parte de BMS por concepto de conferencias en las que ha participado, y por parte de Abbvie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. La Dra Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Raffo y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado, y por parte de Takeda y Roche por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Marisa Márquez declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas, consultorías / asesorías en las que ha participado, y por parte de Takeda y Server por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. La Dra Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Florencia Negri Aranguren declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Victoria Otero declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías, y por parte de Takeda por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. La Dra Astrid Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Merk, BMS y Roche por concepto de conferencias, actividades educativas consultorías / asesorías en las que ha participado. El Dr Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Janssen, Abbvie y Roche por concepto de conferencias en las que ha participado y honorarios por parte de Raffo, Roche, Janssen y Sanofi por concepto de becas para asistencia a congresos / actividades científicas en las que ha participado. El Dr Dardo Riveros declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Raffo, Janssen y Teva por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado, y por parte de Roche por concepto de fondos para un miembro de su equipo de trabajo. El Dr Germán Stemmelin declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, BMS, Astra Zéneca y Teva por concepto de conferencias en las que ha participado y por parte de Roche, Janssen, Takeda, Teva, Abbvie, BMS, Novartis por concepto de asesorías / consultorías en las que ha participado. La Dra Anahí Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado. La Dra Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Janssen, Takeda, Abbvie, Bristol y Teva por concepto de conferencias y consultorías / asesorías en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Linfoma difuso de células grandes B.....	483
Linfoma folicular	503
Linfoma folicular transformado	507
Linfoma del Manto	509
Linfoma primario mediastinal.....	517
Linfoma Burkitt	523
Linfoma Gástrico	529
Linfoma Marginal esplénico	535
Linfoma primario de Sistema Nervioso Central.....	539
Linfoma de órbita y anexos oculares	545
Linfoma y HIV.....	551
Linfomas en inmunocomprometidos	563
Linfoma no Hodgkin T periféricos	569
Linfomas Cutáneos T.....	583
Linfomas Cutáneos B.....	593
Linfoma de Hodgkin clásico.....	599
Anexo: esquemas de tratamiento	612

Linfoma difuso de células grandes B



Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el linfoma más frecuente, constituyendo un 35% de todos los casos de linfoma no Hodgkin.

Su incidencia aumenta con la edad desde 0,3/100.000/año (entre los 35–39 años) a 26,6/100.000/año (entre los 80–84 años).

Más del 50% de los pacientes con LDCGB son mayores de 60 años. También es el linfoma más frecuente asociado a la infección por VIH.

La historia, familiar de linfoma, las enfermedades autoinmunes, la seropositividad para hepatitis C y la alta masa corporal en adultos jóvenes son también considerados factores de riesgo para padecer LDCGB.

Se trata de una entidad heterogénea, actualmente considerado un síndrome clínico-patológico (Tabla 1).

La presentación clínica puede ser nodal o extranodal y se caracteriza por un alto índice de crecimiento, con síntomas que dependen de la localización tumoral.

Su rápida progresión explica que pueda ser diagnosticado en estadios precoces (I y II) a diferencia de lo que ocurre en otros linfomas de comportamiento indolente. Por esta misma razón, y por la mayor cohesividad de las células que lo componen, el compromiso de médula ósea (MO) al diagnóstico es menos frecuente, observándose en el 30% de los casos. Sin embargo, el 60% de los pacientes tienen estadios III o IV al diagnóstico.

Un 40 % de los LDCGB se originan en tejido linfoide de localización extraganglionar, siendo los sitios más frecuentes de compromiso extranodal el tubo digestivo y el cavum.

Los síntomas B se presentan en el 30% de los casos.

En el laboratorio, la cifra de LDH representa una medida de la carga tumoral, encontrándose incrementada en el 50 % de los pacientes al diagnóstico.

Ciertos subtipos histológicos dentro del grupo constituyen verdaderos síndromes clínicos particulares tales como el linfoma difuso de células grandes primario mediastinal, el linfoma primario de SNC o el linfoma difuso de células grandes B rico en células T, con consideraciones pronósticas y terapéuticas particulares.

Factores pronósticos

1) Clínicos:

- El índice pronóstico internacional IPI continúa siendo la herramienta clínica más importante, de fácil aplicabilidad y extensamente validada, antes y luego de la utilización del rituximab (Tabla 2 y 3)
- Zhou y colaboradores reportaron una mejora en el IPI, estratificando a los pacientes en 4 grupos diferentes (bajo, bajo intermedio, alto intermedio y alto) en base a la edad, LDH, los sitios comprometidos, el estadio Ann Arbor y el ECOG.
- Otro modelo de riesgo es el propuesto por el grupo alemán de estudio de los linfomas no Hodgkin de alto grado (DSHNHL) para la posibilidad de recaída en SNC.

2) Biológicos:

- Los genes más comúnmente rearrreglados en el LDCGB son el BCL-6 (30% de los casos), el BCL-2 (20% de los casos) y el c-MYC (5-10% de los casos). El rearrreglo c-MYC se asocia a peor pronóstico, con respuesta disminuida a la quimioterapia incluyendo rituximab y autotrasplante. Los linfomas denominados “doble/triple hit” son variantes con alta tasa de proliferación, cuyo diagnóstico se realiza al detectar los rearrreglos de los genes c-MYC, BCL-2 y/o BCL6 por técnica de FISH.
- Utilizando técnicas de microarray se los puede dividir de acuerdo a la célula de origen en centro germinal y de célula B activada. La variante de célula B activada muestra diferencias pronósticas significativas, con resultados inferiores en supervivencia libre de eventos y supervivencia global.

Diagnóstico

La única herramienta válida para el diagnóstico de LDCGB es el examen histopatológico. En lo posible se debe preferir realizar una biopsia por escisión antes que una biopsia por punción, a fin de evitar realizar el diagnóstico mediante material obtenido por punción.

Estadificación

- 1) Historia clínica completa con examen físico, detallando la localización y las dimensiones de los grupos ganglionares comprometidos. Interrogatorio de síntomas B. Se consideran voluminosos aquellos ganglios que superan los 10 cm, aunque existe controversia en este punto, ya que algunos grupos lo consideran a partir de los 5 ó 7 cm.
- 2) Hemograma y química general incluyendo ácido úrico, hepatograma, función renal, LDH y proteino-grama. En mujeres fértiles test embarazo. Opcional: beta 2 microglobulina.
- 3) Serologías virales: VIH, Hepatitis C y Hepatitis B.
- 4) Estudios de imágenes: radiografía de tórax, tomografía computada (TC) cuello, tórax, abdomen y pel-vis o PET/Tc si éste estuviese disponible, especialmente indicado en los estadios localizados ya que permite una estadificación más precisa.
- 5) Asesoramiento en lo concerniente a preservación de la fertilidad y métodos de anticoncepción durante el tratamiento.
- 6) Punción y biopsia de médula ósea con técnicas de inmunohistoquímica.
- 7) En pacientes con factores de riesgo para compromiso de SNC (4-6 de los mencionados en Tabla 4, compromiso testicular, doble expresores y doble/triple hit) se debe realizar: punción lumbar con cito-logía convencional (CC) y citometría de flujo (CFM) a 8 colores, en muestras conservadas con un inhibidor de proteasas (Transfix – Citomark)).

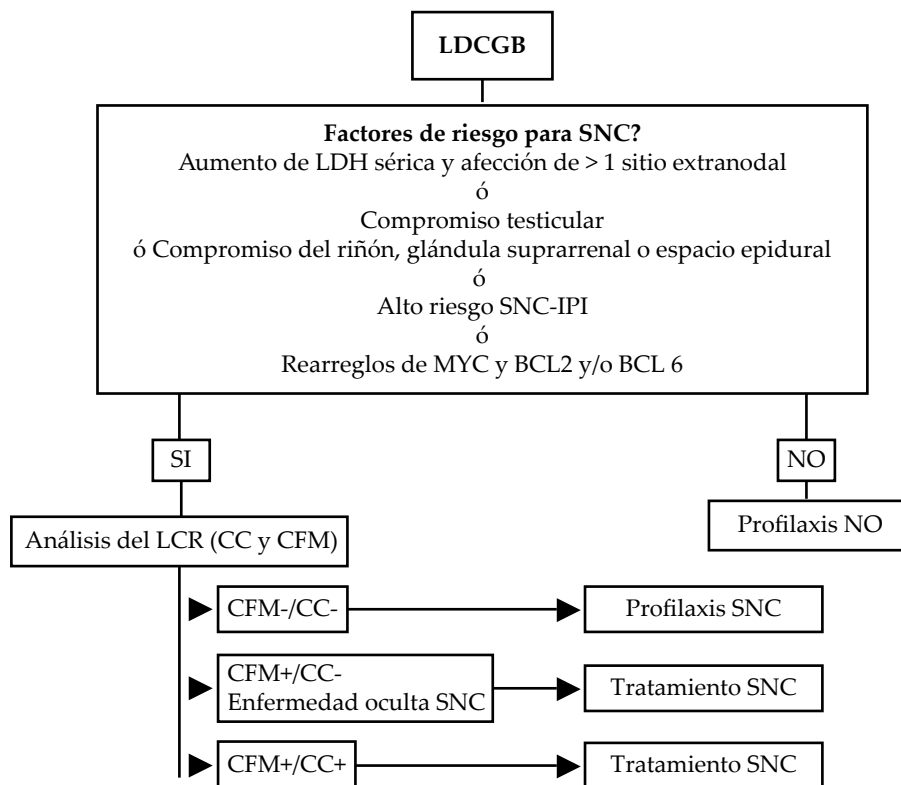
La resonancia magnética de cerebro o TC de cerebro con contraste endovenoso se recomiendan en presencia de síntomas neurológicos.

Tener en cuenta que existe un 12% de los pacientes en los que sólo la CFM será capaz de detectar la presencia de infiltración en SNC (Enfermedad oculta) (Figura 1)

En los pacientes en los que se compruebe compromiso de SNC deberá solicitarse evaluación oftal-mológica con lámpara de hendidura, ecografía de testículo, y evaluación cognitiva.

- 8) En la recaída se recomienda nueva biopsia del sitio clínico afectado.

Figura 1. Algoritmo para la evaluación del compromiso de SNC en LDCGB.



Histopatología

El Linfoma Difuso de células grandes B (LDCGB) se subdivide en variantes morfológicas, subtipos moleculares y entidades distintivas (**Tabla 1**). Sin embargo, muchos casos son biológicamente heterogéneos sin criterios claros para su subdivisión, por lo que se denominan LDCGB, NOS no perteneciendo a ninguna categoría diagnóstica específica. Estos **además de presentar variantes morfológicas** se subdividen en subtipos **moleculares**: de células B centro germinales y de células B activadas (no centro germinal)

Características Inmunofenotípicas

Inmunohistoquímica

Todos expresan marcadores B: CD20, CD79a y PAX-5.

El algoritmo de Hans utiliza tres marcadores para diferenciar entre células de origen centro germinal y No centro germinal: el CD10, BCL-6 y IRF4/MUM-1. Son considerados positivos si expresan en $\geq 30\%$ de las células tumorales. El CD10 es positivo en 30 a 50%, de los casos, BCL-6 en 60 a 90% y MUM-1 en 35 a 65%. La proteína bcl-2 es positiva en 50% de los casos.

En la mayoría de los estudios la proteína BCL2 se considera positiva cuando se expresa en \geq del 50% de las células tumorales y el MYC es considerado positivo si \geq de 40% de las células tumorales muestran marcación. Los linfomas que coexpresan las proteínas bcl-2 y c-myc reciben la denominación de linfomas “doble expresores”, siendo más frecuente que sean del subtipo de célula B activada.

La diferenciación por inmunohistoquímica entre subgrupo centrogerminal (CG): CD10+, bcl-6+ vs no-CG: MUM-1+, no se correlacionaría con el pronóstico clínico, a diferencia de la división de los mismos basada en la expresión génica la cual muestra valor pronóstico.

El índice de proliferación expresado por MIB-1 (Ki67) puede ser alto. Generalmente es mayor del 40%, cuando supera el 90 % se trata de variantes altamente proliferativas.

Un 5 a 10 % de los casos expresa CD5, los cuales se distinguen del linfoma del manto variante blastoide por la ausencia de ciclina 1 (CCD-1).

El CD30 puede expresarse en un 10-20% de los casos, especialmente en la variante anaplásica.

Si se sospecha LDCG B pero el CD20 es negativo, se debe considerar la posibilidad de terapia previa con rituximab, linfoma de células grandes B ALK+, linfoma plasmablastico o plasmocitoma anaplásico. En estos casos se recomienda utilizar marcadores adicionales de linaje B como PAX-5 y CD79a.

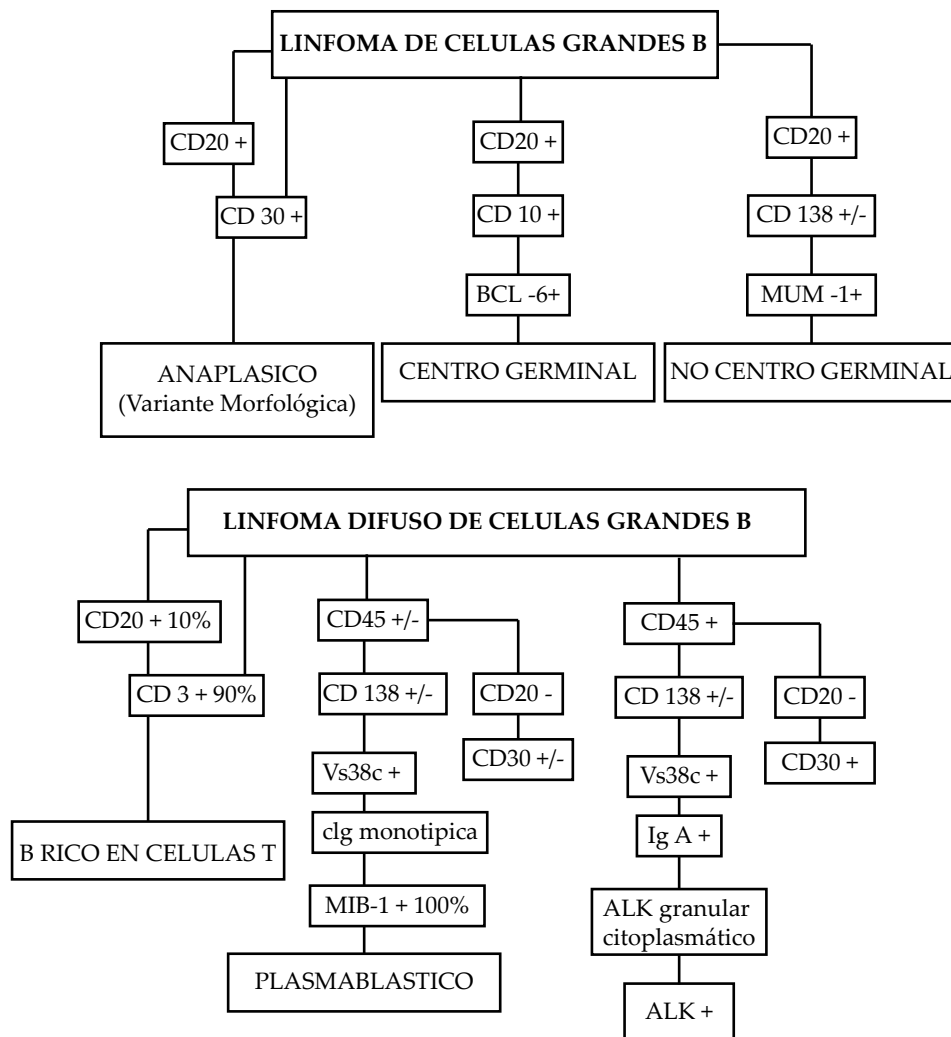
CD200 Citometría de flujo multiparamétrica (CFM)

	CD 45	CD 19	CD 10	CD 20	CD 5	CD 79b	CD 200	CD 43	CD 38	CD 81	CD 95	CD 39
LDGC CG	++	+	+	++	-	-/++	-	-	+/>++	+/>++	+	-/+
LDGC No CG	++	+	-	++	-	-/++	+	-/+	+/>++	+/>++	+/>++	+/>++

Los linfomas B con fuerte expresión proteica de CD38+++ y CD81+++ orientan a la búsqueda de alteraciones en el MYC. Se recomienda considerar estos marcadores en los paneles de rutina por CFM.

La clasificación de 2008 reconocía dos grupos de LDCGB basados en la expresión del perfil génico: centrogerminales y de células B activadas, así como un grupo que no podía ser incluido entre estas dos categorías (inclasificables). Como se mencionó previamente, la inmunohistoquímica (IHQ) permite reconocer los subgrupos centrogerminal y no centrogerminal mediante la aplicación de diversos algoritmos, siendo el de Hans el más usado en nuestro medio (CD10, BCL6 e IRF4/MUM-1).

La investigación de nuevas estrategias terapéuticas renovó el interés en la categorización de estos dos subtipos mediante inmunohistoquímica. En la actualización de 2017 se considera mandatoria la identificación de estos subtipos por IHQ, hasta que la determinación del perfil génico sea incorporada en la rutina diagnóstica.



La actualización de la clasificación de 2017 sustituye la categoría “linfoma de células B inclasificable (LCBI) con características intermedias entre LCGB y linfoma de Burkitt”, por linfoma de células B de alto grado, dejando la denominación LCBI sólo para el aspecto morfológico de algunos linfomas de alto grado.

Características genéticas

	CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS	FRECUENCIA	
		ABC	CG
Rearreglos	Rearreglos de BCL2	<5%	40%
	Rearreglos de BCL6	25-30%	15%
	Rearreglos de MYC (<i>single hit</i>)	5-8%	5-8%
Alt. nro. de copias	3q27 ganancia/amplificación (BCL6)	45%	15-20%
	6q21 delección (PRDM1)	45%	25%
	9p21 (CDKN2A)	40%	20%
	18q21 ganancias/amplificación (BCL2)	55%	15%
Mutaciones	TP53	25%	20%

(Figura 2)- Características genéticas de los LDCGB y frecuencia de acuerdo a la célula de origen (WHO 2017-Revised Edition)

Linfoma de células B de alto grado (LBAG)

Constituyen un grupo de linfomas agresivos que por razones biológicas y clínicas no deben ser clasificados

como LDCGB NOS ni como linfomas de Burkitt.

Clínicamente los LBAG se presentan en pacientes de edad más avanzada que los LDGCB (mediana de edad 60-70), con predominio por el sexo masculino y factores de pronóstico desfavorable: estadios avanzados, síntomas B, cifras elevadas de LDH, compromiso extranodal frecuente, especialmente en médula ósea y sistema nervioso central. Por ello el 65 % de los pacientes se presentan con IPI intermedio-alto y alto (3 a 5). En la AP, el 70 % presenta cifras elevadas de Ki 67 y el 58 % un perfil de expresión génica de subtipo centrogerminal. El comportamiento clínico es agresivo, con sobrevida media menor de 1,5 años. Los factores pronósticos (leucocitosis, IPI mayor de 3, LDH x 3 y compromiso del SNC) permiten reconocer tres grupos pronósticos: bajo (0), intermedio (1) y alto (2-4 factores).

Esta categoría comprende los linfomas B de alto grado con reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 (doble y triple hit) y los linfomas B de alto grado NOS.

Linfomas de células B de alto grado con reordenamientos de los genes MYC y BCL2 y/o BCL6 (“double/triple hit”)

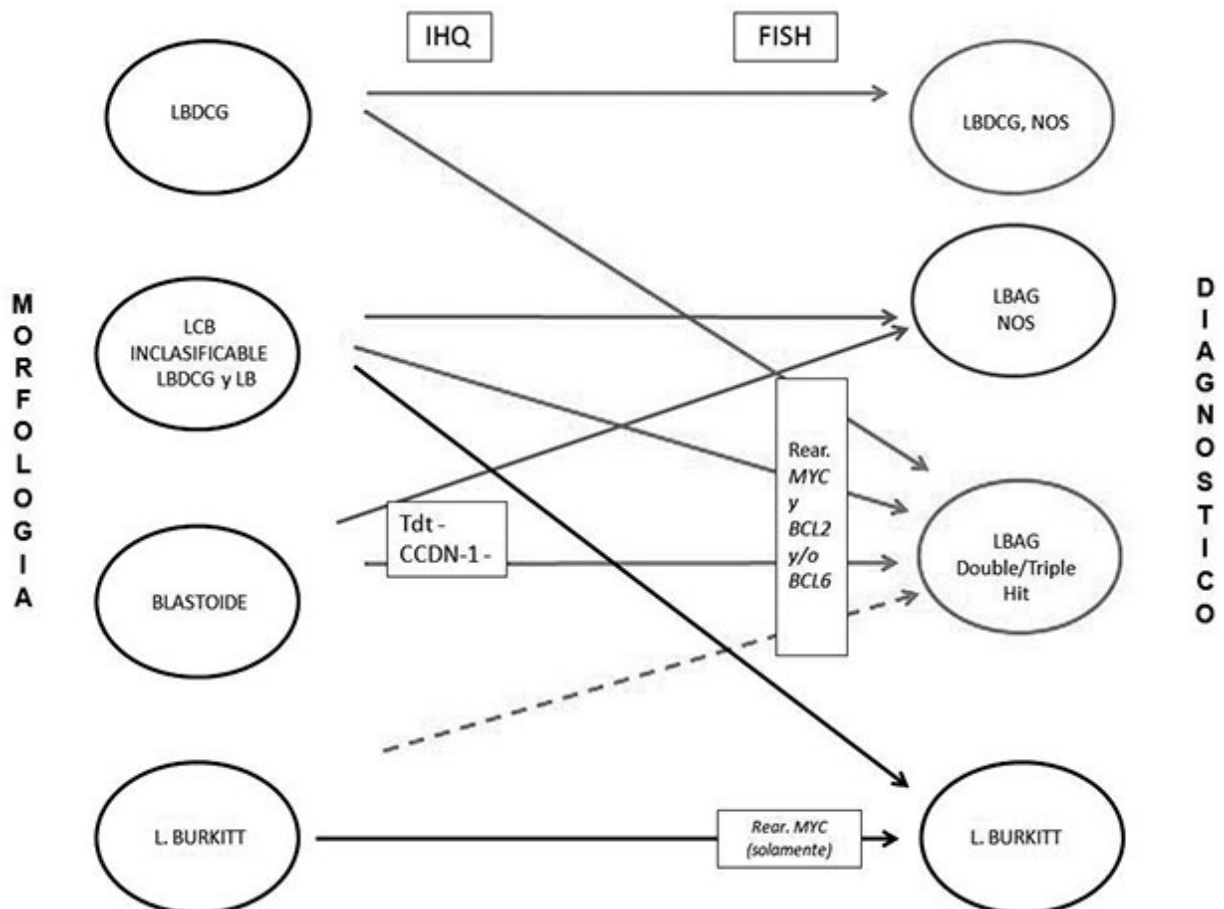
Especificar morfología: LDCGB, LCBI o blastoide (similar a linfoblastos)

Esta categoría **no incluye:**

- linfomas con rearrreglos de dos oncogenes que no involucren al gen MYC.
- linfomas con rearrreglos del gen MYC y otros genes (BCL3, CCND1, etc).
- leucemia/linfoma linfoblástico B con rearrreglos de MYC y BCL2.
- linfomas con antecedentes de pre-existencia de un linfoma indolente (ej: linfoma folicular) y presencia de doble hit.

Linfomas de células B de alto grado, NOS

Se trata de casos con morfología de LCBI o blastoide que no presentan rearrreglos génicos como los doble/triple hit.



El diagnóstico de LDH y LTH requiere de técnicas de citogenética molecular (FISH) para la detección de rearrreglos de los genes c-MYC, BCL2 y BCL6. El estudio por FISH puede ser realizado sobre células fijadas obtenidas del ganglio fresco o sobre muestras incluidas en parafina.

Se denominan **linfomas doble expresores (LDE)** a aquellos que en la IHQ sobreexpresan MYC y BCL2 pudiendo o no tener reordenamiento en el FISH. Los LDGCB doble expresores también predominan en edades más avanzadas (edad media 63 años), 52 a 82 % se presentan en estadios avanzados III y IV y el 60 % tienen IPI de 3-5. El 45 al 63 % muestran un perfil de expresión de célula B activada. La condición de LDE no se considera un subrogante de LDH/LTH.

El 80%-90% de los linfomas “doble *hit*” son “doble expresores”, mientras que < 20% de los “doble expresores” son “doble *hit*”.

Existe controversia acerca de en qué pacientes con diagnóstico de LDCGB deberían investigarse los reordenamientos de los genes MYC, BCL2 y BCL6 mediante técnicas de FISH. Algunos patólogos sugieren que sean efectuados en todos los LDGCB, mientras que otros sugieren realizarlos en una selección de casos en base a la presentación clínica y a los aspectos anatomopatológicos. Ellos son:

- En linfomas con morfología intermedia entre LDGCB y Burkitt, linfomas con morfología blastoide o LDCGB con fenotipo centrogerminal que presenten mediante técnicas de inmunohistoquímica expresión de BCL-2 > 50%, de MYC > 40% y de Ki67 > 80%.
- En pacientes que se presenten con enfermedad diseminada o leucemizada, o con compromiso de SNC.
- En pacientes con linfomas B con características de LDCGB que no respondan a la terapia con R-CHOP o que presenten recaídas tempranas luego de la remisión completa (aún cuando la expresión de MYC sea <40%).

Tratamiento

Grandes estudios randomizados (MINT, estudio del Grupo GELA, RICOVER), demostraron la superioridad de la inmunoterapia, siendo el R-CHOP 21 el patrón de oro en primera línea (Nivel de evidencia 1). De acuerdo a NCCN y SWOG (Grupo Oncológico del Sudoeste Americano), el tratamiento se determina según estadio y factores de riesgo (IPI).

Se consideran localizados los estadios I y II de Ann Arbor, y avanzados los III y IV

I. Tratamiento de los estadios precoces (I y II)

Se reconocen tres categorías

Estadios I y II no voluminosos y sin factores de riesgo

R-CHOP 21 x 3 + RT locorregional en campo comprometido (30-36 Gy) (Categoría 1). En los casos en que estuviese disponible, el PET luego del tercer ciclo de R-CHOP permite decidir entre un ciclo adicional de R-CHOP en los casos negativos vs RT de consolidación en los PET +.

En aquellos casos en los que por localización la radioterapia estuviera desaconsejada (glándulas submaxilares, mama) se preferirá R-CHOP x 6.

Este grupo de pacientes presenta una sobrevida libre de enfermedad a 10 años del 90%.

Estadios I y II no voluminosos con factores de riesgo:

Factores de riesgo:

- * LDH elevada
- * Edad mayor de 60 años
- * PS >2
- * Síntomas B (**Nivel de recomendación 2B**)

R-CHOP 21 x 3 y RT en campo comprometido.

R-CHOP 21 x6.

La adición de radioterapia es discutida (**2 B**) si se realizan más de 3 ciclos.

En este grupo la sobrevida libre de eventos a 5 años es del 70 %.

Se desaconseja la RT en glándulas salivales para evitar boca seca con subsecuente pérdida de piezas dentales, y en mujeres jóvenes si en el campo de irradiación estuviera involucrada la mama.

Estadíos I y II voluminosos:**R-CHOP21 x 6+/- RT locorregional (30-40Gy en campos comprometidos) (Nivel evidencia 2a)**

Presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 49% (similar a la de la enfermedad avanzada).

Estos pacientes son tratados como los estadios avanzados con 6 a 8 ciclos de R-CHOP.

No existe consenso sobre el rol de la radioterapia en campo comprometido luego del tratamiento quimioterápico completo, dado que sólo mejoraría el control local de la enfermedad.

Consideraciones particulares en estadios localizados

- Linfoma primario de testículo: RT escrotal (30-36 Gy) incluyendo testículo contralateral al completar la quimioterapia, además de profilaxis del compromiso en SNC.
- Pacientes no candidatos a QT por comorbilidades o edad muy avanzada, pueden recibir RT en campos comprometidos.
- Ciertas localizaciones pueden requerir profilaxis del SNC. (Ver apartado especial)

II. Tratamiento de los estadios avanzados (III y IV)

El tratamiento recomendado es:

R-CHOP 21 x 6 (nivel de evidencia 1)

En algunos casos de enfermedad voluminosa podría ser beneficiosa la RT (2B)

Se recomienda TC en la mitad del tratamiento. Se consideran con respuesta a los pacientes con reducciones > del 50 % de la masa tumoral inicial. En ellos se completará con 6 ciclos.

Con reducciones inferiores al 50 % luego de 3 ciclos se considera enfermedad refractaria debiendo pasar a una segunda línea de tratamiento.

Frente a los resultados limitados obtenidos en sobrevida global con R-CHOP en los pacientes menores de 60 años con IPI desfavorable (intermedio-alto y alto) (22 % de los casos) podrían considerarse otras alternativas más intensivas (R-ACVBP, R-DA-EPOCH o consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate de células progenitoras.(2B)

Consideraciones especiales de los estadios avanzados

En pacientes con función ventricular disminuida o pacientes frágiles pueden utilizarse esquemas tales como:

- R-mini –CHOP (en mayores de 80 años).
- R-CHOP con doxorubicina liposomal (30 mg/m²).
- R-CEPP (rituximab ,etopósido, prednisona y procarbazona)
- R-CEOP (rituximab, ciclofosfamida, etopósido, vincristina y prednisona)
- R-GCVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)

En variantes altamente proliferativas: linfoma B de alto grado NOS, LDGCB doble hit (bcl 2 y c-myc) y Ki 67 > 90 %, se recomiendan esquemas intensivos diferentes del R-CHOP como DA-EPOCH-R, R-CODOX M/IVAC. Se considerará autotrasplante de consolidación luego de la primera línea.

III. Tratamiento de pacientes recaídos y refractarios

La elección del esquema de rescate dependerá de:

- Factores del paciente (edad, comorbilidades, función cardíaca, etc)
- Momento de la recaída. (precoz, tardía, estadio)
- Proyecto terapéutico (si es candidato a consolidación con autotrasplante)

Esquemas de segunda línea en pacientes candidatos a autotrasplante

El factor predictivo más importante para la elegibilidad para el trasplante autólogo es la quimiosensibilidad. Los mejores resultados en evolución se obtienen en pacientes en que ingresan al TAMO en RC (PET negativo) luego de la QT de rescate.

Los esquemas incluyen:

- * ESHAP
- * ICE
- * MINE o MIZE
- * Vinorelbine, gemcitabina, oxaliplatino
- * DHAP
- * GEMOX

El estudio CORAL recomienda asociar rituximab a los protocolos ICE o DHAP por su baja toxicidad y por mostrar sinergia con la quimioterapia.

En este estudio se ha observado que si la recaída ocurre después de los 12 meses de la exposición al rituximab, ello no afectaría el pronóstico.

Se obtuvieron tasas de respuesta similares en ambas ramas (DHAP vs ICE): 63% luego de 3 ciclos.

En pacientes que han demostrado quimiosensibilidad, con adecuado performance y edad menor de 65-70 años se realizará consolidación con altas dosis de quimioterapia con infusión de células progenitoras de sangre periférica (trasplante autólogo de médula ósea). Esta estrategia ha demostrado resultados superiores comparado con los regímenes de rescate convencionales (PARMA).

Podría adicionarse RT en campos voluminosos previamente comprometidos, pre o post trasplante autólogo de médula, de acuerdo a localización.

Esquemas de segunda línea en pacientes NO candidatos a autotrasplante

En estos pacientes la intención es paliativa por lo que debe evaluarse el beneficio vs la toxicidad.

Los esquemas usados incluyen:

- * CEPP
- * EPOCH
- * Lenalidomida (*no aprobada en esta indicación*)
- * Ibrutinib (*no aprobado en esta indicación*)
- * Monoterapia con rituximab
- * RT localizada

De acuerdo con NCCN todas las recomendaciones son categoría 2A a menos que esté indicado.

Pacientes de edad avanzada

Resulta controversial la edad para definir paciente añoso. No obstante desde el punto de vista clínico y pronóstico la diferencia se produce a partir de los 75 años, donde la comorbilidad y la dependencia constituyen los factores más relevantes. También debe tenerse en cuenta la condición física y mental para definir la terapéutica.

La evaluación inicial de estos pacientes añosos debe incluir el examen funcional respiratorio. El grupo alemán (Pfreundschuh) introdujo el concepto de tratamiento de “prefase” teniendo en cuenta la alta mortalidad por toxicidad luego del primer ciclo de quimioterapia cuando los pacientes no recibían dicha prefase con corticoides.

Sugieren realizar 7 días de tratamiento previo con metilprednisona oral (100 mg/d) a la que podría adicionarse 1 mg de vincristina y un plan de profilaxis de lisis tumoral. De esta forma han observado mejorías en el PS y mejor tolerancia con menor mortalidad.

En estos pacientes también debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF desde el primer ciclo.

En los mayores de 80 años el grupo GELA propone un esquema de tratamiento a dosis adaptadas (doxorubicina 25 mg/m², ciclofosfamida 400 mg/m² y vincristina 1 mg) para probar tolerancia y aumentar paulatinamente las dosis. (R-miniCHOP)

Profilaxis del SNC

Se considera indicada en aquellos pacientes con factores de riesgo para presentar compromiso de SNC:

- * Compromiso de médula ósea
- * Más de 2 sitios extranodales
- * Compromiso de senos paranasales

- * Compromiso de testículo
- * Masa epidural
- * Compromiso de mama
- * Compromiso renal o suprarrenal

El método de profilaxis es controvertido. Se recomiendan 4 a 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg coincidiendo con cada ciclo de R-CHOP.

Dada la prevalencia de compromiso parenquimatoso en las recaídas del SNC en la era rituximab, especialmente en ciertos subtipos (ej: testículo), algunos grupos recomiendan la profilaxis con altas dosis de metotrexate IV (3,5 gr/m²: 20 % en 15 minutos y el resto en infusión de no más de 3 horas) con rescate con leucovorina. Dicho tratamiento puede ser administrado en el intervalo en ciclos alternos o luego de completar la QT.

Tratamiento del LDCGB con compromiso sincrónico de SNC

- Compromiso parenquimatoso: 3.5 gr/m² IV de metotrexate con rescate con leucovorina los días 15 del R-CHOP, con soporte de factores estimulantes de colonias.
- Compromiso leptomeníngeo: 8 dosis de medicación intratecal con dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 33 mg durante el curso del tratamiento o medicación IV con 3,5 g m² de metotrexate con rescate con leucovorina.

En aquellos pacientes que alcanzan la RC y poseen buen PS, puede considerarse la consolidación con etopósido y citarabina pre TAMO.

Recomendaciones con el uso de metotrexato:

- Tiene riesgo de toxicidad renal aguda del 5%
- Se debe evitar la asociación con otros nefrotóxicos: AINEs, quinolonas, penicilinas, sulfas.
- No debe administrarse sustancia de contraste endovenosa en las 48 horas anteriores y posteriores a las altas dosis de metotrexate.
- Considerar la posibilidad de concentración si el paciente posee un tercer espacio, lo cual prolongaría el efecto de la droga y la duración del rescate.

Variantes morfológicas que requieren consideraciones terapéuticas particulares.

- Linfoma plasmablástico:

Son linfomas que se describieron inicialmente en pacientes VIH positivos, ubicados preferentemente en la cavidad oral.

Actualmente se reconoce que pueden aparecer en pacientes VIH negativos, manteniendo su tendencia a localizaciones extranodales (89%) y en cavidad oral (21 %).

Se caracterizan por ser CD20 (-) por lo que no estaría indicada la adición de rituximab. Las respuestas al CHOP son malas. El 50% muestra mediana de supervivencia de 1 año. Se postulan protocolos de tratamiento con agregado de bortezomib.

- LDCGB de testículo:

Es el tumor testicular más frecuente en mayores de 60 años.

Presentan recaídas tardías (luego de 5 años de remisión) que pueden afectar el testículo contralateral ó el SNC. Por ese motivo deben recibir profilaxis de SNC y radioterapia escrotal al completar la inmuno-QT con R-CHOP.

- LDCGB intravascular:

El linfoma prolifera en asociación con las células endoteliales, alterando la función de cualquier órgano involucrado. En Estados Unidos se han observado presentaciones en SNC y piel. En Asia se han descrito con hepatoesplenomegalia, pancitopenia y síndrome hemofagocítico.

Responden al tratamiento con R-CHOP con profilaxis de SNC. Se propone la consolidación con TAMO en primera remisión completa.

Reestadificación

- Se repiten todos los estudios que hayan sido positivos al inicio
- PET/TC de fin de tratamiento: a las 3 semanas de la QT o a las 8 a 12 semanas luego de RT.

Seguimiento en pacientes en remisión completa luego de la primera línea de tratamiento

Se sugiere control clínico y de laboratorio:

- Cada 3 meses los primeros 2 años
- Cada 6 meses hasta los 5 años
- Anual por 5 años

Para los estudios de imágenes se recomienda:

- Estadíos localizados: no se recomienda repetir estudios de imágenes
- Estadíos avanzados: TC cada 6 meses los primeros 2 años

Tabla 1. Linfomas de células grandes B(3)**Linfoma difuso de células grandes B, NOS**

Variantes morfológicas

- Centroblastico
- Inmunoblastico
- Anaplásico
- Otras, raras

Subtipos moleculares

- Célula B centro germinal
- Célula B activada

Otros linfomas de células grandes B

- Linfoma B rico en células T/ histiocitos
- Linfoma primario difuso de células grandes B del sistema nervioso central.
- Linfoma primario cutáneo difuso de células grandes B, tipo de la pierna
- Linfoma difuso de células grandes B, EBV positivo, NOS
- Linfoma difuso de células grandes B asociado a inflamación crónica
- Granulomatosis linfomatoidea
- Linfoma de células grandes B asociado a reordenamiento de IRF4
- Linfoma de células grandes B primario mediastinal (tímico)
- Linfoma difuso de células grandes B intravascular
- Linfoma difuso de células grandes B, ALK positivo
- Linfoma plasmablastico
- Linfoma difuso de células grandes B HHV-8 +
- Linfoma primario de efusiones

Linfomas de células grandes B de alto grado

- Linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de MYC, BCL2 y/o BCL6.
- Linfoma de células B de alto grado, NOS

Linfoma de células B inclasificable

- Linfoma de células B, inclasificable con características intermedias entre linfoma difuso de células grandes B y linfoma Hodgkin clásico

Tabla 2
Índice IPI*

Factor de riesgo	Puntos
Edad >60 años	1
Estadio Ann Arbor III o IV	1
LDH por encima de lo normal	1
Número de sitios nodales comprometidos >1	1
Estado funcional por ECOG \geq 2	1

* IPI: *Internacional Prognostic Index*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Tabla 3
Sobrevida de acuerdo al IPI. *

Factor pronóstico adverso	Sobrevida libre de eventos a 4 años (%)	
	Sin rituximab	Con rituximab
1	68	80
2	48	62
3	39	50
4-5	20	47

Tabla 4: Modelo pronóstico para evaluar riesgo de compromiso de SNC

Variable	Riesgo
Edad >60 años	Riesgo bajo 0-1 Riesgo intermedio 2-3 Riesgo alto 4-6
LDH > normal	
Estado funcional >1	
Estadio III o IV	
Compromiso extranodal >1 sitio	
Compromiso riñón o glándula suprarrenal	

Tratamiento de los linfomas de alto grado con reordenamiento del MYC Y BCL2 y/o BCL 6 (doble y triple *HIT*)

Los LDH y LTH constituyen un dilema terapéutico debido a que los pobres resultados obtenidos con R-CHOP sugieren la necesidad de esquemas más intensivos, pero la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes impide dicha estrategia. Por el frecuente compromiso del SNC debe investigarse sistemáticamente el LCR mediante citometría de flujo así como administrar QT intratecal profiláctica. Ello permitió reducir la recaída en SNC del 15 al 5 % a los 3 años.

El análisis retrospectivo de las series más numerosas de pacientes ha mostrado resultados inferiores con R-CHOP en comparación con esquemas como R-DA EPOCH, CODOX M IVAC y R-HyperCVAD. Los mejores resultados corresponden al R-DA EPOCH, dada su menor toxicidad, considerando la edad avanzada de la mayor parte de los pacientes.

Resulta motivo de controversia si estos pacientes deben ser consolidados con trasplante autólogo una vez alcanzada la RC con el tratamiento de primera línea. Algunos autores proponen dicha consolidación, si bien dos series numerosas de pacientes no han mostrado beneficio en términos de SLP para los pacientes consolidados con TAMO una vez obtenida la primera RC.

Probablemente en el futuro, la incorporación de moléculas activas contra el MYC, BCL2 y BCL6 (selenixor, venetoclax, etc) a los esquemas de inmunoterapia permita mejorar los resultados actuales.

Aspectos pediátricos

1.-Introducción

Los LDCGB representan el 10% de los LNH de la infancia, aumentando al 35-40% en los adolescentes entre 15-19 años. Estudios preliminares sugieren diferencias con respecto a la célula de origen, anomalías genéticas y respuesta a los tratamientos actuales, entre adultos y niños. Nuevas herramientas metodológicas como la determinación del perfil génico aumentarán nuestro conocimiento de la biología de los LDCGB en los chicos y las similitudes y diferencias con los adultos.

A diferencia de los otros tipos de linfomas pediátricos como el linfoma linfoblástico, el Burkitt o el anaplásico que son entidades histopatológicas relativamente homogéneas, el LDCGB representa un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides.

Clínicamente se presentan más comúnmente en la segunda década de la vida, como formas ganglionares localizadas, lesiones focales hepáticas y/o esplénicas. Es muy poco frecuente (1-2%) el compromiso de la médula ósea y del sistema nervioso central

2.- Anatomía patológica

- Histología

Los diagnósticos diferenciales del LDCGB incluyen el linfoma de Burkitt, el linfoma primario de mediastino, el linfoma linfoblástico de células B precursoras, el linfoma folicular y el linfoma de Hodgkin nodular a predominio linfocitario.

La distinción inmunofenotípica entre el Burkitt y el LDCGB es problemática porque ambos son CD 10 positivos, BCL6 positivos y BCL2 negativos. Desde el punto de vista morfológico la dificultad diagnóstica se plantea con el Burkitt atípico.

-Panel básico de IHQ

La mayoría de los LDCGB pediátricos expresan CD10 y BCL6 siendo la expresión de BCL2 menor al 40% de los casos. Esto, asociado a una morfología que semeja centroblastos sugiere un origen celular centro germinal.

-Perfil génico

Diferencias entre LDCGB del adulto y pediátrico

LDCGB	Adultos	Pediátricos
Origen	Centro germinal / Cel B activ.	Centro germinal (83%)
BCL2	Positivo	Negativo
BCL6	Poco presente	Presente+++
CD 10	Poco presente	Positivo++
t(14;18)	Presente	Ausente

3.- Estadificación

El grupo cooperativo alemán BFM en el protocolo NHL-BFM 95 define cuatro grupos de riesgo para estratificar el tratamiento del linfoma de Burkitt y del linfoma difuso de células grandes

Grupo de riesgo	
1	Estadio I y II completamente resecado
2	Estadio I y II incompletamente resecado Estadio III y LDH < 500 u/l
3	Estadio III y LDH 500 – 999 u/l Estadio IV o LLA – B con LDH <1000 u/l y sin compromiso del SNC
4	Estadio III – IV o LLA –B con LDH > 1000 u/l y/o compromiso de SN

Factores pronósticos

- 1.- Edad
- 2.- LDH
- 3.- Status MO
- 4.- Compromiso SNC

El valor de LDH inicial (> 500 u/l), el compromiso de la médula ósea (M2 – M3) y la edad (>15 a.) parecerían ser de acuerdo a algunos análisis de regresión, variables independientes de mal pronóstico, no ocurriendo lo mismo con el compromiso inicial de sistema nervioso central. Sin embargo, para el BFM, la intensificación del tratamiento al mejorar significativamente los resultados le restarían valor a la LDH como factor de mal pronóstico.

Factor pronóstico	Categoría	pSLE 4.a	Valor p
Edad	0 14 a.	$59 \pm 2\%$	P = 0.0002
	>15 a.	$34 \pm 7\%$	
LDH	< 500 u/l	$71 \pm 4\%$	P < 0.001
	> 500 u/l	$49 \pm 3\%$	
MO	M1	$63 \pm 3\%$	P < 0.001
	M2 / M3	$38 \pm 5\%$	
SNC	SNC +	$50 \pm 7\%$	P = 0.16
	SNC -	$58 \pm 2\%$	

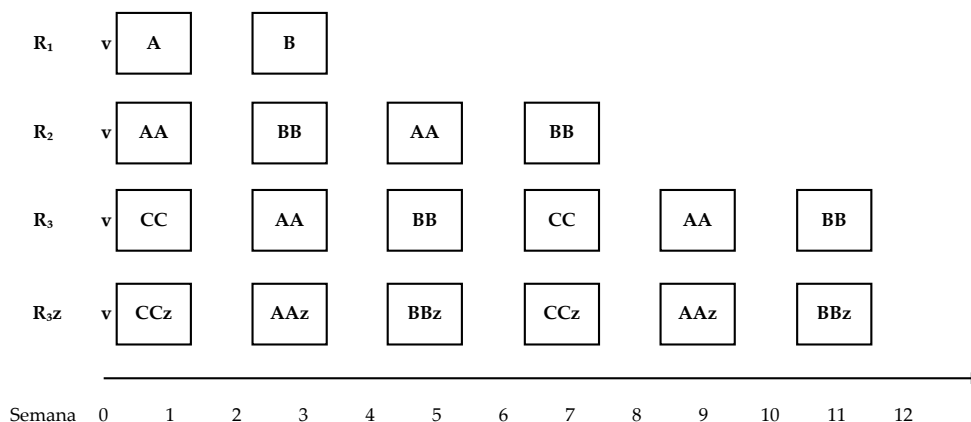
4.- Tratamiento

Las estrategias de tratamiento utilizadas para el linfoma de Burkitt, parecieran ser las más eficaces para niños con LDCGB. Sin embargo los chicos con Linfoma primario de mediastino (LPM) podrían necesitar un tratamiento más específico.

Con esta estrategia los resultados del BFM (Grupo alemán) y de SFOP/LMB (Grupo francés), muestran una SLE global del 90-95% +/- 3% a 3- 5 años.

La mayoría de los grupos estratifica el tratamiento de acuerdo al estadio, resecabilidad, LDH, compromiso de MO y SNC en 3 ó 4 grupos de riesgo. Para el BFM y SFOP el 20% fue tratado en el riesgo bajo con sólo 2 bloques de quimioterapia, el 70% en el riesgo intermedio con 4 bloques y sólo el 10% de los pacientes recibió tratamientos mas intensivos. Si bien el compromiso de SNC es bajo, ambos grupos incluyen en los bloques quimioterapia intratecal profiláctica, con la excepción por parte del grupo francés para las formas localizadas resecables.

G.A.T.L.A. 1-LNHP-2011

PLAN DE TRATAMIENTO PARA LNH-B / LLA-B

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		PREFASE V (Prefase de Citorreducción)		
	Dexa V.O. 10mg/m ² /d a 5 días	_____ mg		
	CFM 200 mg/m ² /d c/ MESMA INF (1h)	_____ mg		
	MXT / ARA-C / DMT IT	_____ mg		
	6 16 2 mg < 1 año 8 20 4 mg > 1 año y <2a 10 26 4 mg > 2 años y <3a 12 30 4 mg >3a	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">MXT / ARA-C / DMT IT</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">____/____/____ mg</td> </tr> </table>	MXT / ARA-C / DMT IT	____/____/____ mg
	MXT / ARA-C / DMT IT			
____/____/____ mg				
Punción Diagnóstico				
Día 1 2 3 4 5 Comentarios _____ _____ _____				

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque A		
	Dexa V.O. 10mg/m ² /d	_____ mg/día		
	VP - 16 inf. (1h) 100 mg/m ² /d	_____ mg/día		
	ARA-C inf. (1h) 150 mg/m ² x 4 cada 12 hs.	_____ mg x 4		
	MTX-DI inf. (4h) 500 mg/m ² con rescate LC (RLC 12 mg/m ² EV / P.O. H 51 y 54)	_____ mg		
	IFO inf (1h) 800 mg/m ² /d con Mesna (MESNA 300 mg/m ² h 0.4 y 8)	_____ mg/día _____ mg		
MXT / ARA-C / DMT IT	_____ mg	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">MXT / ARA-C / DMT IT</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">____/____/____ mg</td> </tr> </table>	MXT / ARA-C / DMT IT	____/____/____ mg
MXT / ARA-C / DMT IT				
____/____/____ mg				
Punción Dignóstico				
6 16 2 mg < 1 año 8 20 4 mg > 1 año y <2a 10 26 4 mg > 2 años y <3a 12 30 4 mg >3a G. Blancos al iniciar: ___/mm ³ Neutrófilos : ___% Plaquetas : ___/mm ³				
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad Comentarios _____ _____				

Bloque AA

Día 1: Similar al bloque A **EXCEPTO** que se agrega VCR y se escala MTX a 2 gr/m²:

Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en push

Metotrexato Dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs

Rescate leucovorínico: HS 42, 48 Y 54. A 15 mg /m² dosis IV

Días 2- 3- 4 y 5: similar al Bloque A

Recomendaciones para la administración de HD MTX 2g /m² en infusión de 4 Hs.

Pre-hidratación desde 1 hora antes de HDMTX 3000 ml/m². Alcalinización con bicarbonato de Na a 40 mEq/l. Cuando pH urinario > 7, comienza la administración de HDMTX (2g /m²), infundiéndolo de la siguiente manera: 0.5g /m² IV en push, seguido de 1.5 g /m² durante 4 horas en 200 ml de dextrosa al 5%. Estricto monitoreo del pH urinario. 6 Hs. de post-hidratación. Si el pH urinario es < de 6.5 se indicará en bolo IV 12 mEq /m² de bicarbonato de Na.

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI:

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque B
	Dexa V.O.	10mg/m ² /d _____ mg/día
	ADR inf. (1h)	25 mg/m ² /d _____ mg/día
	MTX-DI inf. (4h)	500 mg/m ² con rescate LC _____ mg
	RLC 12 mg/m ² EV / P.O. (h 51 y 54)	
	CFM inf (1h)	200 mg/m ² /d con Mesna _____ mg/día (MESNA 70 mg/m ² h 0.4 y 8) _____ mg
MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico	MXT / ARA-C / DMT IT _____/_____/_____ mg
Día 1	6	2 mg < 1 año
2	8	4 mg > 1 año y <2a
3	10	4 mg > 2 años y <3a
4	12	4 mg >3a
5		
G. Blancos al iniciar: ___/mm ³		
Neutrófilos : ___%		
Plaquetas : ___/mm ³		
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad		
Comentarios _____		

Bloque BB

Día 1: Similar al bloque B, **EXCEPTO** que se agrega VCR y se modifica MTX:

Vincristina 1.5 mg /m² (dosis máxima 2 mg) IV en push

Metotrexato dosis total 2 g /m² día en infusión de 4 hs

Rescate leucovorínico: horas 42, 48 y 54. Dosis 15 mg /m² dosis IV

* Iguales recomendaciones para HDMTX en infusión de 4 horas del bloque AA

Días 2- 3 – 4 y 5: Similar al bloque B

CENTRO _____ PACIENTE NRO. _____ DNI: _____

Nombre y apellido: _____ F.N. ___/___/___ Peso ___ kg Talla ___ cm Sc ___ m² Fecha ___/___/___

LNHP - 2011 G.A.T.L.A		Bloque CC
	Dexa V.O.	20mg/m ² /d _____ mg/día
	VDS E.V.	3 mg/m ² (max. 5 mg) _____ mg
	ARA-C AD inf. (3h)	2 g/m ² (cada 12h) _____ g x 4
	VP - 16 inf. (1h)	150 mg/m ² /d _____ mg/día
	MXT / ARA-C / DMT IT	Punción Dignóstico 6 16 2 mg < 1 año 8 20 4 mg > 1 año y <2a 10 26 4 mg > 2 años y <3a 12 30 4 mg >3a MXT / ARA-C / DMT IT ___/___/___ mg
Administrar GCS-F 5 µg/kg/d SC 24 hs. Después de finalizada la QT (día 6) durante 10-14 días G. Blancos al iniciar: ___/mm ³ GCF Neutrófilos : ___% Dosis ___mcg/kg/dsc Plaquetas : ___/mm ³ Desde ___/___/___ Hasta ___/___/___ Total días: ___		
Por favor incluir fechas y evitar planilla de toxicidad Comentarios _____ _____ _____		

Esquemas de quimioterapia

R-CHOP			
RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1,4 mg/m ²	IV	Día 1
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
R-CHOEP			
RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1,4 mg/m ²	IV	Día 1
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
R DA-EPOCH (DA= dosis ajustada de acuerdo a nadir)			
RITUXIMAB	375 mg/m ²	IV	Día 0
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1 (bolo)
DOXORRUBICINA	10 mg/m ²	IV	Día 1-4 (IC)
VINCRISTINA	0,4 mg/m ²	IV	Día 1-4 (IC)
ETOPÓSIDO	50 mg/m ²	IV	Día 1-4 (IC)
PREDNISONA	60 mg/m ²	VO	Días 1 al 5

FILGRASTIM	300 mcg/día hasta recuperación de neutrófilos		
Ciclos cada 21 días			
A partir del ciclo 2 se ajusta dosis de CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA Y ETOPÓSIDO SOLAMENTE basado en nadir de neutrófilos (recuentos dos veces por semana, ej. 9, 12, 15 y 18)			
ESHAP			
ETOPÓSIDO	40 mg/m ² *	IV	Días 1 al 4
METILPREDNISOLONA	250-500 mg/día	IV	Días 1 al 4
CISPLATINO	25 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
CITARABINA	2000 mg/m ²	IV	Días 5
Gotas oftálmicas con dexametasona Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días * Hay esquemas variantes del ESHAP que utilizan dosis mayores de etopósido (70 y hasta 100 mg/m ² días 1 al 4)			
DHAP			
DEXAMETASONA	40 mg/m ²	VO	Días 1 al 4
CISPLATINO	100 mg/m ²	IV	Día 1
CITARABINA	2000 mg/m ²	IV	Día 2
Gotas oftálmicas con dexametasona Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento. Ciclos cada 21 a 28 días			
ICE			
IFOSFAMIDA	5000 mg/m ²	IV continua	Día 2
MESNA	5000 mg/m ²	IV continua	Día 2
MESNA	Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en infusión continua		
CARBOPLATINO	800 mg/m ² (máxima)	IV	Días 2
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV en 2 h	Días 1 a 3
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Días 5 a 12
MINE			
MESNA	1330 mg/m ²	IV continua	Días 1 al 3
IFOSFAMIDA	1330 mg/m ²	IV	Días 1 al 3
MITOXANTRONA	12mg/m ²	IV	Día 1
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV	Días 1 al 3
Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.			
IGEV			
IFOSFAMIDA	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
MESNA	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
GEMCITABINE	800 mg/m ²	IV	Día 1
VINORELBINE	20 mg/m ²	IV	Día 1
METILPREDNISOLONA	100 mg	VO	Días 1 al 4
Cada 21 días			
GEDOX			
GEMCITABINE	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

<i>OXALIPLATINO</i>	100 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>DEXAMETASONA</i>	40 mg	<i>VO ó iV</i>	<i>Días 1 al 4</i>
<i>Ciclos cada 21 días</i>			
<i>GEDOX (otro)</i>			
<i>GEMCITABINE</i>	1200 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>OXALIPLATINO</i>	100 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>DEXAMETASONA</i>	40 mg	<i>IV ó VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>GEMP-P</i>			
<i>GEMCITABINE</i>	1000 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1, 8 y 15</i>
<i>CISPLATINO</i>	100 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 15</i>
<i>METILPREDNISOLONA</i>	1000 mg	<i>VO o iV</i>	<i>Día 1 al 5</i>
<i>Ciclos cada 28 días</i>			
<i>GVD</i>			
<i>GEMCITABINE</i>	800 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>VINORELBINE</i>	15 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>DOXORRUBICINA LIPOS.</i>	10 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Días 1 y 8</i>
<i>R-CVP</i>			
<i>RITUXIMAB</i>	375 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 0</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	750 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>VINCRISTINA</i>	1.4 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>PREDNISONA</i>	40 mg/m ²	<i>VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>Repite ciclos cada 21 días</i>			
<i>R-CEOP</i>			
<i>RITUXIMAB</i>	375 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 0</i>
<i>VINCRISTINA</i>	1,4 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>ETOPÓSIDO</i>	50 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>ETOPÓSIDO</i>	100 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 2 y 3</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	750 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>MEPREDNISONA</i>	100 mg/día	<i>VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>Repite ciclos cada 21 días.</i>			
<i>R-MiniCHOP</i>			
<i>RITUXIMAB</i>	375 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 0</i>
<i>VINCRISTINA</i>	1 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>DOXORRUBICINA</i>	25 mg/m ² /día	<i>IV</i>	<i>Días 1</i>
<i>CICLOFOSFAMIDA</i>	400 mg/m ²	<i>IV</i>	<i>Día 1</i>
<i>MEPREDNISONA</i>	40 mg/m ²	<i>VO</i>	<i>Días 1 al 5</i>
<i>Repite ciclos cada 21 días.</i>			

Bibliografía

- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004;103(1):275-282.
- Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Hematology Am SocHematolEduc Program*. 2014;2014(1):90-99.
- Peñalver FJ. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017;102(2):235-245.

- Aukema S, Siebert R, Shcuuring E et al. Double hit B cell lymphoma. *Blood* 2011; 117: 2319-2331.
- Oki Y, Noorani M, Lin P et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience. *Br J Haematol*, 2014; 166: 891-901.
- Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M et al. Concurrent expression of MYC/BCL2 protein in newly diagnosed DLBCL is not associated with an inferior survival following EPOCH-R therapy. *Blood*. 2013, ab. 3029.
- Petrich AM, Cassaday RD, Press OW et al. Impact of induction regimen and consolidative stem cell transplantation in patients with double hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis. *Blood*. 2013, ab. 640.
- Swerdlow S, Campo E, Pileri S et al The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390.
- Lenz G, Staudt LM. Aggressive lymphomas. *N Engl J Med*. 2010;362: 1417-29.
- Armitage JO. My Treatment Approach to patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Mayo ClinProc*. 2012; 87: 161-171.
- NCCN. Guías 2016.
- Cheson B et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:579-586.
- Friedberg JW. Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Hematology*. 2011:498-505.
- Gisselbrecht C et al. Salvage Regimens With Autologous Transplantation for Relapsed Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. *J ClinOncol*. 2010;28:4184-4190.
- Pfreundschuh M. How I treat elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(24):5103-5110.
- F. Zaja, V. Tomadini, A. Zaccaria et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47:2174-2180.
- Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma. *State of the science*. *Br.JHaematol*. 2009;144(1) : 24-40.
- Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br. J Haematol*. Jul 2008 142(3) : 329-34.
- Minard-Colin V, Brugières L, Reiter A, Cairo MS, Gross TG, Woessmann W et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress Through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J ClinOncol*. 2015 Sep 20;33(27):2963-74.

Linfoma Folicular



Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo LNH más frecuente en occidente, representando el 20-30% del total de los linfomas no Hodgkin. La incidencia anual se ha incrementado, aumentando de 2-3/100.000 habitantes durante la década del 50, a 5/100.00 recientemente. La mayor frecuencia se observa en adultos en la sexta década de la vida, con una relación masculino/femenina de 1/1,7. Poco frecuente en menores de 20 años y en pacientes pediátricos hay predominio del sexo masculino.

La presentación habitual es en ganglios linfáticos, afectando también bazo, médula ósea, sangre y anillo de Waldeyer. Las localizaciones extraganglionares pueden ser piel, tracto gastrointestinal (en particular duodeno), anexos oculares, mama y testículos.

Al diagnóstico la mayoría de los pacientes presenta estadios avanzados, sólo un 1/3 presenta estadios I-II; la infiltración de la médula ósea se encuentra en el 40- 70% de los casos.

Diagnóstico

- En todos los casos el diagnóstico idealmente será realizado por biopsia excisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.
- La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.
- En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

Anatomía patológica

En la nueva actualización (OMS 2017) se mantienen los grados 1, 2 y 3a y 3b. Este último está más relacionado al linfoma difuso de células grandes con fenotipo centro germinal

- Panel diagnóstico de LF por IHC: CD20, CD3, CD5, CD10, CD21, CD23, BCL2, BCL6 y Ki67 (MIB-1).
- BCL2: se expresa en 85-90% de los casos grado 1-2 y en < 50% de los LF grado 3.
- Ki67 (MIB-1) índice de proliferación: < 20% en casos grado 1-2 y > 20% en grado 3.

Citometría de flujo multiparamétrica (CFM):

	CD45	CD19	CD10	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LF	++	+	+	+++	-	-/+	++	-	-	+

Estudio de biología molecular para detectar rearrreglo BCL2

- Citogenética o FISH para investigación de *t(14;18)*, *t(8;14)* o variantes.

Otras determinaciones esenciales:

- Examen físico completo
- Biopsia de médula ósea
- Tomografía computada de cuello, tórax y abdomen/pelvis o PET-TC de cuerpo entero (especialmente si se considera RT para estadios I-II)
- Laboratorio completo para evaluación clínica inicial:
 - Hemograma con frotis y recuento de plaquetas
 - LDH
 - β 2 microglobulina
 - Ac. úrico, creatinina, Ca, P
 - Proteinograma
 - Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core), hepatitis C y HIV.
 - Test de embarazo para mujeres en edad fértil.

Nuevas entidades OMS 2017:

- Cuatro variantes de linfoma folicular se han descrito recientemente: (1) linfoma folicular in situ; (2) linfoma folicular tipo duodenal; (3) linfoma folicular testicular y (4) variante difusa del linfoma folicular

• Neoplasia folicular in situ

Es un hallazgo incidental, con bajo riesgo de progresión (<5%). Inicialmente llamado “linfoma folicular in situ” Se define por la colonización del centro germinal por células B clonales con translocación de bcl-2 en un ganglio de aspecto. En ocasiones asociado a un linfoma folicular previo o sincrónico. Debe diferenciarse del compromiso parcial por un linfoma folicular.

• Linfoma folicular de tipo duodenal

Hallazgo generalmente incidental o en endoscopias realizadas por otras razones. Características morfológicas, inmunohistoquímicas y moleculares similares a las de los LF ganglionares. Pacientes adultos con predominio de sexo femenino. La mayoría son localizados, estadio IE o IIE. La evolución y sobrevida son excelentes aún sin tratamiento.

• Linfoma folicular testicular

Observado predominantemente en niños y con menor frecuencia en adultos. A diferencia del nodal, no presentan translocación de *BCL2*. Citológicamente son células grandes, usualmente grado 3A. De buen pronóstico.

• Variante difusa del linfoma folicular

Enfermedad localizada. Ganglios inguinales grandes, con inmunofenotipo Folicular centrogerminal, del 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 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:

FLIPI 1

Parámetros	Factores adversos
Edad	> 60
Estadio Ann Arbor	III-IV
Nivel de hemoglobina	< 12 g /dl
Láctico deshidrogenasa	> nivel normal
Número de sitios ganglionares	≥5

Grupos de riesgo de acuerdo a los criterios FLIPI 1

	Número de factores adversos
Bajo	0 - 1
Intermedio	2
Alto	≥3

Tratamiento de estadios localizados

Definición de estadios localizados:

Estadios I y II A (ganglios contiguos cuando es estadio II)

1. Radioterapia (opción preferida) **Nivel 2A**

Las presentaciones localizadas de LF ocurren en el 20-30% de los casos (estadios I-II). Luego de moderadas dosis de radioterapia (25-35 Gy) se logra control a largo plazo y posiblemente cura. Aproximadamente 50% de los LF localizados se encontrarán libres de recaída a los 15 años del tratamiento de radioterapia. **No sería una opción la radioterapia para enfermedad ganglionar voluminosa (> 7 cm) y/o > de 3 áreas ganglionares comprometidas**

Radioterapia dosis y campos.

El área ganglionar comprometida (IFRT) es de elección y la dosis recomendada es de 24-30 Gy

Tratamiento de estadios avanzados

Consideraciones generales

En los últimos años se han registrado avances significativos en el tratamiento del LF con la utilización inicial de inmunoquimioterapia (rituximab + quimioterapia) para estadios avanzados sintomáticos. Por el contrario, hasta hoy no se ha demostrado ningún beneficio de la intervención temprana en enfermos asintomáticos, sin compromiso de órgano blanco y sin masa dominante. Por este motivo el GELF (ver criterios) ha establecido criterios para decidir el comienzo del tratamiento.

Criterios GELF (Grupo de estudio de Linfomas foliculares)

- Compromiso de >3 áreas ganglionares, cada una con un diámetro > 3 cm.
- Cualquier masa ganglionar o extraganglionar con un diámetro > 7 cm.
- Síntomas B.
- Esplenomegalia sintomática.
- Compresión de órganos
- Derrame pleural o ascitis.
- Citopenias (leucocitos < 1.0 x 10⁹/L y/o plaquetas <100 x 10⁹/L).
- Leucemia (> 5.0 x 10⁹/L de células malignas).

Recomendaciones para el tratamiento inicial de los estadios avanzados

a) Pacientes que no reúnen ningún criterio del sistema GELF

- Abstención de tratamiento. (Nivel 2A)
- Pueden considerarse las opciones terapéuticas indicadas para los pacientes que cumplen los criterios GELF. (Nivel 2 B)
- Rituximab monodroga para pacientes con bajo volumen tumoral o frágiles (Nivel 1)

b) Pacientes con ≥ 1 criterio del sistema GELF

- R -CHOP/21 x 6 ciclos. (Nivel 1)
- 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)
- **R² (Lenalidomida-rituximab), no aprobado por 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 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 recaídas y refractarios

Al producirse una recaída pueden utilizarse los tratamientos usuales de 1ª línea, incluyendo el inicial, si la recaída se produce luego de >24 meses de la respuesta inicial.

En el caso de recaídas precoces (<2 años) 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.

Sospechar transformación, en especial en presencia de:

- Elevación de LDH.
- Crecimiento desproporcionado en una localización.
- Desarrollo de enfermedad extranodal.
- Aparición de síntomas constitucionales.
- En el PET, áreas con SUV > 13 son sospechosas de transformación, pero no reemplazan a la biopsia. Su identificación permite dirigir el área a ser biopsiada.

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 por Argentina**

Mantenimiento con rituximab (opcional) para pacientes que hayan obtenido RC/RP, dosis de 375 mg/m² cada 2-3 meses durante 2 años. (Nivel I)

Radioinmunoterapia

¹³¹I-tositumumab o Y90 ibritumomab tiutexan.

Utilizarla en pacientes con adecuada reserva de médula ósea y deberá ser realizada en centro especializado.

¹³¹I tositumumab ha sido usado en pacientes refractarios o transformados.

Nuevos agentes

Idelalisib, copanlisib y duvelisib monodroga (no aprobados en Argentina)

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 supervivencia global, en pacientes recaídos y refractarios y es una opción en enfermedad quimiosensible en recaídos antes de los 2 años (**nivel 2A**)

El trasplante alogeneico 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 y nuevas localizaciones extraganglionares. La presencia de un foco hipermetabólico en PET/TC (SUV > 17), tiene un valor predictivo positivo cercano al 100%; no obstante, siempre que sea posible debe realizarse la biopsia confirmatoria.

Una vez certificado el diagnóstico de transformación, el tratamiento es el del subtipo de linfoma involucrado.

Un grupo seleccionado de pacientes podría tener evolución favorable con inmuno-quimioterapia, sin necesidad de consolidar con TAMO:

- Pacientes jóvenes (< 60 años)
- Sin tratamiento previo
- Transformación tardía (>18 meses)
- Transformados al diagnóstico

Bibliografía

- Tsang RW, Gospodarowicz MK. Radiation Therapy for localized low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Hematol Oncol*. 2005 Mar;23(1):10-7.
- Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non-Hodgkin's Lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. *J Clin Oncol*. 2004 Apr 15;22(8):1454-9. Epub 2004 Mar 15.
- McLaughlin P, Fuller L, Redman J et al. Stage I-II low grade lymphomas: a prospective trial of combination chemotherapy and radiotherapy. *Ann Oncol*. 1991;2(suppl 2):137-140.
- MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol*. 1996;14:1282-1290
- Marcus R. Use of rituximab in patients with follicular lymphoma. *Clinical Oncology*. 2006;19:38-49
- Gribben JG. How I treat indolent lymphoma. *Blood*. 2007;109:4617-4626
- Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy Revised Response Criteria por Malignant Lymphoma. *JCO* February 10,2007 vol 25 ,N*5:579-86
- NCCN Guidelines, Version 3.2016. Follicular Lymphoma (grade 1-2).
- Reassessing the Standard of Care in Indolent Lymphoma: A Clinical Update to Improve Clinical Practice. Mathias Rummel. *The Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2010;8:S-1-S-14.
- Van Oers MH, Klasa R, Marcus RE et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapse-refractory follicular lymphoma in patients both with and without rituximab during induction, results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006,108;3295-3301.
- Al Khabori. Autologous stem cell transplantation in Follicular lymphoma. A systematic review and meta analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104 (1) 18-28.
- Sonali M. Smith. What is the Best Strategy for Incorporating New Agents into the Current Treatment of Follicular Lymphoma?. *American Society of Clinical Oncology*. 2012; 481- 48.
- Dreyling M, Ghilmini M, Marcus R et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol*. 2011;22 (suppl 6) ;59-6.
- Salles G, Seymour JF, Offner F et al. PRIMA: a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011;377:42-51.
- Jaffe ES, Harris NL, Swerdlow SH et al. Follicular lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, HarrisNL, editors. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon:IARC; 2017. pp 266–281.
- Martin P, Jung SH, Pitcher B et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol*. 2017;28:2806-2812.
- Fowler N, Davis R, Rawal S et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1311- 1318.
- Morschhauser F, Fowler NH, Feugier P et al. Rituximab plus Lenalidomide in Advanced Untreated Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;379:934-947.
- Leonard JP, Jung SH, Johnson J et al. Randomized trial of lenalidomide alone versus lenalidomide plus rituximab in patients with recurrent follicular lymphoma: CALGB 50401 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33:3635-3640.
- Leonard JP, Trneny M, Izutsu K et al. AUGMENT: A Phase III study of Lenlidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019; 37:1188-1199.
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:5404-5409.
- Rates and Outcomes of Follicular Lymphoma Transformation in the Immunochemotherapy Era. *Journal of Clinical Oncology*. 31(26) 3272-3278.

Linfoma del manto



1. Generalidades. Definición

Se origina en los linfocitos B de la zona interna del manto. Frecuentemente, son linfocitos *naïve* pre-germinales. La patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular (sobre-expresión de ciclina D1, disminución de p14 y p16) y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del DNA, la apoptosis (mutación del gen ATM, p53) y la sobrevida (sobreexpresión de Bcl2, AKT, mTOR, entre otros).

Epidemiología

Incidencia: 1-2/100.000 habitantes por año. Representa 6-9% de todos los linfomas no Hodgkin.

Características clínicas

La edad media al diagnóstico es de 60-68 años con predominio masculino (2.5:1). El 70% se presenta en estadios IV con adenopatías generalizadas. El compromiso extranodal es muy frecuente, siendo los sitios más involucrados: médula ósea, bazo, hígado, tracto gastrointestinal y anillo de Waldeyer. La afectación gastrointestinal suele manifestarse como una poliposis múltiple cuya incidencia es más elevada si existe localización en anillo de Waldeyer. El compromiso de sangre periférica es frecuente y por citometría de flujo se detecta en la mayoría de los pacientes.

El pronóstico es heterogéneo, siendo generalmente una enfermedad incurable con los tratamientos habituales. Sin embargo, hoy se reconoce una mayor variabilidad tanto biológica como clínica, con casos de evolución muy agresiva y corta sobrevida y otros de comportamiento indolente y curso crónico.

2. Diagnóstico

La muestra adecuada para el estudio del LCM es la biopsia excisional o incisional de una localización ganglionar accesible, con revisión por un hematopatólogo experto. Efectuar nueva biopsia si el material es insuficiente.

La aspiración con aguja fina no es apropiada para el diagnóstico.

En caso de un ganglio sin fácil acceso, puede utilizarse la biopsia core (biopsia por punción con aguja gruesa).

a - Histopatología

Es una neoplasia de células B que se origina en el área del manto del folículo linfoide, cuyo patrón de crecimiento puede adoptar tres tipos: área del manto, nodular o difuso. Las células son pequeñas a medianas, monomorfas, de núcleos con irregularidad leve a marcada, cromatina dispersa y nucléolo poco conspicuo. Un 20% de los casos puede mostrar una citología que remeda linfoblastos, con células de tamaño mediano, "variante blastoide". Con menor frecuencia se pueden ver variantes pleomórficas o de células pequeñas que remedan linfoma linfocítico o linfoma de la zona marginal.

La médula ósea muestra una infiltración que puede ser paratrabecular o central, intersticial o difusa.

El bazo puede estar infiltrado e inclusive ser el primer sitio de compromiso de la enfermedad. Este hecho debe ser recordado para diferenciarlo del esplénico de la zona marginal. Se han descrito linfomas de células del manto con comportamiento indolente.

Diagnóstico diferencial

Debe realizarse según el patrón de crecimiento con procesos reactivos (hiperplasia del área del manto), linfoma folicular, linfoma de la zona marginal nodal, linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular, linfoma de pequeños linfocitos/leucemia linfática crónica. En las variantes blastoides con leucemia/linfoma linfoblástico y en variantes pleomórficas con linfomas difusos de células grandes.

b - Características inmunofenotípicas

Con técnicas inmunohistoquímicas expresan CD20 +, CD5 +, CD43 +, BCL2+, siendo negativos para CD23, CD10, bcl-6 y MUM-1.

La marcación nuclear con CCD-1 (ciclina D1) es expresada en >95% de los casos, aun en los CD5 negativos. SOX-11 es positivo en más del 90% de los casos incluyendo los CCD-1 negativos y casos blastoides. Se debe tener precaución porque la sensibilidad y especificidad de los distintos anticuerpos que marcan

SOX-11 varían ampliamente.

El índice de proliferación mayor de 30% demostrado con MIB-1 (Ki67) se asocia a peor pronóstico. Existen raros casos negativos para la expresión de CCD-1 y t(11;14) que expresan CCD-2 o CCD-3 y casos con inmunofenotipo aberrante como ausencia de CD5.

c- Citometría de flujo multiparamétrica (CFM)

En la inmunofenotipificación por CFM el diagnóstico diferencial más frecuente, es entre LCM y LLC.

CD45	CD45	IgS	CD19	CD20	CD5	CD23	CD79b	CD200	CD43	CD38
LLC	++	-/+	++	+	++	++	-/+	++	++	-/+
LCM	++	++	++	++	++	-	++	-	++	+

d- Diagnósticos diferenciales

Figura 1. Diagnósticos diferenciales del patrón nodular

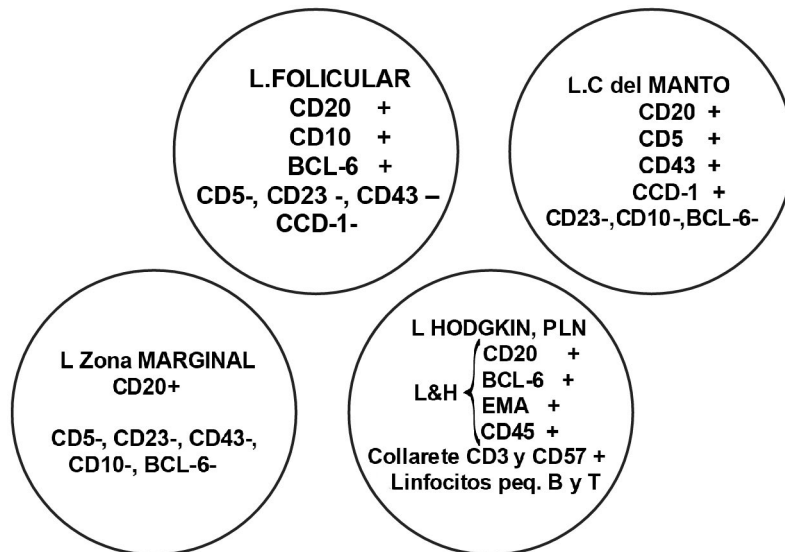
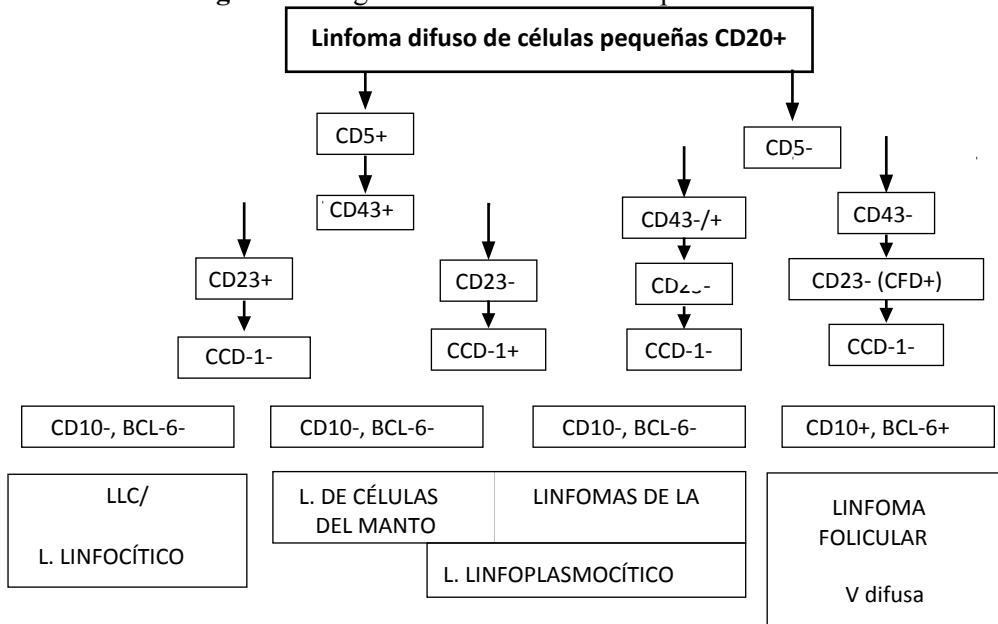


Figura 2. Diagnóstico diferenciales del patrón difuso



e- Genética

En más del 95% de los casos se detecta la presencia del rearrreglo IGH/CCND1 que es considerado el evento genético primario, siendo la hibridación fluorescente in situ (FISH) la técnica más sensible para su evaluación. En el estudio citogenético se puede observar la translocación t(11;14)(q13;q32) hasta en el 75% de los casos. Las alteraciones cromosómicas secundarias son muy frecuentes y pueden afectar a los cromosomas 3q, 8p, 1p, 6p, 9p, 11q, 12, 13q y 17p entre otros.

El rearrreglo IGH/CCND1 resulta en sobreexpresión de un gen conocido como PRAD-1, que codifica para una proteína llamada ciclina D1 (CCND-1). Ésta es una proteína del ciclo celular que no se expresa normalmente en células linfoides.

Se ha descrito una variante rara con ciclina D1 negativa, que expresa niveles aumentados de ciclina D2 o D3. El SOX11 es un factor de transcripción expresado en más del 90% de los LCM, no en la variante indolente, y es rara su expresión en otros linfomas por lo que sería de utilidad en el diagnóstico diferencial de esta entidad.

Tabla 1. Sensibilidad de diferentes métodos para detectar la alteración genética característica

Método	Sensibilidad
Citogenético convencional	50-75%
Ciclina D1 por inmunohistoquímica en parafina	90%
FISH para t(11;14)	95-100%
PCR para t(11;14)	30-40%

Las mutaciones de TP53, detectadas por secuenciación, se han asociado a mal pronóstico y se aconseja la búsqueda de las mismas en pacientes con LCM típico con curso clínico agresivo, y en aquellos candidatos a trasplante.

La determinación del status mutacional de IGVH es útil para el diagnóstico de la variante clínicamente indolente del LCM (IGVH mutada).

3. Estadificación

- Interrogatorio y examen físico
Examen físico y clínico completo incluyendo examen de la región de Waldeyer.
- Laboratorio completo:
Hemograma con recuento de plaquetas
LDH
β2 microglobulina
Ac. úrico
Serología para: hepatitis B (Ag superficie, Ac anti core), hepatitis C y HIV.
Test de embarazo para mujeres en edad fértil.
- PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo. Detección de ciclina D1 en parafina por IHC, por FISH o citogenética.
- TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Ecocardiograma o cámara gamma.
- VEDA y VCC con biopsia: esencial para confirmar estadios I y II, cuando existe compromiso del anillo de Waldeyer o síntomas gastrointestinales (2a). No hay consenso acerca de la realización en todos los casos(2b).
- Profilaxis intratecal por punción lumbar: en la variante blastoide (2a).
- PET-TC: no hay consenso sobre su uso

4. Pronóstico

El Índice Pronóstico Internacional (IPI) y el Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular (FLIPI) han sido utilizados en LCM, pero no permiten una buena separación de las curvas de supervivencia. Hoster

y col. han descrito un nuevo índice pronóstico, llamado Índice Pronóstico Internacional para LCM (MIPI) (Qx 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. El índice proliferativo medido por el índice mitótico y el Ki67, es uno de los factores con mayor impacto pronóstico en LCM, encontrándose frecuentemente elevado en las variantes blastoides y pleomórficas. El MIPI b incorpora el Ki67, como variable biológica asociada, pero formando parte de una fórmula compleja. Los autores han propuesto una versión simplificada del MIPI.

Tabla 2. MIPI. Puntaje simplificado

Puntos	Edad (años)	ECOG	LDH/LSN	Leucocitos/mm ³
0	<50	0-1	<0.67	<6.700
1	50-59	-	0.67-0.99	6.700-9.900
2	60-69	2-4	1-1.49	10.000-14.999
3	≥70 R	-	>1.5	≥15.000

Tabla 3. Grupos pronósticos

Grupo de riesgo	Puntos	% de pacientes	Mediana de SG
Bajo	0-3	44	No alcanzada (60% vivos a 5 años)
Intermedio	4-5	35	51 meses
Alto	>5	21	29 meses

También han sido reconocidos como factores pronósticos adversos la morfología blástica, los cariotipos complejos y la mutación de P53.

5. Recomendaciones terapéuticas

Los estadios tempranos (I-II) son muy infrecuentes y para ellos no existe una recomendación estándar.

Inducción: al diagnóstico todos los pacientes sintomáticos y asintomáticos con alta carga tumoral deben iniciar tratamiento (1A).

A. En pacientes jóvenes

- La calidad de la remisión es un factor pronóstico importante en términos de supervivencia global. Por esta razón, el objetivo del tratamiento de primera línea debe ser alcanzar la remisión completa a nivel clínico. Toda la evidencia señala que la inclusión de altas dosis de Ara-C como parte de la inducción mejora los resultados en términos de RG, SLP y SG (2A)

Inducción a dosis intensificadas más TAMO:

- HyperCVAD-MTX/AraC-Rituximab ± TAMO

Mejor porcentaje de RC que R-CHOP (87% vs 50%). Con un seguimiento de 10 años la mediana de supervivencia global no es alcanzada.

La toxicidad hematológica es el efecto adverso más significativo con alta incidencia de neutropenia y trombocitopenia grado III/IV. El 30% no puede completar el tratamiento por toxicidad hematológica. Por esta razón, al ser comparado contra otros esquemas la proporción de fracasos para recolectar un número adecuado de precursores hematopoyéticos, como paso previo a un eventual trasplante autólogo de médula ósea, es sustancialmente mayor.

El R-HyperCVAD MTX/Ara-C puede ser utilizado como tratamiento de primera línea en pacientes jóvenes. Se recomienda reducir el número de ciclos a dos fases A y dos B si se planea consolidar con un trasplante autólogo de médula ósea (2A).

- Esquema nórdico (MCL-2)

Brevemente, el esquema nórdico MCL-2 consiste en 3 ciclos de maxi-CHOP más rituximab alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C, seguidos por TAMO condicionados con BEAM o BEAC.

A 6 años la sobrevida global y la SLP son de 70% y 66%, respectivamente. No hay evidencia de la superioridad de algún esquema condicionante sobre el resto.

-Esquema: 3 R-CHOP más 3 R-DHAP (alternados) + TAMO

SLP de 68% a 2 años.

La inclusión de Ara-C en altas dosis mejora el porcentaje de RC.

La necesidad de administrar los ciclos de R-CHOP están en discusión y bajo evaluación en el protocolo Lysa.

El esquema 3 R-CHOP más 3 R-DHAP + TAMO es una alternativa terapéutica válida para pacientes jóvenes con LCM (2A).

El esquema R-DHAP x 4 seguido por TAMO y mantenimiento también ha mostrado resultados alentadores (2A). El estudio LyMa (Le Gouill y col. NEJM 2017) consistió en cuatro ciclos de esquema R-DHAP seguidos por TAMO acondicionado con R-BEAM y luego randomizados entre observación y mantenimiento con rituximab a 375 mg/m² cada 2 meses por 3 años. La SLP a 4 años para las ramas observación vs mantenimiento fueron 64% vs 83% (p <0.001) y la SG a 4 años 80% vs 89%, respectivamente (p 0.04).

• Al momento actual el TMO alogénico no tiene lugar en el tratamiento de primera línea.

B- En ancianos y no aptos para TAMO:

Rituximab, como único agente no se encuentra recomendado (tasas de respuesta de 27 %). Si en combinación (2 A).

• R-CHOP ha demostrado ser efectivo en trabajos realizados por varios grupos, al compararlo con CHOP, tanto en respuestas totales, completas y tiempo de falla al tratamiento, con respuestas mayores al 90 %, aunque mediana de SLP corta. También se han comprobado ventajas al compararlo con R-FC.

Podría considerarse **mantenimiento con rituximab** en pacientes que responden a R-CHOP.

• R-bendamustina, Estudios preliminares han evidenciado mejor SLP sin diferencias en la sobrevida, comparado con R-CHOP en primera línea en un grupo de pacientes con una media de 70 años.

• VR-CAP, si bien no está aprobado por ANMAT ha demostrado ser superior a IR-CHOP en términos de SLP.

• R-CVP, clorambucilo-rituximab, entre otros por su menor toxicidad podría ser considerado en pacientes muy frágiles.

• R-BAC 500. El grupo italiano FIL publicó el resultado de 57 pacientes mayores de 65 años tratados con R-BAC 500 (Visco y col. Lancet Haematol 2017). La SLP a 3 años fue 75%.

B. Recomendaciones terapéuticas en pacientes recaídos

No existe un tratamiento de elección.

- Ibrutinib. Este inhibidor de la tirosin kinasa de Bruton ha sido aprobada en Argentina para su uso en pacientes con linfoma de células del manto recaído. La dosis indicada es 560 mg/d vía oral y debe administrarse hasta la progresión o intolerancia. La aprobación surge del análisis de los resultados del estudio pivotal fase II (WangMycol). En el mismo se trataron 115 pacientes con LCM recaídos/refractarios. La mediana de tratamientos previos fue 3,11% habían sido sometidos a TAMO y 89% recibieron previamente inmunoterapia. El porcentaje de respuestas globales fue 68% (47% RP y 21 % RC) con una mediana de duración de respuesta de 17.5 meses. La mediana de SLP fue de 13.9 meses y la mediana de SG no fue alcanzada (estimada 58% a 18 meses). Luego del inicio del tratamiento se observa linfocitosis transitoria en un tercio de los pacientes. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (50%), cansancio (41%) y náuseas (31%).

Sangrado grado 3-4 se observa en el 6%. El ibrutinib debe suspenderse 3 días antes de una cirugía menor, 7 días antes de cirugía mayor y no debe ser administrado concomitantemente con dicumarínicos. El desarrollo de fibrilación auricular ha sido reportado entre el 6-9% de los casos tratados.

- Acalabrutinib. Es un inhibidor oral de tirosin kinasa de Bruton más específico que ibrutinib, lo cual reduciría el riesgo de ciertos efectos adversos. Acabrutinib fue aprobado por FDA en 2017 para

LCM recaído/refractario en base a los resultados del estudio ACE-LY 004 (Wang y col. Lancet 2018). La dosis de acalabrutinib es 100 mg dos veces por día vía oral hasta progresión o intolerancia. En el estudio ACE-LY 004 se incluyeron 124 pacientes que alcanzaron una ORR del 81% con 40% de RC. Con una mediana de seguimiento de 26 meses las SLP y SG a 2 años fueron 49% y 72%, respectivamente. No se reportaron episodios de fibrilación auricular y la incidencia de hemorragias grado ≥ 3 fue 1%.

- Lenalidomida. De acuerdo a los resultados del estudio EMERGE de fase II (GoyAycol), la lenalidomida como monodroga ha sido aprobada en Argentina para pacientes con LCM recaído luego de al menos dos líneas terapéuticas, una de la cuales debía incluir bortezomib. La dosis aprobada es 25 mg/día vía oral días 1-21 en ciclos de 28 días, administrado hasta la progresión o intolerancia. En el estudio EMERGE se incluyeron 134 pacientes con una mediana de 4 líneas de tratamiento previo. El porcentaje de respuestas globales fue 28% (7.5% RC/ucRC). Las medianas de SLP y SG fueron 4 y 19 meses, respectivamente. Los efectos adversos grados 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (43%), trombocitopenia (28%), anemia (11%), neumonía (8%) y cansancio (7%).
- Bortezomib: ha mostrado tasas de respuesta globales del 33%, con RC del 8% empleado como única droga. Se lo ha combinado con agentes citotóxicos como bendamustina, gemcitabina, Ara-Cy dexametasona con resultados promisorios. En una pequeña serie de pacientes previamente tratados, la combinación de bortezomib, rituximab y dexametasona obtuvo una respuesta global del 81.3% con una RC del 43 y una PFS de 12.1 meses.

D- Variantes indolentes

Linfoma de células del manto leucémico, no nodal

Otros LCM pueden presentarse con compromiso de sangre periférica y médula ósea y usualmente esplénico sin adenopatías significativas. Las células son generalmente pequeñas, remedan las de LLC, SOX-11 negativas y presentan hipermutación somática de IG.

Estos son clínicamente indolentes aunque anomalías secundarias citogenéticas/moleculares pueden también tornarse en formas agresivas.

Neoplasia de células del manto *in situ*

Antes llamado LCM *in situ*, tiene un bajo índice de progresión. Se detecta por la presencia de células ciclina D1+ en la zona más interna del manto folicular. Generalmente es un hallazgo incidental en ocasiones asociado a otros linfomas. Debe ser diferenciado del patrón de manto de un típico LCM. No obstante estos al igual que casos con bajo índice proliferativo pueden ser relativamente indolentes.

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2017. pp 285–290.
- Swerdlow SH, Campo E, Seto M et al. Mantle cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC; 2008. pp 229–232.
- Navarro A, Royo C, Hernández L, Jares P, and Elías Campo. Molecular Pathogenesis of Mantle Cell Lymphoma: New Perspectives and Challenges with Clinical Implications. *Semin Hematol.* 2011; 48:155–165.
- Shah B, Martin P, and Sotomayor E. Mantle Cell Lymphoma: A Clinically Heterogeneous Disease in Need of Tailored Approaches. *Cancer Control.* 2012; 19:227–235.
- Hoster E, Dreyling M, Klapper W et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood.* 2008; 111:558–565.
- Determann O, Hoster E, Ott G et al. Ki-67 predicts outcome in advanced-stage mantle cell lymphoma patients treated with anti-CD20 immunochemotherapy: results from randomized trials of the European MCL Network and the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Blood.* 2008; 111:2385–2387.

- Julie M, Vose AJH Educational Material. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. American Journal of Hematology. 2012; 605-609.
- Campo E, Jares P, Jaffe E. Mantle Cell Lymphoma. Hematopathology. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C 2011, 333-348. Elsevier Saunders, Philadelphia.
- Klapper W. Histopathology of mantle cell lymphoma. Semin Hematol. 2011;48:148-154.
- Tam CS, Basett R, Ledesma C y col. Mature results of the M.D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. Blood. 2009; 113:4144-52.
- Kahl BS, Longo WL, Eickhoff JC et al. Maintenance rituximab following induction chemotherapy may prolong progression-free survival in mantle cell lymphoma: a pilot study from the Wisconsin Oncology Network. Ann Oncol. 2006; 17:1418-1423.
- Geisler CH, Kolstad A, Laurell A y col. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a non randomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. Blood. 2008; 112:2687-9.
- LeGouill S, Kroger N, Dhedin N, Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. Ann Oncol. 2012 Mar 22.
- Martin P, Smith M, Till B. Management of Mantle cell Lymphoma in elderly. Best Practice & Research Clinical Haematology. 25 (2012) 221-231.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol. 2012; 30 (suppl; abstr3).
- Jantunen E, Canals C, Attal M et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma beyond 65 years of age: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Ann Oncol. Apr 2011: 1-5.
- Kimura Y, Sato K, Imamura Y. Small cell variant of MCL is an indolent lymphoma characterized for BM involvement, splenomegaly and low Ki 67. Cancer Sci. 2011 Sep 102 (9)1734-41.
- Furtado M, Rule F. indolent Mantle cell lymphoma. Haematologica. 2011 96 (8)1086-1088.
- Sachanas S, Gerassimos D, Pangalis T. Combination of Rituximab- Clorambucil as first line treatment in patients with mantle cell lymphoma: highly effective regimen. Leuk-Lymph. 2011 mar 52 (3) 387-93.
- Wang ML, Rule S, Martin P et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2013;369:507-516.

Linfoma primario mediastinal (LPM)

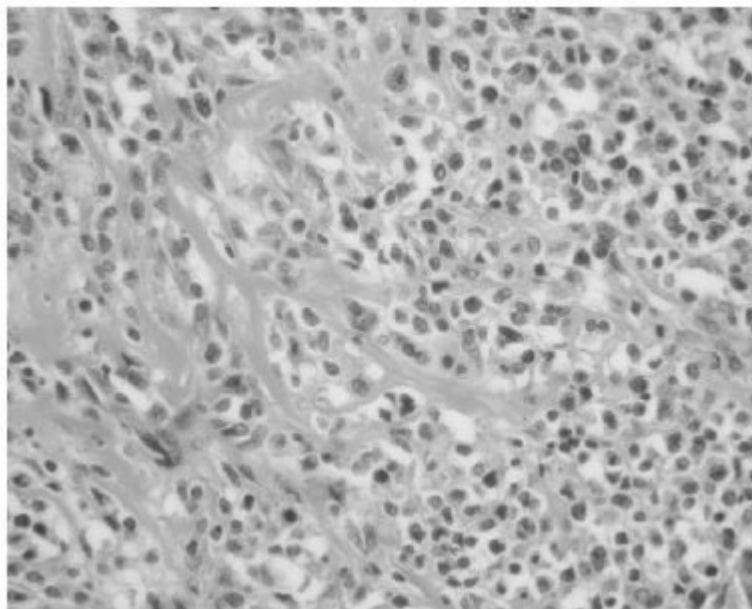


El LPM es un linfoma B de células grandes de origen tímico que constituye el 2%-5% de los linfomas no Hodgkin. Predomina en el sexo femenino, con una mediana de edad de 30 años. La presentación clínica más frecuente es la de una gran masa mediastinal y los síntomas en general derivan de la existencia de la misma. Dolor torácico, tos, pudiendo presentar signos de compresión de vena cava superior. En estos casos se observa edema facial, distensión de las venas del cuello, disnea, derrame pleural y se comprueba radiológicamente la presencia de una masa mediastinal. Puede infiltrar la pared torácica y las mamas; en ocasiones puede palparse una masa supraclavicular o supra esternal. Sólo 30% tienen síntomas B. Se considera estadio IV cuando presenta compromiso extra-torácico o compromiso pulmonar múltiple.

Figura 1. TAC de tórax



Figura 2. Imagen histológica de una biopsia de masa por toracotomía: Se observan células linfoides grandes rodeadas por áreas de fibrosis.



La expresión antigénica de las células malignas del LPM es:

Positiva para marcadores B: CD20, CD79a, CD19, PAX5, CD23+. Expresan factores de transcripción: BOB1, OCT2. No expresan antígenos HLA I ni sIg.

Tiene expresión débil de CD30. La expresión de la proteína MAL se observa en el 70%.

Características genéticas más relevantes: 9p+:75% de los casos. Tiene mutaciones en el gen supresor de señales de CK (SOCS1) y amplificación del c-Rel. Es posible que ganancias o amplificaciones del c-Rel contribuyan a la patogénesis del LPM.

Ausencia de rearrreglos bcl-2 y bcl-6.

Su firma génica es más parecida al LHc (linfoma de Hodgkin clásico), con activación constitutiva NFkB, ganancias 2p15(Rel) y 9p24(JAK2).

Estadificación:

- Historia clínica completa
- Biopsia incisional por toracotomía mínima. Inmunohistoquímica y citometría de flujo.
- Estudios de laboratorio: hemograma, VSG, glucemia, ionograma, urea, orina con sedimento, LDH, epatograma, uricemia, β_2 microglobulina (siempre es normal). Serología para hepatitis B y C, HIV.
- Imágenes: radiografía de Tórax. PET/TC.
- ECG, fracción de eyección ventricular izquierda en reposo (Eco Doppler color)
- Biopsia de médula ósea

Diagnóstico Diferencial

- Linfoma de Hodgkin: CD15+, CD 30++
- LPM: CD20+, CD 30 débil no homogéneo, sIg (-), CD 21(-)
- Linfoma linfoblástico es un linfoma T
- Otros linfomas B de células grandes (siempre expresan sIg)
- Carcinomas: son citoqueratinas positivos.

Linfomas de la zona gris

Son linfomas en los que se superponen características histológicas, biológicas y clínicas entre varios tipos de linfomas: LH y LNH. Existe en ocasiones la necesidad de distinguir el LPM de un linfoma de la zona gris mediastinal.

Linfoma de la zona gris: Hodgkin y LPM

- Usualmente tienen masa mediastinal.
- Hay presentaciones no mediastinales.
- Morfológicamente parece un LPM, tiene playas de células pleomórficas con estroma fibrótico denso, pero expresa CD15 y no CD20.
- Más frecuente en varones jóvenes y tiene un curso agresivo.
- Generalmente responden mejor al tratamiento de los LNH agresivos.
- Presentan mayor positividad a CD30 que los LPM.

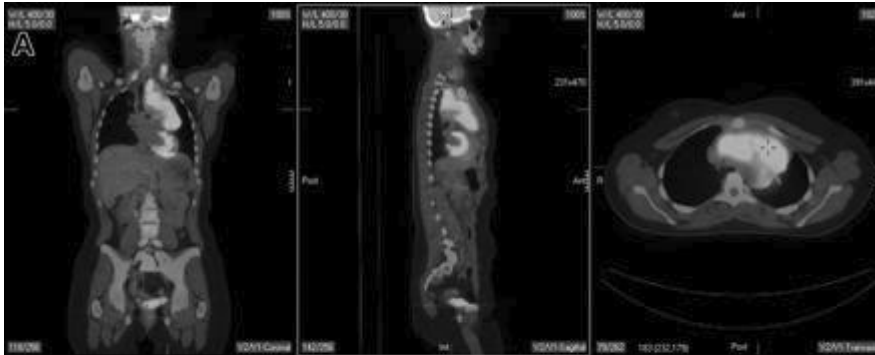
Tratamiento

El estándar de tratamiento es inmuno-quimioterapia con R-CHOP/21. También se emplean otros esquemas como el R-DA EPOCH. Este último esquema ha adquirido popularidad, porque disminuiría la necesidad de utilizar radioterapia en masas residuales (sobre todo considerando que la mayoría son mujeres jóvenes y que la radioterapia aumentaría el riesgo de cáncer de mama). Sin embargo, hay que considerar que es un régimen de infusión continua de 24 hs. durante cinco días, por catéter central y con una dosis acumulativa mayor de antraciclinas por lo que requiere experiencia del centro que lo usa.

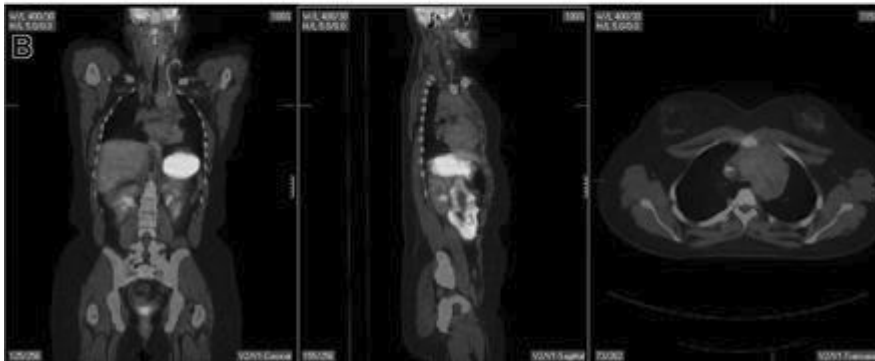
Masa residual (MR). Más del 50% de los enfermos con LPM tiene MR mediastinal la que es evaluada por un PET/TC de fin de tratamiento. Se considera que la masa es activa cuando es PET positiva.

La radioterapia local es empleada empíricamente en la MR, en algunos centros sólo se irradian las masas PET positivas, consideradas aquéllas que tienen un índice de Deauville de 4 o 5.

1



2



En las imágenes del PET inicial, se observa la masa PET positiva (1) y pos tratamiento (2) se observa una masa residual PET negativa.

Con rituximab + quimioterapia se obtiene una sobrevida a 5 años de alrededor del 90%.

Tratamiento de rescate

La mayoría de los pacientes que recaen, lo hacen 12-24 meses después de haber completado la primera línea de tratamiento. Cuando la recidiva ocurre dentro de los tres primeros meses se trata de un linfoma primario refractario y tiene muy mal pronóstico.

El tratamiento de rescate incluye diferentes combinaciones de quimioterapia como el ESHAP o el DHAP y el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).

Para incluir un paciente en el proyecto de rescate con TACPH, se requiere indispensablemente la demostración histológica de la recaída mediante la biopsia de la masa sospechosa.

Dentro de los tratamientos de rescate actualmente se utilizan los inhibidores de punto de chequeo: pembrolizumab, nivolumab.

El pembrolizumab produce remisión en 40% de los LPM recaídos/refractarios, en un estudio del MSKCC. La efectividad de utilizar los inhibidores del PD1/PD1L como tratamiento puente antes del TACPH en el LPM recaído/refractario está siendo explorada en diferentes centros en Europa y USA.

En junio 2018 la FDA aprobó el empleo de anti PD1/PD1L en el LPM recaído /refractario.

Bibliografía

- Tartas NE. Tratamiento del linfoma primario de mediastino (LPM). ¿Algo diferente del R-CHOP? Hematología, Vol. 16 N° 3: 166-169. Septiembre-Diciembre, 2012,
- Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: an aggressive tumor with distinctive clinical and pathologic features. JCO, 1993; 11: 2306-2313,
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. JCO, 2005; 23: 5027-5033.
- Rieger M, Österborg A, Pettengeli et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group Study. Ann Oncol. 2011; 22: 664-670.
- Dunleavy K et al. The addition of rituximab to dose adjusted (DA)EPOCH obviates the need for radiation in the treatment of primary mediastinal large cell lymphoma (PMBL). A prospective study of 58 patients. Ann Oncol. 2008 suppl 4, abstract 043.
- Zinzani PL et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood. 2017;130: 267-270.
- Lees C et al. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. Br J Haematol. 2019 Feb 10. doi: 10.1111/bjh.15778.
- Armand P et al. Pembrolizumab in patients with relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) data from the key note-013 and keynote 170 studies. Blood. 2018,132(suppl 1,)228.
- Aoki et al. High dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for relapsed / refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood Cancer J. 2015,5,372.

Linfoma de Burkitt



Introducción

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin B agresivo poco frecuente, caracterizado por la traslocación y desregulación del gen *MYC* localizado en el cromosoma 8. Se reconocen tres formas clínicas de linfoma Burkitt (LB): endémico (África), esporádico o no endémico y asociado a inmunodeficiencias. Aunque son histológicamente similares existen diferencias epidemiológicas, presentación clínica y características genéticas.

En la revisión de la clasificación hematolinfóide 2016 de WHO se proponen, también, tres entidades relacionadas: linfoma tipo Burkitt con aberración 11q, linfoma de células B de alto grado con reordenamiento de *MYC* y *BCL2* y/o *BCL6* y linfoma de células B de alto grado no especificado (NOS).

Epidemiología

Representa el 1% del total de los linfomas. La forma esporádica suele observarse en pacientes menores de 35 años con una edad media al diagnóstico de 30 años.

Presentación clínica

Los pacientes con LB suelen presentar masas tumorales de crecimiento rápido con frecuente evidencia clínica de síndrome de lisis tumoral espontánea.

Usualmente se presenta con enfermedad voluminosa, habitualmente abdominal con compromiso intestinal. Puede evidenciarse por ascitis, sangrado digestivo u obstrucción, o con signos clínicos similares a apendicitis o intususcepción. También puede comprometer testículo, mama, ovario, riñón, huesos de la cara, entre otros. El compromiso adenopático suele ser localizado. Puede comprometer médula ósea y sistema nervioso central en un 30% y 15% respectivamente.

Diagnóstico

La evaluación inicial debe incluir

- Presencia de síntomas B. Evaluación de estado funcional (PS).
- Examen físico con atención en áreas nodales, anillo de Waldeyer y tamaño de hígado/bazo.
- Laboratorio con hemograma completo, LDH, función renal, ácido úrico, ionograma, Ca, P, Mg, enzimas hepáticas. Test de embarazo en pacientes en edad fértil y serologías virales como HIV, VHC, VHB.
- Imágenes: TAC de cerebro, cuello, tórax, abdomen y pelvis, PET TC (en casos seleccionados y no se debe retrasar el inicio terapéutico por la realización de este), ecocardiograma, otros estudios según sitio afectado.
- Punción biopsia de médula ósea y punción lumbar.
- Se debe obtener una biopsia por escisión.
- Anatomía patológica con inmunohistoquímica: son células clásicamente monomorfas de tamaño mediano con núcleos redondos, múltiples nucleolos oscuros 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 asociado a linfocitos B (CD19, CD20, CD22, CD79 a), marcadores centros germinales (CD10, BCL6), HLA DR y CD43. Negativos para CD5, BCL 2, Tdt y CD23. EBER y CD21 + en casos asociados a inmunodeficiencia y endémicos, en los casos esporádicos suele ser negativos.

- Perfil genético: asociado a traslocación del brazo largo del cromosoma 8 en el sitio oncogen *MYC* (8q24) y alguna de las tres localizaciones del gen de la Ig: t(8;14) gen de Ig pesada en aproximadamente el 80%, t(2; 8) gen de Ig kappa en un 15%, t(8; 22) Ig lambda en un 5%.

Los linfomas "doble o triple hit" que son los que presentan *MYC* asociado a *BCL2* y/o *BCL6* son clasificados como linfomas B de alto grado con traslación *MYC* asociado *BCL6* y/o *BCL2*.

Estadificación: se usa estadificación Ann Harbor.

Los factores de riesgo difieren según el grupo cooperativo de estudio, sin embargo, los factores habitualmente usados son la edad, PS, LDH y compromiso de SNC y médula ósea. En pacientes pediátricos usualmente se valora la masa abdominal y el grado de resección quirúrgica. Tanto en pacientes adultos como pediátricos es importante el PS, LDH y compromiso de médula ósea y/o SNC al diagnóstico.

Se puede clasificar en:

- Bajo riesgo: LDH normal, estadio I y masa abdominal totalmente resecada o masa única extra abdominal menor a 10 cm.
- Alto riesgo: LDH elevada, estadio I con masa abdominal o extra abdominal mayor a 10 cm o estadio II a IV.

Diagnóstico diferencial

	Características clínicas	Histología	Inmunofenotipo	Alteraciones genéticas
Linfoma de Burkitt	Más frecuente en niños y edad media, en hombres. Sitios extranodales. Masas voluminosas de crecimiento rápido.	Monomórfico, células de mediano tamaño, con nucleolos prominentes, imagen en cielo estrellado, fracción Ki 67 cercana al 100%	IgM +, marcadores pan B (CD20, 19, 22, 79a), CD10+, HLA DR +, CD43+, CD5-, BCL2-y CD23-	Traslocación del gen MYC que compromete a 1 brazo largo del cromosoma 8. Pueden ser t(8;14), t(2; 8), t(8; 22).
Linfoma difuso a células grandes B	Más frecuente en adultos, sitios nodales o extranodales, puede presentar masas voluminosas, usualmente localizado	Células grandes, nucleolo prominente y citoplasma basófilo. Ki 67 puede ser alto pero raro mayor a 90%.	Marcadores pan B CD20, CD19, CD 22, CD79a.	Alteraciones genéticas frecuentes, pero no una traslocación típica, puede tener traslocación que comprometa al gen MYC.
Linfoma linfoblástico T	Más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, compromiso mediastino frecuente.	Variable, pero puede presentar células de tamaño intermedio, nucleolo mediano y oval, cromatina dispersa y abundante citoplasma.	Tdt+ y marcadores T como CD7, CD3 de superficie y citoplasmático, expresión variable CD2, CD5, CD1a, CD4 y/o CD 8.	No presenta alteraciones citogenéticas típicas.
Linfoma del manto variante Blastoide	Edad media de la vida, más frecuente en hombres compromiso nodal y extranodal.	Células de mediano tamaño con cromatina dispersa, contorno nuclear irregular y escaso citoplasma.	IgM + e IgD + y marcadores pan B (CD20, 19, 22, 79a), CD5 + y FMC7. Ciclina D1+ en el 95 % de los casos.	Asociado a t(11;14)
Leucemia/ Linfoma linfoblástico B	Más en niños que adultos y frecuente presentación leucémica.	Morfología variable, células de intermedio tamaño, nucleolo mediano y oval, cromatina dispersa y abundante citoplasma	Ig de superficie negativas, Tdt +, CD45 +, CD10+, CD19+, CD20+, CD22+.	No presenta alteraciones citogenéticas típicas.

Tratamiento

El LB requiere tratamiento urgente, usualmente con esquema poli quimioterápicos de corta duración e intensivo con tratamiento/profilaxis de SNC como así también se debe realizar prevención o tratamiento rápido y oportuno del síndrome de lisis tumoral.

Debido a la baja frecuencia de este linfoma no existen estudios randomizados controlados que comparen los distintos regímenes poli quimioterápicos. Sin embargo, las tasas de respuesta y supervivencia global a los 2 años se encuentran por arriba del 70% en los resultados de los distintos grupos de estudio.

Los regímenes quimioterápicos se pueden dividir de alta o baja intensidad:

- Alta intensidad: son regímenes similares a los utilizados en leucemia linfoblástica, estos presentan toxicidad hematológica grado III-IV. Se pueden considerar los siguientes esquemas:

R CODOX M +/- IVAC

R HyperCVAD

En pacientes pediátricos se utilizan regímenes similares a los utilizados para leucemia linfoblástica.

- Baja intensidad: presentan menor toxicidad hematológica con altas tasas de respuesta en grupos seleccionados. Se prefieren esquemas de infusión continua como da-EPOCH-R o variantes.

Consideraciones generales:

En pacientes frágiles o de bajo riesgo puede considerarse esquemas de baja intensidad.

Se sugiere inicio del rituximab luego del primer ciclo de quimioterapia con el fin de evitar síndrome de lisis tumoral.

La radioterapia no presenta un rol importante en estos pacientes salvo en casos seleccionado con afectación de sistema nervioso central.

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos no se considera como estándar de tratamiento.

Siempre se debe realizar profilaxis de compromiso de SNC debido a las altas tasas de recaída con triple terapia intratecal.

El uso de PET en estadificación debe considerarse en casos de masas residuales por TC.

En los casos de recaída, debido a baja frecuencia no existe regímenes de rescate estandarizados.

Seguimiento

Luego de obtenida la remisión completa se sugiere control con consulta clínica, examen físico y laboratorio cada 3 meses el primer año, posteriormente cada 6 meses el segundo año y luego anualmente. Tomografía computada cada 6 meses, durante los primeros dos años, luego radiografías y ecografía abdominal anual.

La mayor proporción de recaída se produce durante el primer año.

Régimen de quimioterapia Linfoma de Burkitt

R-CODOX-M/IVAC (Esquema Magrath)

Compuesto de 4 ciclos. Para iniciar cada ciclo se debe tener un recuento de neutrófilos absolutos >10007 microL y plaquetas >100.0007 microL.

R-CODOX-M (ciclo 1 y 3)

Rituximab 375 mg/m^2 día 1

Ciclofosfamida 800 mg/m^2 día 1

Ciclofosfamida 200 mg/m^2 día 2 a 5

Doxorrubicina 40 mg/m^2 EV bolo lento día 1

Vincristina 1.5 mg/m^2 (máximo 2 mg) día 1 y 8

Metotrexato:

- En pacientes $<$ de 65 años: 300 mg/m^2 EV como dosis de carga en 1 hora en el día 10, seguido de $2700/ \text{m}^2$ EV en 23 hs. Rescates de leucovorina a las 36 hs del inicio de la infusión de metotrexato.
- En pacientes $>$ de 65 años: 100 mg/m^2 EV como dosis de carga en 1hs en el día 10, seguido de $900/ \text{m}^2$ EV en 23hs. Rescates de leucovorina a las 36hs del inicio de la infusión de metotrexato

Iniciar GCSF 24 hs luego de iniciado los rescates de leucovorina y continuar hasta tener recuento de neutrófilos $>1000/ \text{microL}$.

Profilaxis intratecal (IT):

Citarabina IT 70 mg/m^2 día 1 y 3

Metotrexato IT 12 mg/m^2 día 15

Leucovorina 12 mg VO día 16 (24 hs luego del metotrexato IT)

R-IVAC (ciclo 2 y 4)

Rituximab 375 mg/m^2 día 1

Ifosfamida:

- En pacientes < de 65 años 1500 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uro protección
- En pacientes > de 65 años 1000 mg/m² EV día 1 a 5 + mesna como uro protección

Etopósido 60 mg/m² EV día 1 a 5

Citarabina:

- En pacientes < de 65 años 2 gr/m² EV cada 12 hs días 1 y 2 (4 dosis totales)
- En pacientes > de 65 años 1 gr/m² EV cada 12 hs días 1 y 2 (4 dosis totales)

Iniciar GCSF 24 hs luego de finalizada la quimioterapia EV y continuar hasta tener recuento de neutrófilos >1000/microL.

Profilaxis IT:

Metotrexato IT 12 mg/m² día 5

Leucovorina 12 mg VO día 6 (24 hs luego del metotrexato IT)

HyperCVAD-R / ADMTX-HDARA C

Alterna 4 ciclos A (impares) y 4 ciclos B (pares)

HyperCVAD Fase A (ciclos 1, 3, 5 y 7)

Ciclofosfamida 300 mg IV (en 3 hs) cada 12 hs día 1 a 3 (6 dosis totales)

Doxorrubicina 50 mg/m² EV día 4

Vincristina 1.4 mg/m² EV día 4 y 11

Dexametasona 40 mg EV o VO día 1 a 4 y 11 a 14

Mesma 600 mg/m² EV en infusión continua día 1 a 3

Peg-asparaginasa IV 2000 UI/m² (max 3750 UI) día 1

Profilaxis IT: metotrexato 12 mg, citarabina 100 mg día 2 y 7

GCSF desde el día 5 hasta tener recuento de neutrófilos >3000/microL

ADMTX-HDARA C Fase B (ciclos 2, 4, 6 y 8)

Metotrexato 1000 mg/m² día 1, 20% en 2 hs y 80% en 22 hs, EV infusión continua

Leucovorina 15 mg VO cada 6hs, 8 dosis (iniciar 24 hs de finalizado el MTX) y leucovorina 50 mg EV si nivel:

MTX > 20 microMol/L hora 0,

MTX > 1 microMol/L hora 24,

MTX > 0.1 microMol/L hora 48 de finalizado el MTX y hasta < 0.1 microMol/L

Citarabina 3000 mg/m² EV (en 2 hs) cada 12 hs día 2 y 4 (4 dosis totales)

Metilprednisolona 40 mg EV cada 12hs día 1 a 3

GCSF desde el día 4 hasta tener recuento de neutrófilos >3000/microL

R- daEPOCH (da: dosis ajustada)

Seis ciclos cada 21 días

Rituximab 375 mg/m² EV día 0 o 1

Doxorrubicina 10 mg/m² EV (infusión continua) día 1 a 4

Vincristina 0.4 mg/m² EV (infusión continua) día 1 a 4

Etopósido 50 mg/m² EV (infusión continua) día 1 a 4

Ciclofosfamida 750 mg/m² EV día 5 (en bolo)

Prednisona 60 mg/m² VO cada 12hs día 1 a 5

GCSF inicia día 6 hasta recuperación de recuento de neutrófilos > 1000/microL

A partir del ciclo 2, se ajusta dosis de CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBIBINA Y ETOPÓSIDO según nadir de neutrófilos y recuento de plaquetas:

Si nadir PMN > a 500/microL, aumentar dosis en un 20% en cada ciclo

Si nadir PMN < a 500/microL, mantener mismas dosis

Si nadir de PMN < a 500/microL en 3 oportunidades o plaquetas < a 25.000/microL, reducir dosis un 20% con respecto al ciclo precedente. Doxorrubicina y etopósido no se reducen por debajo de la dosis inicial.

Bibliografía

- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375.
- Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;156(6):744.
- Judith A. Ferry. Burkitt's Lymphoma: Clinicopathologic Features and Differential Diagnosis. *The Oncologist*. 2006;11:375–383.
- Kristie A. Blum et al. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004;104:3009-3020.
- Lacasce V et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity. *Leukemia & Lymphoma*. April 2004 Vol. 45 (4), pp. 761–767.
- Oosten LEM et al. Treatment of sporadic Burkitt lymphoma in adults, a retrospective comparison of four treatment regimens. *Ann Hematol*. (2018) 97:255–266.
- Kieron Dunleavy et al. Low-Intensity Therapy in Adults with Burkitt's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369:1915-25.
- Graham M Mead et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 15 September 2008, Vol 112, number 6.
- Deborah A. Thomas et al. Chemoimmunotherapy with Hyper-CVAD plus Rituximab for the Treatment of Adult Burkitt and Burkitt-Type Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer*. April 1, 2006, Vol 106, Number 7.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2019.
- Vincent Ribrag et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. Published online April 11, 2016. *The Lancet*. [Http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01317-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01317-3).
- Dieter Hoelzer et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood*. 2014;124(26):3870-3879.

Linfoma gástrico



Introducción

Los linfomas gástricos habitualmente son linfomas no-Hodgkin de células B maduras siendo los más frecuentes el linfoma difuso de células grandes con o sin componente MALT y el linfoma de zona marginal de tipo MALT. Son poco frecuentes los linfomas foliculares, del manto, Burkitt, los de estirpe T y el linfoma de Hodgkin.

Linfoma Gástrico tipo MALT

El linfoma de la zona marginal tipo MALT constituye el 8 % de los LNH y más del 50 % se originan en el estómago.

Su pronóstico es excelente, con 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 t(11;18) (q21;q21)/API2-MALT, y se asocia con estadios avanzados, menor respuesta a la erradicación del HP, mayor frecuencia de recaída y de casos HP negativos.

Otras alteraciones: t(1;14) (p22;q32)/BCL10-IGH, t(14;18) (q32;q21)/IGH-MALT1 y t(3;14)(p13;q32) / *FOXP1-IGH*, trisomías de los cromosomas 3,12 o 18.

Histopatología

• Linfoma MALT

El origen se encuentra mediado por el HP que desencadena un fenómeno inflamatorio sostenido (gastritis por *Helicobacter*) con formación de folículos B y complejos linfoepiteliales.

El inmunofenotipo es el mismo que el de otros linfomas marginales, CD20+, CD5-, CD10-, destacándose la expresión de IgM con ausencia de IgD.

El mayor desafío en etapas tempranas es el diagnóstico diferencial con lesiones reactivas, en tanto cuando se instala el linfoma, el diagnóstico diferencial debe realizarse con otros linfomas B de bajo grado de agresividad histológica.

Diagnóstico y estadificación

- Detección de HP: biopsia, test del aire espirado con el método de la ureasa, y/o búsqueda del antígeno en materia fecal.
- Biopsias múltiples gástricas en techo, cuerpo y antro con coloraciones para detectar el HP.
- Ecoendoscopia: permite evaluar la profundidad de la lesión, presencia de ganglios regionales.
- TAC cuello, tórax, abdomen y pelvis con especial atención al compromiso de órbita, anillo de Waldeyer y pulmón.
- Biopsia de médula ósea

Clasificación de Lugano

Estadio I Confinado a la pared del TGI (tracto gastrointestinal) – única o múltiple no contiguo

Estadio II Tumor que se extiende al abdomen desde el TGI

II1 compromiso ganglios locales

II2 compromiso de ganglios retroperitoneales

Estadio IIE Compromiso de serosa y órganos o tejidos adyacentes

Estadio IV Compromiso extranodal diseminado o ganglios supradiafragmáticos

Tratamiento

Linfoma MALT gástrico

Debe ser conservador y siempre con terapia de erradicación.

Terapia de erradicación de HP (Categoría 1)

Debe indicarse antes que cualquier tratamiento, incluso en pacientes HP negativos.

Cualquier terapia de erradicación es efectiva, pero se sugiere realizar varios intentos con diferentes esquemas antibióticos si se constata el fracaso terapéutico (resistencia del germen). El más efectivo es el esquema secuencial o concomitante, que permite una curación de la infección del 75 al 98% (luego de hasta 3 a 5 intentos).

Terapia triple basada en claritromicina: inhibidor de bomba de protones (IBP) con dos antibióticos: omeprazol (20 mg cada 12 hs), amoxicilina 1 g cada 12 hs o metronidazol 500 mg cada 12 hs y claritromicina 500 mg cada 12 hs o 1 g/día. (14 días)

Terapia secuencial o concomitante: amoxicilina 1 g 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 5 días. (10-14 días)

Terapia triple basada en levofloxacina: IBP- amoxicilina 1 g c/12 hs y levofloxacina 500 mg x día (10-14 días)

Factores predictivos de pobre respuesta a la erradicación

- t(11;18)
- Infiltración profunda (serosa)
- Compromiso de órganos adyacentes
- Estadío III y IV

Respuesta al tratamiento erradicador

Se logra remisión histológica del 77,5% en EI-EI1 en 3 a 18 meses (promedio 5 meses), con una sobrevida a 5 años del 95 % y sobrevida libre de enfermedad (SLE) del 75%.

Luego de la erradicación, repetir endoscopia a los 3 meses si están sintomáticos, y puede esperarse 6 meses si están asintomáticos.

En pacientes asintomáticos, HP (-) y con persistencia del linfoma: repetir biopsia a los 3 a 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 30 Gy (C1)

Rituximab 375 mg/m² semanal 4 dosis (C1)

EII2 y EIV: R- Clorambucilo (C1)

R-COP (ciclofosfamida, vincristina, meprednisona) (C1)

Clorambucilo 6 mg/m²/día. Semanas 1-6, 9-10,13-14,17-18, 21-22

Rituximab 375 mg/m² días 1, 8, 15, 22, 42, 56, 70, 84, 98, 112, 126, 140, 154

Radioterapia: local, dosis 30 Gy, fraccionada en 4 semanas e incluye todo el lecho gástrico y duodenal (elimina poblaciones linfoides monoclonales y focos de alto grado). Toxicidad a largo plazo es infrecuente.

Tratamiento linfoma MALT recaído o resistente a 1ª línea

R-Bendamustina (C1)

R-CHOP (C1)

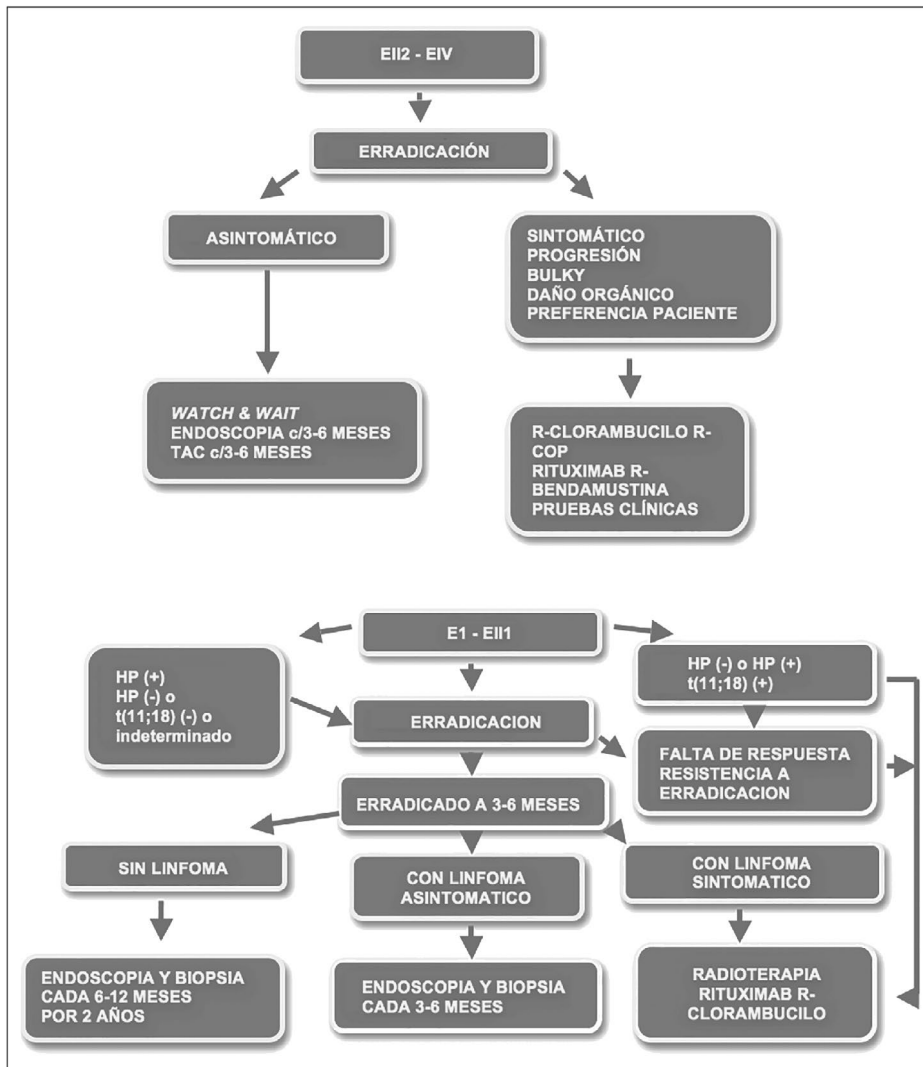
R-Lenalidomida (C1A)

R-Cladribine (C1B)

R-Fludarabina (C1B)

⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (C1B)

Algoritmos terapéuticos en linfoma MALT gástrico



Seguimiento

Endoscopia con biopsias múltiples a los 3 y 6 meses durante 2 años. Luego anual.

Linfoma difuso de células Grandes B

Histopatología

Se presenta como múltiples úlceras o lesiones exofíticas invasivas (asociadas a pronóstico adverso). Además pueden originarse en linfomas de bajo grado. El fenotipo es semejante al encontrado en los LDGCB nodales (CD20+), y se realiza la subclasificación mediante los algoritmos de Hans y Choi en los que la expresión proteica (CD10, Bcl6 y MUM1) permiten sugerir el origen centrogerminal y post-germinal de los mismos, con implicancias pronósticas. El rearreglo 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*.

Tratamiento LDGCB gástrico

Generalmente son independientes del HP, por lo que tienen pobre respuesta o no responden al tratamiento erradicador.

Puede observarse alguna respuesta a la terapia erradicadora en aquellos linfomas localizados y que tengan componente MALT.

El tratamiento estándar, igual que en otros LDGCB, es R-CHOP, con respuesta global del 90% y SLE a 5 años del 75-80%.

El rol de la radioterapia continúa siendo controvertido y en general no ha aportado beneficios.

Bibliografía

- Al-Akwaa AM, Siddiqui N, Al-Mofleh IA. Primary gastric lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:5-11.
- Castro Ríos M, Slavutsky I. Estudio y manejo actual de los linfomas MALT gástricos. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007; 37:55-66.
- Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C et al. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J ClinOncol*. 2005 Aug 1;23(22):5061-6.
- Hee Sang Hwang, Dok Hyun Yoon, Cheolwon Suh, Chan-Sik Park, Jooryung Huh. Prognostic value of immunohistochemical algorithms in gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Res*. 2013 Dec; 48(4): 266-273.
- Akiko Miyagi Maeshima, Taniguchi, Toyoda et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients. *Br J Haematol*. 2016 Jul 27. [Epub ahead of print].
- Hans, Weisenburger, Greiner, Gascoyne, Jan Delabie, Ott, Müller-Hermelink, Elias Campo, Elaine Jaffe et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*. 2004 103:275-282.
- Choi W, Weisenburger D, Greiner T, Piris M, Hans C et al. A New Immunostain Algorithm Classifies Diffuse Large B-Cell Lymphoma into Molecular Subtypes with High Accuracy. *Clin Cancer Res*. 2009; 15(17):5494-502.
- Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2012 Apr; 61(4):507-13.
- Zullo A, Hassan C, Cristofari F. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb; 8(2):105-10.
- Park JB, Koo JS. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 21; 20 (11):2751-9.
- Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U. Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (6): 44-48.
- Martinelli G, Laszlo D, Ferreri AJ et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J ClinOncol*. 2005; 23:1979-1983.
- Zucca E, Conconi A et al. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 randomized study. *J ClinOncol*. 2013; 31:565-572.
- Emanuele Zucca, Franco Cavalli y col. Chlorambucil Plus Rituximab Produces Better Event- Free Survival in Comparison with Chlorambucil Alone in the Treatment of MALT Lymphoma: 5-Year Analysis of the 2-Arms Part of the IELSG-19 Randomized Study.
- Ferreri AJ, Govi S, Raderer M et al. *Helicobacter pylori* eradication as exclusive treatment for limited-stage gastric diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicenter phase 2 trial. *Blood*. 2012; 120:3858-3860.

Linfoma marginal esplénico



• Definición

Linfoma B de comportamiento indolente, que compromete bazo, médula ósea y frecuentemente sangre periférica.

• Epidemiología

Infrecuente. Representa <2% de los linfomas. Predomina en raza blanca, sexo masculino y >70 años.

• Sitios de compromiso

Bazo y ganglios del hilio esplénico. Frecuente compromiso de médula ósea y sangre periférica. Infrecuente compromiso hepático y de ganglios linfáticos

• Características clínicas

- ✓ Esplenomegalia
- ✓ Citopenias por hiperesplenismo y/o infiltración medular. Ocasionalmente anemia y trombocitopenia autoinmune.
- ✓ Presencia de linfocitos vellosos en 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 es el confinado al bazo y los ganglios de hilio. El cuadro histológico dependerá del tiempo evolutivo de la enfermedad. Se caracteriza por un infiltrado micronodular, con incremento de pulpa blanca. Los folículos presentan una clásica apariencia bifásica constituida en el centro por células linfoides pequeñas con núcleo redondeado y citoplasma escaso, y en la zona marginal los núcleos son irregularmente redondeados con citoplasma claro, alternando células de mayor diámetro de tipo blastos esparcidos. La pulpa roja es comprometida por proliferación con patrón micronodular. La médula ósea se halla afectada por células semejantes a las descritas, con patrón nodular e intrasinusoidal lineal.

En el diagnóstico diferencial deben incluirse otros linfomas B de células pequeñas y en especial el linfoma B de linfocitos pequeños difuso de la pulpa roja, que infiltra la médula ósea con el característico patrón intrasinusoidal lineal y en sangre periférica se hallan linfocitos vellosos.

• Inmunofenotipo: inespecífico. Realizar inmunohistoquímica y CMF para excluir otras entidades.

- ✓ Positivo: CD20, CD79a, sIgM (CMF) BCL2. Variable Ig D con expresión parcial de DBA44
- ✓ Negativo: CD10, CD23, CD5, CD 103 (CMF), ciclina D1 y BCL6. Ki67 bajo (<5%)

• Genética: carece de translocaciones específicas. 30% delección 7q.

Estudios genómicos:

mutaciones *NOTCH* 40% (menor sobrevida), mutaciones *KLF2* 20-40% (no específica,; asociada a peor pronóstico), mutaciones *NF-κB* 35%, mutación somática del gen *IgVH* 30%. La alteración génica y expresión de P53 es baja y su sobre-expresión se correlaciona con transformación a linfoma B de células grandes.

• 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
 - ✓ Bajo riesgo (41%): sin factor adverso. SG causa específica (5 años): 88%

- ✓ Intermedio (34%): 1 factor adverso. SG causa específica (5 años): 73%
- ✓ Alto riesgo (25%). ≥ 2 factores adversos. SG causa específica (5 años): 50%
- Grupo Internacional de Estudio de Linfoma Marginal: 593 pts. 4 variables: Hb < 9.5 g/dL, rto de plaquetas $< 80 \times 10^9/L$, aumento LDH, adenopatía extrahilio esplénico
 - ✓ Bajo riesgo (36%): sin factor adverso. SG causa específica (5 años): 95%
 - ✓ Intermedio (56%): 1-2 factor adverso. SG causa específica (5 años): 87%
 - ✓ Alto riesgo (8%). ≥ 3 factores adversos. SG causa específica (5 años): 68%

• Recomendación terapéutica

- Opciones de tratamiento
 - ✓ Sin criterio de tratamiento → OBSERVAR
 - ✓ Con criterio de tratamiento → TRATAR
- Cuando tratar?
 - ✓ Esplenomegalia sintomática
 - ✓ Citopenias
 - ✓ Síntomas sistémicos
 - ✓ Enfermedad nodal progresiva
- Cómo tratar?

Esplenectomía:

- ✓ Esplenomegalia sintomática y/o citopenias por secuestro.
- ✓ Permite certificar diagnóstico
- ✓ Complicaciones peri-operatorias: disfunción pulmonar, TVP, trombosis portal, hemorragia
- ✓ Complicaciones a largo plazo: infección por bacterias encapsuladas (vacuna antineumo y antinefingococo 2 semanas previas a esplenectomía). Riesgo de muerte por infección 5%
- ✓ Sobrevida global (5 años): 70-80%
- ✓ No recomendado en pacientes añosos, frágiles o con enfermedad diseminada

Rituximab:

- ✓ Dosis: 375 mg/m² semanal por 6 semanas
- ✓ Iguales indicaciones que esplenectomía
- ✓ Menos traumática que esplenectomía
- ✓ En pacientes frágiles o con CI para cirugía
- ✓ Similar sobrevida global

R-Quimioterapia:

- ✓ Pacientes con enfermedad diseminada, síntomas sistémicos y/o transformación
- ✓ Mayor toxicidad
- ✓ Opciones: R-CVP, R-CHOP, R-bendamustina

Tratamiento antiviral:

- ✓ Asociado a regresión de tumor en alto porcentaje de pacientes
- ✓ En linfoma asociado a HCV que no requiera citorreducción inmediata

Rituximab mantenimiento:

- ✓ Se sugiere luego de tratamiento con rituximab. Mejora tasa de RC y sobrevida libre de progresión (7 años: 75 vs 39% con o sin R respectivamente)

Bibliografía

- Liu L, Wang H, Chen Y, Rustveld L, Liu G, Du XL. Splenic marginal zone lymphoma: a population-based study on the 2001-2008 incidence and survival in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(7):1380-1386.
- Fresquet V, Robles EF, Parker A et al. High-throughput sequencing analysis of the chromosome 7q32 deletion reveals IRF5 as a potential tumour suppressor in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012; 158(6): 712-726.
- Labouyrie E et al. *Mod Pathol*. 1997; 10:1015-1020.
- Kiel MJ, Velusamy T, Betz BL et al. Whole genome sequencing identifies recurrent somatic NOTCH2 mutations in splenic marginal zone lymphoma. *J Exp Med*. 2012;209(9):1553-1565.
- Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(18):4174-4183.
- Arcaini L, Lazzarino M, Colombo N et al; Intergroupo Italiano Linfomi. Splenic marginal Zone lymphoma: a prognostic model for clinical use. *Blood*. 2006;107(12):4643-4649.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. Validation of the simplified prognostic score for splenic marginal zone lymphoma of the Splenic Marginal Zone Lymphoma Working Group. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(11): 2640-2642.
- Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2013; 24(4):857-877.
- Tarella C, Arcaini L, Baldini L et al. Italian Society of Hematology, Italian Society of Experimental Hematology, and Italian Group for Bone Marrow Transplantation guidelines for the management of indolent, non follicular B-cell lymphoma (marginal zone, lymphoplasmacytic, and small lymphocytic lymphoma). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(2):75-85.
- Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E et al. Outcomes in patients with splenic marginal Zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer*. 2006;107(1):125-135.
- Olszewski AJ. Survival outcomes with and without splenectomy in splenic marginal zone lymphoma. *Am J Hematol*. 2012;87(11):E119-E122.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK et al. Treatment of splenic marginal zone Lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist*. 2013; 18(2):190-197.
- NCCN guidelines, versión 4.2018.
- Thieblemont C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma. *ASH Education Book 2017*; 2017 (1): 371-378.
- Kalpadakis C, Pangalis GA, Maria K, Angelopoulou MK et al. Should rituximab replace splenectomy in the management of splenic marginal zone lymphoma? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2018; (31): 65-72.

Linfomas primarios del sistema nervioso central



Definición

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) compromete exclusivamente al parénquima cerebral, compartimento ocular, nervios craneales, leptomeninges o a la cuerda espinal.

Histopatología e inmunohistoquímica

La mayoría de los LPSNC son linfomas difusos de células grandes B (LDCG B). Proliferan células grandes de tipo inmunoblastos y centroblastos, con tendencia al crecimiento perivascular, y presencia frecuente de hemorragia y necrosis.

Un gran número de muestras tienen cambios debidos a la terapéutica previa a la biopsia, con marcada apoptosis y en ocasiones desaparición de las células neoplásicas.

En los pacientes inmunocompetentes el comportamiento agresivo se correlaciona con el patrón ABC (células B activadas). Con menor frecuencia se presentan otros subtipos histológicos como el linfoma de Burkitt, el linfoma B intravascular o el linfoma T periférico. Son muy raros los linfomas de bajo grado de agresividad histológica.

Epidemiología

Representa menos del 1% de los LNH y aproximadamente el 2% de los tumores cerebrales y su incidencia está aumentando en mayores de 65 años. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la existencia de estados de inmunodeficiencia congénita o adquirida.

Características clínicas

El hemisferio cerebral se encuentra comprometido en el 90% de los casos y es multifocal en el 50% de los enfermos. Otras localizaciones menos frecuentes son el tálamo y los ganglios basales, el cuerpo caloso, 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 cuerda espinal.

Los síntomas neurológicos dependen de la localización neuroanatómica y son por orden de frecuencia: déficits motores o cognitivos, síntomas visuales o convulsiones. El compromiso leptomeníngeo exclusivo es asintomático habitualmente.

Diagnóstico y estadificación

- Examen clínico
- Laboratorio: glucemia, urea, creatinina y tasa de filtración glomerular, ionograma, uricemia, orina con sedimento, LDH, hepatograma completo, proteinograma electroforético y Beta 2 microglobulina. Serologías virales: HIV, hepatitis B y C.
- Resonancia magnética (RM) con gadolinio es el estudio de elección tanto para diagnóstico como para valoración de la respuesta al tratamiento.
- Biopsia estereotáxica (previa a la eventual administración de corticoides)
- Examen oftalmológico: lámpara de hendidura, tomografía óptica o angiografía con fluorescencia.
- Punción lumbar consulta con neurocirugía en casos con compromiso de fosa posterior) y examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) para estudios bioquímicos, citológicos y fenotípicos por citometría de flujo.
- En las localizaciones oculares se sugiere vitrectomía y examen citológico-fenotípico del líquido.
- Tomografía axial computada (TAC) con contraste endovenoso, corporal total.
- Tomografía por emisión de positrones (PET): para descartar enfermedad en otras localizaciones
- Biopsia de médula ósea puede reservarse a pacientes con compromiso más allá del sistema nervioso.
- Examen testicular (clínico y ecográfico)
- Evaluación neuro-psicológica

Pronóstico

Puntuación para pronóstico del IELSG (International Extranodal Lymphoma Study Group)

- Edad > 60 años - Estado funcional >1 - LDH elevada - Aumento de las proteínas en el LCR - Compromiso profundo del encéfalo

- Grupos de riesgo:
- Bajo (0 a 1 factor)
- Intermedio (2-3)
- Alto (4-5)

Tratamiento en pacientes inmunocompetentes con LPSNC agresivos

Gráficos 1-2 / Cuadros 1 a 3.

La poliquimioterapia que incorpora las altas dosis de metotrexato es considerado el estándar de tratamiento (infusión rápida en 2-4hs) para adecuada concentración en LCR).

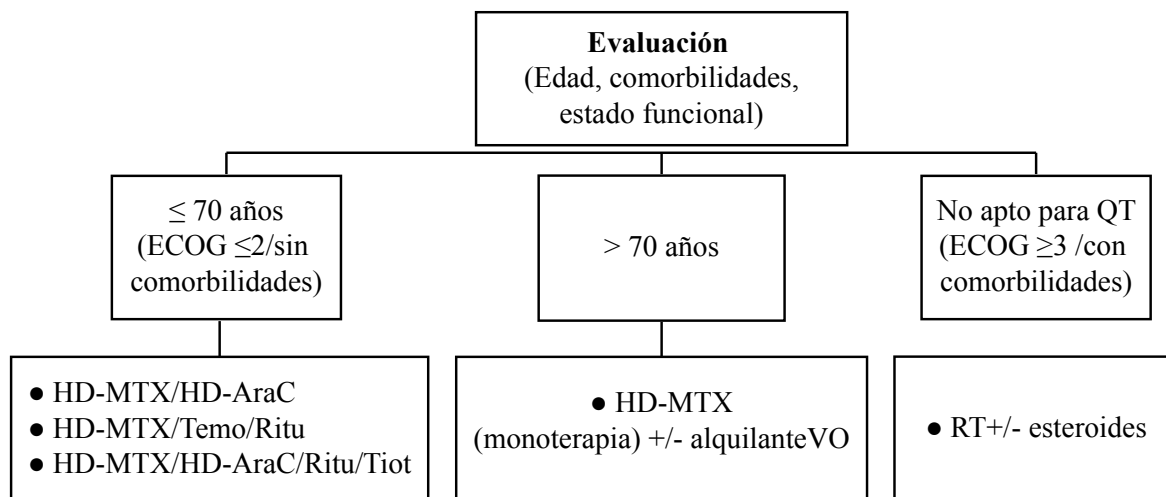
El agregado de HD ARAC, rituximab y tiotepa ha demostrado ventajas en sobrevida global.

Otros regímenes de inducción han sido utilizados en estudios no randomizados, con resultados prometedores.

Las distintas opciones de quimioterapia que se presentan en los gráficos 1 y 2 para pacientes \leq de 70 años pueden seleccionarse de acuerdo a criterios propios de cada centro (preferencias, familiaridad, accesibilidad, disponibilidad, etc.).

Para casos de estirpe T, en los que se excluye el rituximab del plan terapéutico, la respuesta a la quimioterapia en altas dosis es similar a la de los linfomas B.

Gráfico 1. Tratamiento de inducción



QT: Quimioterapia en dosis altas

HD-MTX/HD-AraC: metotrexato y citarabina en altas dosis (ver Cuadro 1)

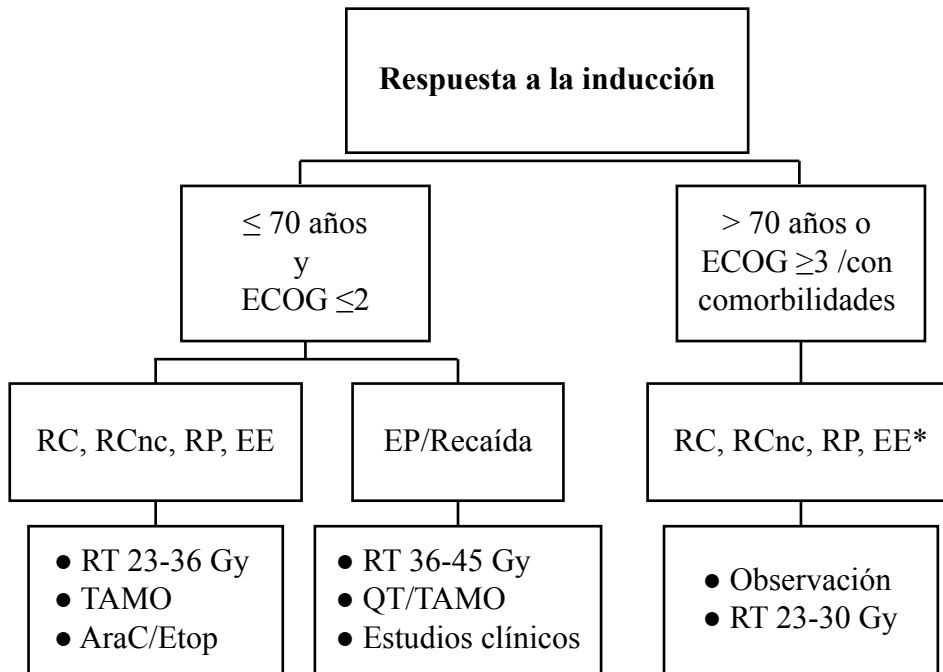
HD-MTX/Temo/Ritu: metotrexato, temozolomida y rituximab (ver Cuadro 2)

HD-MTX/HD-AraC/Ritu/Tiot: metotrexato, citarabina, rituximab, tiotepa (ver Cuadro 3)

HD-MTX monoterapia: metotrexato 3,5 g/m² día 1(ciclos cada 21-28 días, cuatro en total)

RT: radioterapia craneal total (incluye los 2/3 posteriores de los globos oculares), 36-45 Gy

Gráfico 2. Tratamiento de consolidación o de rescate según respuesta inicial



RC, RCnc, RP, EE, EP: respuesta completa, respuesta completa no confirmada, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva (según IW)

TAMO: trasplante autólogo de médula ósea

QT: quimioterapia en dosis altas

RT: radioterapia craneal total. Incluye globos oculares y se inicia 3 semanas después de la QT

AraC/Etop: citarabina y etopósido (ver Cuadro 2)

**Pacientes con EP/recaída son candidatos para recibir terapia paliativa y de sostén*

En resumen, los regímenes basados en HD MTX en combinación con HD-Arac son recomendados como tratamiento de inducción siempre que sea posible. Las HD-MTX deben ser consideradas también en ancianos. El uso de radioterapia como consolidación luego de regímenes con HD-MTX es todavía comúnmente aplicada en jóvenes y generalmente evitada en pacientes mayores a 60 años, sobre todo en aquellos que lograron RC, por el mayor riesgo de neurotoxicidad.

La consolidación con TAMO puede ser considerada una alternativa a la radioterapia en aquellos pacientes que sean candidatos. Los resultados del primer trabajo randomizado que compara RDT vs TAMO ha sido publicado recientemente. EL IELSG32 reportó una diferencia no significativa en PFS y OS en un análisis a dos años.

Seguimiento

RNM a los 2 meses de terminado el tratamiento

Cada 3-4 meses durante los primeros dos años debe realizarse RNM, ya que la detección temprana en la recaída permite mejor abordaje.

Cuadro 1- Metotrexato y citarabina. Estudio IELSG #20

Agentes	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5 g/m2 en 500ml de dx 5%	día 1 (EV, 20% en 15 min, resto en 3hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs del inicio del metotrexato	EV cada 6hs (3 dosis) luego 15mg VO cada 6hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m2 en 500 ml de Dx5%	Días 2 y 3 (cada 12hs infusión EV 3hs)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos

Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastrim 300mcg día desde día 6

Cuadro 2- Inmunoquimioterapia. CALGB 50202

Agentes	Dosis	Administración
Inducción		
metotrexato	8 g/m ²	Día 1 EV 4 hs cada 2 semanas por 7 dosis
Leucovorina	100 mg/m ²	Día 2 (EV cada 6 hs) Hasta MTX sérico <0.05 nM
Rituximab	375 mg/m ²	Día 3 (EV cada 7 días) 6 dosis
temozolamida	150 mg/m ²	Días 7 a 11 VO por 4 meses
Consolidación		
Etopósido	5 mg/kg	Días 1 a 4 (EV) c/12 hs por 8 dosis
Citarabina	2 g/m ²	Días 1 a 4 (EV en 2 hs) c/12 hs por 8 dosis

Hidratación y alcalinización (diuresis >100 mL/h y ph urinario >7)

Colirio con esteroides por

Filgrastim 300 mcg desde el día 14

Profilaxis antimicrobiana(para bacterias,virus, hongos y Pneumocystis)

Cuadro 3- Inmunoquimioterapia en inducción. MATRix (Rama C)

Agente	Dosis	Administración
Metotrexato	3.5 g/m ² en 500ml Dx5%	Día 1 (20% en 15 min, el resto 3hs)
Leucovorina	50 mg a las 24 hs	EV cada 6 hs. (3 dosis). Luego 15 mg vía oral cada 6 hs (6 dosis)
Citarabina	2 g/m ²	Días 2 y 3 (cada 12 hs, en infusión EV de 3 horas)
Rituximab	375 mg/m ²	Días -5 y 0
Tiotepa	30 mg/m ² en 500 mL Dx5%	Día 4 (infusión EV en 30 minutos)

Ciclos cada 21 días por 4 ciclos

Medidas adicionales: hidratación y alcalinización

Colirio con esteroides

Filgrastim 300 mcg día desde día 6

Algunas situaciones especiales

En los casos infrecuentes de LPSNC con histología indolente el tratamiento de elección es la RT en campo comprometido, mientras que en aquellos con localización primaria intraocular se prefiere la asociación de altas dosis de MTX y RT ocular.

En el LPSNC asociado a infección por VIH es efectiva y segura la combinación del tratamiento anti-retroviral con las altas dosis de MTX en la inducción, sin incluir RT craneana.

Bibliografía

- Camilleri-Broët S1, Crinière E, Broët P et al. Uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: analysis of 83 cases. *Blood*. 2006 Jan 1;107(1):190-6
- Elaine S, Jaffe MD et al. *Hematopathology*. 2011.
- Rubenstein JL, Gupta NK, Mannis GN et al. How I treat CNS lymphomas. *Blood*. 2013; 122: 2318-2330.
- Shenkier TN, Blay JY, O'Neill BP et al. Primary CNS lymphoma of T cell origin: a descriptive analysis from the international primary CNS collaborative group. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2233-2239.
- Ferreri AJ. How I Treat primary CNS lymphoma. *Blood*. 2011; 118: 510-522.
- Hoang-Xuan K, Bessell E, Bromberg J et al. Diagnosis and treatment of primary SNC lymphoma in immunocompetent patients. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e322-332.
- Ferreri AJ, Blay JY, Reni M et al. Prognostic Scoring System for primary CNS lymphoma: The International Extranodal Lymphoma Study Group Experience. *J Clin Oncol*. 2003; 21:266-271.
- Abrey LE, Batchelor T, Ferreri A et al. Report of an International Workshop to standarize 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 CNC lymphoma: a randomised phase II trial. *Lancet*. 2009; 374: 1512-1520.
- Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL et al. Intensive chemotehrapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3061-3068.
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 phase 2 trial. *Lancet Haematology*. 2016. Published Online April 6, 2016
- Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E et al. Whole brian radiotherapy or autologous stem cell transplantation as consolidation strategies after high dose methotrexate based chemoinmunotherapy in patiants 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..

Linfoma de órbita y anexos



Nota: los actuales coordinadores de la subcomisión informan que no ha sufrido modificaciones con respecto a la edición 2017.

Introducción

La localización extranodal en órbita y anexos comprende a los linfomas originados en conjuntiva, párpados, glándulas lagrimales y tejido retro-ocular.

Representan el 2 al 5% de los linfomas extranodales y el 8 al 11% de los tumores de órbita.

Deben diferenciarse de los linfomas intraoculares (coroides, retina, nervio óptico), que son linfomas primarios del sistema nervioso central, y presentan un curso clínico diferente.

Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico diferencial con cuadros inflamatorios y benignos debe realizarse biopsia con estudio inmuno-histoquímico.

Anatomía patológica

El subtipo más frecuente es el linfoma de la zona marginal (60 a 75%) relacionado a la infección por *Chlamidia psittaci*.

Sigue en frecuencia el linfoma folicular y el linfoma difuso B de células grandes. Se reportan además, linfoma de linfocitos pequeños, linfoma del manto, linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico.

En niños y pacientes infectados con HIV suele verse con mayor frecuencia linfomas B de alto grado (LDB-CG y linfoma de Burkitt).

La morfología, el inmunofenotipo y la patente genética son semejantes a los observados en otros sitios, aunque algunas alteraciones citogenéticas son más específicas.

El diagnóstico diferencial debe realizarse entre el grupo de linfomas de baja agresividad histológica.

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de los linfomas de células pequeñas

Neoplasia	slg;cIg	CD5	CD10	CD2	CD43	Cicli- naD1	BCL6	IGV gene regió	Anormalidad genétic
LF	+; -	-	+/-	-/+	-	-	+	Mutada	t(14,18) BCL2 R
LCM	+; -	+	-	-	+	+	-	70% no muta- da 30% mutada	t(11,14) CC- ND1R
LZMN/E	+; +/-	-	-	-/+	-/+	-	-	Mutada	Trisomía 3 t(11;18) (Extranodal)
LLC/LLP	+; -/+	+	-	+	+	-	-	50% no mutada 50% mutada	Trisomía 12; del 13q
LLPc	+; +	-	-	-	-/+	-	-	Mutada	
LEZM	+; -/+	-	-	-	-	-	-	50% mutada 50% no mutada	del 3q31-32d

LF: linfoma folicular, LCM: linfoma de células del manto, LZMN/E: linfoma de la zona marginal nodal y extranodal, LLC/LLP: leucemia linfática crónica / linfoma de linfocitos pequeños, LLPc: linfoma linfoplasmo- cítico, LEZM: linfoma esplénico de la zona marginal, sIg;cIg: inmunoglobulina de superficie / inmunoglobulina citoplasmática, IGV: región variable de la inmunoglobulina.

Molecular y citogenético

1. Linfoma MALT ocular

La trisomía 3 se ve en el 68% de los casos con sobreexpresión de FoxP1. Puede haber pérdida del 6q o

ganancia del 6p. En otros casos puede observarse trisomía 18, t(11;18)(q21;q21) (*API2/MALT1*), t(14;18)(q32;q21) (*IgH/MALT1*) entre los más frecuentes. Todos implican la activación de la vía NFκB.

2. Otros subtipos de linfomas.

En las presentaciones de LCM, LLBp o LF, los hallazgos son los característicos de estas entidades.

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 *Clamidia psittaci* y su rol como agente de conjuntivitis crónica. Su detección es muy variable entre diferentes países y aún entre diferentes regiones. Se desconocen estadísticas de nuestro país.

Clamidia psittaci. Métodos diagnósticos

- En tejido: IHQ. Ac contra lipopolisacárido
- En tejido: PCR para detectar DNA (estos 2 en 80%)
- DNA bacteriano en sangre positivo en 40%- 79%

La necesidad de realizar la detección de la *Clamidia psittaci* también es incierta ya que se ha reportado que algunos pacientes negativos para la clamidia también han respondido a los antibióticos. El estudio serológico es de utilidad limitada en zonas geográficas endémicas como nuestro país.

Cuadro clínico

Mayor incidencia en la quinta y sexta década de la vida. El 10 a 15% es bilateral de inicio. El compromiso puede afectar:

- Órbita 40-50%
- Conjuntiva 20-40%
- Glándula lagrimales 10-15%
- Párpado 10%

Debido a su curso indolente y a la poca especificidad de los síntomas, es habitual que transcurra un lapso prolongado hasta el diagnóstico: 3 a 60 meses.

Los síntomas iniciales dependen de su localización.

- En tejidos retrooculares y músculos orbitarios: tumoración orbitaria indolora, proptosis, desplazamiento del globo ocular, diplopía.
- En conjuntiva: presencia de tejido de color rosado, que si adquiere gran tamaño produce disminución de la hendidura palpebral
- En el párpado: ptosis, edema y aparición de nódulos.
- No es habitual la disminución de la agudeza visual.

Estadificación

A los métodos habituales debe sumarse TAC Y RNM para examen de órbitas y encéfalo. Las lesiones generalmente son densas, homogéneas y con escaso realce. Desplazan más que infiltran. Si infiltra el globo ocular o erosiona el hueso hay que sospechar un linfoma de células grandes.

El PET tiene una baja sensibilidad para la enfermedad localizada (27%). Para detección de lesiones ocultas la sensibilidad del PET 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 estadios localizados I o IIE.

Entre 85 - 90% se presentan en estadio I. Se pueden observar adenopatías en 5%, y 10-15% se presentan en estadio IV. La MO se encuentra comprometida en el 5% de los pacientes.

Es infrecuente la presencia de síntomas B, LDH o β_2 elevada. Los pacientes con compromiso bilateral, ganglionar o extranodal en algunas series han demostrado que tienen peor evolución.

Clasificación TNM simplificada (grupo canadiense)

Tabla 1. Estadios

Grupo	Sitios comprometidos	SVLE a 10 años
Grupo 0	compromiso unilateral y sin ganglios ni otro sitio extranodal	75%
Grupo 1	compromiso bilateral o unilateral, con ganglios y/o compromiso extranodal	50%
Grupo 2	compromiso bilateral y compromiso de ganglios y/o extranodal	<5%

Tratamiento linfoma MALT órbita

El objetivo del tratamiento es la curación con preservación de la integridad anatómica de la órbita y de la visión. No hay estudios comparativos prospectivos de los tratamientos disponibles. Estos incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia con monodrogas o poliquimioterapia, anticuerpos monoclonales y antibióticos.

1. Radioterapia

En dosis de 20 a 30 Gy permite obtener buena respuesta en tumores pequeños de conjuntiva

En los linfomas superficiales de conjuntiva, párpados y lagrimales se sugiere electrón beam con dispositivos que protegen la lente para evitar cataratas. En los linfomas retro-oculares 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. Considerarse en primera línea.

Clorambucilo 0,1mg/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 *Clamydia psittaci* no está claramente establecida en nuestro país, por lo que no se pueden dar recomendaciones firmes.

Los esquemas antibióticos utilizados en otros países se basan en doxaciiclina o también claritromicina. Se han reportado respuestas globales de 45-50%.

Bibliografía

- Stefanovic A and Lossos IS. Extranodal marginal zone lymphoma of the ocular adnexa. *Blood*, 2009; 114: 501–510.
- Rath S, Connors J, Dolman P et al. Comparison of American Joint Committee on Cancer TNM- based Staging System (7th edition) and Ann Arbor Classification for Predicting Outcome in Ocular Adnexal Lymphoma. *Orbit*, 2014; 33(1): 23–28
- Ferry J et al. *Am J Surg Pathol*.31:170-184 2007 Medeiros L, Harris N. *Am J SurgPathol*. 13:459- 471 1989
- Karadeniz C et al. *MedPediater Oncol*. 1991; 19:204-207.
- Weisenthal R et al *Ophthalmology* 1995; 102:129-134
- Elaine S. Jaffe, MD et al. *Hematopathology*. 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
- Rderer, Kiesewetter, Ferreri. Clinicopathological Characteristics and Treatment of Marginal Zone Lymphoma of Mucosa –Associated Lymphoma Tissue (MALT Lymphoma). *Cancer J Clin* 2016;66:152-171.
- Decaudin, Cremoux. Ocular adnexal lymphoma a review of clinicopathological features and treatment options. *Blood* 2006; 108: 1451-1460
- Dragovsky M, Annetta, Alcaraz y col. Orbital Non Hodgkin Lymphoma Characteristics and evolution of 46 cases from two Oncologic Centers in Buenos Aires Argentina. *Ann Oncol* 2008, 19 (4):Abs 482
- Husain A, Roberts D, Laughlin P, Esmali B. Meta–analyses of the association between Chlamydia psittaci and ocular adnexal lymphoma and the response of ocular adnexal lymphoma to antibiotics. *Cancer* 2007;110:809-815.
- Song ,Kim, Lee. Efficacy of Chemotherapy as first line treatment in ocular adnexal extranodal marginal zone B cell Lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19:242-246.
- Rigacci, Nassi, Puccione. Rituximab and chlorambucil as first line treatment for low grade ocular adnexal lymphomas. *Ann Hematol* 2007; 86:565-568.
- Puccini, Rigacci, Fabri. Rituximab and Chlorambucil as first line Therapy of low grade ocular Adnexal Lymphoma Long term follow up results. *Hematological Oncology* 2013 ;vol 31,sep 1 Abs 436
- Annibali O, Chiodi F, Sarlo Ch, et al. Rituximab as Single Agent in Primary MALT Lymphoma of the Ocular Adnexa. *BioMed Research International*. Volume 2015, ID 895105
- Ferreri A, Govi S, Pasini S, et al. Chlamydia Psittaci Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2012, 30:2988-2994.



Introducción

Los pacientes con infección por HIV presentan un mayor riesgo de desarrollar neoplasias linfoproliferativas, dentro de las cuales la más frecuente es el linfoma no Hodgkin (LNH). Los linfomas asociados al HIV son desórdenes heterogéneos que incluyen linfomas que generalmente se diagnostican en inmunocompetentes y linfomas que se presentan más frecuentemente en pacientes HIV positivos.

Dentro del LNH los subtipos más frecuentes son el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) y el linfoma de Burkitt (LB).

Luego de la aparición del tratamiento antirretroviral (TARV) en 1996, las muertes relacionadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), así como las infecciones oportunistas y el sarcoma de Kaposi, disminuyeron su incidencia drásticamente. No así la incidencia de linfomas que, si bien disminuyó, no lo hizo de manera tan marcada, convirtiéndose en la neoplasia más frecuente en pacientes con infección por HIV.

El riesgo de desarrollar neoplasias linfoides está directamente relacionado al status inmunológico del paciente. El recuento de CD4 tiene un impacto directo en el tipo de linfoma observándose que, con recuentos de CD4 menores a 200/uL, aumenta la incidencia de LDCGB variante inmunoblástica y linfoma primario de las efusiones (LPE) y con recuentos por encima de 200/uL hay más desarrollo de LDCGB variante centroblastica y LB.

En la era pre-TARV el riesgo relativo de desarrollar LNH en pacientes con infección por HIV era mayor a 100 veces comparado con la población general. Actualmente ese riesgo ha disminuido y se encuentra entre 10 y 20 veces aumentado.

El TARV ha impactado de manera diferente en los distintos subtipos de linfomas. Mientras el linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC) disminuyó drásticamente su incidencia, el LDCGB no lo hizo tanto y el LB se mantuvo estable.

Con respecto al linfoma de Hodgkin (LH) la incidencia en pacientes con infección por HIV se encuentra aumentada entre 5-20 veces en comparación con la población general. Desde la aparición del TARV este valor no se ha modificado e incluso ha habido un aumento relativo de su incidencia probablemente en relación a la mejoría del recuento de CD4 en estos pacientes.

Mientras el LDCGB y el LPSNC ocurren asociados al virus de Epstein Barr (VEB) y a la inmunosupresión más acentuada, el LB ocurre de manera temprana en el curso de la enfermedad cuando todavía los CD4 están preservados y el LH ocurre en los primeros meses de iniciado el TARV cuando los CD4 están aumentando (reconstitución inmune).

Evaluación inicial

La evaluación inicial y la estratificación deben realizarse de acuerdo a las recomendaciones para pacientes con linfoma (ver tabla 1). Al momento del diagnóstico los pacientes con linfoma asociado a HIV presentan más frecuentemente estadios avanzados, síntomas B y compromiso extranodal y de sitios inusuales.

Tabla 1. Evaluación inicial

Historia clínica
Examen físico
Hemograma con recuento diferencial, ionograma, hepatograma, función renal, LDH, ácido úrico, fósforo, PCR, proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas, recuento de CD4, carga viral, serologías para VHB y VHC, test de embarazo
Tomografía computada de cuello, tórax, abdomen pelvis con contraste oral y endovenoso idealmente combinada con tomografía por emisión de positrones.
Biopsia de médula ósea unilateral.
Electrocardiograma, ecocardiograma.
Resonancia magnética de cerebro y columna si está indicado.
Punción lumbar si está indicado.
Endoscopia digestiva alta y baja si está indicada.

Tratamiento antirretroviral

El tratamiento antirretroviral debe iniciarse lo más tempranamente posible respecto del diagnóstico de infección por HIV. Las guías internacionales recomiendan que el tratamiento debe realizarse en todos los adultos con infección crónica por HIV, independientemente del recuento de CD4. Los distintos estudios han demostrado que el inicio inmediato del tratamiento antirretroviral es superior en el control de la infección y complicaciones vinculables a HIV, respecto de diferirlo hasta que los CD4 disminuyan por debajo de valores de 350/uL. El beneficio es inmediato y no hay aumento de los efectos adversos asociados a esta estrategia.

Es necesario el manejo multidisciplinario e individualizado del paciente en conjunto con el servicio de infectología para monitorizar toxicidades asociadas al tratamiento y adaptar el TARV al esquema terapéutico instaurado.

Interacción con drogas quimioterápicas

Con respecto al uso concomitante del tratamiento antirretroviral y drogas quimioterápicas es sabido de la existencia de superposición de efectos adversos como los renales, hepáticos, la mielosupresión y la neuropatía periférica.

En pacientes tratados con TARV, éste debe continuarse durante el tratamiento quimioterápico, pero debe tenerse en cuenta la interacción droga-droga.

Con respecto al diagnóstico simultáneo de HIV y una neoplasia linfoproliferativa, un metaanálisis de 1546 pacientes con infección por HIV y LNH demostró que el inicio en simultáneo del TARV y la quimioterapia se asoció a una mejoría estadística de las tasas de respuestas completas y de la sobrevida global.

Con respecto a las drogas antirretrovirales, es preferible el uso de los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN), los inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN) (excepto el elvitegravir), todos los inhibidores de la integrasa (II) y los antagonistas de CCR5. Deben evitarse los inhibidores de proteasa (IP).

La interacción entre las drogas puede ser:

Interacciones farmacocinéticas			
Inhibidores de proteasa	- CYP	Ritonavir (el más potente)	No deben utilizarse. Potencian drogas metabolizadas por el citocromo p450
	+ CYP	Tripanavir	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por el citocromo p450
ITRNN	+ CYP	Todos (excepto el rilpivirine)	Disminuye la exposición a drogas metabolizadas por citocromo p450
IT	Glucuronidación vía UGT1A1	Raltegravir Dolutegravir	No poseen interacciones (excepto el elvitegravir). Pueden utilizarse
Interacciones farmacodinámicas			
ITRN		Zidovudina	No debe utilizarse por mielotoxicidad
		Tenofovir	Toxicidad renal, no administrar con drogas nefrotóxicas (cisplatino, metotrexato, ifosfamida)

Coinfección con VHB y VHC

Hay muy poca información sobre la coinfección del HIV con VHB/VHC en pacientes con linfomas asociados a HIV por lo que el tratamiento no debe diferir del recomendado en las guías para pacientes con HIV sin linfoma. La infección por HIV contribuye, junto con la hepatotoxicidad del tratamiento antirretroviral y a las enfermedades metabólicas, a una progresión más rápida de la fibrosis hepática en pacientes con hepatitis crónica subyacente.

Con respecto a la infección por el VHB, las guías EACS (European AIDS Clinical Society) recomiendan que:

- Todos los pacientes con coinfección con VHB/HIV deben recibir tratamiento antirretroviral que incluya TDF (tenofovir) o TAF (tenofovir alafenamida).
- Pacientes con Ag HBs positivo que reciban quimioterapia u otra inmunosupresión (uso de rituximab) deben agregar TDF/TAF al TARV (si éste no es activo contra el VHB, incluido 3TC-lamivudina) como profilaxis, independientemente de los niveles basales del ADN del VHB.
- Pacientes con anti-HBc positivo que reciban tratamiento quimioterápico para linfoma/leucemia deben recibir terapia con TDF/TAF para prevenir la reactivación del VHB.
- Pacientes con otros marcadores de posible exposición al VHB incluida la positividad aislada anti-HBs (sin antecedentes de vacunación) requieren control cuidadoso de la reactivación del VHB.
- Pacientes con anti-HBc positivas tratadas con otra terapia inmunosupresora (por ejemplo inhibidor del TNF alfa, rituximab) requieren una monitorización cuidadosa con VHB-DNA y Ag HBs para la reactivación del VHB. Si esto no es posible se recomienda la adición de TDF/TAF.
- En caso de no respuesta a la vacunación contra el VHB el TARV debe contener TDF/TAF.

Con respecto a la coinfección VHC/HIV todos los pacientes con infección crónica deben recibir terapia anti-VHC libre de interferón (antivirales de acción directa), independientemente de la etapa de fibrosis hepática.

Rituximab y recuento de CD4

Diferentes estudios han demostrado que la adición de rituximab (R) al tratamiento estándar quimioterápico es beneficioso y no aumenta la muerte por complicaciones infecciosas, incluso en pacientes con inmunosupresión severa (CD menor a 100/uL). Por eso todos los esquemas quimioterápicos para linfomas asociados a HIV incluyen el rituximab. Incluso se han ensayado esquemas con cursos cortos de EPOCH y dosis densas de rituximab, como el SC-EPOCH-RR, con buenos resultados.

Es discutido su uso en pacientes con recuentos de CD4 menores a 50/uL. Estos pacientes necesitan realizar una apropiada profilaxis antimicrobiana, soporte con factores estimulantes de colonias y el inmediato tratamiento de infecciones oportunistas.

Profilaxis infecciosa

Los pacientes con linfoma asociado a HIV que van a realizar tratamiento inmunosupresor con drogas quimioterápicas o agentes biológicos como el rituximab deben recibir profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* y toxoplasmosis con cotrimoxazol independientemente del recuento de CD4.

Otras profilaxis se recomiendan en relación al recuento de CD4, neutropenia prolongada y uso prolongado de corticoides.

Categorías de linfomas asociados a HIV

Según la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2017) los linfomas asociados a la infección por HIV se encuentran dentro del grupo de desórdenes linfoproliferativos asociados a deficiencias inmunes. Dentro de este grupo también se encuentran los procesos linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias primarias, los síndromes linfoproliferativos post-trasplante y los asociados a inmunodeficiencias iatrogénicas.

Los linfomas asociados a infección por HIV se dividen en 3 grupos (ver Tabla 3):

- Linfomas que ocurren en pacientes inmunocompetentes y en HIV
- Linfomas que ocurren más específicamente en HIV
- Linfomas que ocurren en otros estados de inmunodeficiencia

Tabla 2. Linfomas asociados a infección por HIV

Linfomas que también ocurren en pacientes inmunocompetentes
Linfoma de Burkitt
LDCGB
Linfoma de Hodgkin
Otros
Linfomas que ocurren más específicamente en pacientes con HIV
Linfoma de las efusiones
Linfoma plasmablasto
Linfoma asociado al HHV8 NOS
Linfomas que ocurren en otros estados de inmunodeficiencia
PTLD-like

Linfoma de Burkitt

El LB es el segundo linfoma más frecuente en pacientes con infección por HIV (25-40%) y ocurre en estadios tempranos de la infección cuando el recuento de CD4 es relativamente alto.

Suele presentarse en estadios más avanzados con un curso clínico más agresivo. Si bien el tracto gastrointestinal es el sitio más frecuentemente comprometido en los pacientes inmunocompetentes, en los pacientes HIV positivo es frecuente el compromiso de sitios inusuales incluida la médula ósea.

La interacción entre el VEB y el HIV ha sido identificada en la patogénesis del LB. La alta expresión del *MYC* es característica en este tipo de linfoma y le confiere una alta tasa de proliferación y crecimiento con índices de proliferación mayores al 95%. Sumado a esto, la presencia del VEB le otorga una alta tasa de mutación la cual jugaría un rol en el proceso de linfomagénesis. Sin embargo su papel no es tan importante como lo es en otro tipo de linfomas asociados al VEB, como el LPE y el LDCGB. En el LB las células no expresan LMP-1 (proteína de latencia de membrana 1) y EBNA-2 por lo que se piensa que el HIV jugaría un rol oncogénico más importante. El HIV no infecta las células linfomatosas y se piensa que su rol oncogénico sería indirecto a través de la inmunosupresión y la disminución de la vigilancia tumoral. Además se observó que hay expresión anormal del RBL2 (Rb2/p130), un gen de supresión tumoral, que sería inhibido por la proteína Tat del HIV-1.

En la era pre-TARV estos pacientes eran tratados con regímenes similares a los que se utilizan para LDCGB con pobres resultados. Luego del advenimiento del TARV se ha reevaluado el uso de esquemas más intensivos como el CODOX-M/IVAC o el Hyper-CVAD, en combinación con R, con buenas tasas de respuesta pero con mayor grado de toxicidad y mayor tasa de complicaciones infecciosas.

El CODOX-M/IVAC modificado por Lacasce et al, basado en el original de Magrath, consiste en disminuir la dosis de metotrexate de 6.700 mg/m² a 3.000 mg/m², utilizar dosis máxima de 2 mg para la vincristina, aumentar la dosis de doxorubicina de 40 mg/m² a 50 mg/m² y disminuir la dosis de citarabina intratecal de 70 mg a 50 mg. Este esquema fue utilizado en pacientes con LB y LB-like inmunocompetentes con iguales resultados y menor grado de toxicidad (neurotoxicidad y neuropatía periférica) que el original de Magrath. Un estudio fase 2 realizado por el Consorcio de Neoplasias Asociadas a SIDA utilizó el esquema CODOX-M/IVAC modificado + R en pacientes con LB asociado a HIV. A las modificaciones realizadas por Lacasce agrega un cambio en el día de administración del metotrexate (del día 10 al 15) alejándolo así del nadir del CODOX el día 10. De esta manera logra disminuir la incidencia de mucositis severa y la tasa de neutropenia febril. También logra disminuir la toxicidad hematológica.

Otra alternativa para disminuir el grado de toxicidad es el uso del esquema R-EPOCH o los cursos cortos infusionales de EPOCH-R (SC-EPOCH-RR) utilizados por Dunleavy et al. en un estudio fase 2 con buenos resultados. Un problema del uso de este tipo de esquemas es que no incluyen drogas que atraviesan la barrera hematoencefálica por lo que esto afectaría a los pacientes con compromiso del SNC al diagnóstico. Hay que tener en cuenta que el LB asociado a HIV tiene mayor porcentaje de compromiso en SNC por lo que el esquema utilizado debe contener R y profilaxis de sistema nervioso central.

Tabla 3. Tratamiento linfoma de Burkitt

Bajo riesgo	• R-CODOX-M ¹ x 3 ciclos (A-A-A)
Alto riesgo	• R-CODOX-M ¹ /R-IVAC2 modificado x 4 ciclos (A-B-A-B) • R-EPOCH x 6 ciclos + IT ³

1. R-CODOX-M

Día 1 rituximab 375 mg/m² –ciclofosfamida 800 mg/m²-vincristina 1.4 mg/m²-doxorubicina 50 mg/m²-Metotrexate 12 mg IT- citarabina 50 mg IT.

Día 2 ciclofosfamida 800 mg/m²

Día 3 citarabina 50 mg IT (sólo en alto riesgo).

Día 10 vincristina 1.4 mg/m²

Día 10 metotrexate 3.000 mg/m²

Día 11 leucovorina

Día 1 a 6 G-CSF y si PMN menor a 1.000 reiniciar en día 12.

2. R-IVAC

Día 1 rituximab 375 mg/m²

Día 1 a 5 ifosfamida 1.500 mg/m² + Mesna 1.500 m/m²+ etopósido 60 mg/m²

Día 1 y 2 citarabina 2 mg/m² cada 12 hs (total 4 dosis)

Día 5 metotrexate 12 mg IT

Día 7 en adelante G-CFS 300 mcrg/día

3. R-EPOCH (ver LDCGB)

Linfoma primario de sistema nervioso central (LPSNC)

El LPSNC es un subtipo de linfoma difuso de células grandes B y generalmente se presenta como variante inmunoblástica. El VEB puede detectarse, en la mayoría de los casos, en las células linfomatosas y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a diferencia de lo que ocurre en la población HIV negativa. Desde el advenimiento del TARV su incidencia ha disminuido considerablemente.

Se manifiesta como tumores en el parénquima cerebral o como compromiso multifocal. Además puede haber compromiso de estructuras más profundas como los ganglios de la base, tronco encefálico y meninges. Si bien los estudios por imágenes no pueden proporcionarnos un diagnóstico definitivo y es necesaria la biopsia de cerebro, la combinación de hallazgos compatibles sumado a la presencia de VEB en LCR en un paciente inmunocomprometido sería suficiente, en casos seleccionados, para hacer el diagnóstico.

Generalmente son pacientes que presentan una inmunosupresión muy marcada, con recuento de CD4 por debajo de los 50/uL, lo que hace muy difícil el uso de altas dosis de MTX y citarabina. Sin embargo, desde el advenimiento del TARV, este tratamiento es el que se ofrece a la mayoría de los pacientes HIV positivos, especialmente aquellos con carga viral baja y buen performance status. Los pacientes que responden bien a estos esquemas son candidatos a altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea.

En los pacientes no elegibles para este tipo de tratamiento la radioterapia holocraneana tiene un rol como uso paliativo.

Tabla 4. Tratamiento LPSNC

Apto para tratamiento	Altas dosis de metotrexate + altas dosis de citarabina
Paliativo	Radioterapia holocraneana

Linfoma difuso a grandes células B

Es el tipo de linfoma más común asociado a HIV y es considerado enfermedad marcadora de SIDA. Muy comunes en la era pre-TARV, desde su introducción en 1990 se redujo un 50% su la incidencia; sin embargo, el riesgo es mayor que en la población general. Estimación de riesgo estandarizado para cualquier linfoma en la población HIV positiva en la era TARV: 70.17.

Habitualmente son linfomas agresivos, en estadios avanzados y con compromiso de sitios extranodales. En función del nivel de inmunodeficiencia, predominan:

- subtipos centrogerminales (CG) en pacientes con niveles preservados de CD4
- subtipos no CG en pacientes con recuentos de CD4 menores a 100/uL

La sobre-expresión de MYC es frecuente: el 20% de los LDGCB asociados a HIV. A la fecha existe un único Ensayo Randomizado Controlado (ERC) fase III en pacientes HIV positivos realizado por el Consorcio de neoplasias asociadas a SIDA. Se describe:

- Mejoría en las tasas de RC con el agregado de R al esquema de quimioterapia (58% vs. 47%)
- Ausencia de diferencias en supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP)
- Beneficio en el control adecuado de la enfermedad: negativamente afectado por complicaciones infecciosas sobre todo en pacientes con recuentos de CD4 <50 /uL o quienes recibieron R mantenimiento
- Estudio fase II subsiguiente en 1546 pacientes: R-CHOP fue beneficioso en este grupo y NO condujo a mayor muerte por complicaciones infecciosas. El protocolo DA-EPOCH presenta una alta tasa de remisión completa (RC), reportada en 73%.

En el estudio fase II en el cual se ensayó tratamiento con curso corto de EPOCH con dosis densas de R (SC-EPOCH-RR) la SLP y SG fue de 84% y 68% respectivamente a los 5 años de seguimiento medio. Este esquema mostró ser altamente efectivo y menos inmunosupresor (condensado).

Sin embargo, un ERC en pacientes inmunocompetentes con LDCGB no hubo diferencias entre R-DA-EPOCH y R-CHOP.

Los datos sobre la profilaxis en SNC son inconclusos. Las intervenciones diagnósticas sobre el compromiso de SNC, son de acuerdo a las guías para LNH DGCGB en pacientes inmunocompetentes. El CNS- IPI identifica a aquellos pacientes con alto riesgo de compromiso/recaída en SNC (compromiso extranodal adrenal o renal, edad mayor a 60 años, LDH elevada y ECOG>1). La recaída en SNC oscila entre 1% en jóvenes de bajo riesgo y 35% en pacientes con combinación de factores de riesgo.

Linfoma primario de efusiones (LPE)

Subtipo raro de linfomas (3% de linfomas asociados a HIV); más frecuente en pacientes con enfermedad avanzada por HIV-1 y en asociación con infección por HHV-8 y VEB.

Se asocia con frecuencia a sarcoma de Kaposi (SK) y enfermedad de Castleman multicéntrica. Habitual compromiso pleural, pericárdico y peritoneal como efusiones neoplásicas. No suele presentarse con masas tumorales sólidas.

Aún en la era TARV, el pronóstico es muy desfavorable con una supervivencia media de 6-10 meses. Se asocia a la infección por HHV-8 igual que el SK; es usualmente VEB+. A pesar que el virus es esencial en el desarrollo del LPE, no es suficiente en sí mismo para desarrollar el linfoma. El HHV-8 contribuye a la patogenia del LPE a través de secuencias génicas codificadas por el virus que simulan genes del huésped vinculados al control de la proliferación celular y la alta tasa de VEB concomitante sugiere un rol como cofactor importante en el desarrollo de este linfoma.

El LPE no presenta genes asociados a marcadores de superficie de las células B, pero es definido por el linaje B y confirmado por la presencia de rearrreglos de inmunoglobulinas. Los perfiles de expresión génica confirman el rol del HHV-8 en su patogenia pero demuestran una expresión génica diferente en los linfomas HHV-8 + VEB+ vs los VEB negativos.

En los linfomas VEB negativos, los genes involucrados comprometen la vía de las MAPK lo cual sugiere la presencia de alteraciones en esta vía como conductores de la linfomagénesis más que el VEB en sí mismo. No existen estudios con series grandes de pacientes. Dentro de los factores de mal pronóstico se encuentran el mal PS y la ausencia de TARV previo al diagnóstico de LPE.

No está claro el rol de las altas dosis y el autotrasplante de médula ósea.

Tabla 5. Tratamiento LDCGB-LDCGB HHV8+, NOS-LPE

<ul style="list-style-type: none"> • LNH DGCB • LNH DCGB HHV8 positivo, NOS • Linfoma primario de efusiones 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Estrategias terapéuticas sugeridas</u> <ul style="list-style-type: none"> - R-DA-EPOCH (preferido) (1) - R-CHOP • Soporte con G-CSF desde el inicio del tratamiento • Quimioprofilaxis intratecal (2) • Si CD20 es negativo, no está indicado R • Si CD4 <50/μL maximizar soporte de citopenias y profilaxis infecciosas
--	---

1) Recomendaciones de dosis para el ciclo 1 de EPOCH ± R:

- Día 1 rituximab (si CD20-positivo) 375 mg/m² ev
 - Día 1-4 etoposido 50 mg/m²/d en infusión continua (96 hr)
 - Día 1-4 doxorubicina 10 mg/m²/d en infusión continua (96 hr)
 - Día 1-4 vincristina 0.4 mg/m²/d en infusión continua (96 hr)
 - Día 5 Dosis de ciclofosfamida
 - Si recuento de CD4 basal >200 /μL, comenzar con dosis de 750 mg/m²
 - Si recuento de CD4 basal 50–200 /μL, comenzar con dosis de 375 mg/m²
 - Si recuento de CD4 basal <50 /μL, dosis de ciclofosfamida por debajo de 187.5 mg/m² no han sido publicadas. En este caso en el ciclo 1 iniciar sólo con EPOCH y agregar R en caso que el tratamiento sea bien tolerado y/o el recuento de CD4 mejore con el TARV concomitante
 - Día 1-5 prednisona 60 mg/m²/d
- Las modificaciones de las dosis del EPOCH en los ciclos subsiguientes es en función de las citopenias (linfomas NO Burkitt).

Neu <500/mm ³ en cualquier ciclo en 2 laboratorios consecutivos separados por 72 hs y/o plaquetas en el nadir <25,000/mm ³ que en el ciclo previo	Reducir ciclofosfamida en 187 mg/m ²
Neu <500/mm ³ en cualquier ciclo por ≥ 3 días y/o plaquetas en el nadir <25,000/mm ³ por ≥ 3 días y el paciente NO recibió ciclofosfamida en el ciclo previo	Reducir dosis de doxorubicina en 25%
Neu en el nadir ≥500/mm ³ Y plaquetas ≥50,000/mm ³ que en el ciclo previo	Aumentar ciclofosfamida en 187 mg/m ² hasta una dosis máxima de 750 mg/m ²

2) La profilaxis sobre SNC está indicada en los linfomas doble *hit* o en pacientes con compromiso de médula ósea, testículo, sinusal y regiones epidurales. El régimen específico de quimioprofilaxis será elección del médico oncólogo. Se sugieren de 4-6 tratamientos intratecales. En caso de compromiso en LCR o leptomeníngeo la aplicación intratecal será bisemanal hasta negativización del LCR, luego semanal por 4 aplicaciones y, posteriormente, con cada tratamiento quimioterápico hasta la finalización del protocolo terapéutico. Existen diferentes protocolos de quimioprofilaxis triple. Regímenes sugeridos: citarabina 40 mg + metotrexato 15 mg + dexametasona 4 mg / citarabina 50 mg + metotrexato 12 mg + hidrocortisona 50 mg. En caso de compromiso intraparenquimatoso considerar esquemas con fármacos que presenten difusión a través de barrera hematoencefálica o combinación R-CHOP + metotrexato 3g/m² en día +15.

Linfoma plasmablastico

Subtipo agresivo de LDCGB, más frecuente en inmunosuprimidos que en inmunocompetentes. Se caracteriza por la ausencia de expresión de CD20 y características plasmáticas como la expresión de CD38, CD138 o MUM1/IRF4. Se asocia con frecuencia a VEB, rearrreglos de MYC y niveles de Ki67 >80%. Representa del 3-12% de los linfomas asociados a HIV, su curso clínico es agresivo y de mal pronóstico. Los esquemas tipo CHOP o CHOP-like infrecuentemente ofrecen sobrevidas prolongadas. Ensayos con

protocolos más agresivos como B-ALL/NHL, CODOX-M/IVAC, o altas dosis y consolidación con auto-trasplante de médula ósea no han mostrado tampoco beneficios en la supervivencia. La SG reportada es de 11 meses independientemente de la intensidad de la quimioterapia aplicada. El bortezomib solo o en combinación con quimioterapia (DA-EPOCH) o lenalidomida ha mostrado superioridad en reportes aislados o en series pequeñas de pacientes. Estas estrategias terapéuticas no se encuentran aprobadas en nuestro medio.

Tabla 5. Tratamiento linfoma plasmablastico

<ul style="list-style-type: none"> • Linfoma plasmablastico 	<ul style="list-style-type: none"> • El CHOP estándar no es adecuado • Estrategias terapéuticas sugeridas <ul style="list-style-type: none"> - DA-EPOCH (preferido) (1) - CODOX-M/IVAC (modificado) (2) - Hyper-CVAD • Considerar altas dosis y autotrasplante en primera RC en pacientes seleccionados • Tratamiento intratecal (3)
--	--

(1) y (3) ver referencias de tabla 5

(2) ver referencias de tabla 4

Enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM)

Desorden linfoproliferativo agresivo cuya presentación habitual es con poliadenopatías, fiebre, pérdida de peso y hepato-esplenomegalia. Es altamente prevalente en pacientes HIV+ y no presenta correlación con el recuento de CD4 ni con el TARV. Se encuentra fuertemente asociado a la infección por HHV-8.

El SK se encuentra presente hasta en el 70% de los pacientes con ECM al diagnóstico. Si bien no es una condición maligna, puede asociarse a discrasia de células plasmáticas, linfomas B, incluyendo LE, LH y asociación con POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios en la piel). El curso clínico es variable. La cuantificación de los niveles plasmáticos de DNA de HHV-8 se correlacionó con la enfermedad sintomática.

No existe estándar terapéutico. El R como monoterapia fue altamente efectivo en series prospectivas (375 mg/m² semanal por 4 semanas) con tasas de respuesta del 67-71% y una SG 92-95% a los 2 años.

En caso de ECM + SK se recomienda vigilancia estrecha por la potencial reactivación del SK durante el tratamiento con R.

Linfoma de Hodgkin (LH)

El LH no es una enfermedad marcador de SIDA. Se han reportado en diferentes estudios prospectivos una incidencia de 5-20 veces mayor que en la población general. La presentación clínica más frecuente es con síntomas B, estadios avanzados, compromiso de médula ósea, hígado y bazo. Generalmente se presenta en pacientes con estado inmunológico moderadamente deteriorado y no asociado a inmunodeficiencia severa. El LH presentaba desenlace desfavorable en la era pre TARV. El período de riesgo de desarrollar LH es durante los meses iniciales del TARV (reconstitución inmune).

El abordaje terapéutico actual, no difiere de pacientes inmunocompetentes

- Estadio temprano favorable: ABVD x 2 + RT en campo comprometido 20-Gy.
- Temprano desfavorable: ABVD x 4 + RT en campo comprometido 30-Gy o ABVD x 6.
- Enfermedad avanzada: ABVD x 6 o BEACOPP.
- Estrategias de tratamiento adaptadas a PET-TC según guías de práctica clínica en pacientes inmunocompetentes.

El brentuximab vedotin es efectivo en pacientes recaídos con LH y HIV. Respecto de los inhibidores de puntos de chequeo, hay escasos reportes de casos en pacientes con LH + HIV. Sólo fue reportado un caso en un paciente con LHc y HIV tratado con nivolumab. Se aguardan los resultados del estudio prospectivo multicéntrico fase II del grupo alemán en curso que evalúa la combinación de inhibidor de PD-1 + AVD en LH en paciente HIV+ en estadio avanzado.

Soporte con G-CSF

Se recomienda soporte con factores estimulantes desde el inicio de tratamiento oncológico en pacientes con HIV y linfoma.

Tratamiento de la recaída

El abordaje terapéutico de pacientes con linfoma y HIV a la recaída no difiere de pacientes inmunocompetentes. Respecto del tratamiento con altas dosis (HD) y trasplante autólogo (TAMO) de médula ósea en pacientes con intención curativa, varios estudios documentan resultados exitosos en el tratamiento de linfomas asociados a HIV R/R con segunda línea de rescate y consolidación con TAMO, pudiendo lograr una adecuada reconstitución inmune luego del autotrasplante. Balsalobre *et al* reportaron 68 pacientes HIV+ con LNH y LH tratados con HD y TAMO en 20 instituciones europeas desde 1999 a 2004. La SLP y SG a 3 años fue de 56.5% y 61% respectivamente. La recaída se asoció a:

- Respuesta menor a RC al momento del TAMO ($P < 0.01$)
- Histología diferente a LDCGB
- Más de dos líneas terapéuticas previas

La sobrevida media para los 50 pacientes elegibles fue de 33 meses y 44 meses en los pacientes trasplantados.

Complicaciones tardías del tratamiento reportadas en pacientes HIV

- Mani *et al.* reportaron un caso de AMLt en una paciente HIV+ 48 meses luego de tratamiento con R-EPOCH por un LNH DCGB. Citogenética: del11q21 + 2 copias adicionales del MLL unidas a 10q → enfermedad inducida por QTP
- Balsalobre *et al.* reportaron 3 casos de AMTt post TAMO
- Se desconoce si el riesgo de neoplasias post tratamiento se encuentra aumentado en el escenario de la infección por HIV
- Ensayos clínicos en marcha

Bibliografía

- Gucalp A, Noy A. Spectrum of HIV lymphoma 2009. *Current Opinion in Hematology*. 2010; 17:362–367.
- Meister et al. Malignant lymphoma in the HIV-positive patient. *Eur J Haematol*. 2018; 101(1):119-126.
- Krishnan A et Zaia J. HIV-associated non-Hodgkin lymphoma: viral origins and therapeutic options. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5; 2014(1):584-9.
- Uldrick et al. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015;125(8):1226-1235.
- Barta et al. Treatment factors affecting outcomes in HIV-associated non-Hodgkin lymphomas: a pooled analysis of 1546 patients. *Blood*. 2013; 122:3251-3262.
- Little RF, Pittaluga S, Grant N et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood*. 2003;101:4653-4659.
- Barta SK, Lee JY, Kaplan LD et al. Pooled analysis of AIDS malignancy consortium trials evaluating rituximab plus CHOP or infusional EPOCH chemotherapy in HIV-associated non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2012;118:3977-3983.
- Bayraktar UD, Ramos JC, Petrich A et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acquired immune deficiency syndrome-related lymphoma diagnosed 1999-2008 and treated with curative intent in the AIDS Malignancy Consortium. *Leuk Lymphoma*. 2012;53:2383-2389.
- Ramos J, Sparano J, Rudek M et al. Safety and Preliminary Efficacy of Vorinostat With R-EPOCH in High-risk HIV-associated Non-Hodgkin's Lymphoma (AMC-075). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018;18:180-190.
- Boue F, Gabarre J, Gisselbrecht C et al. Phase II trial of CHOP plus rituximab in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006; 24:4123-4128.
- Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Safety and efficacy of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisone and rituximab in patients with human immunodeficiency virus-associated diffuse large B-cell lymphoma: results of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2008;140:411-419.
- Wang ES, Straus DJ, Teruya-Feldstein J et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, high-dose methotrexate/ifosfamide, etoposide, and high-dose cytarabine (CODOX-M/IVAC) for human immunodeficiency virus-associated Burkitt lymphoma. *Cancer*. 2003; 98 (6):1196-1205.
- Barnes JA, LaCasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. *Ann Oncol*. 2011; 22:1859-1864.
- Noy A, Lee JY, Cesarman E et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma. *Blood*. 2015; 126:160-166.
- Brunnberg U, Hentrich M et al. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2017; 40:82-87.
- Re A, Cattaneo C et al. HIV and Lymphoma: from Epidemiology to Clinical Management. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2019; 11; e2019004.
- Lacasce A et al. Modified Magrath Regimens for Adults with Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: Preserved Efficacy with Decreased Toxicity. *Leukemia and Lymphoma*. 2004; 45(4): 761-767.
- Spano JP, Poizot-Martin I et al. Non-AIDS-related malignancies: expert consensus review and practical applications from the multidisciplinary CANCEVH Working Group. *Ann Oncol*. 2016; 27 (3): 397-408.
- EACS: European AIDS Clinical Society Guidelines versión 9.1, Part IV: Clinical Management and Treatment of HBV and HCV Co-infection in HIV-positive Persons. October 2018.
- Dunleavy K et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013; 369 (20): 1915-1925.

**Linfomas en pacientes
inmunocomprometidos**



Introducción

El estado inmunitario es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de síndromes linfoproliferativos B. Los defectos en la vigilancia inmunológica pueden ocurrir en inmunodeficiencia hereditaria o adquirida. Entre las principales causas de inmunodeficiencia hereditaria se encuentran la inmunodeficiencia común variable, inmunodeficiencia combinada severa y el síndrome de Wiskott-Aldrich. Las inmunodeficiencias adquiridas en cambio, surgen en contexto de infección por HIV, en el período post trasplante o secundarias a iatrogenia. Un aspecto característico de los estados de inmunosupresión es la proliferación de virus como el EBV y el HHV8 que predisponen al desarrollo de ciertos desórdenes linfoproliferativos.

Clínicamente se pueden manifestar con presentaciones inusuales y con mayor frecuencia de compromiso extranodal. Es habitual en estos casos la desregulación del eje PD-1/PD-L1 y mecanismos moleculares, como el aumento del número de copias de 9p24, han sido observados en varios subtipos de linfomas asociados a inmunosupresión.

Síndromes linfoproliferativos (SLP) asociados a inmunodeficiencias primarias (IDP)

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de desórdenes heterogéneos provocados por alteraciones genéticas múltiples y esto explica la diversidad de los síndromes linfoproliferativos que pueden surgir. Las IDP comparten algunos aspectos clínicos. Se presentan más comúnmente en la infancia y en el sexo masculino. Los SLP asociados tienen predilección por sitios extranodales (SNC, gastrointestinal) y progresan rápidamente si no se tratan. Usualmente son de origen B y están comúnmente asociados a EBV. El linfoma más frecuente en IDP es el difuso de células grandes B, aunque ciertos síndromes tienen predisposición específica a otros subtipos de desórdenes linfoproliferativos.

Hay poca información respecto del tratamiento y pronóstico de los SLP asociados a IDP, por lo que se sugiere la elección del tratamiento según el subtipo histológico del linfoma. Se debe considerar reposición de gammaglobulina en pacientes con hipogammaglobulinemia y adecuada profilaxis antibiótica, especialmente para *Pneumocystis Jirovecii*.

Síndromes linfoproliferativos asociados a inmunodeficiencias secundarias

- *SLP asociado a metotrexate (MTX)*. Las dosis bajas de MTX utilizadas para tratamiento de AR, psoriasis, dermatomiositis y miastenia han sido implicadas en linfomagénesis. La histología es variable e incluye LDCGB, LH, LNH folicular, linfoma linfoplasmocítico, linfoma del manto y un cuadro similar al DLPT polimorfo. Es común la presentación extranodal y hasta un 50% de los casos se asocian a EBV. La suspensión del MTX puede hacer remitir el linfoma hasta en un 60% de los casos. En los linfomas en los que no se observa remisión luego de la suspensión del MTX o el ritmo de proliferación es muy rápido se recomienda iniciar tratamiento quimioterápico. El uso de rituximab en los linfomas B tiene la doble ventaja de su actividad anti-linfomatosa y anti-autoinmunidad.
- *Antagonistas de TNF*. Estos agentes se utilizan para el tratamiento de AR, enfermedad de Crohn, psoriasis y otras enfermedades autoinmunes. Los estudios de vigilancia epidemiológica reportan incremento moderado del riesgo de linfoma con estos agentes pero estos hallazgos no son replicados en otras publicaciones. Por ello es prudente un monitoreo cuidadoso de los pacientes y elevar el nivel de alarma en aquéllos con esplenomegalia o adenopatías. Los linfomas reportados fueron en su mayoría de origen B pero hay reportes de micosis fungoide y de linfoma T hepatoesplénico.
- *Inmunosenescencia*: inhabilidad del sistema inmune añoso de producir una respuesta efectiva frente a desafíos. Esta disregulación puede predisponer al desarrollo de linfomas relacionados a infecciones por oncovirus, a través de una disminución en la capacidad de eliminar virus, estimulación antigénica crónica, crecimiento de linfoma y evasión inmune. El rol oncogénico de EBV ha sido demostrado en algunos subtipos de linfomas en pacientes añosos como el LH y el LDCGB del anciano asociado a EBV (EBV-LDCGB-NOS en la clasificación de la OMS 2016).

Síndrome linfoproliferativo asociado a autoinmunidad (SLPA)

El SLPA aparece en edades tempranas en personas que heredan mutaciones en genes que median la apoptosis o muerte celular programada (vía de FAS). Este defecto en la apoptosis permite el desarrollo de linfadenopatía crónica no maligna y hepatoesplenomegalia; la supervivencia de células T doble negativas

(inmunofenotipo CD3+, CD4+, CD4-/CD8-, TCR $\alpha\beta$); y la aparición de manifestaciones de autoinmunidad como anemia hemolítica autoinmune y trombocitopenia. Los pacientes con SLPA tienen también un riesgo mayor de presentar enfermedades malignas. El riesgo estimado de linfoma es del 10-20% con un riesgo relativo de desarrollar LH de 50 y LNH de 14. El diagnóstico de linfoma puede ser particularmente difícil, dado que las adenopatías son un síntoma cardinal del SLPA e incluso el uso de PET scan no permite diferenciar proliferación benigna de maligna ya que la captación de FDG se encuentra basalmente aumentada en SLPA.

El diagnóstico de SLPA actualmente se basa en la presencia de 2 criterios requeridos y 6 criterios adicionales. Entre los requeridos se incluyen la presencia de linfadenopatía crónica y/o esplenomegalia y el aumento de células T doble negativas circulantes. Los criterios adicionales incluyen una prueba de apoptosis linfocitaria anormal, la presencia de mutaciones patológicas en los genes de la vía del FAS, elevación de biomarcadores (aumento de niveles plasmáticos de sFASL, IL-10, IL-18, y vitamina B12), una histología compatible e historia familiar de SLPA.

Algunos pacientes con SLPA no requieren tratamiento pero es frecuente el uso de inmunosupresión para tratar las citopenias autoinmunes. Los corticoides pueden ser útiles para manejar brotes de la enfermedad pero son muy tóxicos para su uso crónico. Algunos tratamientos utilizados para el tratamiento clásico de citopenias autoinmunes tienen una contraindicación relativa en SLPA. El uso de rituximab puede inducir hipogammaglobulinemia prolongada clínicamente significativa en SLPA por lo que deberían considerarse tratamientos inmunosupresores alternativos. Los pacientes con SLPA tienen un riesgo muy alto de sepsis post-esplenectomía incluso con adecuada profilaxis antibiótica y vacunación previa por lo que este procedimiento debería limitarse a los casos de hiperesplenismo masivo refractario al tratamiento médico.

Drogas como micofenolato mofetil y sirolimus han demostrado ser muy efectivos en SLPA y actualmente son consideradas como tratamiento crónico de elección en esta patología.

Desórdenes linfoproliferativos post-trasplante (DLPT)

Grupo heterogéneo de enfermedades linfoproliferativas que ocurren en el marco de la inmunosupresión extrínseca post trasplante. La mayoría de los casos se asocia a infección de los linfocitos B por el virus de Epstein Barr (EBV) -debido a reactivación o primoinfección- en el contexto de una respuesta celular T inadecuada.

El DLPT post-trasplante alogénico de médula ósea (TALO) tiene una incidencia del 1% a 10 años, pero la gran mayoría ocurre en los primeros 2 a 6 meses luego del trasplante y representa una complicación temida y potencialmente fatal. Se origina casi siempre de linfocitos del donante. El curso clínico es agresivo, con rápida evolución a la falla multiorgánica, pobre respuesta al tratamiento y supervivencia a 3 años de tan solo 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. Se desarrolla habitualmente en el primer año del trasplante durante la recuperación inmune del receptor, pero también puede ocurrir en forma más tardía dado que los pacientes continúan con inmunosupresión de mantenimiento en forma indefinida. Casi siempre se origina a partir de linfocitos del receptor, con mayor frecuencia por reactivación de infección latente por EBV, y se manifiesta como una enfermedad multisistémica. En los casos en los que deriva de células del donante, afecta típicamente al injerto. El pronóstico es bueno, sobre todo en el primer año post trasplante.

En hasta un tercio de los casos el DLPT es EBV negativo. Su inicio suele ser más tardío, en pacientes de mayor edad, y se asemeja más al linfoma en pacientes inmunocompetentes.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de DLPT 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 el *mismatch* serológico para EBV entre receptor y donante.

Otros factores de riesgo para desarrollar DLPT post-TALO son los trasplantes de donante no relacionado o con *mismatch* HLA, el trasplante de cordón y el desarrollo de EICH crónica. Como suele originarse de linfocitos del donante, se da con más frecuencia con donante seropositivo y receptor seronegativo. Los pacientes esplenectomizados también tienen mayor riesgo.

En el TOS tienen mayor riesgo de desarrollar DLPT los receptores de intestino delgado o de trasplante multivisceral debido al mayor volumen de tejido linfoide del donante.

La presentación clínica es muy variable y en general no difiere a la de otros linfomas. Más de la mitad tiene compromiso extraganglionar, que en los receptores de TOS puede llevar a disfunción del injerto. El compromiso del SNC también es más frecuente.

Ante la sospecha clínica debe realizarse laboratorio completo con hemograma, química, uricemia, LDH, PEF, carga viral de EBV y un PET-TC como técnica de imágenes de elección. Se sugiere TC o RM para los DLPT no ávidos por el FDG o en caso de compromiso del SNC. El diagnóstico de certeza exige biopsia del tejido comprometido con estudio de citometría de flujo, inmunohistoquímica y estudios moleculares para detección de ADN de EBV (por FISH o PCR).

Subtipos histológicos

- **Lesiones tempranas:** comprenden la hiperplasia plasmocítica, DLPT tipo mononucleosis infecciosa e hiperplasia folicular florida. Comprometen ganglios, amígdalas y adenoides. Las lesiones se componen de linfocitos B, células plasmáticas y linfocitos T policlonales que forman masas con preservación de la histoarquitectura normal del tejido subyacente. Suelen regresar espontáneamente o con reducción de la inmunosupresión.
- **DLPT polimórfico:** es la forma más frecuente en niños. Las lesiones se componen de distintos tipos de linfocitos B que forman un infiltrado linfoide polimorfo que destruye la histoarquitectura normal del tejido adyacente.
- **DLPT monomórfico B o T:** comprende un grupo heterogéneo de tumores de linfocitos B o T monoclonales que cumple los criterios para alguno de los linfomas reconocidos en pacientes inmunocompetentes. Se ve como una obliteración de la arquitectura normal del tejido por un infiltrado linfoide. La mayoría cumple criterios de LDCGB; con menos frecuencia se presentan como linfoma de Burkitt o neoplasia de células plasmáticas. En cada caso los pacientes se presentan de forma similar a la neoplasia a la que remedan.
- **DLPT tipo linfoma de Hodgkin (LH) clásico:** es el menos frecuente, más común en receptores de trasplante renal. Las lesiones son casi siempre EBV+ y deben cumplir criterios de LH.

Profilaxis primaria

En la mayoría de los pacientes el desarrollo de DLPT es precedido por una marcada elevación en la carga viral de EBV. La profilaxis primaria consiste en prevenir este aumento de la carga viral en pacientes con serología positiva. La depleción celular B mediante la utilización de rituximab ha mostrado evitar el incremento en la carga viral, pero no hay suficiente evidencia que respalde su utilización como profilaxis. Ninguna evidencia respalda la utilización de agentes antivirales ni inmunoglobulinas en la prevención del DLPT.

Vigilancia y tratamiento preventivo

En pacientes con alto riesgo de DLPT, ante la detección de valores elevados o de un incremento progresivo de la carga viral de EBV, puede iniciarse tratamiento preventivo con el objetivo de negativizar la carga viral y evitar el desarrollo del linfoma. Debido a la amplia variabilidad inter-laboratorios, no es posible al momento establecer un umbral preciso en el cual iniciar medidas preventivas, y cobra relevancia la observación de un incremento progresivo en la carga viral estudiada bajo el mismo método para un mismo paciente. 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, habitualmente alrededor del día 100 post trasplante), y luego mensualmente durante al menos 1 año.

El tratamiento preventivo consiste en rituximab 375 mg/m² semanal hasta la negativización de la carga viral (habitualmente 1-4 dosis), evaluando además la posibilidad de reducir la inmunosupresión. La bibliografía recomienda el uso de terapia celular (linfocitos T citotóxicos EBV específicos del donante o de un tercero) cuando se encuentra disponible.

En pacientes post-TOS no hay evidencia suficiente que justifique realizar la vigilancia.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es la resolución de los signos y síntomas del DLPT junto con la negativización de la carga viral de EBV, preservando la función del injerto, y se basa en la destrucción directa de las células tumorales o indirecta a través de potenciar la inmunidad celular T.

No hay ensayos clínicos aleatorizados que comparen las distintas opciones terapéuticas y las recomendaciones surgen en su mayoría de opinión de expertos, análisis retrospectivos y ensayos prospectivos no controlados.

El primer paso terapéutico siempre que sea posible es la *reducción de la inmunosupresión (RIS)* al mínimo necesario para evitar el rechazo del injerto. La recuperación del sistema inmune del huésped permite a los LT citotóxicos proliferar y controlar la enfermedad. Las lesiones tempranas suelen resolver con esta estrategia. Cuando la RIS no es suficiente o no es posible (sobre todo en DLPT post TALO), el tratamiento de elección es *rituximab* a dosis 375 mg/m² semanal (tasa de respuesta: 65%). Para pacientes refractarios se recomienda la *terapia celular* con linfocitos T citotóxicos del donante o de un tercero (tasa de respuesta: 75%). La quimioterapia es útil en los pacientes con DLPT post-TOS. En los DLPT post-TALO la respuesta a la quimioterapia es pobre y la toxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento elevadas, por lo que se reserva para pacientes que no responden o progresan luego del *rituximab*, para los linfomas agresivos, para pacientes con compromiso de órgano crítico que requiere respuestas rápidas y para los DLPT CD20 negativo.

Tratamiento

DLPT post-TOS:

- Lesiones tempranas: Reducción de inmunosupresión (RIS) +/- rituximab
- Lesiones polimórficas: RIS +/- rituximab y quimioterapia para refractarios (CHOP-EPOCH)
- Lesiones monomórficas: RIS + inmunquimioterapia (RCHOP-REPOCH)

DLPT post-TALO:

- Lesiones tempranas: rituximab 375 mg/m² semanal +/- RIS
- Lesiones polimórficas y monomórficas: rituximab +/- RIS, terapia celular con LT citotóxicos del donante o de tercero

Bibliografía

- De Jong D, Roemer M, Chan J et al. B-cell and Classical Hodgkin Lymphomas Associated With Immunodeficiency. *Am J Clin Pathol.* 2017;147:153-170.
- Low L, Song J. B-cell Lymphoproliferative Disorders Associated with Primary and Acquired Immunodeficiency. *Surgical Pathology.* 2016. 9(1):55-77.
- Tran H, Nourse J, Hall S et al. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Reviews.* 2008; 22:261-281.
- Mancuso S, Carlisi M, Santoro M et al. Immunosenescence and lymphomagenesis. *Immunity & Ageing.* 2018 15:22.
- Teachey D. New Advances in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome (ALPS). *Curr Opin Pediatr.* 2012; 24(1):1-8.
- Koneti Rao V, Bosco Oliveira J. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood.* 2011. 118:5741-5751.
- DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *BJH.* 2018; 182, 330-343.
- Styczynski J, Giebel S. Post transplant Lymphoproliferative Syndromes. *The EBMT Handbook.* 2019, cap 45.
- Nagle SJ, Reshef R, Tsai DE. Posttransplant lymphoproliferative disorder in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 38 (2017) 771-783.

Linfomas no Hodgkin T periféricos



Introducción

En los países occidentales, los linfomas T periféricos representan el 12 al 15 % del total de los linfomas no Hodgkin, siendo su frecuencia algo mayor en Asia y ciertos países de Centro y Sud América. A pesar de los progresos en el conocimiento de su biología, los avances terapéuticos han sido lentos y el pronóstico global sigue siendo pobre.

Del total de los linfomas T, el linfoma T periférico no especificado (T-NOS), representa el 25.9% de los casos, el linfoma T angioinmunoblástico el 18.5% y el linfoma de células anaplásico, en sus variantes ALK positivo y ALK negativo, el 6.5 y el 5.5%, respectivamente.

Globalmente los linfomas T periféricos nodales suelen presentarse en estadios avanzados (78% de los casos), con síntomas B (57%) y compromiso extranodal frecuente (médula ósea 31% y piel 21%), lo cual se compara desfavorablemente con los linfomas B. Pueden asociarse a síndrome hemofagocítico, caracterizado por fiebre, citopenias, hepatoesplenomegalia, hemofagocitosis en médula ósea, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia y aumento de la ferritina sérica.

Clasificación

Los linfomas de células T y NK constituyen un grupo heterogéneo de entidades. Se dividen en dos grupos: neoplasias de células T precursoras y neoplasias de células T maduras o periféricas.

Desde 2008, gracias a los nuevos métodos de diagnóstico, ha avanzado el conocimiento sobre las neoplasias T/NK nodales y extranodales, lo cual genera una revisión en la clasificación e introducción de nuevas entidades provisionales.

Tabla 1.

Leucemia prolinfocítica de células T
Leucemia de linfocitos T grandes granulares
Desórdenes linfoproliferativos crónicos de células NK
Leucemia agresiva de células NK
Linfoma de células T sistémico de la infancia EBV +
Desórdenes linfoproliferativos linfoma Hydroavacciniforme-símil
Leucemia linfoma T del adulto
Linfoma extranodal de células NK / T, tipo nasal
Linfoma de células T asociado a enteropatía
Linfoma de células T intestinal monomórfico epiteliotrópico
Desórdenes linfoproliferativos indolentes de células T del tracto gastrointestinal
Linfoma de células T hepatoesplénico
Linfoma de células T subcutáneo símil paniculitis
Micosis fungoides
Síndrome de Sézary
Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos de células T CD30 +
Papulosis linfomatoidea
Linfoma primario cutáneo de células grandes anaplásico
Linfoma primario cutáneo de células T gamma-delta
Linfoma primario cutáneo agresivo epidermotropo, de células T citotóxicas CD8 +
Linfoma de células T primario cutáneo acral CD8+
Desorden linfoproliferativo primario cutáneo de células T pequeñas y medianas, CD4 +
Linfoma T periférico, NOS
Linfoma de células T angioinmunoblástico
Linfoma folicular de células T
Linfoma nodal de células T periférico con fenotipo folicular helper (TFH)
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo
Linfoma de células grandes anaplásico, ALK negativo
Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implantes mamarios

A continuación se revisarán los aspectos diagnósticos y terapéuticos sólo de los linfomas T periféricos predominantemente nodales.

1. Linfoma de células T periféricos, NOS

Se trata de un grupo heterogéneo de linfomas T (nodales y extranodales) que no se corresponden con otras entidades específicas de la WHO, y por lo tanto constituyen un diagnóstico de exclusión. Es el subtipo más frecuente (30%) de linfoma T periférico.

La presentación es predominantemente nodal pero puede ser extranodal siendo la piel y el tracto gastrointestinal los sitios más frecuentes. Al momento del diagnóstico a menudo es una enfermedad diseminada con compromiso de médula ósea, bazo, hígado y tejidos extranodales. Generalmente son sintomáticos y pueden cursar con eosinofilia, prurito y síndrome hemofagocítico.

Se comportan como linfomas agresivos, con mala respuesta terapéutica a la quimioterapia y sobrevida del 32 % a los 5 años.

Histopatología

Características morfológicas

La morfología es extremadamente variable. El patrón de infiltración con mayor frecuencia es difuso pero puede limitarse a la zona paracortical o perifolicular (patente de la zona T). Las células neoplásicas pueden ser pequeñas, medianas, grandes y ocasionalmente sternbergoides. Frecuentemente presentan citoplasma claro, núcleos irregulares con nucléolo y en ocasiones la atipia puede ser muy sutil. Acompaña hiperplasia de vénulas post capilares y un fondo inflamatorio que incluye linfocitos pequeños, plasmocitos, eosinófilos e histiocitos epitelioides.

Variante linfoepitelial (linfoma de Lennert): Esta variante tiende a permanecer más tiempo localizada en ganglios y a tener mejor pronóstico. La población celular neoplásica es en general CD8+ y con perfil citotóxico, predominantemente de pequeño tamaño y alterna con grupos confluentes de histiocitos epitelioides. Ha sido descrito especialmente en pacientes añosos o inmunodeprimidos, y en casos primarios de linfomas nodales de células T o NK EBV+.

Características inmunofenotípicas

Muestran un fenotipo aberrante, generalmente CD5-, CD7-, CD4+/- y CD8-. Pueden verse formas CD4/CD8 doble positivo o negativo, y ser CD56+, CD30+ y gránulos citotóxicos+.

Generalmente expresan la cadena beta del receptor de células T (β F1).

El índice de proliferación es elevado. El Ki67 > de 70 % se relaciona a mal pronóstico. La mayoría presenta reordenamiento del receptor de células T.

Desde el punto de vista citogenético muchos muestran cariotipos complejos con ganancias y deleciones cromosómicas. Su firma génica es diferente al del linfoma angioinmunoblástico y al linfoma de grandes células anaplásico. Se describen dos subtipos moleculares: los que expresan GATA 3, y los que expresan TBX 21, estos últimos de mejor pronóstico.

2. Linfomas nodales de células T con fenotipo folicular helper (FH)

Se trata de una categoría cuya característica común es la expresión en las células T neoplásicas de los marcadores asociados al fenotipo folicular *helper*. Dentro de esta categoría existen diferencias clínico-patológicas, tales como el linfoma T angioinmunoblástico, el linfoma de células T folicular y el linfoma nodal de células T con fenotipo folicular helper no específico (NOS). Estas dos últimas entidades se describen como provisionales (WHO2016).

Se considera que la célula de origen es un linfocito T *Helper* CD4+ del centro germinal. Estas células expresan marcadores tales como citoquina CXCL13, la que resulta crítica para el reclutamiento de las células B y su activación en el centro germinal; el PD 1 (*programmed death 1 receptor*), el CD10; el ICOS (*inducible coestimulador T*); CXCR5; SAP; Bcl6; MAF y en la mayoría de los casos CD200.

A. Linfoma T angioinmunoblástico (LTAI): es el segundo subtipo en orden de frecuencia dentro de los linfomas T (20 % de los mismos) y representa el 2 % de todos los linfomas no Hodgkin.

Afecta predominantemente a adultos mayores (habitualmente mayores de 60 años). Se caracteriza por heterogeneidad histopatológica, lo cual explica la alta incidencia de errores diagnósticos. Se presenta con adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y compromiso frecuente de piel y médula ósea (70 %). El 80 % de los pacientes se diagnostican en estadios III y IV. Clínicamente suele observarse fiebre, pérdida de peso, *rash* cutáneo y artralgias. Varias de las manifestaciones clínicas son secundarias a fenómenos de desregulación inmunológica típica de la entidad (hipergammaglobulinemia policlonal, vasculitis, poliartritis, anemia hemolítica autoinmune Coombs positiva, enfermedad tiroidea y neuropatía).

En el 75% de los casos hay asociación al EBV. En la etiología también han sido implicados otros virus: HV 6, HV 8, HCV.

El pronóstico es pobre. En un reporte reciente de 157 pacientes, la sobrevida libre de eventos a los 5 años y la sobrevida global fueron de 29% y 33%, respectivamente.

Histopatología

Características morfológicas

El ganglio muestra borramiento parcial de la histoarquitectura, con infiltración interfolicular e hiperplasia arborizante de vénulas post capilares (vénulas de endotelio alto). Los folículos son atróficos. La población celular es de células pequeñas a medianas con citoplasma claro y mínima atipia. El fondo es inflamatorio con eosinófilos, plasmocitos, histiocitos e hiperplasia de células foliculares dendríticas. Hay expansión de inmunoblastos B frecuentemente Epstein Barr (EBV) positivos, los que pueden aparentar células de Reed Sternberg y simular un linfoma de Hodgkin. Pueden progresar a un linfoma compuesto o recaer como un LNH B difuso de células grandes.

Características inmunofenotípicas:

Las células neoplásicas son CD2+, CD3+, CD5+ y CD4+ y puede haber numerosos linfocitos reactivos T CD8+. Las células tumorales expresan en cantidad e intensidad variables CD10, Bcl6, CXCL-13, ICOS y PD-1. La sensibilidad y especificidad individual de los marcadores es también variable. Rodeando las vénulas post-capilares se observa una red de células foliculares dendríticas CD21+, CD23+, CD35+. En el 75 a 90 % de los casos se observa reordenamiento clonal del receptor de células T y en 25 a 30% reordenamiento clonal del gen de inmunoglobulina.

B. Linfoma de células T folicular (ENTIDAD PROVISIONAL)

Se caracteriza por el crecimiento folicular o perifolicular de las células neoplásicas de mediano tamaño, monomórficas, con abundante citoplasma pálido y fenotipo THF. Se reconocen dos patentes morfológicas: una que mimetiza un linfoma folicular y otra que mimetiza una transformación progresiva del centro germinal con agregados de células tumorales rodeados por numerosas células B pequeñas del manto IgD+. Puede presentar células blásticas B a menudo EBV+. Carece del infiltrado difuso polimorfo y la prominente vascularización del LTAI.

C. Linfoma nodal de células T con fenotipo folicular, NOS (ENTIDAD PROVISIONAL)

Comprende casos con expresión, además del CD4, de idealmente 3 (no menos de 2) marcadores asociados a FH pero que carecen de las características histológicas de los tipos anteriores.

2. Linfoma de células grandes anaplástico (LCGA)

Es una entidad clínico patológica en la que se reconocen formas cutáneas y formas sistémicas. Estas últimas pueden expresar o no la proteína ALK, reconociéndose variantes ALK positivas y ALK negativas. Las formas cutáneas son siempre ALK negativas. En conjunto representan el 12 % de los linfomas T y el 3 % del total de los LNH del adulto y el 10 a 20 % de los LNH de la infancia.

Típicamente las formas cutáneas son localizadas, se presentan clásicamente en varones de edad avanzada como una localización única y solitaria en piel o tejido celular subcutáneo en forma de un nódulo rojizo. Puede afectar los ganglios locorreionales y la localización nodal a distancia aparece en un 10% de los

casos. Es de curso indolente, y puede tener remisiones espontáneas. Cuando se presenta con múltiples localizaciones cutáneas, en especial en las piernas, se asocia a peor pronóstico.

Las **formas sistémicas** pueden observarse a cualquier edad, incluso en edad pediátrica.

1- Linfoma de células grandes anaplásico ALK positivo

Ocurre en jóvenes (mediana de edad 30 años). Es más frecuente en varones. El 75 % de los pacientes se presentan con síntomas B y en estadios avanzados (IV). Compromete ganglios y en un 50 a 80 % de los casos se observa compromiso extranodal en piel (21 a 35%), hueso (17%), partes blandas (17%), pulmón (10%), médula ósea (10%) e hígado (8%). Es infrecuente el compromiso de intestino y de sistema nervioso central. El factor pronóstico más importante en este linfoma es la positividad del ALK, que le confiere un pronóstico favorable, Los síntomas B, el IPI alto, la variante de células pequeñas, la positividad del CD56, el compromiso mediastinal, cutáneo y visceral confieren peor pronóstico, independientemente de la expresión del ALK.

Histopatología

Características morfológicas

Posee un amplio espectro morfológico. Las células son usualmente grandes, con citoplasma abundante, núcleos pleomórficos y típicamente en herradura. Hay diferentes patrones morfológicos: común (60%) con células típicas, cohesivas y compromiso inicial sinusoidal simulando una metástasis; linfocitocítico (10%); de células pequeñas (5-10%) constituido por células pequeñas a medianas con citoplasma claro, y presencia de células grandes características, perivasculares; símil Hodgkin (3%) que remeda una esclerosis nodular y otros (monomorfo, mixoide, sarcomatoide).

Características inmunofenotípicas

Las células grandes expresan CD30 en la membrana y el área del Golgi.

Son por definición ALK+ debido a la presencia de la translocación que involucra al gen ALK. La proteína ALK es un receptor de tirosina quinasa cuya expresión está normalmente restringida al sistema nervioso central. La traslocación (2;5)(q23;q25) determina la formación de un gen de fusión *nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase (NPM1-ALK)* con activación constitutiva de la quinasa ALK, la que induce proliferación celular y tiene efecto antiapoptótico (se describen 15 tipos diferentes de variantes). En las células tumorales la positividad del ALK puede ser citoplasmática y/o nuclear dependiendo del tipo de translocación asociada. Estos tumores son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), y la mayoría de los casos expresan uno o más antígenos asociados a células T; sin embargo la pérdida de éstos da lugar al fenotipo “nulo”, en el cual se puede demostrar el origen T mediante estudios genéticos.

El CD3 está ausente en el 75 % de los casos. Son CD2, CD5 y CD4+ en 70 % de las muestras.

La mayoría son positivos para gránulos citotóxicos (TIA-1, granzima B y perforina). CD43+/-, CD45y CD45RO variables. Son negativos para el virus de Epstein Barr.

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.

La infiltración de médula ósea puede ser muy sutil y siempre requiere inmunohistoquímica para CD30 y ALK.

2- Linfoma de células grandes anaplásico ALK negativo

Tiene un pico de incidencia entre los 40-65 años sin predominancia por sexo. El compromiso extranodal es menos frecuente que en los ALK positivos.

Desde el punto de vista pronóstico, las formas ALK positivas se asocian a mejor pronóstico, siendo la sobrevida total a los 5 años luego de un régimen con antraciclinas de 79 % vs 46 % para ALK negativas.

Histopatología

Morfológicamente debido a su patrón de crecimiento cohesivo intrasinusoidal, del área T o difuso, resulta indistinguible de la patente común descrita en las formas ALK+. La citología es similar a los ALK+, si bien la variante de células pequeñas no ha sido descrita en los ALK negativos. Expresan de manera intensa

y uniforme el CD30, en Golgi, membrana y citoplasma. Es frecuente la pérdida de expresión de antígenos de células T. Son positivos más frecuentemente CD2 y CD3, que CD5; CD43 es en general +, CD4+/- . Pueden o no expresar EMA, gránulos citotóxicos y STAT3. El diagnóstico diferencial más importante es con el LNH T 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.

El perfil génico de los LCGA ALK negativos es similar a los LCGA ALK+ y diferente al de otros linfomas T/NK. Estudios en linfomas T CD30+ han demostrado el mejor pronóstico de los LCGAALK negativos en relación a los LNH T periféricos NOS con alta expresión de CD 30 (en más del 80% de las células).

3- Linfoma de células grandes anaplásico asociado a implante mamario (i-LCGA).

Es un linfoma T muy poco frecuente que se origina alrededor del implante.

Los linfomas T periféricos de la mama representan solo el 10% de todos los LNH mamarios y la mayoría de ellos corresponden a i-LCGA.

El riesgo relativo de i-LCGA es 67 veces mayor en pacientes con implantes texturadas que en la población general. Pero el riesgo absoluto de desarrollarlo es muy bajo (0.1 a 0.3 por 100.000 mujeres con prótesis por año). La edad media de las pacientes al momento del diagnóstico es de 50 años (28 a 87) y el tiempo medio transcurrido entre la colocación del implante y el desarrollo del linfoma es de 10 años (rango 1 a 32).

Presentación

En el 60-90% de los pacientes se presentan como una colección líquida periprotésica (seroma) de formación rápida, espontánea y de inicio tardío (> 1 año). Los seromas tardíos se producen en el 0,1 a 0,2% de los implantes texturados. Si bien los seromas tardíos no son precursores directos del i-LCGA, "TODO" seroma tardío (más allá de un año del implante), no explicable por infección o trauma debe ser considerado sospechoso de enfermedad y evaluado mediante PAAF con cultivo, IHQ y CMF con evaluación de CD30. En el 10 al 35% de los casos se presentan con masa tumoral palpable.

Otras presentaciones menos frecuentes son: agrandamiento mamario, rash cutáneo, linfadenopatía regional (axilar, supraclavicular, mamaria interna).

i-LCGA in situ o seroma. Es la forma más frecuente. Se presenta con acumulación de líquido alrededor del implante (seroma). La proliferación neoplásica linfoide se encuentra confinada a la cápsula del implante. Las células malignas no cohesivas se encuentran suspendidas en el líquido seroso o fibrinoide y/o revisten la superficie capsular interna en forma heterogénea, alternando áreas celulares con áreas fibrosas acelulares (por ello es fundamental el muestreo extenso de la cápsula). Las células tumorales son grandes y pleomórficas rodeadas por un halo claro con núcleo irregular, cromatina dispersa, en ocasiones con nucléolos prominentes y moderada cantidad de citoplasma eosinófilo. En ocasiones y en cantidad variable pueden verse células Hallmark con núcleo arriñonado excéntrico.

i-LCGA infiltrante: menos frecuente (10-35%). La proliferación invade la cápsula y eventualmente el tejido adyacente. Las pacientes se presentan con masa tumoral palpable en general limitada a la mama y menos frecuentemente asociada a adenopatías axilares (20%) o con compromiso de médula ósea (estadio II-IV). La presencia de masa tumoral es el factor pronóstico adverso más importante. El infiltrado es más heterogéneo, alternando la población de células neoplásicas, en ocasiones sternbergoides, con un gran número de eosinófilos. Puede observarse fibrosis y/o necrosis. El grado de infiltración capsular determina el riesgo de LN1, por ello es esencial el muestreo extenso de la cápsula

De manera ocasional pueden coexistir la patente in situ e infiltrante.

En ambos casos (in situ e infiltrante) el fenotipo es similar a otros LGCA ALK negativos.

Pronóstico

i-LCGA *in situ*: 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%.

El tratamiento consiste en la resección quirúrgica completa del implante, la cápsula fibrosa que lo rodea, cualquier masa capsular asociada y biopsia excisional en caso de linfadenopatía sospechosa. En estadios II-IV se deberá realizar además quimioterapia sistémica.

Considerar la remoción del implante contralateral, ya que se halla linfoma en un 4.8% de los casos.

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 procesos linfoproliferativos. Con respecto al PET/TC, inicialmente su rol en los linfomas T ha sido motivo de controversia. Se alertó sobre la posibilidad de falsos positivos secundarios al componente reactivo por liberación de citoquinas inflamatorias que suele asociarse a estas entidades, así como sobre la presencia de falsos negativos en los subtipos con menor índice de duplicación. No obstante, actualmente se reconoce que el PET/TC resulta útil para la estadificación de estas entidades.

Factores pronósticos

Cuando el índice pronóstico internacional (IPI) es aplicado a los linfomas T, no logra identificar cuatro grupos pronósticos.

En un análisis multivariante sobre 385 pacientes, se han identificado ciertos factores pronósticos tales como la edad (menor o mayor de 60 años), LDH (normal o aumentada), estado funcional (ECOG menor o mayor de 2) y compromiso de médula ósea, lo que se ha dado en llamar PIT o Índice Pronóstico para los linfomas T.

De acuerdo a la presencia de dichos factores pronósticos (0, 1, 2, 3 y 4 factores) se identifican cuatro grupos pronósticos cuya sobrevida libre de enfermedad a los 5 años es de 62.3; 52.9; 32.9 y 18.3 % respectivamente (Tabla 2). El PIT tiene poca utilidad en el linfoma a grandes células anaplásico, dado la baja frecuencia de compromiso de médula ósea de esta entidad. Cuando se aplica a este subtipo, no logra evidenciar diferencias pronósticas significativas entre ALK + y ALK -

El Índice Pronóstico de Bologna toma en consideración factores tales como edad, estado funcional, cifras de LDH, fracción de crecimiento (Ki 67 > 80 %), status de infección por virus de Epstein Barr, expresión de CD 15, enfermedad voluminosa, beta 2 microglobulina y síntomas B. Es aplicable a los linfomas T NOS y a los angioinmunoblásticos, permitiendo definir tres grupos pronósticos con sobrevida global media de 37 vs 23 y vs 6 meses. (Tabla 3).

En el linfoma angioinmunoblástico se ha propuesto un índice especial (PIAI) consistente en: edad >60 años, PS >2, más de un sitio extranodal, síntomas B, plaquetas <150.000 x mm³.

Tabla 2. Grupos Pronósticos según PIT

Grupo	n	Factores pronósticos	SG a 5 años	SG a 10 años
G1	64	0	62 %	55 %
G2	108	1	52 %	38 %
G3	83	2	32 %	18 %
G4	67	3-4	18 %	12 %

Tabla 3. Comparación de sistemas pronósticos

Score	Parámetros	Subtipo AP aplicable	Resultado	Referencia
IPI	Estadio EN Edad LDH PS	Todos los linfomas T IPI > 3 en ALCL es de mal pronóstico (independiente del ALK + o neg)	Diferente SG entre 0/1 vs 4/5	NEJM, 1993
PIT	MO PS Edad LDH	T Nos (ALCL suele no afectar MO) Si se usa en ALCL, da resultados similares en formas ALK + y neg	Superior al IPI en T NOS PIT simplificado (2 grupos) es superior al IPI simplificado	Gallamini, Blood 2004
Índice de Bologna	Edad PS LDH Ki 67 mayor 80 % Status VEB Expresión de CD 15	T NOS y AITL	Distingue tres grupos. SG de 37 vs 23 vs 6 meses	Went, JCO 2006
GEP	Activación de NF kb	T NOS	SG 25 meses vs 12 meses para los que no la activan	Martínez Delgado, Leucemia 2005

Tratamiento

Los linfomas T periféricos inespecíficos (T-NOS) han mostrado respuestas insuficientes y de corta duración con los esquemas quimioterápicos convencionales. En la primera línea de tratamiento se han propuesto esquemas tales como: CHOP 21, CHOP 14, CHOEP, ACVBP, CHOP seguido de ICE o IVE, HyperCVAD, EPOCH y DA-EPOCH, SMILE (con L asparaginasa propuesto especialmente para los linfomas T NK). Con CHOP y esquemas similares, se obtienen remisiones completas en el 50 % de los casos, con tasas de supervivencia a 5 años del 25 al 45 %, existiendo diferencias entre pacientes con IPI de bajo y alto riesgo (64% vs 22%).

El grupo alemán ha reportado mejores resultados con el agregado de etopósido a las drogas del CHOP (CHOEP), con beneficio más evidente en los linfomas a grandes células anaplásico ALK + y en jóvenes, con tendencia a mejorar la supervivencia libre de eventos a 3 años en otros subgrupos (Tabla 4). De allí que algunos grupos recomienden el tratamiento de primera línea con esquemas infusionales como el EPOCH o su variante DA-EPOCH, éste último con dosis ajustadas de etopósido, ciclofosfamida y doxorubicina de acuerdo a la tolerancia hematológica de los ciclos precedentes.

AITL constituye un grupo heterogéneo que en algunos casos podría ser tratados solamente con corticoides o inmunosupresores como ciclosporina.

Tabla 4. Esquema CHOEP. Respuesta según subtipos

CHOEP	SLE 3 años	Sobrevivencia global 3 años
Anaplásico ALK +	76 %	90 %
Anaplásico ALK neg	46 %	62 %
Angioinmunoblástico	50 %	67.5 %
T NOS	41 %	54 %

Recientemente fueron publicados los resultados del estudio randomizado de fase 3 ECHELON 2, que comparó CHOP vs Brentuximab vedotin (un antiCD30 conjugado con la monometilauristatina E) + CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y corticoides en las mismas dosis del CHOP), en la primera línea de tratamiento de linfomas T periféricos CD30 +.

En una serie de 452 ingresados (226 en cada rama) se obtuvieron diferencias significativas en las tasas de RC (68 % para la rama en estudio vs 56 % para la rama de CHOP, con una p de 0.0066) y respuestas globales (83 % vs 72 % con una p de 0.0032). Con un seguimiento de 36.2 meses, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 48.2 meses para la rama de BV+CHP vs 20.8 meses para CHOP (p 0.011), con ventajas en la supervivencia global. Ello representa un 29 % de reducción del riesgo de progresión y 34 % de reducción del riesgo de muerte. El beneficio en SLP se observó en todos los subgrupos analizados, si bien fue más significativo en los linfomas anaplásicos, los que constituyeron el grupo mayoritario de pacientes incorporados.

En cuanto a los eventos adversos, el perfil de seguridad fue similar al del CHOP, tanto en términos de neuropatía periférica como toxicidad hematológica, no obstante se recomienda profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias.

Estos resultados determinaron que fuera aprobado por la FDA para el tratamiento de primera línea del linfoma a grandes células anaplásico y otros linfomas T CD30 + como la linfadenopatía angioinmunooblástica y el linfoma T periférico. Esta indicación en primera línea de linfomas T aún no se encuentra aprobada en el país al momento de redacción de esta guía.

Rol del trasplante

Dado el mal pronóstico global de los linfomas T periféricos con la quimioterapia (QT) convencional, algunos autores proponen la consolidación con altas dosis de QT (TAMO) una vez alcanzada la remisión completa con el tratamiento de primera línea en los linfomas T NOS, los angioinmunooblásticos y los linfomas a grandes células anaplásicos ALK negativos.

En los linfomas a grandes células anaplásicos ALK positivos, el TAMO quedaría reservado como consolidación en recaídas quimiosensibles, si bien algunos autores lo proponen luego del tratamiento de primera línea para los pacientes con factores pronósticos desfavorables.

Los resultados del TAMO en primera remisión completa son alentadores con supervivencia global del 50% a los 5 años, pero estos resultados podrían deberse a la selección de pacientes, dado que aún no hay estudios randomizados que confirmen la utilidad de la consolidación con TAMO.

El trasplante alogénico convencional no ha sido suficientemente evaluado en este grupo de pacientes.

Corradini y colaboradores han publicado los resultados obtenidos con trasplante alogénico de intensidad reducida (miniALLO) con supervivencia estimada del 61% a 5 años y supervivencia libre de eventos del 51%, constituyéndose en una opción para pacientes jóvenes recaídos, con donante histoiéntico. También ha sido propuesto como consolidación luego de autotrasplante en pacientes de alto riesgo.

Profilaxis del SNC

Los factores de riesgo, la modalidad y el valor de la profilaxis del sistema nervioso central no han sido bien definidos en los linfomas T. Frente a la falta de estudios específicos, algunas guías utilizan los mismos criterios usados en el linfoma difuso de células grandes B.

Linfoma T recaídos y refractarios

Regímenes que incluyen platino o etopósido han sido sugeridos en primera recaída con tasas de respuesta promedio entre 50 y 70 %.

Pueden ser considerados diversos esquemas quimioterápicos que incluyan gemcitabina si ésta no hubiese sido utilizada en la primera línea de tratamiento.

La bendamustina también ha sido propuesta en estos casos.

Las tasas de RC y RP de los LNH-T recaídos con los esquemas de rescate convencionales se observan en la Tabla 5.

Tabla 5. 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

El brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal conjugado que actúa como un potente agente anti-tubulina, dado que se liga al antígeno de superficie CD 30, liberando en el interior de la célula blanco a la monometilauristatina E, la cual produce rotura de la red de microtúbulos del huso mitótico, deteniendo las células en G2 y en fase de mitosis y llevándolas a la apoptosis.

Ha sido aprobado por la FDA para linfomas a grandes células anaplásicos CD 30 + 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. Podría tener un rol en otros LT NOS que expresan CD30.

Pralatrexate

Se trata de un antifolato con gran afinidad por el transportador de folatos reducidos (RFC), lo que permite su acumulación selectiva en las células tumorales.

La RFC es una oncoproteína fetal altamente expresada en el tejido fetal y las células tumorales, que constituye el principal transportador de folatos y antifolatos al interior celular. De esta manera, la incorporación del pralatrexate al interior celular es 14 veces mayor que la del metotrexate.

Actúa como inhibidor competitivo de la dihidrofolocorreductasa con mayor potencia citotóxica que el metotrexate.

El pralatrexate, ha sido aprobado por la FDA, siendo utilizado en linfomas T periféricos en el estudio PROPEL que incluyó 109 pacientes, la mayoría de ellos con varias líneas previas de QT, incluso recaídos a trasplante. En dosis de 30 mg/m² semanales x 6 dosis, mostró 29 % de respuestas globales luego del primer ciclo, permitiendo en varios casos que los pacientes pudieran ser llevados a trasplante. Se encuentra en marcha un estudio en combinación con CHOP

Inhibidores de histona deacetilasa

Por su efecto inhibitorio, induce 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.

Presentan tasas de respuesta de aproximadamente 30%, hasta el momento de corta duración, sin embargo, los resultados son promisorios, cuando se los usa en combinación. Ejemplo romidepsin con palatrexate, con respuestas totales de 71% o romidepsin con lenaledomida con respuestas de 50% o asociados a esquemas de primera línea (ver Tablas 7 y 8).

En la Tabla 6 se resumen los resultados de los inhibidores de histona deacetilasa disponibles en nuestro país para el tratamiento de LNH T recaídos/refractarios.

Tabla 6. Resultados de inhibidores de histona deacetilasa en LNH T recaídos/refractarios.

	Romidepsin	Belinostat	Vorinostat
Respuestas globales	35-38 %	25.8 %	29.7 %
Duración de respuesta	8.9-17 meses	13.6 meses	
Comentarios	Aprobado FDA 2011	Estudio BELIEV	Linfomas T cutáneos

Lenalidomida

Dada su capacidad antiproliferativa, reguladora del microambiente y antiangiogénica, fue usada en casos aislados de linfadenopatía angioinmunoblástica refractaria.

Ciclosporina

Ha sido utilizada en el linfoma angioinmunoblástico al considerarlo una patología con desregulación inmune. Se la ha usado en dosis de 3 a 5 mg/kg vía oral, por 6 a 8 semanas, luego 50 mg cada 1 a 3 semanas, seguidos por una dosis de mantenimiento.

Esquemas combinados

En la Tabla 5 se describen algunos esquemas de combinación de nuevos agentes con poliquimioterapia y en la Tabla 6 esquemas con dobletes y tripletes de nuevos agentes. Varios de ellos son estudios de fase 1 o fase 2, con escaso número de pacientes y resultados muy preliminares, tratándose de combinaciones no aprobadas en nuestro medio.

Tabla 7. Esquemas de combinación de nuevos agentes y poliquimioterapia

Régimen	Fase	Pacientes	Puntos finales	Eventos adversos	Referencia
Lenalidomida + CHOEP	I	12 ptes LNH T. Primera línea	End point primario ORR	Neutropenia, anemia, trombocitopenia, fiebre, diarrea, hipotensión, mucositis	Lunning et al. 2017.
Lenalidomida + CHOP	II	37 ptes añosos con AITL. En recaída	ORR 54 %	Neutropenia, trombocitopenia, trombositis. No segundas neoplasias	Safar et al. 2015.
COEP alternando con pralatrexate	II	33 LNH T estadios II-IV. Primera línea	ORR 70 %, RC 52 %, SLP 2 años 39 %, SG 2 años 60 %.	Anemia, plaquetopenia, neutropenia febril, mucositis, sepsis, aumento de creatinina y transaminasas	Advani et al. 2016.
Everolimus + CHOP	II	30 ptes LNH T. Primera línea	ORR 90 %, SG 2 años 70 %, SLP 2 años 33 %. Mediana de SLP no alcanzada.	Neutropenia, trombocitopenia, mucositis, síntomas gastrointestinales, neuropatía periférica, hematuria por virus BK, infección por herpes, aumento de transaminasas, muertes por neumonía.	Kim et al. 2016.
Romidepsina + CHOP	II	19 ptes CTCL y LNH T. R/R	ORR 68 % SLP 18 meses 57 % SG 18 meses	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril, deterioro general, infección pulmonar, vómitos	Dupuis et al. 2014.
Brentuximab + CHP	III	226 ptes LNH T periféricos. Primera línea.	ORR 83 % RC 68 %. Mediana de SLP del 48.2 meses con seguimiento de 36 meses.	Neuropatía periférica, neutropenia febril, anemia.	Horwitz et al. 2018.

Tabla 8. Esquemas de dobletes y tripletes de nuevos agentes

Terapia de combinación	Fase	Pacientes	Punto final	Efectos adversos	Referencia
Pralatrexate y romidepsin	I	14 ptes. LNH T R/R	ORR 71 % SLP 4.4 meses. SG 12.4 meses	Mucositis, trombocitopenia	Amengual et al. 2017
Romidepsin y azacitidina	I/IIa	5 ptes. LNH T R/R	ORR 80 % RC 40 %	Neutropenia, trombocitopenia	O'Connor et al 2017.
Lenalidomida y vorinostat	I/II	8 ptes LNH T R/R	ORR 25 %. Mediana SLP 2.2 meses. SG 6.7 meses.	Trombocitopenia, leucopenia, anemia y neutropenia	Hopfinger et al. 2014
Romidepsina y lenalidomida	I/II	11 ptes. LNH T R/R	ORR 50 %. Mediana de SLE 13.5 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, anomalías electrolíticas.	Mehta-Shah et al. 2015.
Romidepsina, lenalidomida y carfilzomib	II	16 ptes. LNH T R/R	ORR 45.5 %. RC 35.4 %. RP 9 %. Mediana SLE 13.6 semanas	Neutropenia, trombocitopenia, anemia, vómitos, diarrea, disnea, edemas, neutropenia febril, fiebre, debilidad, infección, TVP.	Mehta-Shah et al. 2017.

Conclusiones

El manejo de los linfomas T periféricos plantea aún importantes desafíos, en parte por las dificultades diagnósticas por su aspecto histológico muchas veces “inocente” y la ausencia de marcadores de clonalidad. Desde el punto de vista terapéutico, los resultados son todavía desalentadores, debiéndose aún definir con mayor precisión el lugar del trasplante en sus diversas modalidades, y el rol de las nuevas drogas, las cuales incrementarían su actividad en esquemas combinados

Anexo

Descripción de los esquemas de quimioterapia

CHOP			
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
EPOCH			
ETOPÓSIDO	50 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 5
DOXORRUBICINA	10 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
VINCRISTINA	0.4 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
PREDNISONA	60 mg /m ²	VO	Días 1 al 5
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Desde día 6 hasta recuperación de PMN
Ciclos cada 21 días			
DA-EPOCH			

ETOPÓSIDO	50 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 5
DOXORRUBICINA	10 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
VINCRISTINA	0.4 mg/m ² /día	IV cont	Días 1 al 4
PREDNISONA	60 mg /m ²	VO	Días 1 al 5
FILGRASTIM	5 mcg/kg/día	SC	Desde día 6 hasta recuperación de PMN
En el esquema de dosis ajustadas (DA), se incrementa en un 20 % la dosis de CICLOFOSFAMIDA, DOXORRUBICINA y ETOPOSIDO en cada ciclo, si los PMN en el nadir del ciclo previo se hallaron por encima de 500 x mm ³ .			
Ciclos cada 21 días			
CHOEP			
CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ²	IV	Día 1
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 1
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
ETOPÓSIDO	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
PREDNISONA	100 mg	VO	Días 1 al 5
Ciclos cada 21 días			
HyperCVAD			
Alterna 4 ciclos A y 4 ciclos B			
FASE A (ciclos 1, 3, 5 y 7)			
CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m ²	IV (en 3 hs)	c/12 hs. Días 1 al 3 (6 dosis)
DOXORRUBICINA	50 mg/m ²	IV	Día 4, ó
	16.6 mg/m ² /d	IV continua	Días 4 a 6
VINCRISTINA	1.4 mg/m ²	IV	Día 4 y 11
DEXAMETASONA	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4 y 11 al 14
MESNA	600 mg/m ²	IV continua	Días 1 al 3.
Comenzar 1 hora antes de la ciclofosfamida y finalizar por lo menos 12 hs después de última dosis de CFM			
FILGRASTIM hasta 10 mcg/kg/día (usualmente se usa 5 mcg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm ³			
Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de DOXORRUBICINA)			
Ciclos cada 21 días			
FASE B (ciclos 2, 4, 6 y 8)			
METOTREXATE	200 mg/m ²	IV (en 2 hs)	Día 1, seguido por
METOTREXATE	800 mg/m ²	IV (en 22 hs)	Día 1
CITARABINA (*)	3000 mg/m ²	IV (en 2 hs) c/12	Días 2 y 3 (4 dosis)
LEUCOVORINA	50 mg	IV c/6 hs empezando 12 hs después del final del goteo de MTX x 2 dosis	
LEUCOVORINA	15 mg	VO c/6 hs x 8 dosis	

FILGRASTIM		hasta 10 mcg/kg/día (usualmente se usa 5 mcg/kg/día) a partir del día 5 hasta polimorfonucleares > de 3000/mm ³
Gotas oftálmicas con dexametasona		
Profilaxis con FLUCONAZOL 100 mg VO, LEVOFLOXACINA 500 mg VO x 10 días (comenzando 24-36 hs luego de la última dosis de CITARABINA)		

Bibliografía

- Swerdlow S, Campo E, Pileri S et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-2390
- Moroch J, Copie-Bergman C, de Leval L et al. Follicular peripheral T-cell lymphoma expands the spectrum of classical Hodgkin lymphoma mimics. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(11): 1636-1646.
- NCCN Guidelines version 2.2018 Non Hodgkin Lymphomas.
- Zang Y, Xu W, Liu H, Li J. Therapeutic options in peripheral T cell Lymphoma . *Journal of Hematol and Oncol*. 2016 9:37.
- Moscowitz A, Lunning M, Horowitz S. How I treat the peripheral T cell Lymphomas. *Blood*. 2014 123: 2636-2644.
- Nicolae A, Pittaluga S, Venkataraman G et al. Peripheral T-cell lymphomas of follicular T-helper cell derivation with Hodgkin/Reed-Sternberg cells of B-cell lineage: both EBVpositive and EBV-negative variants exist. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(6):816-826.
- Parilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes. *Blood*. 2014;124(9): 1473-1480.
- Laurent C, Delas A, Gaulard P et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcome. *Ann of Oncol*. 2016; 27: 306-314.
- Clemens M, Horwitz S. NCCN Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Breast Implant-Associated Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Aesthetic Surgery Journal*. 2017; 37(3); 285-289.
- Adams W, Culberston E, Deva A et al. Macrot textured Breast Implants with Defined Steps to Minimize Bacterial Contamination around the Device: Experience in 42000 implants. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2017; 140 (3).
- Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral Tcell and natural killer/T cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 4124-30.
- Gallamini et al. Peripheral T cell Lymphoma (u). A new prognostic model from a retrospectiv Multicentric Clinical Study. *Blood*. 2004; 7: 2474-2479.
- Rodriguez J, Corradini P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for T cell Lymphomas, in T Cell Lymphomas, Foss F eds. Humana Press. 2013, pag 229-242.
- Corradini P et al. Graft versus lymphoma effect in relapsed peripheral T cell non Hodgkin 's lymphomas after reduced intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004; 22; 2172-2176.
- Markham MJ, Dang NH. Syndromes and Clinical Management Issues Associated with T cell Lymphomas, in T Cell Lymphomas, Foss F, eds. Humana Press. 2013, pag 317-331.
- Federico M, Rudiger T, Bellei M et al. Clinicopathologic Characteristics of Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma: Analysis of the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):240-6.
- Bechers M, Hul G. Therapy refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma in complete remission with lenalidomide. *Eur J Haematol*. 2013 Feb; 90 (2):162-3.
- Mosalpuria K, Bocieg G, Vose J. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Management *Semin Hematol*. 2014 Jan;51(1):52
- Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R et al. ECHELON-2 Study Group. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomized, phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 393: 229-240.
- Ma H Ma H, Davarifar A, Amengual JE et al. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Feb;13(1):13-24.

Linfomas Cutáneos T



Son un grupo de desórdenes caracterizados por la localización de linfocitos malignos en la piel. Se clasifican de acuerdo a la WHO-EORTC (Tabla 1). Los linfomas cutáneos de células T representan aproximadamente el 75% de los casos (50% corresponden a micosis fungoides (MF) y 25% a otros linfomas T no MF), mientras que el 25% restante está representado por los linfomas cutáneos de células B.

Tabla 1. Clasificación WHO-EORTC de linfomas cutáneos

Linfomas cutáneos de células T y de células NK

- a. Micosis fungoides (MF)
- b. Variantes y subtipos de la micosis fungoides
 - i. Micosis fungoides foliculotrópica
 - ii. Reticulosis pagetoide
 - iii. Piel laxa granulomatosa
- c. Síndrome de Sézary
- d. Leucemia/linfoma T del adulto
- e. Desórdenes linfoproliferativos primarios cutáneos CD 30 +
 - i. Linfoma a grandes células anaplásicas primario cutáneo
 - ii. Papulosis linfomatoide
- f. Linfoma de células T tipo paniculítico subcutáneo
- g. Linfoma T/NK extranodal, tipo nasal
- h. Linfoma de células T “símil Hydroa Vacciniforme”
- i. Linfoma T periférico no especificado (NOS) primario cutáneo
 - i. Linfoma de células T CD 8 primario cutáneo agresivo epidermotrópico (provisional)
 - ii. Linfoma cutáneo de células T gamma/delta.
 - iii. Linfoma de células T primario cutáneo CD 4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño (provisional)

Diagnóstico

- Cuadro clínico
- Histopatología con inmunohistoquímica
- CMF de SP ante la sospecha de células de Sézary.
- Estudio molecular para demostrar estirpe T (sólo en casos seleccionados).

Se recomienda realizar biopsias cutáneas múltiples.

Estadificación

1. Examen físico
 - Descripción de lesiones cutáneas (parches, placas, eritrodermia, lesiones tumorales y/o ulceradas) con estimación del porcentaje de superficie corporal afectada.
 - Adenopatías palpables: consignar si son mayores de 1.5 cm de diámetro mayor, irregulares, en conglomerado o fijas.
 - Organomegalias
2. Laboratorio
3. Imágenes
 - Sólo Rx de tórax y ecografía de grupos ganglionares periféricos en estadio IA y en pacientes seleccionados con IB.
 - TAC tórax, abdomen y pelvis ó PET/Tc en el resto.
4. Biopsia ganglionar: en adenopatías mayores de 1.5 cm de diámetro y/o ganglios firmes, irregulares, fijos o en conglomerado. Preferentemente seleccionar adenopatías en sitio de drenaje de lesiones cutáneas o adenopatías con mayor captación en el PET/Tc
5. Biopsia de médula ósea. No sería necesaria en estadios iniciales.

Linfomas primarios cutáneos de células T

Micosis fungoides (MF)

En la forma clásica las lesiones son de lenta evolución y pasan por tres etapas clínico-patológicas: 1: etapa macular (histología puede ser inespecífica), 2: etapa de placa (lesiones más infiltradas e histología diagnóstica de MF), y 3: etapa tumoral (lesiones que frecuentemente se ulceran, pueden coexistir con máculas o placas y pueden sufrir transformación a células grandes).

Las formas no clásicas o variantes de la MF incluyen la MF foliculotrópica (peor pronóstico, suele transformarse), la reticulosis pagetoide (evolución más lenta) y la MF piel laxa granulomatosa.

IF de la MF: CD 3+, CD 45RO+, CD4+ (80% de casos) con delección de marcadores pan T (CD5, CD2, CD7).

Síndrome de Sézary (SS)

Es la tríada de eritrodermia exfoliativa generalizada (puede tener islotes de piel no comprometida), linfadenopatías generalizadas y células T neoplásicas en piel ganglios y SP. Para su diagnóstico se requiere uno o más de los siguientes criterios:

- Recuento absoluto de células de Sézary de 1000 células por mm³ o mayor.
- Expansión de células T CD 4 + con una razón CD4/CD8 de 10 o mayor.
- Presencia de células T clonales en SP por biología molecular.
- IF anormal incluyendo pérdida de CD 7 ($\geq 40\%$) o CD26 ($\geq 30\%$)

Desórdenes linfoproliferativos CD 30+, cutáneos primarios.

- **LTC anaplásico de células grandes CD30+**: nódulo, tumor, a veces pápulas que luego se ulceran, con localización en tronco o miembros. Diseminación extracutánea a ganglios regionales (10% de casos). Pronóstico favorable (80-90% sobrevive a los 10 años). Buena respuesta a la RT local.

- **Papulosis linfomatoide**: pápulas diseminadas en tronco y miembros inferiores, pápulo-nodulares necróticas o nodulares. Escasas o múltiples, y en diferentes estadios evolutivos. Pueden remitir espontáneamente en dos meses, aunque hay casos que duran años. Pueden dejar hipo, hiperpigmentación o cicatrices. Las células CD 30+ (de acuerdo a la variante se presentan en mayor o menor número) se acompañan de linfocitos T, células sternbergoides, neutrófilos y eosinófilos.

Linfoma de células T, tipo paniculítico subcutáneo

Se origina primariamente en tejido celular subcutáneo. Placas infiltradas, induradas, tumores, que pueden ulcerarse. Más habitualmente en piernas. En más del 20% se asocia a enfermedades autoinmunes. Dos formas evolutivas: una indolente y crónica, la otra rápida y agresiva que tiende a comprometer hígado, médula ósea y pulmón, y puede asociarse a síndrome hemofagocítico.

Linfoma cutáneo a células T, simil hydroa vacciniiforme

Infrecuente. Se asocia al virus de EB. Casi exclusivo de niños en Asia y América latina: erupción polimorfa con pápulas, vesículas, edema, ampollas, úlceras y costras en áreas fotoexpuestas. Mal pronóstico.

Linfoma T/ NK extranodal, tipo nasal.

Compuesto por células NK CD 56 +. Placas o tumores en tronco y extremidades con tendencia a la ulceración. Puede ser destructivo en la zona centroracial. Curso agresivo, con supervivencia de 12 a 17 meses. El compromiso extracutáneo agrava el pronóstico.

Linfomas cutáneos T periféricos no especificados (NOS)

Incluye tres entidades en la clasificación de la WHO-EORTC:

Linfoma de células T epidermotrópico CD 8 + agresivo (provisional)

Linfoma cutáneo de células gama /delta (entidad definitiva)

Linfoma cutáneo primario de células T CD4+ pleomórfico de células de pequeño y mediano tamaño (provisional).

Tratamiento de la micosis fungoides

Requiere del manejo interdisciplinario de patólogos, dermatólogos, radioterapeutas y hematólogos, todos ellos familiarizados con la entidad.

La MF es una enfermedad indolente en estadios iniciales, con gran variabilidad en la presentación clínica. Afecta la calidad de vida por los cambios en la apariencia de la piel, el prurito o las deformidades de la piel, incluso en etapas iniciales. En estadios avanzados, los problemas cutáneos locales se asocian a alteraciones sistémicas con aumento de infecciones y segundas neoplasias.

Al momento actual no existe ninguna opción curativa, por ello el tratamiento deber estar dirigido a lograr una remisión tan larga como sea posible, con drogas que puedan usarse en forma prolongada y con adecuado margen de seguridad terapéutica.

La elección del tratamiento deberá basarse primordialmente en el estadio (Tablas 2, 3 y 4), además de considerar otros factores tales como el compromiso foliculotrópico, la posibilidad de transformación a células grandes, la severidad de los síntomas asociados (prurito, ulceración del tumor, etc.), el tiempo y duración de la respuesta terapéutica, las comorbilidades del paciente, la toxicidad vinculable al tratamiento, la accesibilidad y el costo-beneficio de las diversas alternativas terapéuticas.

Tabla 2. Clasificación en estadios de la enfermedad

Estadio		Descripción	
I		Parches y placas	Estadios limitados
	IA	Menos del 10% de la SC	
	IB	Más del 10% de la SC	
II A		Adenopatías con AP negativa	Estadios avanzados
II B		Tumores cutáneos	
III		Eritrodermia generalizada	
IV	IV A	Adenopatías con AP positiva	
	IV B	Compromiso visceral	

SC: superficie corporal

Tabla N° 3. Clasificación TNM de MF y síndrome de Sézary (Revisión ISCL/EORT)

Piel	T1	Parches limitados, pápulas o placas que cubren menos del 10% de la superficie de la piel.
	T2	Pápulas o placas que cubren más del 10% de la superficie de la piel. T 2a: sólo parche. T 2 b: placa +/- parche.
	T3	Tumor de más de un 1 cm de diámetro
	T4	Eritema confluyente que cubre más del 80% de la superficie de la piel.
Ganglio	N0	Sin ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. No se requiere biopsia
	N1	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin compromiso histológico.
	N2	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Con compromiso histológico pero con histoarquitectura ganglionar conservada.
	N3	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Con compromiso histológico e histoarquitectura ganglionar afectada.
	NX	Ganglios linfáticos periféricos clínicamente anómalos. Sin confirmación histológica.
Visceral	M0	Sin compromiso visceral
	M1	Compromiso visceral (debe contar con confirmación patológica). Especificar el órgano comprometido.
Sangre periférica	B0	Ausencia de compromiso sanguíneo significativo (menos del 5% de linfocitos atípicos o células de Sézary).
	B1	Carga tumoral sanguínea baja. Más del 5% pero no llega al criterio de B2
	B2	Carga tumoral sanguínea alta. Más del 1000/mcl de linfocitos atípicos (células de Sézary), ó CD4/CD8 mayor de 10, o más de 40% de células CD4+/CD7 neg o más de 30% de células CD4+/CD26 neg

Tabla 4. Estadios clínicos de la MF y SS

	T	N	M	B
I A	1	0	0	0-1
I B	2	0	0	0-1
II A	1-2	1-2	0	0-1
II B	3	0-2	0	0-1
III A	4	0-2	0	0
III B	4	0-2	0	1
IV A1	1-4	0-2	0	2
IV A2	1-4	3	0	0-2
IV B	1-4	0-3	1	0-2

Los pacientes con estadios iniciales (65 a 85% de los pacientes de reciente diagnóstico), 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 racionalmente reservado para pacientes con estadios avanzados (II B a IV B) o pacientes con estadios precoces (I A y II A) pero con enfermedad recaída o refractaria luego de múltiples terapias cutáneas.

Las opciones terapéuticas incluyen terapias dirigidas a la piel y tratamientos sistémicos.

Terapias dirigidas a la piel

La elección depende de la extensión y el tipo de las lesiones cutáneas.

A. En **lesiones cutáneas localizadas**, las opciones son:

- 1. Corticoides tópicos: (clobetazol, betametasona 0.05%, mometasona 0.1%).** Sencillo. Útil en estadios en placa. Inducen apoptosis de LT malignos y disminuyen las células Langerhans lo que interrumpe su estímulo a los LT malignos. Se usan en lociones, cremas, o ungüentos. RC del 60-65% y RP del 30% en IA, y RC 25% y RP 57% en IB. Muestran toxicidad cuando se usan en áreas extensas y por largos períodos. En placas más gruesas pueden ser usados en forma intralesional.
- 2. Carmustina tópica (BCNU)**
Produce pocas reacciones locales (5%), pero mayor toxicidad cutánea a largo plazo (telangiectasias y riesgo de otros cánceres de piel en tratamientos prolongados). Tiene absorción sistémica, por lo que requiere monitoreo hematológico y un tiempo más limitado de tratamiento. Se prepara una solución con 10 mg de la droga en 60 cc alcohol 95%, ó 20 a 40% en base oleosa. Útil en lesiones limitadas.
- 3. Retinoides tópicos: gel de bexarotene.** *No disponible en el país.* Útil en enfermedad limitada. Terapia simple, bien tolerada (sólo algunas reacciones locales). Respuestas globales del 60% en estadios IA y IIA con 21% de RC.

B. Las **lesiones cutáneas más extensas** pueden ser tratadas mediante:

1. PUVA.

Consiste en el tratamiento con 8-metoxipsoralenos por VO (fotosensibilizador) seguida por la exposición controlada a la luz ultravioleta de onda larga (UVA) en una cámara especialmente diseñada para ello. La profundidad de penetración efectiva de la UVA es dentro de epidermis y dermis superficial (ideal para MF en estadios de parches o de placas con mínima infiltración).

Fase de inducción (hasta 6 meses): dos a cuatro veces por semana.

Fase de mantenimiento: frecuencia decreciente de aplicaciones, hasta 1 por mes.

Complicaciones agudas: eritema y formación de ampollas.

Complicaciones a largo plazo: cataratas y tumores secundarios de piel (con dosis acumulativas mayores a 1200 J/cm²).

Respuestas globales del 95% con RC de 58 a 83%, dependiendo de la extensión del compromiso cutáneo. La mediana de duración de respuesta es de 43 meses.

La respuesta en pacientes con placas muy infiltradas o tumores puede acelerarse agregando RT local. Puede combinarse con retinoides, rexinoides e interferón.

2. Radioterapia

Se utiliza en sus diversas modalidades.

- a. **Radioterapia superficial localizada:** útil en lesiones únicas y/o en placas gruesas. Dosis de 10 Gy se utilizan como tratamiento sintomático (prurito). Dosis de 30 Gy pueden ser curativas. Remisiones prolongadas de 40 a 60% a 5 años para IA vs 10% para estadios avanzados.
- b. **Electron BEAM o baño de electrones:** útil en grandes superficies de piel (IB con enfermedad lentamente progresiva). La disponibilidad de la técnica es limitada. Requiere cuidadosa dosimetría (“boost” en áreas “escondidas” como la zona pudenda). Utiliza un acelerador lineal que emite electrones que penetran en piel en una profundidad limitada (menos 5 mm). Menos del 5% de la dosis penetra hasta 2 cm. Dosis de 15 a 20 Gy para el tratamiento sintomático. Dosis de 30 a 36 Gy en 8 a 10 semanas logran RC del 94%. Raramente el ciclo de tratamiento se repite más de 1 vez en el mismo paciente.

Tratamientos sistémicos

Incluyen terapias “biológicas” y quimioterapias

A. Terapias biológicas

Provocan una respuesta habitualmente lenta y parcial. No suelen causar inmunosupresión y carecen de toxicidad acumulativa, de allí que suelen usarse por largos períodos para mantener la respuesta obtenida.

1. Retinoides

Las drogas del grupo disponibles en nuestro medio son la isotretinoína (1 mg/kg/día) y el bexarotene. El bexarotene se utiliza en dosis de 300 mg/m²/día, por VO. Respuesta global de todos los estadios del 45%, con duración media de rta de 42.7 semanas. Puede asociarse con otros tratamientos. Resulta muy útil para mantener las respuestas obtenidas con otras terapias (por ejemplo: PUVA). La toxicidad más significativa incluye la hipertrigliceridemia y el hipotiroidismo (ambos reversibles), rash y cefalea. La mielosupresión es poco frecuente (leucopenia 11%). No debe usarse gemfibrozil concomitante porque exacerba la hipertrigliceridemia.

2. Interferón Alfa

Efectos antiproliferativos, citotóxicos e inmunomodulares. La respuesta se correlaciona con el estadio, la intensidad de los tratamientos previos y la dosis de interferón. Desde dosis moderadas (3 millones tres veces por semana) a dosis altas (15 millones/día). Vía SC. Efectos adversos habituales del interferón.

Globalmente: RC 20% y RP 50%. La tasa de rta es dependiente de la dosis (respuestas globales del 38% con dosis bajas a 79% con dosis altas). Estas cifras se incrementan cuando se usa combinado con PUVA (80% de respuestas), o retinoides. Duración de respuesta es de 6 meses, pudiendo observarse largas remisiones.

3. Fotoféresis extracorpórea (“PUVA extracorpóreo”)

Se administra el psoraleno por VO, realizándose dentro de las dos horas una leucoaféresis en la que se separan las células mononucleares. La fracción enriquecida de linfocitos, combinado con el plasma rico en psoralenos, pasa a través de un circuito extracorpóreo donde es expuesto a la radiación UVA, siendo luego reinfundido al paciente. Generalmente el paciente es tratado dos días consecutivos, una vez por mes. Mecanismo de acción no dilucidado (efecto linfotóxico directo o mecanismo de respuesta inmunológica).

La respuesta puede observarse luego de 6 meses de tratamiento. Tasa global de respuesta del 83%. La mitad de los pacientes mejoran hasta el 50% de las lesiones.

Menor beneficio en pacientes con SS con eritrodermia y alto número de células T neoplásicas circulantes. En estos casos suele asociarse a interferón y/o bexarotene.

4. Vorinostat.

Inhibidor de histona deacetilasa clase I y II. Dosis 400 mg/día VO.

Respuestas globales del 30%, con reducción del prurito en el 58% de los pacientes y mejoría objetiva en el 33% de los SS. Tiempo medio para la respuesta es menor de 2 meses. Duración de rta mayor de 6 meses, pudiendo observarse respuestas más durables.

Eventos adversos: fatiga, letargia, trombocitopenia, alteración del gusto, aumento de creatinina y prolongación del intervalo QT. Eventos trombóticos (4.7%). Se recomienda control de hemograma, ionograma, glucemia y función renal cada dos semanas por dos meses, y luego mensualmente. Ante toxicidad reducir la dosis a 300 mg/día x 5 o 7 días a la semana. No requiere ajuste de dosis en sujetos mayores de 65 años. No debe asociarse a otros inhibidores de histonas como el ácido valproico. Puede potenciar a los anticoagulantes orales. No hay datos sobre uso en combinación con PUVA, IFN o MTX.

5. Romidepsina

Inhibidor de histona deacetilasa. Dosis: 14 mg/m² los días 1, 8 y 15 del ciclo, cada 21 días. Respuestas globales: 39%, con 16% de RC. El tiempo para la respuesta es de dos meses, con una duración de rta de 15 meses. Toxicidad: plaquetopenia grado 3-4 en el 7%, neutropenia grado 3-4 en el 5% y alteraciones de la onda T del ECG en el 4% de los pacientes tratados.

Los agentes mencionados precedentemente pueden ser usados en monoterapia o en esquemas combinados: bexarotene + PUVA + inmunomoduladores, o bexarotene (150 a 300 mg/m²) + vorinostat (300 a 400 mg VO).

6. Brentuximab vedotin (anti CD 30)

La utilidad del tratamiento con brentuximab vedotin (BV) en estos pacientes recaídos/refractarios fue demostrado por el estudio multicéntrico, randomizado, de fase 3 ALCANZA en el que se incluyeron pacientes adultos con micosis fungoides y linfoma a grandes células anaplásico CD30+ 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,

B. Quimioterapia

Comparados con los agentes biológicos, suelen mostrar respuestas más rápidas y en un porcentaje mayor de pacientes. No obstante se asocian frecuentemente a inmunosupresión y toxicidad acumulativa, lo cual hace que queden reservados a estadios avanzados de la enfermedad o en casos refractarios.

1. Metotrexate en dosis bajas

Bien tolerada por VO. Efecto dosis dependiente. Se utiliza en dosis desde 20-30 mg/sem hasta 60-70 mg/sem. RC del 12% y RP del 22%, que pueden ser durables. Monitorear citopenias y toxicidad hepática. Puede asociarse a corticoides, PUVA, alfa IFN.

2. Otras drogas y esquemas de QT

Gemcitabine, clorambucilo, doxorubicina liposomal, análogos de purinas, o esquemas de poliquimioterapia (CHOP, EPOCH).

El tratamiento con QT permite obtener alta tasa de rta pero de corta duración. Dichos tratamientos suelen asociarse a alta tasa de infecciones, secundarias a la colonización de piel y a las puertas de entrada cutáneas, debiendo ser considerado el uso de antibióticos profilácticos.

Síndrome de Sézary. Tratamiento de primera línea

Terapias combinadas: terapias sistémicas + terapias dirigidas a la piel

- Interferon alfa o gamma + PUVA.
- Metotrexate en bajas dosis + PUVA.
- Bexarotene + PUVA
- Inmunomoduladores: fotoféresis extracorpórea, interferón alfa o gamma, bexarotene solo o en combinación) + irradiación cutánea total con electrones.

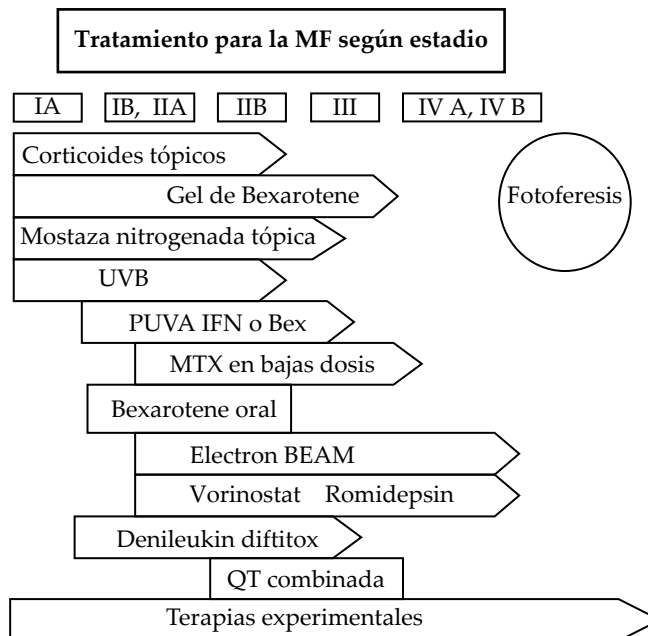
Terapias combinadas: sistémicas + sistémicas

- Interferon alfa + bexarotene
- Fotoféresis extracorpórea + otros inmunomoduladores (bexarotene, interferón alfa o gamma, metotrexate en dosis bajas solo o en combinación)
- Metotrexate en dosis bajas + interferón alfa

En síntesis:

- El tratamiento inicial de la MF deberá estar dirigido hacia la piel
- Si la enfermedad no pudiese ser suficientemente controlada, se agregará “terapia biológica” sistémica
- La poli quimioterapia agresiva raramente resulta adecuada

Una propuesta de tratamiento según estadio puede observarse en el **Gráfico 1**



Transoformación de la micosis fungoides

La transformación de la MF a un linfoma T de células grandes ocurre en el 8 al 39% de los casos. Desde el punto de vista anatomopatológico se diagnostica cuando aparecen células grandes (más de 4 veces el tamaño de los linfocitos pequeños) en más del 25% del infiltrado, o si dichas células forman nódulos microscópicos.

La transformación debe ser siempre sospechada, por lo que se recomienda biopsiar toda lesión tumoral de MF a fin de descartarla. Son factores de riesgo para la transformación: la edad, y la elevación de LDH y

beta dos microglobulina.

La transformación es un evento que confiere mal pronóstico, siendo factores desfavorables para sobrevida la transformación precoz y multifocal.

Si la enfermedad es unifocal, puede ser tratada con radioterapia local, pero en pacientes jóvenes y con enfermedad extensa se recomienda el tratamiento similar al de un linfoma T nodal: poliquimioterapia sistémica y consolidación con autotrasplante en primera remisión completa.

Bibliografía

- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005; 105: 3768-3785.
- Trautinger F, Knobler R, Willemze R et al. EORTC consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome. *European J of Cancer*. 2006; 42: 1014-1030.
- Prince HM, Whittaker S, Hoppe RT. How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood*. 2009; 114: 4337-4353.
- Horwitz SM, Olsen EA, Duvic M et al. Review of the treatment of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a stage-based approach. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008; 6: 436-442.
- Dummer R, Dreyling M. Primary cutaneous lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008; 19: 72-76.
- Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force for the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*. 2007; 110: 1713-1722.
- Gniadecki R, Assaf C, Bagot M et al. The optimal use of bexarotene in cutaneous T cell lymphoma. *Br J Dermatol*. 2007; 157: 433-440.
- Zinzani PL, Baliva G, Magagnoli M et al. Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T cell lymphoma: experience in 44 patients. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 2603-2606.
- Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T cell lymphoma. *Cancer*. 2003; 98: 993-1001.
- Mann BS, Johnson JR, Cohen MH et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T cell lymphoma. *Oncologist*. 2007; 12: 1247-1252.
- Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T cell lymphoma. *JCO*. 2007; 25: 3109-3115.
- Whittaker SJ, Foss FM. Efficacy and tolerability of currently available therapies for the mycosis fungoides and Sézary syndrome variants of cutaneous T cell lymphoma. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 146-160.
- Duarte RF, Schmitz Nm, Servitje O et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with primary cutaneous T lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 597-604.
- O'Connor OA. Pralatrexate: an emerging new agent with activity in T cell lymphoma. *Curr Opin Oncol*. 2006; 18: 591-597.
- Vergier B, de Muret A, Beylot Barry M et al. Transformation of mycosis fungoides: clinico-pathological and prognostic features of 45 cases. *French Study Group of Cutaneous Lymphomas. Blood*. 2000; 95: 2212-2218.
- Bernengo MG, Quaglino P, Novelli M et al. Prognostic factors in Sézary syndrome: a multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol*. 1999; 9: 857-863.
- Prince H.M et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive Cutaneous T-Cell Lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet*. 2017; 17: 31266-7.
- Duvic M et al. Results of a phase II trial of brentuximab vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(32):3759-65.

Linfomas Cutáneos B



Los linfomas B cutáneos primarios son definidos como linfomas que se presentan en la piel sin evidencia de enfermedad extracutánea al momento del diagnóstico. Son, después de los linfomas gastrointestinales, el segundo grupo de linfomas no Hodgkin extranodales más frecuentes, y representan el 20-25% de todo el grupo.

La incidencia de LPCB es de 3.1 por millón de personas según datos del SEER y predomina en varones, blancos no hispanicos y mayores de 50 años.

Tanto los linfomas B como las neoplasias de células plasmáticas pueden comprometer de manera primaria o secundaria la piel, siendo fundamental establecer el diagnóstico diferencial ya que su pronóstico es diferente.

Tabla 1. Características morfológicas, inmunofenotípicas y genéticas/moleculares

	LBZMCP	LCFCP	LBDCG,TP
Morfología	Células B neoplásicas esparcidas y/o colonizando folículos reactivos, alternando con numerosos linfocitos T. Agregados de células B benignas con o sin centros germinales y células plasmáticas.	Predominio de centrocitos grandes especialmente en lesiones difusas. Pueden verse blastos pero no conforman playas confluentes.	Predominio de playas confluentes de células de mediano a gran tamaño de tipo inmunoblastos o menos frecuentemente centroblastos.
Crecimiento	Nodular o difuso (menos frecuente)	Difuso (75%), mixto (20%), folicular (5%)	Difuso
Inmuno-fenotipo	CD20, CD79a y Bcl2+; CD5, CD10, CD23 y bcl6 negativo. CD43 +/-	CD20 y Bcl-6 +; Bcl-2 y CD10-/+; MuM-1 negativo	CD20, MuM-1 y Bcl-2 +; Bcl-6 +/-; CD10-
Aspectos genéticos/moleculares	t(11;18) y t(3;14) en una proporción de los LZMCP	PEG: B centrogerminal t(14;18), en 10-41%, sin significado clínico (más frecuente con pocos centroblastos). Variaciones en el número de copias Amplificación de la región 2p16.1(C-REL); delección de la región 14q11.2-q12	PEG: B activada. Traslocaciones Myc, Bcl-6 30-50% Variación en número de copias: del 6q (BLIMP1) 60%; del CDKN2A:67% Mutaciones activante del NF-KB:MYD88 (60%); CD79B (20%); CARD11 (10%); TNFAIP3/A20 (40%)

PGE: perfil de expresión génica

LBZMCP: linfomas B de la zona marginal cutáneo

LCFCP: linfoma B centrofolicular cutáneo primario

LBDCG, TP: linfoma B difuso de células grandes tipo de la pierna

Tabla 2. Características clínicas, evolución y pronóstico:

	LBZMCP	LCFCP	LBDCG,TP
Descripción	Pápulas, placas o nódulos rojo violáceos, solitarios o múltiples	Pápulas, placas o nódulos, solitarios o múltiples (miliares agrupados)	Tumores rojo azulados en 1 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%
Multi-focalidad	Habitual (no se asocia a peor pronóstico)	15% (no se asocia a peor pronóstico)	Factor pronóstico adverso
Clínica	Frecuencia: 25 % Edad (mediana): 50 Hombre/mujer: 2/1	60% 50 años 1.5/1	10-20% 70 años 1/ 2-4
Evolución	Recaídas cutáneas frecuentes	Recaídas cutáneas 30% (no indica progresión)	Recaídas cutáneas 65%
Diseminación extracutánea	<10%	5-10%,(MO, bazo, ganglios, TGI, pulmón); más frecuente si se localiza en las piernas (45% vs 8-9%). Localización en cuero cabelludo puede progresar a SNC.	50% especialmente a ganglios
Pronóstico	Excelente Sobrevida a 5 y 10 años: >95% y 90%	Excelente Sobrevida a 5 y 10 años: 95%y 89%	Pobre Sobrevida a 5 años: 50%

Diagnóstico

Biopsia escisional de una lesión con adecuado diámetro y longitud. Si se realiza punch el diámetro debe ser de 4 milímetros. Se requiere evaluación por un hematólogo experto.

Aunque algunas series refieren asociación del LBZMCP con la infección por *B. burgdorferi*, no hay recomendación para el uso de antibióticos. Dicho tratamiento estaría sólo indicado en áreas endémicas para la *Borrelia*, utilizando regímenes con ceftriaxona o amoxicilina.

Estadificación

Para definir LPC es imperativo descartar compromiso sistémico.

Luego de la estadificación, aproximadamente el 20% de los linfomas considerados a priori primarios resultan en realidad sistémicos, siendo el compromiso de la médula ósea la única evidencia de enfermedad extracutánea (11% de linfoma centro folicular y 2% en linfoma marginal).

Se deben realizar los estudios habituales de estadificación:

- Examen físico e interrogatorio
- Hemograma con química, LDH, β_2 microglobulina, proteinograma electroforético.
- TAC, \pm PET- TC
- BMO.

Tabla 3: Clasificación TNM

Clasificación TNM ISCL/EORTC: extensión de enfermedad		
T	T1	Compromiso solitario T1a: Lesión solitaria < 5 cm T1b: Lesión solitaria > 5 cm
	T2	Compromiso regional de la piel: múltiples lesiones en 1 o 2 regiones contiguas T2a: Toda la lesión está en un área circular < a 15 cm de dm T2b: Toda la lesión está en un área circular entre 15-30 cm de dm T2c: Toda la lesión está en un área circular > a 30 cm de dm
	T3	Compromiso cutáneo generalizado T3a: Lesiones múltiples que comprometen 2 regiones no contiguas T3b: Lesiones múltiples que comprometen \geq 3 regiones
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, no ganglionar presente

Pronóstico:

- Subtipo histológico: factor pronóstico más importante. Linfoma tipo de la pierna: menor respuesta al tratamiento, mayor frecuencia de diseminación extracutánea, recaídas frecuentes y precoces; pobre sobrevida.
- Extensión compromiso cutáneo: impacto pronóstico en la duración de la remisión y en sobrevida, principalmente en los subtipos LPCZM y LPCF. En el LPCBCG-tipo de la pierna el riesgo de recaída es alto aún en las formas localizadas.
- CLUPI (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 \geq 2: SLE (5 años): 91, 64 y 48% respectivamente

Tabla 4. Tratamiento: recomendaciones

	EXTENSIÓN	PRIMERA LÍNEA	OTROS
LBZMCP	Lesión solitaria	Radioterapia local Cirugía	Antibióticos: considerar solamente en áreas endémicas.
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV Clorambucilo	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferon alfa o corticoides tópicos
LCFCP	Localizado	Radioterapia local Cirugía	El dermatólogo podrá considerar en algún caso el uso intralesional de rituximab, interferon alfa o corticoides tópicos
	Multifocal	Observación Radioterapia local Rituximab IV	R-CVP R-CHOP
LBDCG,TP	Solitario/ Localizado	R-CHOP \pm radioterapia	En pacientes no candidatos a inmun-quimioterapia podría considerarse Radioterapia local y/o Rituximab IV
	Multifocal	R-CHOP	

Consideraciones terapéuticas

LCFCP y LBZMCP: considerar características de la lesión, tamaño y localización.

- Lesión solitaria o limitada a un sitio
 - ✓ Radioterapia: 30 Gy (margen de 1 a 1,5 cm de piel sana). RC 100%. Recaída: 5%
 - ✓ Efectos adversos: alopecia, radiodermatitis, hiperpigmentación, atrofia, cáncer de piel
 - ✓ Cirugía escisional (margen de 5 mm de piel sana). Recaída local 25%
 - ✓ Terapéutica tópica: crema clobetazol 0,05%
- Lesiones múltiples generalizadas
 - ✓ Rituximab 375 mg/m² semanal por 4 a 6 cursos. 100% de respuesta global
 - ✓ Lesiones voluminosas generalizadas: R + clorambucilo, R-CVP

LBDCG, TP

R-CHOP ± radioterapia loco regional.

Recaída local 65%; progresión diseminada 35%

La mayoría de las recomendaciones son de nivel IV, grado B dado lo infrecuente de esta patología

Bibliografía

- Swerdlow A, Campo E, Harris NL et al. World Health Organization Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press, 2008.
- Willemze R, Jaffe ES, Burg G et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*. 2005;105:3768-3785.
- Swerdlow S, Quintanilla-Martinez L, Willemze R et al. Cutaneous B-Cell Lymphoproliferative Disorders Report of the 2011 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop.
- Senff N, Noordijk K, Bagot M et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and International Society for Cutaneous Lymphoma consensus recommendations for management of cutaneous B-cell lymphomas. *Blood*. 2008.112; 1600-1609.
- Haverkos, Tyler, Gru, Winardi et al. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: Management and Patterns of Recurrence at the Multimodality Cutaneous Lymphoma Clinic of The Ohio State University. *The Oncologist*. 2015; 20:1161-1166.
- Zinzani P, Quaglino P, Pimpinelli N et al. Prognostic Factors in Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma: The Italian Study Group for Cutaneous Lymphomas. *Journal Of Clinical Oncology*. 2006;24:1376-1382.
- Suarez, Querefeld, Horowitz, Moskowitz et al. Primary cutaneous B-cell lymphomas Part II Therapy and future directions. *J AM ACAD Dermatology*. 2013;69:343 e 11.
- Jarosinska, Spychalowicz. Primary Cutaneous diffuse B-cell lymphoma, leg type clinical Features and outcome in 48 patients Polish Lymphoma Research group Study. *Hematology Oncol*. 2015;33:244-321 Abstract 413.
- Willemze E, Hodak PL, Zinzani et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group* Clinical practice guidelines Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013; 24 (Supplement 6): vi149-vi154.
- Rein, Willemze. Primary cutaneous B-cell lymphomas. *EHA Hematology Education*. 2016 36-37.
- Hamilton S, Wai ES, Tan K et al. Treatment and Outcomes in Patients With Primary Cutaneous B-cell Lymphoma: The BC Cancer Agency Experience. *International Journal of Radiation Oncology*. 2013;87:719-725.
- Goyal A, Carter JB, Pashtan I et al. Very low-dose versus standard dose radiation therapy for indolent primary cutaneous B-cell lymphomas: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):408-10.
- Goyal A, LeBlanc RE, MDb, Carter JB. Cutaneous B-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am*. 33 (2019) 149-161.
- NCCN Guidelines versión 2.2018. Primary Cutaneous B-Cell Lymphoma.

Linfoma de Hodgkin clásico



Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Su distribución etaria muestra dos picos de incidencia, uno mayoritario en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y 30 años) y un segundo pico en adultos mayores de 55 años.

Debido a los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas.

Diagnóstico histopatológico

Es importante efectuar biopsia por escisión de un ganglio, a fin de obtener material suficiente para el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico.

Se deberá evitar el diagnóstico mediante punción ganglionar con aguja fina, ya que resulta en material insuficiente. Estas últimas sólo quedarán reservadas para casos puntuales en los cuales sea imposible la metodología diagnóstica correcta.

Según la clasificación de la OMS, el LH se divide en 2 subtipos histopatológicos (**Tabla 1**), con la indicación de sus frecuencias relativas.

Tabla 1. Subtipos histológicos del linfoma Hodgkin según la clasificación de la OMS

Subtipo histológico		Frecuencia (%)
Clásico		95
	Esclerosis nodular	40-75
	Celularidad mixta	20-40
	Depleción linfocitaria	5-15
	Rico en linfocitos	5-15
Predominio linfocítico nodular		5

Morfología (hematoxilina - eosina)

En el LH clásico el diagnóstico histológico se basa en el hallazgo de las células de Reed-Sternberg (RS) en la biopsia ganglionar. Las mismas no son patognomónicas de la enfermedad, pudiendo también ser observadas en linfomas T y en la mononucleosis infecciosa. Además de las células de RS, que habitualmente constituyen una población minoritaria, pueden hallarse en la biopsia linfocitos reactivos, histiocitos, células plasmáticas, leucocitos neutrófilos y eosinófilos. Según la composición del infiltrado celular (basándose fundamentalmente en la relación entre las células de RS y los linfocitos) se reconocen las cuatro variantes histológicas del Hodgkin clásico (Tabla 1). La célula neoplásica del LH predominio linfocítico nodular es la célula L&H o células en “*pop corn*”.

Inmunohistoquímica

Células de RS: presentan inmunofenotipo variable. En general son CD15 +, CD30 + y PAX-5 + (débil), CD20 -, CD3 - y CD45 -.

Células del linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN) CD20 +, CD 19 +, CD 45 +, CD79a +, BCL6 +, PAX-5 +; CD3 -, CD15 -, CD30 -.

Pruebas diagnósticas y de estadificación

1. Historia clínica con antecedentes

- Evaluación de síntomas B (fiebre > 38.3°C, sudoración, pérdida de peso mayor al 10% en últimos 6 meses) y de síntomas inespecíficos: prurito, fatiga y dolor con la ingesta de alcohol.
- Examen físico con examen completo de adenomegalias (documentar tamaño y sitio).
- Exploración del anillo de Waldeyer.
- Evaluación de organomegalias (hígado y bazo).

2. Laboratorio

- Hemograma completo con velocidad de eritrosedimentación.
- Química: hepatograma, LDH, urea, creatinina, hepatograma, proteinograma.

- Serologías: HIV, Hepatitis A, B, C, EBV, etc.
- Se recomienda un PET/TC basal ya que mejora la estadificación, resultando en un cambio del estadio en un 15 a 20% de los casos (que determina un cambio de tratamiento en un 10% de los casos). En caso de no poder hacerlo la estadificación se deberá hacer con TAC de cuello, de tórax, abdomen y pelvis, con y sin contraste oral y endovenoso.
- Las recomendaciones de la clasificación de Lugano sugieren no realizar biopsia de MO a los pacientes que hubiesen sido estadificados con PET/TC y no tienen lesiones hipermetabólicas focales en medula.
- Examen funcional respiratorio en pacientes con neumopatía previa o en mayores de 65 años.
- Ecocardiograma bidimensional con evaluación de la fracción de eyección ventricular.
- Test de embarazo en mujeres fértiles.
- Vacunación anti neumococo y antigripal en los meses pre-invernales.
- Se puede considerar las opciones de preservación de la fertilidad con cada paciente o acorde al esquema de tratamiento. El ABVD no suele dar esterilidad permanente.
- Recomendar el uso de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.

Estadificación

Se utiliza la clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación en estadios de Cotswolds

Estadio	Descripción
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer), con o sin extensión a sitio extra nodal (E) adyacente.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma, con o sin extensión al área adyacente extra nodal (E). <i>El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo. (ejemplo: II 3)</i>
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma.
IV	Afectación de sitios extra nodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral

Cada subtipo se divide en:

- A: sin síntomas B
- B: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.

La designación con X ya no es necesaria y debe en cambio establecerse el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño.

E: afectación de un único sitio extra nodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.

Factores pronósticos

Factores de riesgo desfavorable para enfermedad localizada.

(Estadios I y II)

Diversos factores de riesgo al diagnóstico pueden influir de manera desfavorable en el pronóstico de estos pacientes. Por esta razón, en la mayoría de protocolos clínicos, los estadios tempranos están estratificados en dos categorías: estadio localizado de riesgo favorable y estadio localizado de riesgo desfavorable. Son múltiples las sub-clasificaciones de riesgo según los factores pronósticos, destacamos la utilizada por el NCCN.

NCCN	Riesgo DESFAVORABLE (alguno de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> • Masa mediastinal > 1/3 del diámetro torácico. • Eritrosedimentación > 50 mm. • Síntomas B. • Tres o más áreas nodales.
------	---

Factores de riesgo desfavorable para estadios avanzados (Índice de Hasenclever)

(Estadios III y IV)

El IPS (International Prognostic Score) incorpora 7 parámetros que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico, adjudicándole un punto a cada uno.

Ellos son:

- Albúmina menor de 4 gr/dL
- Hemoglobina < 10,5 g/dL
- Sexo masculino
- Edad igual o mayor de 45 años
- Estadio IV
- Leucocitosis igual o mayor de 15.000/mm³
- Linfocitopenia (menor de 8% de los glóbulos blancos en el recuento diferencial, o menor de 600/mm³ en cifras absolutas)

La sobrevida libre de progresión a los 5 años de acuerdo al número de factores de riesgo se detalla en la Tabla 4.

Puntaje	SLP a 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
5	42%

En los últimos años el aporte del PET-TC en la evaluación de la respuesta ha permitido identificar un grupo de pacientes de excelente pronóstico en los que es factible la omisión de la radioterapia (RT). No obstante, se debe tener en cuenta que la correcta interpretación de un PET-TC interino o de evaluación al fin del tratamiento, en pacientes con linfoma de Hodgkin, se basa en una escala visual de 5 puntos denominada escala de Deauville que se detalla en la siguiente tabla:

Puntaje	Descripción
1	Sin lesiones hipermetabólicas.
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV menor al del pool mediastinal.
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastinal y menor al hepático.
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas o con considerable captación mayor al SUV (2-3 veces mayor al hepático)
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Se considera:

Respuesta metabólica completa (RMC)	Puntaje 1, 2 y 3* en sitios nodales o extra nodales con o sin masa residual por PET
Respuesta metabólica parcial (RMP)	Persistencia de lesiones metabólicas, pero con menor metabolismo en comparación al basal.
Sin respuesta metabólica (SRM)	Puntaje 4 y 5 sin cambios con respecto al PET basal, ya sea en el PET interino o PET al fin del tratamiento.
Enfermedad metabólica progresiva (EMP)	Puntaje 4 y 5 con aumento de la captación con respecto al PET basal. Esto se considera tanto para el PET interino como PET de fin del tratamiento.

Tratamiento de primera línea

Estadíos localizados

El protocolo de quimioterapia de elección es el ABVD. Se puede optar por tratamiento combinado de quimio y RT o sólo quimio en pacientes que logran PET interino negativo.

1. Sin respuesta adaptada al PET.

Tratamiento combinado de quimio y RT:

- Estadío I-II A, no voluminoso sin factores de riesgo desfavorables (< 2 sitios comprometidos, Eritro< 50, sin lesiones extranodales)
- Recomendación. ABVD x 2 + 20 Gy RT en campo comprometido. (Protocolo HD10 del GHSG).

2. Con respuesta adaptada al PET.

Dos estudios randomizados evaluaron la posibilidad de adaptar el tratamiento a la respuesta temprana evaluada con PET (PET interino, ambos diseñados para evaluar la no inferioridad).

Ninguno de los dos demostró la no inferioridad siendo mejor la SLP en pacientes que recibieron RT. Sin embargo, pacientes con PET negativo luego de 3 ciclos de ABVD tienen un excelente pronóstico.

Estadíos localizados sin factores de riesgo desfavorables

Estudio RAPID ABVD x 3:

- * Si PET negativo (Deauville 1-2): suspender el tratamiento*
- * Si PET positivo (Deauville 3-5): RTCC 30 Gy.

Estudio HD 10: ABVD x 2

- * Si PET negativo (Deauville 1-2): ABVD x 2 con o sin RT*
- * Si PET positivo (Deauville 3-5): ABVD x 2 o rotar a BEACOPP esc x 2 + RTCC 30 Gy

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: Suspender tratamiento*
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy

Estadíos localizados con factores de riesgo desfavorables.

Estudio HD 10: ABVD x 2

- Si PET negativo (Deauville 1-2): ABVD x 2 con o sin RT*
- Si PET positivo (Deauville 3-5): ABVD x 4 o rotar a BEACOPP esc x 2 + RTCC 30 Gy

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: suspender tratamiento*
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy

*La omisión de la RT en pacientes PET negativos es aún objeto de discusión, dado que podría aumentar el número de recaídas en un 4-6%, sin diferencias en la supervivencia global. Se podría tolerar este riesgo en virtud de disminuir el número de pacientes irradiados, lo que podría traducirse en menores complicaciones a largo plazo.

En casos de enfermedad en progresión se debe considerar cambio a quimioterapia de rescate.
Re-biopsia en casos de comportamiento atípico de la respuesta o aparición de nuevas lesiones hipermetabólicas.

Estadíos avanzados (III-IV)

Los protocolos utilizados son: ABVD, BEACOPP (estándar y escalado) con aprobación reciente de brentuximab vedotin (BV) y AVD para este subgrupos de pacientes.
El protocolo de mayor aplicación es el ABVD x 6 debido a su menor toxicidad aguda y tardía.

Se recomienda un tratamiento adaptado al resultado del PET interino.

Recomendaciones si sólo es posible un PET al fin del tratamiento

Recomendaciones GHSG en LH estadio avanzados (Protocolo HD15)

BEACOPP/BEACOPP esc x 6 y evaluación con PET/TC. Si PET negativo (SD1-3): fin del tratamiento, con SLP 3 años > 90%

Si PET positivo (SD 4-5): RTCC 30 Gy con SLP a 3 años 88%

Recomendaciones BCCA en LH estadios avanzados:

ABVD x 6 y evaluación con PET/TC

- Si PET negativo: fin del tratamiento con SLP 5 años 89%
- Si PET positivo: RT en campo comprometido con SLP a 5 años 53%

Recomendaciones con uso de PET interino:

1. Iniciando tratamiento con ABVD

Protocolo RATHL.

Iniciar tratamiento con ABVD y re evaluación post 2do ciclo.

- Si PET negativo (Índice de Deauville 1,2 y 3) : 4 ciclos con AVD (omitir la bleomicina) con SLP 85% sin diferencias con respecto a continuar con ABVD.
- Si PET positivo: escalar a BEACOPP/ BEACOPP esc. con SLP 66% y 71% respectivamente.

Estudio GATLA (LH -05): ABVD x 3

- Si PET SD 1-2: suspender tratamiento* (SLP 90% a 3 a)
- Si PET SD 3-5: ABVD x 3 y RTCC 30 Gy (SLP 57% a 3 a)

2. Iniciando tratamiento de BEACOPP.

2 ciclos de BEACOPP:

Si PETi negativo (índice de Deauville 1 y 2):

OPCION 1. Protocolo GHSG HD18: BEACOPP x 2 (SLP 3 a: 95%)

OPCION 2. Protocolo AHL 2011: ABVD x 4 (SLP 4 a: 87%)

SI PET positivo (índice de Deauville 3-5): 4-6 ciclos de BEACOPP/BEACOPP esc

3. Incorporando Brentuximab en 1^{ra} línea.

Brentuximab vedotin + AVD en pacientes en estadios III-IV.

Se debe considerar profilaxis primaria cuando se elige este tratamiento.

Los beneficios en SLP fueron mayores en pacientes menores de 60 años y en estadio IV.

Radioterapia (RT)

La reducción de los campos de radiación y la introducción de nuevas técnicas de irradiación (3D, intensidad modulada), han permitido reducir la toxicidad de la misma.

La irradiación de los campos comprometidos (IFRT) abarca sólo las regiones clínicamente afectadas y es la más utilizada. La radioterapia con 20 Gy en campos comprometidos (IFRT) está recomendada en pacientes con respuesta parcial luego de la quimioterapia (presencia de lesiones PET positivas).

La irradiación de los ganglios afectados (INRT) incluye los volúmenes ganglionares más un margen de <5 cm de tejido sano; aún es considerada experimental.

Evaluación de la respuesta y seguimiento

En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post RT.

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída, no se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, intentando disminuir la exposición innecesaria a rayos.

En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

Toxicidad tardía

Debido a la alta tasa de curabilidad de la patología y la larga sobrevida de los pacientes, deben considerarse los efectos tóxicos tardíos de la terapéutica los cuales deben monitorearse en forma periódica en el seguimiento de los pacientes.

Ellos son:

- Hematológicos: mielodisplasia y leucemia aguda.
- Pulmonares: aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de lesiones fibróticas, especialmente en tabaquistas.
- Cardíacos: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria.
- Infecciosos: inmunodeficiencia post quimioterapia.
- Neoplásicos: aumento del riesgo de neoplasias secundarias, en especial cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con irradiación de mediastino, aumento del riesgo de cáncer de pulmón en tabaquistas, aumento del riesgo de sarcoma en áreas irradiadas y cáncer de tiroides.
- Neurológicos: neuropatías, atrofia muscular.
- Alteraciones de la fertilidad: relacionadas en especial al uso de alquilantes.
- Psiquiátricos: ansiedad y depresión.

Tratamiento del LH clásico recaído/refractario (LH R/R)

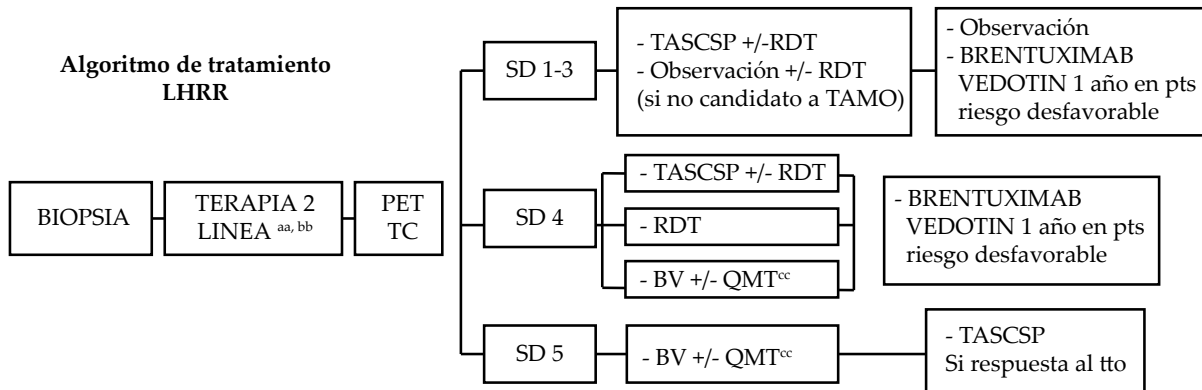
A pesar que el LH es altamente curable con una primera línea de tratamiento, aproximadamente un 5 a 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial y el 10 al 30% recaen luego de lograr una primera remisión completa (RC).

Para los pacientes con LH R/R, el tratamiento estándar consiste en quimioterapia de rescate seguido de trasplante de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (TACPSP). Esta modalidad puede rescatar y curar hasta un 50% de los pacientes.

Se aconseja efectuar biopsia para documentar la condición de refractariedad, especialmente si la misma presenta un patrón inusual, y en caso de recaídas

La enfermedad primaria refractaria, la recaída dentro de los 12 meses del fin del tratamiento inicial, el estadio avanzado y un mal estado funcional, confieren un pronóstico particularmente malo. Hay nuevas estrategias terapéuticas que incorporan factores de riesgo en la decisión del manejo de los pacientes R/R.

El objetivo de la terapia de segunda línea es lograr un PET negativo pre TASCSP, ya que se asocia con una mejor sobrevida libre de progresión y sobrevida global 62 y 66% (Moskowitz) contra aquellos pacientes que no lo lograron 23% y 17% (P<.001).



* Riesgo desfavorable

- Enfermedad refractaria primaria
- Enfermedad extranodal en la recaída
- Recaída <12 meses

* Riesgo desfavorable

- Recaída <12 meses
- Enfermedad extranodal
- PET positivo pre TACPSP
- Síntomas B
- > a 1 régimen de salvataje

Las guías NCCN 2018 proponen consolidación solo en los pacientes 2 o > FR

aa Ver cuadro terapia de 2da línea

bb RDT en casos seleccionados

cc Ver cuadro esquemas quimioterapicos subsecuentes, pueden ser utilizados los esquemas de terapia de 2da línea que no han sido utilizados.

Terapia de segunda línea (orden alfabético)

- DHAP (dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina)
- ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina, cisplatino)
- Gemcitabina/bendamustina/vinorelbine
- GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorubicina liposomal)
- ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)
- IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine)

Terapias subsecuentes (en orden alfabético)

- Bendamustina
- Brentuximab vedotin (luego de TASCSP o 2 líneas en pacientes no elegibles a trasplante)
- C MOPP (ciclofosfamida, vincristine, procarbazona, prednisona)
- Everolimus
- GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona)
- Lenalidomida
- MINE (etopósido, ifosfamida, mitoxantrona, mesna)
- Mini BEAM (carmustina, citarabina, etopósido, melfalán)
- Nivolumab (recaída luego de TASCSP)

Antes del 2011, el tratamiento para los pacientes con LH RR se limitaba a quimioterapia de salvataje y trasplante. Con la aprobación de brentuximab vedotin, un conjugado anticuerpo-droga, y la posterior aprobación de los inhibidores de puntos de chequeo, nivolumab y pembrolizumab, nuevas alternativas han llegado.

Cuándo es el mejor momento para ser introducidas en el tratamiento todavía no está claro. Y si deben ser utilizadas como monoterapia o si podrían ser utilizadas combinadas con quimioterapia en líneas más tempranas de tratamiento.

Brentuximab vedotin

- Consolidación con BV x 16 dosis luego del TASCSP ha mostrado mejorías en SLP en pacientes con factores adversos:
 - . Progresión temprana (<12 meses)
 - . Refractarios primarios
 - . Enfermedad extranodal al momento de recaída.

Esto fue evaluado en el trabajo AETHERA que incluyó 329 pacientes de alto riesgo de progresión luego de TASCSP. Fueron divididos en dos grupos: 165 pacientes recibieron consolidación post trasplante con la droga, mientras que 164 pacientes recibieron placebo. Luego de un seguimiento de 30 meses se observó una mejoría en la tasa de SLP (42 meses vs 24 meses en grupo placebo). En la actualización del 2018 se detectó un subgrupo que lograría el mayor beneficio en la consolidación post trasplante: pacientes con 2 o > factores de riesgo: remisión < 12 meses, compromiso extranodal, PET positivo pre trasplante, síntomas B o la utilización de > 1 líneas de quimioterapia de rescate.

- *Ha demostrado actividad en pacientes con LH RR recaídos post TASCSP. En el trabajo pivotal, multicéntrico, fase II, que incluyó 102 pacientes, logrando respuestas globales de 75% y remisiones completas de 34%. El seguimiento a 5 años la sobrevida global fue de 41%, solo un 9% de los pacientes no recibieron tratamientos posteriores.*
- *Estudios recientes están investigando su utilidad como primera línea de salvataje en pacientes recaídos o refractarios. Usado en forma secuencial o combinado con otros regímenes de quimioterapia.*

Anti PD-1: nivolumab y pembrolizumab

Son IgG4 humanizados que bloquean la interacción PD1-PD-L1 restaurando la actividad inmunológica y han demostrado actividad en el LH RR.

Indicada para recaída post trasplante autólogo o pacientes refractarios a BV no candidatos a TASCSP. No hay ninguna recomendación que ayude a elegir un anti PD1 sobre el otro.

El nivolumab solo está autorizado en pacientes que han recaído al trasplante.

El pembrolizumab puede utilizarse en aquellos pacientes que no han sido trasplantados.

En el estudio fase I 23 pacientes con LH RR que habían sido trasplantados y tratados con brentuximab vedotin, recibieron nivolumab, logrando 87% de respuestas globales, con una tasa de SLP del 86% a las 24 semanas. En el estudio fase II 80 pacientes recibieron nivolumab logrando 66% de respuestas globales. En el estudio fase I de pembrolizumab, otro inhibidor del PD1, que incluyó 31 pacientes tratados previamente con brentuximab, logró tasas de remisión completa del 16%, con 65% de respuestas globales. Fue también utilizado en otro estudio fase I con 210 pacientes con LH RR, se incluyeron 3 grupos de pacientes, (1) pacientes trasplantados y que recibieron brentuximab, (2) pacientes que recibieron brentuximab pero que no fueron trasplantados y (3) pacientes trasplantados que no recibieron brentuximab con tasas de respuestas globales de 73%, 62% y 70% respectivamente.

Linfoma Hodgkin a predominio linfocítico nodular (LHPLN)

Tiene características que lo diferencian del Hodgkin clásico:

- mayoritariamente en el sexo masculino
- menor compromiso mediastinal
- curso indolente
- presentaciones asintomáticas con enfermedad localizada en la mayoría de los casos.

Comprende el 5% del total de casos de LH y su presentación clínica habitual es en estadios localizados con factores pronósticos favorables. Se asocia a remisiones prolongadas.

La estadificación, el uso del PET y la evaluación de los factores de riesgo es similar que en el LH clásico.

Factores de riesgo (GHSG):

- Masa mediastinal voluminosa (mayor o igual a 1/3 del diámetro máximo torácico)
- Enfermedad extranodal

- VES (mayor de 30 si hay síntomas B o mayor de 50 sin síntomas B)
- 3 o más áreas linfonodales comprometidas.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular

Estadíos IA favorables: (No voluminoso, grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido 30-36 Gy
- Estadío "0" (por biopsia escisional total de la lesión única) observación si contraindicada radioterapia a zona comprometida.
- 2 ciclos de (rituximab) ABVD +/- RDT 20 Gy

Estadíos IIA favorable (grupo de bajo riesgo)

- RDT campo comprometido (RTCC). Contiguo.
- Quimioterapia reducida: ABVD x 2 +/- (rituximab)+ RDT campo comprometido 20 Gy*.

*Beneficio en tiempo hasta la progresión (98 vs 76%), periodo libre de síntomas (91 vs 65%) y supervivencia global (93 vs 78%)

Estadíos IA y IIA con factores de riesgo y IB/IIB sin masa voluminosa ni extranodal (grupo riesgo intermedio)

- Rituximab + ABVD x 2-4 + RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 4 + RTCC

Estadíos II B voluminoso o masa extranodal, III y IV (grupo alto riesgo)

- Rituximab + ABVD x 6+ RTCC 30 Gy
- Rituximab + CHOP x 6 + RTCC
- R en monoterapia

Debido a la positividad de CD20, se ha propuesto el uso de rituximab en el tratamiento de estadíos localizados y avanzados demostrando efectividad.

Tratamiento del LH a predominio linfocítico nodular en recaída

Si bien la SG a 10 años es del 80-90% en enfermedad localizada, se pueden presentar recaídas tardías (15-30%) especialmente en enfermedad en estadíos avanzados y transformación a linfomas de alto grado (12% a 10 años) principalmente en enfermedad voluminosa abdominal al diagnóstico.

Todos los pacientes deben ser biopsiados para descartar transformación a un linfoma agresivo: LNH B de células grandes o LNH B rico en células T. La tasa de transformación es del 7% a los 10 años y del 30% a los 20 años y está asociada a mal pronóstico.

El tratamiento es el indicado para estas patologías.

La utilización de rituximab demostró respuestas favorables, con buena tolerancia y escasa toxicidad en aquellos pacientes que no son candidatos a terapias agresivas.

Descripción de los esquemas de tratamiento ABVD:

Premedicación:

- Paracetamol o dorixina 1 comp. VO.
- Difenhidramina (Benadryl) 30 mg IV o VO.
- Dexametasona 8 mg (para disminuir la incidencia de fiebre por bleomicina).
- Ondansetrom 8 mg EV en bolo o diluidos en 100 ml de SF a pasar en 15 min.

Adriamicina 25 mg/m² diluidos en 100 ml de solución fisiológica (SF) a pasar en 15 minutos.

Bleomicina 10 U/m² diluidos en 100 ml de SF a pasar en 15 minutos.

Vinblastina 6 mg/m² en bolo o diluidos en 100 ml de SF a pasar en 15 minutos.

Dacarbazina 375 mg/m² diluidos en 250-500 ml de SF a pasar en 30 minutos.

El esquema se repite los días 1 y 15 (cada ciclo). Ciclos cada 28 días.

Es importante respetar la periodicidad. En caso de neutropenia se aconseja el aporte de factores estimulantes de colonias pero manteniendo las dosis cada 15 días.

En pacientes con desarrollo de síntomas respiratorios se debe considerar la posibilidad de toxicidad por bleomicina. Si la sospecha es alta se puede considerar continuar con AVD. Este esquema con 3 drogas ha demostrado alta eficacia en un estudio del GHSG aún no publicado, con una SLP a 5 años 89% y con un tiempo de seguimiento de 55 meses.

Precauciones

Adriamicina: vesicante potente, puede producir enrojecimiento facial.

Bleomicina: flebitis, produce lesión tisular si se extravasa. No diluir en dextrosa al 5%.

Vinblastina: vesicante, produce necrosis tisular si se extravasa.

Dacarbazina: muy irritante, produce flebitis y dolor al infundirla, se debe regular el tiempo de infusión según tolerancia.

Vía periférica: controlar el retorno venoso continuamente. Disponer de equipo de extravasación.

En los casos en los que sea factible, considerar la colocación de catéter implantable.

BEACOPP (en negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Droga	Dosis	Vía	Días
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	8
Procarbazona	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m ²	VO	1 a 14

Esquemas de quimioterapia de rescate

Esquema ESHAP: ciclos cada 21-28 días.

- Etopósido: 60 mg/m² IV, días 1 al 4.
- Metilprednisolona: 500 mg IV, días 1 al 5.
- Citosina arabinósido: 2 gr/m² IV, día 5.
- Cisplatino: 25 mg/m² IV, días 1 al 4.

Esquema DHAP: ciclos cada 21-28 días.

- Dexametasona: 40 mg/m² IV, días 1 al 4.
- Citosina arabinósido: 2 gr/m² IV cada 12 hs, día 2.
- Cisplatino: 100 mg/m² IV, día 1.

Esquema ICE: ciclos cada 21-28 días.

- Ifosfamida: 2-5 gr/m² IV, día 1.
- Mesna: 2- 5 gr/m² IV, día 1.
- Carboplatino: 400 mg/m² IV, día 2.
- Etopósido: 100 mg/m² IV, días 1-3.

Esquema GVD: ciclos cada 28 días.

- Gemcitabina: 800 mg/m² IV, días 1 y 8.
- Vinorelbina: 15 mg/m² IV, días 1 y 8.
- Doxorrubicina pegilada liposomal: 10 mg/m² IV, días 1 y 8.

Bibliografía

- Bruce D, Cheson, Richard I, Fisher, Sally F, Barrington et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20; 32(27): 3059–3067.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971; 31:1860-1.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:32-44.
- Meyer et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4634-42.
- Canellos GP et al. Treatment of favorable, limited-stage Hodgkin's Lymphoma with chemotherapy without consolidation by radiotherapy. *JCO*. 2010; 28: 1611-5.
- Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann et al. Debus, Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010 363(7), 640-652.
- Eich et al. Intensified Chemotherapy and Dose-Reduced Involved-Field Radiotherapy in Patients With Early Unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Final Analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 Trial *JCO*. 2010.
- Engert A et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early stage unfavorable Hodgkin Lymphoma: Result of HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *JCO*. 2003; 21: 3601-8.
- Moccia A, Donaldson J, Chhanabhai M et al. International Prognostic Score in Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Altered Utility in the Modern Era. *JCO*. vol 30, 27:3383-87. Sep 2012.
- Canellos G, Rosenberg S, Friedberg J, Lister A, De Vita V. Treatment of Hodgkin Lymphoma. A 50 years perspective. *JCO*. vol 32, N3, Jan 2014. 163-68.
- Borchmann P, Kreissl S, Diehl V, Engert A. Treatment of Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Let us Face the Facts. *JCO*. vol31, N 24, Aug 2013; 3045-46.
- Gallamini A, Hutchings, Rigacci I et al. Early Interim 2-FDG PET is Prognostically Superior to IPS in Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: a Report from a Joint Italian Danish Study. *JCO*. vol 25,N24, Aug 2007.
- Bauer K, Skoetz N, Monsef I et al. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Systematic Review*. 8:CD007941, 2011.
- Engert A, Haverkamp H, Kobe C et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2012; 379: 1791-179.
- Savage, Kerry J. et al. "Advanced stage classical Hodgkin lymphoma patients with a negative PET-scan following treatment with ABVD have excellent outcomes without the need for consolidative radiotherapy regardless of disease bulk at presentation." *Blood*. 2015: 579-579.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin's Lymphoma: Field and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG). *Int J Radiol Oncol Biol Phys*. 2014, jul 15: 89(4): 854-62.
- Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Mar;16(3):245-254.
- Isidori A, Piccaluga PP, Loscoco F et al. High- dose therapy followed by sem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: past and future. *Expert Rev. Hematol*. 2013, 6(4), 451-464.
- Montanari F, Diefenbach C et al. Relapsed Hodgkin lymphoma: management strategies. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2014, vol. 9, no 3, p. 284-293.
- Hawkes E, Barton S, Cunningham D. GEM-P chemotherapy is active in the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2014; 93:827-834
- Ansell S. Hodgkin lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk stratification, and management American

- Journal of Hematology. 2014, 89(7):771-779.
- Rancea M, von Tresckow B, Monsef I. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A systematic review with meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.critevonc.2014.04.003>.
 - Mocikova, Heidi et al. "Pre-transplant positron emission tomography in patients with relapsed Hodgkin lymphoma." *Leukemia & lymphoma* 52.9 (2011): 1668-1674. Smeltzer JP et al. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:1646-1652.
 - Moskowitz, Craig H. et al. "Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma." *Blood*. 119.7 (2012): 1665-1670.
 - Von Tresckow B, Diehl V. An update on emerging drugs for Hodgkin lymphoma. *Expert Opin. Emerging Drugs*. 2014,19(2), 215-224
 - Younes A, Gopal AK, Smith SE et al. Results of a pivotal phase II study of Brentuximab Vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012; 30:2183-9.
 - Hertzberg M. Relapsed/ Refractory Hodgkin Lymphoma. What is the best salvage therapy and do we need RIC-AlloSCT? *Hematol Oncol Clin N Am*. 28(2014) 123-147.
 - Sureda A, Canals C, Arranz R et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study- a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica*. 2012; 97(2):310-7.
 - Eichenauer D, Engert A. Dreyling M. Hodgkin's Lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011 Sep ;22 (Supl 6);vi55-8.
 - Eichenhauser et al. Management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2013;31 (Suppl 1): 47-50.
 - Savage KJ, Skinnider B, Al Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similar to classical Hodgkin lymphoma with ABVD. *Blood*. oct 27 2011;118(17)4585-90.
 - Borchmann P, Goergen H, Kobe et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet*. 2018 Dec 23;390(10114):2790-2802.
 - Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642.
 - Garcia-Sanz, Ramon et al. "Evaluation of the regimen brentuximab vedotin plus ESHAP (BRESHAP) in refractory or relapsed Hodgkin lymphoma patients: preliminary results of a phase I-II trial from the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO)." (2015): 582-582
 - LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):40-48.
 - Chen R, Zinzani PL, Fanale et al. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-2132.
 - Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky et al. PET-adapted therapy after three cycles of ABVD for all stages of Hodgkin lymphoma: results of the GATLA LH-05 trial. *BJH*. 2019 Jan 1-8.
 - Borchmann, Peter et al. "PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group." *The Lancet*. 390.10114 (2017): 2790-2802
 - Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A & Lech-Maranda E. . Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(4), 331-344.
 - Schlembach P et al. Radiotherapy alone for Lymphocyte Predominant Hodgkin Disease. *Cancer*. 2002. Vol 8: 487-488.

- Eichenauer DA. Long-term course of patients with stage IA Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma : A report from the German Hodgkin Study Group. JCO. 2015.
- Advani RH and Hoppe RT. How I treat Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma. Blood. 2013;122:4182-4188.
- Fanale MA et al. Encouraging activity for R-CHOP in Advanced Stage Nodular Lymphocyte Hodgkin Lymphoma. Blood. 2017. 130:472-477.

Anexo de tratamientos

CV

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	Días 1-5

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Cada 21 días

R-FND

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Fludarabina	25 mg/m ² /día	IV	Días 1-3
Mitoxantrona	10 mg/m ² /día	IV	Día 1
Dexametasona	20 mg/día	VO	Días 1-5

ESHAP

Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-4
Metilprednisolona	500 mg	IV	Días 1-4
Cisplatino	25 mg/m ²	IV	Días 1-4
Ara-C	2000 mg/m ²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona.

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mesna	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Días 1-3

DA-EPOCH-R

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0.4 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Doxorrubicina	10 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)

Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 5
Prednisona	60 mg/m ²	VO	cada 12 hs días 1 al 5
Filgrastim	5 ugr/kg/día		Comenzar el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos

Las dosis de etopósido, adriplastina y ciclofosfamida se incrementan un 20% el siguiente ciclo si no existió neutropenia <500 PMN/mm³ y se reducen un 20% si existió neutropenia <500/mm³ y/o plaquetopenia <20.000/mm³.

Hyper CVAD

Ocho ciclos alternando Hyper CVAD con altas dosis de metotrexato (MTX) y Ara-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:			
Ciclofosfamida (CFM)	300 mg/m ²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m ²	IV (IC)	Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CFM y terminando 12 hs después de finalizada la CFM.
Vincristina	2 mg	IV	Días 4 y 11
Adriplastina (Doxorrubicina)	50 mg/m ²	IV	Día 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	Días 1-4 y 11-14.
Ciclos 2, 4, 6 y 8:			
MTX	1000 mg/m ²	IV	200 mg/m ² en 2 hs, luego 800 mg/m ² en 22 hs.
Leucovorina	50 mg	IV	Comenzando 12 hs después de completado el MTX y continuando con 15 mg cada 6 hs por 8 dosis para alcanzar niveles de MTX sérico < 0.1µM. Si no se alcanza un nivel < 0.1µM al finalizar, leucovorina 50 mg IV cada 6 hs.
Ara-C	3gr/m ² (1 gr/m ² en > 60 años)	IV	Goteo en 2 hs cada 12 hs por 4 dosis, días 2 y 3.

El momento del inicio del siguiente ciclo es cuando el recuento de neutrófilos es mayor a 1 x 10⁹/L (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24 hs) y el recuento de plaquetas mayor a 60 x 10⁹/L.

Esquema Nórdico MCL2

Inducción: 3 ciclos de Maxi-CHOP alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C.

Maxi-CHOP:

Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	2 mg/m ² IV	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	IV	Días 1-5

Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3hs.

< 60 años	3 gr/m ²	IV	
> 60 años	2 gr/m ²	IV	
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Con los ciclos 4, 5 y 6

Purga *in vivo* y cosecha de precursores hematopoyéticos de sangre periférica:

Luego del sexto ciclo de inducción (tercero de Ara-C) se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m² como purga *in vivo*. Se colecta precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante autólogo de médula ósea

Régimen condicionante BEAM

BCNU	300 mg/m ²	IV	Día 1
Ara-C	400 mg/m ²	IV	Día 2
Etopósido	200 mg/m ²	IV	Días 2-5
Melfalán	140 mg/m ²	IV	Día 6
Ciclofosfamida	1500 mg/m ²	IV	Días 2-5

R-DHAP

Cisplatino	100 mg/m ²	IV (IC) en 24 hs.	Día 2
Ara-C	2 gramos/m ²	IV en 3hs cada 12 hs	Día 3
Dexametasona	40 mg/día	IV o VO	Por 4 días consecutivos
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1

Gotas oftálmicas con dexametasona. Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

Ciclos cada 21 a 28 días

ICE

Ifosfamida	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC	
Carboplatino	800 mg/m ² (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m ²	IV en 2hs	Días 1-3
Filgrastim	5 ugr /kg/día	SC	Días 5-12

BENDAMUSTINE

Bendamustine	120 mg/m ²	IV	Días 1 y 2
--------------	-----------------------	----	------------

R-BENDAMUSTINE

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Bendamustine	90 mg/m ²	IV	Días 1 y 2

R-CHOEP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
Prednisona	100 mg	VO	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

Ifosfamida	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Gemcitabina	800 mg/m ²	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	VO	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4

GEDOX (otro)

Gemcitabina	1200 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 5

GEMP-P

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m ² IV	IV	Día 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO o iV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

Gemcitabina	800 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina LIPOS. 10 mg/m ²	10 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

ABVD

Adriamicina	25 mg/m ²	IV	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1 y 15

BEACOPP

(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2 mg)	IV	8
Procarbacin	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m	VO	1 a

BRENTUXIMAB

Brentuximab	1.8 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.
Si toxicidad grado >2 Brentuximab	1.3 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.

El brentuximab puede aplicarse ambulatorio pero se han reportado toxicidad infusional > **grado 2**.

Nivolumab	3 mg/kg	EV	Cada 2 semanas.
Pembrolizumab	200 mg	EV	Cada 21 días

IMPORTANTE: (medidas para evitar inyección accidental en el LCR)

La vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en push 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)

R-CVP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	40 mg/m ²	VO	Días 1-5

R-CHOP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	VO	Días 1-5

Cada 21 días

R-FND

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Fludarabina	25 mg/m ² /día	IV	Días 1-3
Mitoxantrona	10 mg/m ² /día	IV	Día 1
Dexametasona	20 mg/día	VO	Días 1-5

ESHAP

Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-4
Metilprednisolona	500 mg	IV	Días 1-4
Cisplatino	25 mg/m ²	IV	Días 1-4
Ara-C	2000 mg/m ²	IV	Día 5

Gotas oftálmicas con dexametasona.

MINE

Ifosfamida	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mesna	1330 mg/m ²	IV	Días 1-3 (IC)
Mitoxantrona	12 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	100 mg/m ²	IV	Días 1-3

DA-EPOCH-R

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Etopósido	50 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Vincristina	0.4 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Doxorrubicina	10 mg/m ²	IV	Días 1-2-3-4 (IC)
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 5
Prednisona	60 mg/m ²	VO	cada 12 hs días 1 al 5
Filgrastim	5 ugr/kg/día		Comenzar el día 6 hasta la recuperación de neutrófilos

Las dosis de etopósido, adriplastina y ciclofosfamida se incrementan un 20 % el siguiente ciclo si no existió neu- tropenia <500 PMN/mm³ y se reducen un 20 % si existió neutropenia <500/mm³ y/o plaquetopenia <20.000/mm³.

Hyper CVAD

Ocho ciclos alternando Hyper CVAD con altas dosis de metotrexato (MTX) y Ara-C.

Ciclos 1, 3, 5 y 7:			
Ciclofosfamida (CFM)	300 mg/m ²	IV	En 2 hs cada 12 hs por 6 dosis en los días 1-3.
Mesna	600 mg/m ²	IV (IC)	Días 1-3, comenzando 1 hora antes de la CFM y terminando 12 hs después de finalizada la CFM.
Vincristina	2 mgv	IV	Días 4 y 11
Adriablastina (Doxorrubicina)	50 mg/m ²	IV	Día 4
Dexametasona	40 mg/día	IV/VO	Días 1-4 y 11-14.
Ciclos 2, 4, 6 y 8:			
MTX	1000 mg/m ²	IV	200 mg/m ² en 2hs, luego 800 mg /m ² en 22hs.
Leucovorina	50 mg	IV	Comenzando 12hs después de completado el MTX y continuando con 15 mg cada 6hs por 8 dosis para alcanzar niveles de MTX sérico < 0.1µM. Si no se alcanza un nivel < 0.1µM al finalizar, leucovorina 50 mg IV cada 6 hs.
Ara-C	3gr/m ² (1 gr/m ² 2 en > 60 años)	IV	Goteo en 2hs cada 12hs 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 10⁹/L (luego de haber discontinuado el G-CSF al menos por 24hs) y el recuento de plaquetas mayor a 60 x 10⁹/L.

Esquema Nórdico MCL2

Inducción: 3 ciclos de Maxi-CHOP alternados con 3 ciclos de altas dosis de Ara-C.

Maxi-CHOP:

Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	75 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	2 mg/m ²	IV	Día 1
Prednisona	100 mg	IV	Días 1-5

Altas dosis de Ara-C:

Infusión endovenosa en 3hs.

< 60 años	3 gr/m ²	IV	
> 60 años	2 gr/m ²	IV	
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Con los ciclos 4, 5 y 6

Purga *in vivo* y cosecha de precursores hematopoyéticos de sangre periférica:

Luego del sexto ciclo de inducción (tercero de Ara-C) se administra una dosis extra de rituximab 375 mg/m² como purga *in vivo*. Se colecta precursores hematopoyéticos de sangre periférica.

Trasplante autólogo de médula ósea

Régimen condicionante BEAM

BCNU	300 mg/m ²	IV	Día 1
Ara-C	400 mg/m ²	IV	Día 2
Etopósido	200 mg/m ²	IV	Días 2-5
Melfalán	140 mg/m ²	IV	Día 6
Ciclofosfamida	1500 mg/m ²	IV	Días 2-5

R-DHAP

Cisplatino	100 mg/m ²	IV (IC) en 24 hs.	Día 2
Ara-C	2 gramos/m ²	IV en 3hs cada 12 hs	Día 3
Dexametasona	40 mg/día	IV o VO	Por 4 días consecutivos
Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1

Gotas oftálmicas con dexametasona. Factores estimulantes de colonias en dosis y duración necesarias para mantener continuidad del tratamiento.

Ciclos cada 21 a 28 días

ICE

Ifosfamida	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna	5000 mg/m ²	IV IC	Día 2
Mesna		Se recomiendan 12 a 24 hs adicionales de MESNA en IC	
Carboplatino	800 mg/m ² (máxima)	IV	Día 2
Etopósido	100 mg/m ²	IV en 2hs	Días 1-3
Filgrastim	5 ugr /kg/día	SC	Días 5-12

BENDAMUSTINE

Bendamustine	120 mg/m ²	IV	Días 1 y 2
--------------	-----------------------	----	------------

R-BENDAMUSTINE

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 1
Bendamustine	90 mg/m ²	IV	Días 1 y 2

R-CHOEP

Rituximab	375 mg/m ²	IV	Día 0
Ciclofosfamida	750 mg/m ²	IV	Día 1
Doxorrubicina	50 mg/m ²	IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m ²	IV	Día 1
Etoposido	100 mg/m ²	IV	Día 1 al 3
Prednisona	100 mg	OV	Días 1 al 5

Ciclos cada 21 días

IGEV

Ifosfamida	2000 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Mesna	2600 mg/m ²	IV	Días 1 al 4
Gencitabine	800 mg/m ²	IV	Día 1
Vinorelbine	20 mg/m ²	IV	Día 1
Metilprednisolona	100 mg	OV	Días 1 al 4

Cada 21 días

GEDOX

Gemcitabina	1000 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Dexametasona	40 mg	IV o VO	Días 1 al 4

GEDOX (otro)

Gencitabine	1200 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Oxaliplatino	100 mg/m ²	IV	Día 1
Dexametasona	40 mg	IV ó VO	Días 1 al 5

GEMP-P

Gencitabine	1000 mg/m ²	IV	Días 1, 8 y 15
Cisplatino	100 mg/m ²	IV	Día 15
Metilprednisolona	1000 mg	VO ó iV	Día 1 al 5

Ciclos cada 28 días

GVD

Gencitabine	800 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Vinorelbine	15 mg/m ²	IV	Días 1 y 8
Doxorrubicina LIPOS.	10 mg/m ²	IV	Días 1 y 8

ABVD

Adriamicina	25 mg/m ²	IV	1 y 15
Bleomicina	10 mg/m ²	IV	1 y 15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	1 y 15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1 y 15

BEACOPP

(En negrita y entre paréntesis las dosis que corresponden al BEACOPP escalado)

Bleomicina	10 mg/m ²	IV	8
Etopósido	100 (200) mg/m ²	IV	1 a 3
Doxorrubicina	25 (35) mg/m ²	IV	1
Ciclofosfamida	650 (1200) mg/m ²	IV	1
Vincristina	1.4 mg/m ² (máximo 2mg)	IV	8
Procarbacin	100 mg/m ²	VO	1 a 7
Prednisona	40 mg/m	VO	1 a 14

BRENTUXIMAB

Brentuximab	1.8 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.
Si toxicidad grado >2 Brentuximab	1.3 mg/kg	EV	Cada 3 semanas.

El brentuximab puede aplicarse ambulatorio pero se han reportado toxicidad infusional > **grado 2**.

Nivolumab	3 mg/kg	EV	Cada 2 semanas.
-----------	---------	----	-----------------

IMPORTANTE: (medidas para evitar inyección accidental en el LCR)

La Vincristina es una droga vesicante, incolora, que se administra en push EV. Por dichas características es fundamental tomar medidas de seguridad que ayuden a diferenciarla de la Citarabina que se usará como quimioterapia intratecal.

Sugerencias:

- No coincidir el día de aplicación de vincristina EV, con el de la medicación Intratecal.
- Etiquetar la preparación de Vincristina: USO EXCLUSIVO ENDOVENOSO
- Administrar Vincristina a través de goteo en lugar de usar jeringas (Oncology Nursing Society)

Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas



Coordinadores:

Castro Ríos, Miguel
miguelcastrorios@gmail.com

Vicente, Angeles
angeles.vicente.r@gmail.com

Autores:

Bendek, Georgina
Elhelou, Ludmila
Ferrari, Luciana
Heller, Paula
Kornblihtt, Laura
Larripa, Irene
Mela Osorio, María José
Moiraghi, Elena Beatriz
Molinas, Felisa
Narbaitz, Marina
Rojas, Francisca
Roveri, Eriberto
Sackmann, Federico
Vallejo, Verónica
Varela, Ana Inés
Vijnovich Baron, Anahí

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Ludmila Elhelou declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y Pint Pharma por concepto de conferencias en las que ha participado. La Dra Marina Narbaitz declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El Dr Eriberto Roveri declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de actividades educativas en las que ha participado. El Dr Federico Sackmann declara haber recibido honorarios por parte de Novartis en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Ana Ines Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra Anahí Vijnovich Baron declara haber recibido honorarios por parte de Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC).....	627
1.1. Definición y clasificación	627
1.2. Alteraciones moleculares de las NMPCC.....	627
1.2. A Mutaciones líderes (JAK2, CALR, MPL, triple negativos).....	627
1.2. B Mutaciones cooperadoras.....	628
1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC	630
1.4 Alteraciones anatomopatológicas de médula ósea.....	630
1.5 Bibliografía.....	631
2. Policitemia vera	632
2.1 Definición	632
2.2 Nuevos criterios diagnósticos revisión WHO 2016.....	632
2.3 Manifestaciones clínicas.....	632
2.4 Diagnósticos diferenciales.....	633
2.5 Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV	634
2.5.1 Anatomía patológica de médula ósea	634
2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas	635
2.6 Factores de riesgo	635
A Factores de riesgo para sobrevida	635
B Factores de riesgo para transformación a leucemia aguda o fibrosis.....	635
C Factores de riesgo para trombosis y sangrado.....	635
2.7 Tratamiento	635
A Flebotomía.....	636
B Antiagregación	636
C Citorreducción.....	636
1) Hidroxiurea (HU).....	636
2) Interferón (INF)	636
3) Anagrelido.....	637
4) Otros citorreductores	637
5) Inhibidores del JAK2.....	637
D Manejo de los síntomas.....	637
2.8 Bibliografía.....	638
3. Trombocitemia esencial	639
3.1 Definición	639
3.2 Manifestaciones clínicas.....	639
3.3 Criterios diagnósticos	639
3.4 Diagnósticos diferenciales.....	640
3.5 Anatomía patológica de médula ósea	640
3.6 Alteraciones moleculares y genéticas.....	641
3.7 Factores de riesgo	641
3.8 Tratamiento.....	642
3.9 Pronóstico	642
4. Mielofibrosis primaria.....	644
4.1 Definición	644
4.2 Diagnóstico.....	644
4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP	644
4.2.2 Biopsia de médula ósea: Diagnóstico anatomo-patológico.....	645
4.3 Pronóstico	647
4.3.1 Modelos de escalas pronósticas en MFP	647
4.4 Tratamiento.....	648
4.5 Bibliografía.....	653
5. Síndromes hipereosinofílicos.....	654

5.1 Definición	654
5.2 Clasificación	654
5.3 Estudios diagnósticos	655
5.4 Algoritmo diagnóstico	655
5.5 Entidades que cursan con eosinofilia	656
5.6 Tratamiento	657
5.7 Bibliografía	657
6. Mastocitosis	658
6.1 Definición	658
6.2 Criterios diagnósticos	658
6.3 Estudios diagnósticos específicos	658
6.4 Anatomía patológica	659
6.5 Presentación clínica	659
6.6 Tratamiento de mastocitosis sistémica	661
6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica	661
6.8 Bibliografía	662
7. Manejo de situaciones especiales	663
7.1 Sangrado	663
7.2 Trombosis venosa	664
7.3 Trombosis arterial	664
7.4 Cirugía	665
7.5 Embarazo	665
7.6 Bibliografía	665

Abreviaturas

AAS:	aspirina
AINEs:	anti-inflamatorios
AVK:	agente vitamina K dependientes
ARSA-T:	anemia refractaria con sideroblastos en anillo y trombocitosis
DIPSS:	Dynamic International Prognostic Scoring System
DIPSS PLUS	
EPO:	eritropoyetina
EA:	eventos adversos
FRV:	factores de riesgo vascular FSP: frotis de sangre periférica FvW: factor von Willebrand
Hb:	hemoglobina
Hto:	hematocrito
HEM:	hematopoyesis extramedular
HU:	hidroxiurea
IPSET-thrombosis:	International Prognosis Score for Thrombosis in Essential Thrombocythemia
IPSS-MF:	International Prognosis Scoring System
IWG/MRT:	International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment
LMA:	leucemia mieloide aguda
LMC:	leucemia mieloide crónica
MDS:	mielodisplasia
MF:	mielofibrosis
MFP:	mielofibrosis primaria
MF-post TE:	mielofibrosis post-trombocitemia esencial MF-post PV: mielofibrosis post-policitemia vera

MK:	megacariocito
MO:	médula ósea
NMP:	neoplasia mieloproliferativas
NMPCC:	neoplasias mieloproliferativas clásicas BCR-ABL negativas
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PV:	policitemia vera
R:	ruxolitinib
SMD:	síndrome mielodisplásico
SP:	sangre periférica
Alo TCPH:	trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas
Tc:	tecnecio
TE:	trombocitemia esencial
TV:	trombosis venosa

1. Neoplasias mieloproliferativas crónicas clásicas BCR-ABL negativas (NMPCC)

1.1 Definición y clasificación

Las NMPCC son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de las células madres hematopoyéticas, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en sangre periférica (SP). Comprenden a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis primaria (MFP).

La clasificación actual más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (WHO) con revisión en 2016, basada en criterios clínicos, histológicos y moleculares que se detallan a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las neoplasias mieloides crónicas – WHO: revisión 2016

<p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP) y mielodisplasia/mieloproliferativo (SMD/NMP)</p> <p>Neoplasias mieloproliferativas (NMP)</p> <p>P Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL positiva</p> <p>P Leucemia neutrofilica crónica</p> <p>P Policitemia vera</p> <p>P Trombocitemia esencial</p> <p>P Mielofibrosis primaria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MFP etapa prefibrótico • MFP etapa fibrótica <p>P Leucemia eosinofílica crónica sin especificar</p> <p>P Neoplasia mieloproliferativa no clasificable</p> <p>Mastocitosis</p> <p>Neoplasias mieloide/linfoide con eosinofilia y anormalidades de PDGFRA, PDGFRB o FGR1 o con PCM – JAK2</p> <p>P Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRA</p> <p>P Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo PDGFRB</p> <p>P Neoplasia linfoide/mieloide con rearrreglo FGR1</p> <p>P Entidad provisoria: neoplasia linfoide/mieloide con PCM1- JAK2</p> <p>Neoplasias mielodisplásicas / mieloproliferativas</p> <p>P Leucemia mielomonocítica crónica</p> <p>P Leucemia mieloide crónica, BCR-ABL negativa</p> <p>P Leucemia mielomonocítica crónica juvenil</p> <p>P Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica con sideroblastos en anillo y trombocitosis</p> <p>P Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica no clasificable</p>

1.2 Alteraciones moleculares de las NMPCC

1.2. A. Mutaciones *driver*:

- Directamente implicadas en el desarrollo del fenotipo mieloproliferativo; acotadas a las NMPCC.
- La frecuencia de las mutaciones JAK2, CALR y MPL en NMPCC se detalla en la **Figura 1** y el algoritmo de estudio en la **Figura 2**.

Mutaciones en *JAK2*

- La mutación JAK2V617F (c.1849 G>T en el exón 14) constituye la alteración molecular más frecuente en pacientes con NMPCC, detectándose en la mayoría (>95%) de los pacientes con PV y en aproximadamente la mitad (50-60%) de aquéllos con TE y MFP. La frecuencia de JAK2V617F en PV y TE en niños es menor que la hallada en adultos (alrededor de 40%), siendo de importancia en estos casos descartar condiciones hereditarias.
- Mutaciones en el exón 12 del gen JAK2: se detectan en 4% de las PV y representan 60-80% de las PV JAK2V617F-negativas.
- Implicancia clínica de las mutaciones en JAK2

La presencia de la mutación JAK2V617F no permite discriminar entre las distintas NPMCC (PV vs TE vs MFP), requiriéndose además criterios diagnósticos clínicos, de laboratorio e histológicos para

su clasificación. La ausencia de este marcador molecular no excluye el diagnóstico. No afecta la supervivencia ni aumenta el riesgo de transformación leucémica en PV ni TE.

En TE su presencia se asocia con aumento del riesgo de trombosis arterial.

En general, se presenta en pacientes de mayor edad, con niveles mayores de hemoglobina (Hb), leucocitosis y menor recuento plaquetario. Una carga alélica de JAK2V617F mayor al 50% en PV se asocia a mayor transformación fibrótica, mientras que en pacientes con MFP, niveles bajos son de mal pronóstico.

La mutación en el exón 12 se relaciona con mielopoyesis predominantemente eritroide, niveles de eritropoyetina sérica subnormales y menor edad al diagnóstico, pero en cuanto a pronóstico es similar a la mutación del exón 14.

Metodología de estudio de la mutación JAK2V617F

La detección de la mutación JAK2V617F puede realizarse en sangre periférica (SP) o médula ósea (MO) mediante técnicas de PCR, como PCR alelo-específica o RFLP (polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción) o mediante secuenciación de ADN. Se realiza **en la mayoría de los casos mediante PCR en tiempo real, a partir de ADN genómico de granulocitos.**

Mutaciones en CALR

- Se han detectado en 25% - 30% de los pacientes con TE y MFP mutaciones en el exón 9 del gen calreticulina (CALR). La mutación CALR posibilita la unión anormal con el receptor MPL en el retículo endoplásmico, con la consecuente activación constitutiva del mismo. En el 80% de los pacientes afectados se encuentran dos tipos de mutaciones: tipo 1 (deleciones) y las de tipo 2 (inserciones),

Implicancia clínica de las mutaciones en CALR

- La evolución clínica de los pacientes CALR-positivos sería más indolente que la de los pacientes con mutaciones en JAK2.
- En el caso de la TE, los pacientes CALR-positivos presentan, respecto a los JAK2-positivos, cifras superiores de plaquetas e inferiores de leucocitos y Hb. La frecuencia de trombosis en este subgrupo es significativamente menor, mientras que existen datos controvertidos acerca de la evolución a MF post-TE. En el caso de la MFP, la positividad para CALR se asocia a menor probabilidad de presentar anemia, trombocitopenia, leucocitosis y menor requerimiento transfusional. Estos pacientes se incluyen en categorías DIPSS-plus inferiores a los que presentan la mutación JAK2V617F con una supervivencia más prolongada. Esta mejor supervivencia estaría restringida a los portadores de mutaciones CALR tipo 1, mientras que la supervivencia de pacientes con mutaciones CALR tipo 2 no difiere de aquélla de los JAK2-positivos.

Mutaciones en MPL

- Mutaciones en el exón 10 del receptor de trombopoyetina MPL: se encuentran en 1-4% de pacientes con TE y 5-11% de las MFP. Pacientes triple-negativos
- Son aquéllos negativos para las mutaciones en genes driver (JAK2, CALR y MPL). Los pacientes con MFP triple-negativos constituyen, junto con los CALR-ASXL1+, los subgrupos de peor pronóstico.

1.2. B. Mutaciones cooperadoras

- Son mutaciones en reguladores epigenéticos (*TET2*, *IDH1/2*, *ASXL1*, *EZH2*, *DNMT3*), de la maquinaria de empalme del ARN (*SRSF2*, *U2AF1*, *SF3B1*) y de la regulación transcripcional (*TP53*, *IKZF1*, *NF-E2*, *CUX1*).
- Se encuentran con igual o mayor frecuencia en síndromes mielodisplásicos y leucemias mieloides agudas.
- Se hallan involucradas en el proceso de transformación neoplásica y frecuentemente se asocian con progresión de enfermedad, por lo que son más prevalentes en pacientes con MFP o MF post-PV/TE. La presencia de mutaciones en ASXL 1, IDH1-2, EZH2 y/o SRSF2 conforma un subgrupo de alto riesgo molecular, asociado a menor supervivencia y a mayor riesgo de transformación leucémica. Estas

alteraciones moleculares han sido incorporadas a las nuevas escalas pronósticas en mielofibrosis. De difícil acceso en Argentina y su impacto en la conducta terapéutica no está aún definida.

Figura 1. Frecuencia de las mutaciones JAK2V617F, exón 12 del JAK2, exón 10 del MPL y CALR en NMPCC

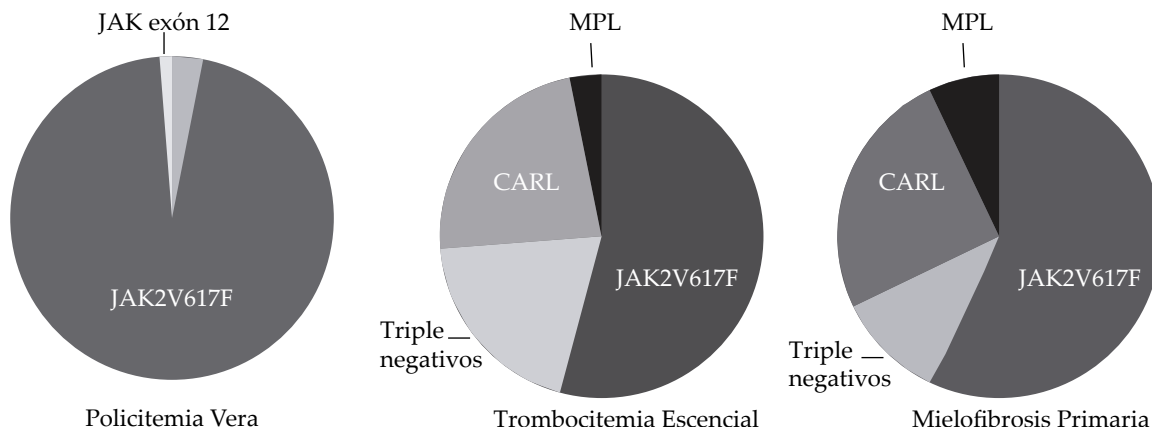
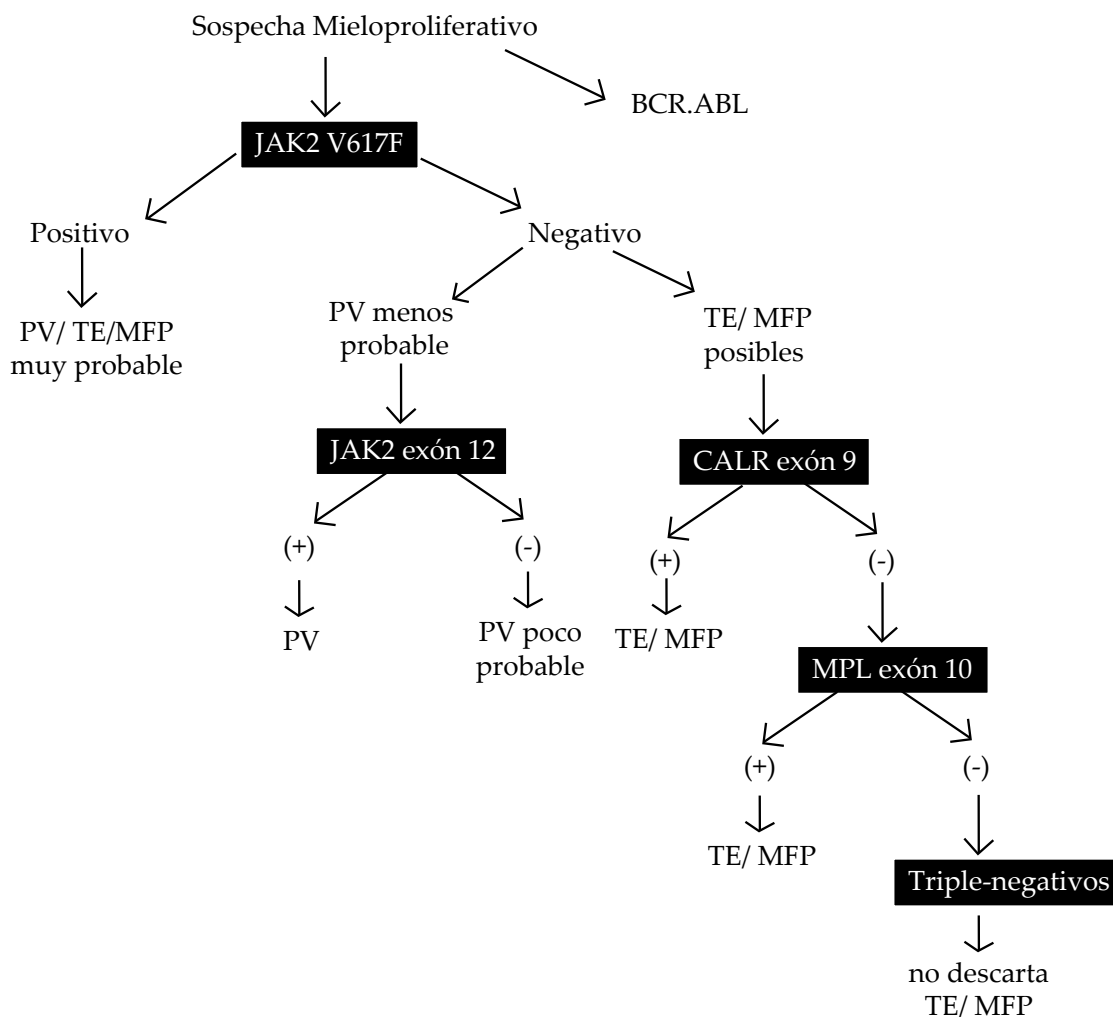


Figura 2. Algoritmo del estudio molecular de las NMPCC



1.3 Alteraciones citogenéticas de las NMPCC

- Se observan en muy bajo porcentaje al diagnóstico y la mayoría no son específicas para una patología en particular, sin embargo es característica la ausencia del cromosoma Philadelphia (Cr Ph).
- Los estudios citogenéticos son de relevancia pues permiten:
 - confirmar clonalidad y descartar una mieloproliferación reactiva.
 - excluir el Cr Ph para hacer el diagnóstico correcto de PV, TE o MF.
 - evaluar si existe progresión cariotípica durante la transformación leucémica.
 - identificar población de peor pronóstico en MFP (como +8, -7/7q-, inv3, -5/5q-, i (17q), 12p-, rearreglos 11q23 y cariotipo complejo).

1.4 Alteraciones anatomopatológicas de médula ósea

- El estudio anatomopatológico de la MO es fundamental para el correcto diagnóstico 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 Mielofibrosis)
- En la tabla 1 se describen las diferencias anatomopatológicas de cada entidad. En ocasiones es difícil diferenciar entre las distintas NMP; sin embargo algunas características histológicas observadas en la BMO pueden ser de ayuda en la categorización de las mismas.

Tabla 1. Características histológicas que permiten diferenciar a las NMP

Diagnóstico clínico		PV	TE	MF-0*	MF-1**	TR***
Megacariopoyesis	Defectos madurativos	-	-	+	+	-
	Lobulación nuclear	+	+	-	-	-
	Núcleos desnudos	-	-	+	+	-
	Formas pequeñas	+	-	+	+	+
	Formas gigantes	+	+	+	+	-
	Celularidad	+	-	+	+	-
	Núcleos en nube	-	-	+	+	-
	Nidos o "clusters"	+	+	+	+	-
Estroma mieloide	Fibras de reticulina	-	-	-	+	-
Eritropoyesis	Desviación a la izquierda	+	-	-	-	-
	Cantidad	+	-	-	-	-
Granulopoyesis	Desviación a izquierda	+	-	+	-	+

*MF-0: estadio prefibrótico - **MF-1: estadio fibrótico - ***TR: trombocitosis reactiva

Bibliografía

- Arber D, Orazi A et al. The 2016 Revision to the world Health Organization (WHO) classification of myeloid Neoplasm and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127, 20: 2391.
- Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Pardanani A, Tefferi A. Clinical correlates of JAK2V617F presence or allele burden in myeloproliferative neoplasms: a critical reappraisal. *Leukemia*. 2008; 22:1299-307.
- 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.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS. Somatic mutation of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med*. 2013; 369: 2379-90.
- Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014; 123:1552.
- Tefferi A, Lasho TL, Finke CM et al. CALR vs JAK2 vs MPL-mutated or triple-negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. *Leukemia*. 2014; 28: 1472.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Jour of Hemat*. 2015, 90:2.
- Buhr T, Hedebea 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.
- Thiele J. Standardization of bone marrow features- does it work in hematopathology for discrimination of different disease patterns? *Histol histopathol*. 2005; 20: 633-644.
- Vardiman. J. Myeloproliferative Neoplasms. *Hematopathology*. Jaffe E, Harris N, Vardiman J, Campo E, Arber C Elsevier Saunders 2011, 698-732.
- 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.
- Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. *Am J Hematol*. 2016; 91: 50- 58.

2. Policitemia vera

2.1. Definición

La PV es una neoplasia de células progenitoras hemopoyéticas, con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes.

La evolución típica presenta 2 etapas:

- Fase policitémica.
- Fase post policitémica o de MF post PV:

2.2. Diagnóstico: nuevos criterios según WHO 2016

Tabla 1. Criterios diagnósticos revisión WHO 2016

Criterios mayores
Hemoglobina mayor a 16.5 gr/dL en hombres y 16 gr/dL en la mujer Hematocrito mayor a 49% en hombres y 48% en la mujer o Aumento de la masa de glóbulos rojos **
Biopsia de médula ósea que muestra hiperplasia para la edad con crecimiento trilineal (panmielosis) incluyendo proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica con megacariocitos pleomórficos maduros de diferentes tamaños. ***
Presencia de mutación <i>JAK2V617F</i> o <i>JAK2</i> exón 12
Criterio menor
1. Nivel sérico de eritropoyetina disminuido
El diagnóstico de PV requiere tres criterios mayores, o los criterios mayores 1 y 2 más el criterio menor.

** > 25% del valor predictivo medio normal.

*** La BM 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 eritropoyetina 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 trombosis venosas, 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 2)

Tabla 2. Causas de eritrocitosis

Congénitas	Primaria	Mutaciones en el receptor de eritropoyetina (Policitemia Primaria Congénita y Familiar)		
	Secundarias	Mutaciones en proteínas reguladoras de la síntesis de EPO (P50 normal)		Mutaciones gen VHL (incluye policitemia Chuvash)
				Mutaciones PHD2 (prolil hidroxilasa)
				Mutaciones HIF2 α (factor inducible por hipoxia 2 α)
		Mutaciones que producen incremento de la afinidad de la hemoglobina por el O ₂ (P50 disminuida)		Hb de alta afinidad por O ₂
				Déficit de 2,3 bifosfoglicerato
Metahemoglobinemias (Hb M/déficit de citocromob5/ déficit de citocromo b5 reductasa)				
Adquiridas	Primaria	Policitemia vera		
Adquiridas	Secundarias	Aumento de producción de EPO como respuesta a la hipoxia	Hipoxia central	Cardiopatías cianóticas con <i>shunt</i> derecha a izquierda
				EPOC
				Apneas del sueño
				Síndrome obesidad-hipoventilación
				Grandes alturas
				Intoxicación por monóxido de carbono
				Tabaquismo
		Aumento de producción de EPO independiente de hipoxia	Hipoxia local renal	Estenosis de arteria renal
				Quistes renales
				Hidronefrosis
				Acidosis tubular renal
		Uso de EPO exógena		Carcinoma hepatocelular
				Hemangioblastoma cerebral/meningioma
Drogas		Feocromocitoma		
		Leiomioma uterino		
		Adenoma paratiroides		
		Eritrocitosis post trasplante renal*		
		Deportistas		
		Andrógenos, anabólicos esteroides		

*algunos casos son independientes de eritropoyetina

2.5. Estudios habituales y de valor diagnóstico para PV

- a. Laboratorio: Hemograma completo con índices hematimétricos y frotis de SP, perfil férrico, LDH, ácido úrico, gases arteriales y saturación O₂.
- b. Dosaje de EPO sérica: si es elevado es poco probable el diagnóstico de PV y si es bajo es altamente sugestivo de PV (sensibilidad y especificidad del 90-95%). El valor normal no excluye PV.
- c. Estudio molecular JAK2 V617F. En caso de que sea negativa, se busca la mutación en el exón 12.
- d. Biopsia de MO. Se sugiere realizar al diagnóstico (C1). Útil para confirmar diagnóstico y evaluar el grado de fibrosis inicial con fines pronósticos, ya que ésta podría predecir una progresión más rápida a MF post PV.
- e. Estudio citogenético.
- f. Medición de tamaño de hígado y bazo por imágenes.
- g. Masa eritrocitaria: eritrocitos marcados con ⁵¹Cr y albúmina con ¹²⁵I, permiten evaluar volumen total y masa eritrocitaria en casos dudosos

2.5.1. Anatomía patológica de médula

Diagnóstico histopatológico:

1. Fase policitémica: constituyen alteraciones diagnósticas de esta fase

- Celularidad: 35-100% (media 80%), usualmente hiper celular para la edad del paciente, con obliteración frecuente de los espacios paratrabeculares.
- Panmielosis: Incremento de las tres series, habitualmente con predominio de serie roja y megacariocítica.
- Eritropoyesis normoblástica con tendencia a la confluencia de nidos eritroides (aumentados en su tamaño). Se sugieren técnicas para destacar la diferencia entre serie mieloide y eritroide. La coloración con Giemsa es indispensable y, si es necesario, inmunohistoquímica para la detección de mieloperoxidasa (MPO), glicoforina A y CD71.
- Granulopoyesis con morfología normal y habitualmente con desviación a izquierda.
- MK aumentados en número, de aspecto pleomórfico (tamaño variado) e hiperlobulación, con disposición aislada o en pequeños agregados.
- Hierro de depósito en siderófagos ausente o disminuido.
- Fibrosis de inicio (habitualmente perisinusoidal) aproximadamente en un 10-20% de los casos.
- n eritrocitosis secundaria: espacios paratrabeculares habitualmente no obliterados, nidos eritroblásticos habitualmente no confluentes, MK de aspecto normal, ausencia de fibrosis, presencia de depósitos de hierro.

Fase gastada - metaplasia mieloide postpolicitémica

Signos histológicos que pueden indicar el inicio de esta fase:

- reducción del volumen y número de nidos eritroides.
- desviación acentuada a la izquierda en granulocitos.
- MK anómalos en pequeños agregados.
- fibrosis reticulínica perisinusoidal inicial que luego se extiende al resto de la MO. Finalmente fibrosis colágena y reducción de la celularidad (hallazgos similares a MFP) y evolución a mioesclerosis.
- presencia de hemosiderina.
- pueden hallarse blastos CD34+ hasta un 10%

2.5.2 Alteraciones moleculares y genéticas (ver en el capítulo de NMPCC 1.2 y 1.3)

2.6. Factores de riesgo

A. Factores de riesgo para sobrevida

- La mediana de sobrevida es de 18,9 años, y asciende a 24 años en los pacientes menores de 60 años.
- La edad avanzada, la leucocitosis mayor de $13 \times 10^9/L$, la leucocitosis progresiva, cariotipo anormal y el antecedente de evento trombótico son factores de pronóstico adverso.

B. Factores de riesgo para transformación a LMA o fibrosis

- El riesgo de transformación leucémica es de 2.3% a 10 años y 5.5% a 15 años. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, leucocitosis $> 15000/mm^3$, 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 $> 15000/mm^3$ y una carga alélica de JAK2V617F mayor a 50% han sido relacionados con mayor transformación a fibrosis.

C. Factores de riesgo para trombosis y sangrado

- Los factores de riesgo para trombosis arterial incluyen edad mayor de 60 años, trombosis previa, factores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes) y leucocitosis mayor a $11 \times 10^9/L$.
- Actualmente sólo se consideran la edad mayor a 60 años y la historia de trombosis previa para clasificar a los pacientes en bajo riesgo (ninguno de los dos presentes) y alto riesgo (uno o ambos factores de riesgo presentes).
- El factor de riesgo para sangrado es el recuento plaquetario mayor a $1000 \times 10^9/L$ asociado a síndrome de von Willebrand adquirido.

2.7. Tratamiento

Objetivos del tratamiento

- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- Minimizar el riesgo de transformación a leucemia aguda y/o fibrosis.
- Control de síntomas

Se recomienda la corrección de los factores de riesgo cardiovascular en todos los pacientes (C1): cese del hábito de fumar, control del peso, de presión arterial y de la glucemia, uso de estatinas en caso de dislipidemias, estableciendo un plan de ejercicios físicos acorde a la edad y función cardiovascular.

Tabla 3: Tratamiento adaptado al riesgo

Riesgo	Tratamiento
Bajo riesgo (edad < 60 años, sin historia de trombosis)	Baja dosis de AAS* + flebotomía**
Alto riesgo (edad ≥ 60 años y/o presencia de historia de trombosis)	Baja dosis de AAS* + flebotomía + citorreducción: hidroxiurea(HU) o interferón(IFN) ***

***Se recomienda evaluar actividad cofactor de ristocetina en casos de trombocitosis $>1000 \times 10^9/L$ previo al uso de AAS para descartar síndrome de von Willebrand adquirido.**

****Valorar citorreducción en los pacientes de bajo riesgo con: pobre tolerancia a flebotomía, leucocitosis progresiva, trombocitosis extrema, esplenomegalia sintomática o progresiva, persistencia de síntomas.**

*****En menores de 60 años considerar el uso de interferón como opción a la hidroxiurea**

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 FR CV no controlados, se recomiendan duplicar la dosis de aspirina a 100 mg cada 12 hs (C2A).
- El resultado del uso de otros antiagregantes como las tienopiridinas (clopidogrel, ticlopidina, prasugrel) no es aconsejado, excepto en alergia o intolerancia a la aspirina; 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) Hidroxiurea (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 hidroxiurea 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 x10⁹/L y leucocitos > 10 x10⁹/L
3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva* en más de un 50% medido por palpación, o falla para aliviar los síntomas relacionados a la esplenomegalia.
4. Recuento absoluto de neutrófilos < 1,0 x 10⁹/L o recuento de plaquetas <100 x 10⁹/L o hemoglobina > 10 g/L a la dosis mínima de HU requerida para lograr una respuesta completa o parcial clínico hematológica.
5. Trombosis o hemorragia relacionada a la enfermedad a pesar del tratamiento.
6. Presencias de úlceras u otras toxicidades no hematológicas relacionadas a HU, tales como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre con cualquier dosis de HU.
7. Falla en el control de los síntomas relacionados a la enfermedad.

**Esplenomegalia > a 10 cm debajo del margen costal*

2) Interferon (C1)

Se recomienda como primera línea en pacientes < 60 años (C2A)

Puede utilizarse el interferón- α convencional o las formas pegiladas (peg-IFN- α 2a, peg-IFN- α 2b y ropeg IFN), que tienen menos efectos adversos y son de aplicación semanal o quincenal.

El peg-IFN induce remisión hematológica, reduce la esplenomegalia, disminuye el prurito y reduce la carga alélica logrando niveles indetectables (10-14% de los pacientes). Aún no hay estudios que demuestren la relevancia clínica de lograr respuesta molecular.

Dosis subcutánea: (Se debe premedicar una hora antes de la administración SC con paracetamol o ibuprofeno)

- IFN alfa convencional: 3 millones de U tres veces por semana
- peg-INF α 2a: 45 a 90 mcg por semana pudiendo aumentarse hasta 180 mcg por semana.
- peg INF α 2b: 40 a 80 mcg por semana.

Efectos colaterales: enfermedades autoinmunes, depresión, síndrome gripal y enfermedades oculares. La tasa de suspensión de tratamiento por intolerancia es de 20-22%.

Formas de presentación:

1. INF α 2a recombinante en frascos ampollas o jeringas de 3 - 4,5 - 9 y 18 millones de UI
2. PEG-INF alfa 2a en jeringa prellenada de 180 mcg de 1 ml
3. PEG-INF alfa 2b en jeringa prellenada de 80 mcg de 1 ml

C. Citorreducción 2da línea:

En caso de intolerancia o resistencia a primera línea las opciones son

- 1- IFN o hidroxiurea según cual haya sido utilizada en primera línea. (C1)
- 2- Ruxolitinib (C1): Aprobado por ANMAT para PV intolerante o resistente a HU.
Dosis recomendada: 10 mg/12 hs. Se puede ajustar la dosis de acuerdo al hematocrito.
- 3- Anagrelido (C2A): En los casos con trombocitosis. Puede utilizarse combinada con HU o IFN. Dosis inicial: 0.5 mg cada 12 hs por 7 días y luego ir aumentando 0.5 mg por día por semana hasta encontrar la respuesta. Evitar dosis mayores de 4 mg/día.
Efectos colaterales: palpitaciones, cefaleas, edemas por aumento de la permeabilidad vascular, disnea e insuficiencia cardíaca congestiva. También 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 de 100 cápsulas.
- 4- Busulfán: efectiva y con tasa de leucemia de 3.5% que se asume como riesgo intrínseco de la enfermedad. Se ha utilizado en casos de PV resistente a hidroxiurea 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.
- 5- Pipobromán, fosforo radioactivo y clorambucilo pueden utilizarse en pacientes añosos. Están relacionados con aumento de la tasa de transformación leucémica a largo plazo.

D. 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. Interferón
 5. PUVA (*psoralen ultraviolet light A*)

Bibliografía

- Tefferi A, Guglielmini P, Larson DR et al. Long term survival and blast transformation in molecularly annotated ET, PV and MF. *Blood*. 2014; 124 (16): 2507-2513.
- 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.
- Arber D, Orazi A et al. The 2016 Revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid Neoplasm and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127, 20: 2391.
- Vanucchi A. How I treat Polycythemia Vera. *Blood*. 2014 (124), 22.
- Kremyanskaya, Mascarnhas, Hoffman. Why does my patient have erythrocytosis? *Hematol Oncol Clin N Am*. 2012; 26: 267-283.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia: 2015 update and Diagnosis, risk stratification and management. *Am Journal of Haematology*. 2015 (90): 2.
- 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.
- Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C et al. Treatment of Polycythemia Vera with Hydroxyurea and Pipobroman: Final Results of a Randomized Trial Initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3907–3913.
- Kornblihtt LI, Vassallu PS, Heller P, Molinas FC. Diez Años de Experiencia con Anagrelide en el Tratamiento de la Trombocitemia Esencial. *Medicina*. 2002; 62:231-236.
- Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain J-D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol*. 2011;29(29):3907.
- Vanucchi A et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med*. 2015; 372:426-435.
- Barbui T, Thiele J, Tefferi A et al. Masked PV. *AJH*. 2014,89(1):52-54.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R et al. Cardiovascular Events and Intensity of Treatment in Polycythemia Vera. *NEJM*. 2013, 368:22-33.
- MacMullin M, Cario H. LNK mutations and Myeloproliferative disorders. *American Journal of Haematology*. 2016; 91.
- Tefferi A, Pardanari A. Myeloproliferative Neoplasms: A Contemporary Review. *JAMA Oncology*. Abril 2015 (1).

3. Trombocitemia esencial

3.1 Definición

- Es una neoplasia mieloproliferativa crónica, que compromete en forma primaria la línea de megacariocitos de MO, caracterizada por una persistente trombocitosis (mayor a 450.000 x mm³) e hiperplasia megacariocítica, en ausencia de eritrocitosis o leucoeritroblastosis.
- Tiene un curso clínico relativamente benigno, con una mayor frecuencia de complicaciones trombóticas (15-25%), siendo las arteriales más frecuentes (60-70%) que las venosas; trastornos hemorrágicos y un aumento del riesgo de transformación a una neoplasia hematológica más severa como la MF-post TE (4-8% a 10 años), y menor frecuencia de evolución a MDS y LMA.
- La mayoría de los casos se diagnostican entre los 50 a 60 años de edad, sin predilección de sexo, con un segundo pico (20%) a los 30 años, con predominio en las mujeres (2:1) y es poco frecuente en niños. Incidencia anual de 0.21-2.27 /100.000 personas.

3.2 Manifestaciones clínicas

- La trombocitosis puede aparecer como un hallazgo en un hemograma de rutina, 50% de los pacientes son asintomáticos y pueden permanecer así por años.
- Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%)
- Trombosis y/o hemorragia, 11 a 25% al diagnóstico, variable según edad.
- La trombocitosis severa se asocia a hemorragias debido a la disminución de los multímeros grandes del FvW.
- Esplenomegalia moderada en un 10% de los pacientes y hepatomegalia en un 10-15%.
- Síntomas constitucionales: fatiga, prurito, pérdida de peso, sudoración nocturna y cefalea.

3.3 Criterios diagnósticos

Tabla 1: Nuevos criterios diagnósticos OMS 2016

CRITERIOS MAYORES
1) Recuento plaquetario sostenido > 450.000 x mm ³
2) Biopsia de MO: proliferación predominante de MK con aumento de formas grandes, morfología madura y núcleos hiperlobulados, con celularidad normal o ligeramente aumentada de las series granulocítica y eritroide y rara vez aumento de fibras de reticulina (grado 1).
3) No debe reunir criterios de la OMS para LMC <i>BCR-ABL</i> +, PV, MFP, SMD o cualquier otra neoplasia mielóide.
4) Demostración de la mutación <i>JAK2V617F</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL W515L/K</i>
CRITERIO MENOR
1) Presencia de un marcador clonal o ausencia de trombocitosis reactiva.
DIAGNÓSTICO: Se deben cumplir los cuatro criterios mayores, o tres mayores y uno menor.

3.4 Diagnósticos diferenciales

Tabla 2. Causas de trombocitosis

PRIMARIAS	REACTIVAS
TE PV MF manifiesta Fase prefibrótica de MF LMC SMD (5q-) ARSA-T Trombocitosis hereditaria	<p>Infecciones agudas y crónicas (TBC-Neumonía)</p> <p>Injuria tisular (IAM, pancreatitis, post estado quirúrgico particularmente cirugía ortopédica, quemaduras)</p> <p>Procesos inflamatorios crónicos</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía</p> <p>Colagenopatía-Vasculitis</p> <p>Anemia hemolítica</p> <p>Trombocitosis de rebote (post QT o PTI) Hemorragia – Ferropenia y su corrección Post- esplenectomía</p> <p>Neoplasias (tumores sólidos, linfomas) Drogas: vincristina, epinefrina, ATRA Citoquinas - Factores de crecimiento</p> <p>Insuficiencia renal - Síndrome nefrótico Ejercicio extremo – Deficiencia de B12</p> <p>Supresión de la adicción alcohólica</p>

3.5 Anatomía patológica de médula ósea - Diagnóstico histopatológico

La celularidad es normal o moderadamente hipercelular para la edad del paciente.

- Patrón histoarquitectural general conservado.
- Megacariocitos: Ubicación centromedular en nidos laxos o dispersos, de tamaño grande o gigante, Citoplasma abundante, núcleos con hiperlobulaciones. Emperipolesis frecuente, sin ser un hallazgo específico.
- Serie mieloide y eritroide en número normal o levemente incrementado. La serie eritroide puede estar incrementada en los casos de hemorragias previas.
- Las fibras reticulínicas presentan patrón normal o están 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.
- La presencia de hemosiderina suele observarse en un 40-70% de los casos.
- No se observan blastos ni alteraciones displásicas de la serie granulocítica y la hematopoyesis extramedular es rara.

3.6 Alteraciones moleculares y genéticas (ver capítulo de NMPCC. 1.2 y 1.3)

El estado mutacional mutuamente exclusivo permite separar tres subgrupos de TE que tienen características biológicas y clínicas diferentes:

	<i>JAK2</i> +	<i>CALR</i> +	TRIPLE NEGATIVO (mutaciones <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> y <i>MPL</i> negativas)
Frecuencia	60%	22%	15%
Hemograma	>Hto > Leucocitosis < Trombocitosis	< Hto < Leucocitosis > Trombocitosis	
Sexo/Edad		- Jóvenes - Hombres	
Trombosis venosa	Más frecuente	Menos frecuente	
Diagnóstico diferencial	PV		-MF temprana -Trombocitosis hereditaria familiar con mutaciones en la línea germinal.
Riesgo de transformación a PV	2-3%	NO ha sido descrito	
Riesgo de transformación a mielofibrosis	Resultado discordante en estudios		
Sobrevida	Sin diferencias		

3.7 Factores de riesgo

Tabla 3 Factores de riesgo de trombosis y hemorragia para decisión de tratamiento

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
-< 40 años -Sin antecedentes de trombosis o hemorragia. - Ausencia de FRV - Plaquetas < 1-1.500.000/mm ³	-Edad entre 40 y 60 años -FRV -Sin factores de alto riesgo (sin trombosis o hemorragia previa) -Plaquetas <1-1.500.000/mm ³	-Edad mayor de 60 años, y/o -Historia previa de trombosis y/o Hemorragia relacionada a trombocitosis y/o -Plaquetas > 1.500.000/mm ³

- Los principales factores de riesgo son la edad y la historia previa de trombosis.
 - Otros factores de riesgo: leucocitosis, la leucocitosis progresiva y la mutación *JAK2*.
 - Los pacientes con TE *JAK2*positivos tienen el doble de riesgo de desarrollar trombosis.
 - Una carga alélica mayor del 50% implica un mayor riesgo de evolución a MF.
 - La trombocitosis extrema (plaquetas > a 1.500.000 x mm³) implica alto riesgo de sangrado.
 - Un nuevo score para predecir trombosis en TE es el IPSET-Thrombosis que presenta tres criterios.
 - edad > 60 años (1 punto)
 - historia de trombosis (2 puntos)
 - *JAK2* positivos (2 puntos)
- (Bajo riesgo: < 2 puntos. Riesgo intermedio: 2 puntos. Riesgo alto > 2 puntos)
- El estado mutacional TRIPLE negativo parecería estar asociado a larga sobrevida y escasas complicaciones tromboticas.
 - Las evidencias indican que el menor riesgo trombotico se observa en pacientes con bajo recuento leucocitario, alto recuento plaquetario y ausencia de *JAK2V617F*.

3.8. Tratamiento

3.8.1. Objetivos del tratamiento

- Prevenir las complicaciones trombóticas y hemorrágicas.
- Resolver los trastornos de la microcirculación.
- Controlar síntomas.

3.8.2. Tratamiento según estratificación del riesgo (ver Algoritmo)

- Adecuar el tratamiento al riesgo de trombosis y comorbilidades.
- Corregir los FRV.

BAJO RIESGO	RIESGO INTERMEDIO	ALTO RIESGO
AAS 81-100 mg/día (C2A) u Observación* (C2A)	AAS 81-100 mg/día (C1)** Citorreducción: no hay datos claros que indiquen beneficio por lo que su indicación debe ser individualizada. (C2A)	AAS 81-100 mg/d (C1)** y Citorreducción (C1) - >60 años: HU (C1)*** - <60 años: HU o peg-IFN (C2A)***

*en pacientes con intolerancia a AAS, vW adquirido o de muy bajo riesgo (JAK2negativos, sin leucocitosis, sin FRCV)

** En pacientes resistentes a la dosis habitual se puede duplicar la dosis (81/100 mg cada 12 hs), preferible al uso de otros antiagregantes (C2A). El uso de AAS es superior a otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel o ticlopidina (C2A). En caso de falta de respuesta, considerar el uso de drogas citorreductoras. (C2A)

*** En intolerancia o resistencia a la HU o INF estaría indicado anagrelido (C1).

3.8.3. Tratamiento citorreductor (ver Citorreducción en PV)

- Se recomienda mantener las cifras de plaquetas por debajo de 400.000/mm³ y de leucocitos menor a 10.000/mm³ (C2A)
- Valorar terapia citorreductora en casos de:
 - leucocitosis progresiva
 - esplenomegalia progresiva o sintomática
- En intolerancia o resistencia a la HU o INF estaría indicado el uso de anagrelido (C1), que en algunos trabajos se asoció con un aumento del riesgo de trombosis arterial, hemorragia severa y transformación a MF especialmente en los JAK2 positivos, aunque con una disminución de la tasa de TV.

3.9. Pronóstico

- La TE es la NMP de mejor pronóstico a corto y largo plazo, con bajo riesgo de evolución a LA y MF.
- Se ha observado reducción en la expectativa de vida en TE en estudios poblacionales previos. Un modelo pronóstico reciente para la TE indica una expectativa de vida de 13.7 años para alto riesgo, 24.5 años para riesgo intermedio y >25 años para bajo riesgo.

Bibliografía

- Arber Daniel A, Attilio Orazi, Robert Hasserjian. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-2405.
- Passamonti F, Thiele J, Girodon F. A prognostic model in 867 World Health Organization-defined essential thrombocythemia at diagnosis: a study by the International Working Group on myelofibrosis research and treatment *Blood*. 2012;120:1197-1201.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR. Long-term survival and blast transformation in molecularly essential thrombocythemia, polycythemia vera and myelofibrosis. *Blood*. 2014a;124:2507–2513.
- Tefferi, A, and Tiziano Barbui. Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera: Focus on Clinical Practice. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(9):1283-1293.
- Tefferi A, Thiele J, Vannucchi AM, Barbui T. An overview on CALR and CSF3R mutations and a proposal for revision of WHO diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2014b;28(7):1407-1413.
- William Vainchenker, Stefan N. Constantinescu, Isabelle Plo1,2 Recent advances in understanding myelofibrosis and essential thrombocythemia. *APR*. 2016.
- Rumi E, Pietra D, Ferretti V. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544–51.
- Cabagnols X, Defour JP, Ugo V. Differential association of calreticulin type 1 and type 2 mutations with myelofibrosis and essential thrombocythemia: relevance for disease evolution. *Leukemia*. 2015; 29(1): 249–52. 9. Tefferi A, Wassie EA, Lasho TL et al. Calreticulin mutations and long-term survival in essential thrombocythemia. *Leukemia*. 2014c. doi: 10.1038/leu.2014.148
- Andrikovics H, Krahling T, Balassa K. Distinct clinical characteristics of myeloproliferative neoplasms with calreticulin mutations. *Haematologica*. 2014; 99:1184-90.
- Emanuel RM, Dueck AC, Geyer. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *Journal of Clinical Oncology*. 30, 4098–4103.
- Carobbio A, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. *Blood*. 2011; 117:5857-9.
- Bertozzi I, MD, Peroni E. Thrombotic risk correlates with mutational status in true ET. 2016.
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D. 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):1574-9.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood*. 2012; 120 (26):5128-33.

4. Mielofibrosis primaria

4.1 Definición

- La mielofibrosis primaria (MFP) es una enfermedad clonal de la célula madre progenitora hematopoyética caracterizada por fibrosis progresiva de la médula ósea (MO) y el desarrollo de hematopoyesis extramedular (HEM), 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 (cuadro leucoeritroblástico).
- Biopsia de MO:
 - Inmunofenotipo por citometría de flujo.
 - Estudio citogenético.
 - Estudio molecular para mutación de *BCR/ABL* y *JAK2 V617*, si negativos: *CALR* y *MPL*, de manera secuencial.
- Estudio de rearrreglos del *PDGFRA* y *PDGFRB* en casos de eosinofilia acentuada.
- Estudio de mutaciones no conductoras (especialmente *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2*, *SF3B1*) en caso de dificultad diagnóstica y para precisar mejor el pronóstico.
- Química que incluya LDH.

4.2.1 Criterios para el diagnóstico de MFP

- Los criterios de la OMS 2016 son los recomendados para el diagnóstico de MF en estadio prefibrótico o en fibrosis ya establecida y están basados en la combinación de criterios clínicos, morfológicos, citogenéticos, y moleculares.

A) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF en estadio prefibrótico

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Proliferación y atipia de megacariocitos, sin fibrosis de reticulina > grado 1, acompañado por aumento de la celularidad ajustada a edad de MO. Proliferación granulocítica y frecuentemente, disminución de la eritropoyesis.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o en ausencia de estas mutaciones*, presencia de otro marcador clonal, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)
a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /L, con ausencia de blastos en SP
c. Esplenomegalia palpable
d. LDH elevada.
*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> , **Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, HCL o otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

B) Criterios diagnósticos OMS 2016 MF “Manifiesta” o establecida

Criterios mayores (deben cumplirse todos)
1. Presencia de proliferación y atipia de megacariocitos, acompañada de fibrosis de reticulina o fibrosis colágena grado 2 o 3.
2. No cumplir criterios WHO para LMC, PV, LMC, SMD u otra neoplasia mieloide.
3. Presencia de mutación <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> o <i>MPL</i> o en ausencia de estas mutaciones presencia de otro marcador clonal*, o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en MO**.
Criterios menores (debe cumplirse al menos 1 de ellos)
a. Anemia no atribuible a otra comorbilidad
b. Leucocitosis > 11 x 10 ⁹ /L
c. Esplenomegalia palpable
d. LDH elevada (sobre el límite máximo del valor institucional de referencia)
e. Leucoeritroblastosis
*La búsqueda de las mutaciones acompañantes más frecuentes son de ayuda para determinar la naturaleza clonal de la enfermedad. <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>TET2</i> , <i>IDH1/IDH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>SF3B1</i> **Secundaria a infección, enfermedad autoinmune u otra condición inflamatoria, tricoleucemia u otra neoplasia linfóide, cáncer, MTS o mielopatías tóxicas crónicas.

C) Criterios diagnósticos de mielofibrosis post PV o TE (MFPPV o MFPTE) (IWG-MRT 2008)**Requeridos**

- Documentación de diagnóstico previo de PV o TE
- Fibrosis en medula ósea grado 2-3

Adicionales (al menos 2)

- Anemia (disminución del valor Hb ≥ 2 g/dl) o en PV sostenida ausencia de requerimiento de flebotomía en ausencia de tratamiento citorreductor
- Leucoeritroblastosis
- Esplenomegalia en aumento ≥ 5 cm o aparición de nueva esplenomegalia palpable
- Síntomas constitucionales (pérdida de peso >10% en 6 meses, sudoración nocturna, o fiebre no explicada (>37,5 °C))
- Aumento de LDH (post TE)

4.2.2. Biopsia de médula ósea: Diagnóstico anatomo-patológico**MFP estadio prefibrótico**

- 30% a 50% son diagnosticados en esta fase.
- Hiper celularidad con proliferación neutrofílica.
- Frecuente disminución de la eritropoyesis con desviación a izquierda.
- Proliferación megacariocítica con atipias:
 - Alteración topográfica: localización paratrabecular.
 - Tamaño variable de pequeño a grande.
 - Relación núcleo citoplasmática aumentada, con anomalías de la lobulación nuclear, núcleos en “nube o globo”, hipercromasia, núcleos desnudos, aspecto pleomórfico, bizarro.
 - Distribución en nidos densos.
- 25% de los pacientes presentan nódulos linfoides.
- Fibrosis reticulínica mínima o ausente (grado 0 y 1).

- CD34: aumento de la angiogénesis, pero no aumento significativo de blastos (<10%).

Diagnóstico diferencial con TE

TE: normocelular, megacariocitos de tamaño aumentado, con citoplasma abundante y lobulaciones nucleares profundas. Distribuidos en forma dispersa y en nidos laxos.

MFP estadio fibrótico

- 60% a 70% son diagnosticados en este estadio.
- Hiper, normo o hipocelular.
- Proliferación megacariocítica predominante, prominente con atipias:
Nidos densos y compactos, anomalías de lobulación nuclear en “nube o globo”, hiper cromasía, 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 de 20% o más blastos significa transformación a leucemia aguda.
- Megacariocitos más atípicos con variaciones de tamaño, hipolobulados, hiper cromáticos. Nidos densos.

Tabla 1. Gradación de la MF (adaptada de un consenso de expertos europeos)

Grado	Descripción
MF-0	Dispersas líneas de retículo sin intersecciones ni entrecruzamientos. Corresponde a médula ósea normal.
MF-1	Redes no compactas de reticulina, con varios entrecruzamientos, especialmente en áreas perivasculares.
MF-2	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con extensas entrecruzamientos, ocasionalmente con focos de haces gruesos, de colágenos y/o asociados a osteoesclerosis focal.
MF-3	Incremento difuso y denso de las fibras de reticulina con abundantes entrecruzamientos con gruesas bandas de colágeno, asociados frecuentemente con osteoesclerosis significativa.

Tabla 2. Gradación semicuantitativa del colágeno

(en casos de fibrosis reticulínica grado 2 y 3 se recomienda establecer gradación del colágeno)

Grado	Descripción
MF-0	Colágeno sólo perivascular. Corresponde a médula ósea normal
MF-1	Colágeno focal paratrabecular o central sin formación de redes de conexión
MF-2	Depósitos de colágeno paratrabecular o central con redes focales de conexión o aposición difusa paratrabecular del colágeno
MF-3	Redes difusas de conexión de colágeno en más del 30% de los espacios medulares.

Tabla 3. Gradación semicuantitativa de la osteoesclerosis

Grado	Descripción
MF-0	Trabéculas óseas regulares
MF-1	Neoformación ósea trabecular por aposición.
MF-2	Neoformación ósea difusa paratrabecular con engrosamiento trabecular e interconexiones focales.
MF-3	Interconexiones trabeculares óseas extensas de neoformación ósea con disminución de los espacios medulares

4.3. Pronóstico

- De las NMP, la MFP es la de peor pronóstico, con una expectativa de vida estimada entre 5-7 años, que excede los 10 años en pacientes jóvenes con factores pronósticos favorables.
- Es importante la identificación del pronóstico de cada paciente para orientar en la toma de decisiones terapéuticas
- El *International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT)* estableció un sistema pronóstico conocido como IPSS-MF que incluye 5 variables al diagnóstico predictoras de distintos riesgos de sobrevida. El IPSS fue diseñado para ser aplicado al diagnóstico. El DIPSS y DIPSS plus son escalas pronósticas que permiten predecir sobrevida en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.
- Las 3 escalas pronósticas fueron diseñadas para pacientes con MFP, aunque en la práctica se las utiliza indistintamente en MFP y MF secundaria.
- Los pacientes con monosomía en cariotipo, inv 3, i(17q) o dos de: blastos circulantes >9%, leucocitos $\geq 40 \times 10^9/L$ u otro cariotipo desfavorable tienen más de 80% de mortalidad a 2 años por lo que se consideran pacientes de muy alto riesgo y podrían beneficiarse de la consideración de trasplante alogénico temprano.
- Han sido publicadas otras escalas pronósticas de sobrevida para seleccionar pacientes para trasplante:
 - MYSEC (2017) específicamente diseñada para MF secundaria.
 - MIPSS70 (*Mutational and karyotype enhanced International Prognostic Scoring System*) sólo aplicable a pacientes menores de 70 años.
 - GIPSS (*genetically-inspired prognostic scoring system*) basada absolutamente en variables genéticas (cariotipo, ausencia de CALR tipo 1 y presencia de mutaciones en ASXL1, SRSF2, o U2AF1Q157).

4.3.1 Escalas de valoración pronósticas en MF

Para el cálculo del score se debe sumar los puntos de los criterios presentes según la siguiente tabla:

Tabla 4. Índices pronósticos en mielofibrosis

VARIABLE	IPSS	DIPSS	DIPSS Plus	MYSEC	MIPSS70	GIPSS
Edad > 65 años.	1	1	1	0.15 pts x c/año	-	-
Síntomas constitucionales (sudoración nocturna, fiebre, pérdida de peso).	1	1	1	1	1	-
Hb < 10 g/dl	1	2	2	2 (Hb<11)	1	-
Recuento de leucocitos > 25000/ μ l.	1	1	1	-	2	-
Blastos en sangre periférica >1%.	1	1	1	2 (>2%)	1	-
Recuento plaquetario < 100x10 ⁹ /L	-	-	1	1 (<150000)	2	-
Requerimiento transfusional de GR	-	-	1	-	-	-
Cariotipo desfavorable (+8,-7/7q, i(17q), inv(3),-5/5q-,12p-, rearrreglos 11q23 o cariotipo complejo)*	-	-	1	-	-	1
Fibrosis>1				-	1	-
Ausencia CALR tipo1				2	1	1
HMR				-	1	-
>1 mutaciones HMR				-	2	-
Cariotipo de muy alto riesgo**						1
ASXL1, SRSF2 o U2AF1Q157						1

HMR (high molecular risk) indica presencia de algunas de las siguientes mutaciones: ASXL1, EZH2, SRSF2, or IDH1/2.

*Cariotipo desfavorable definido para el DIPSS plus

**Cariotipo de muy alto riesgo: alteraciones aisladas/múltiples de -7, i(17q), inv(3)/3q21, 12p-/12p11.2, 11q-/11q23, +21, u otras trisomías autosómicas, sin incluir a +8/+9; Cariotipo desfavorable: no incluido en favorable que es cariotipo normal o alteraciones aisladas de 13q-, +9, 20q-, traslocaciones/duplicaciones del cromosoma 1 o alteraciones de cromosoma sexual incluyendo -Y

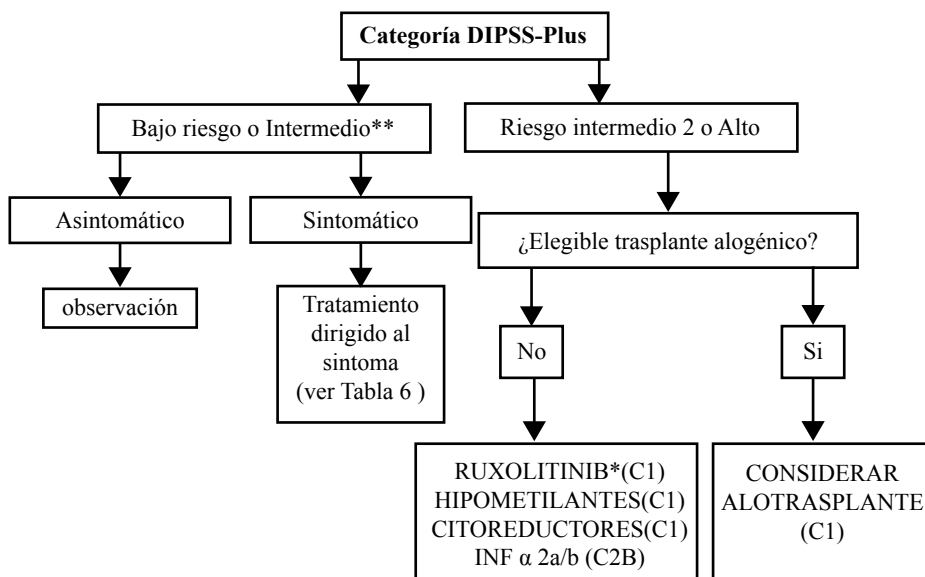
Tabla 5. Definición de riesgo según índice pronóstico

GRUPO DE RIESGO	IPSS		DIPSS		DIPSS Plus		MYSEC		MYPSS70		GIPSS	
	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)	Pts	SV Md (años)
Bajo	0	11,3	0	NA	0	15,4	<11	NA	0-1	28	0	26
Inter-1	1	7,9	1 o 2	14,2	1	6,5	11-13	9.3	2-4	7	1	8
Inter-2	2	4,0	3 o 4	4	2 o 3	2,9	14-15	4.4	-	-	2	4.2
Alto	>3	2,3	5 o 6	1,5	≥ 4	1,3	>15	2	>4	2.3	>2	2

Pts: puntos; SV: supervivencia; Md: mediana; Inter: intermedio; NA no alcanzado

4.4 Tratamiento

- Ningún tratamiento modifica la historia natural de la enfermedad y sólo el alotrasplante es potencialmente curativo.
- Las decisiones terapéuticas en MFP, especialmente en la indicación de trasplante alogénico de MO, deben estar basadas en el pronóstico individual determinado por las escalas de valoración pronóstica.
- Aunque estos índices no han sido validados para MF-PPV o MF- PTE, se sugiere que también sean utilizados en estos casos (C1).
- Se plantea el siguiente algoritmo de tratamiento:



*Esplenomegalia o síntomas constitucionales

**En caso de mutaciones de alto riesgo en pacientes jóvenes realizar seguimiento estricto y considerar eventualmente alotrasplante.

Tratamiento sintomático de la mielofibrosis

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 6. Tratamiento dirigido al síntoma en mielofibrosis

SÍNTOMA	TRATAMIENTO	DOSIS	% RESPUESTA	COMENTARIO
Anemia	Eritropoyetina (C1) Darbapoyetina (C1)	10 000 UI 3 veces/sem 150 mg/sem	20-40%	Mayor eficacia si niveles séricos EPO <125 U/L Duplicar dosis si no eficaz tras 4-8 sem Suspender si no respuesta a 3 meses o aumento esplenomegalia
	Prednisona (C1)	15-30 mg/día		
	Nandrolona o (C1) Enantato testosterona (C1)	50 mg IM c/15-30 días 400-600 mg IM/semanal		Evaluar eficacia a 3-6 meses Evaluación prostática
	Danazol (C1)	600 mg/día		Monitorear toxicidad hepática
	Talidomida (C1)	50 mg/día		Combinar con bajas dosis deltisona (15-30 mg/d)
	Lenalidomida (C1) (si del 5 (q31))	10 mg/día x 21 de cada 28 días		20-40%
	Esplenomegalia	Ruxolitinib (C1) Peg-INF α 2 ^a o 2b (C2A)	VER MÁS ADELANTE	
Hidroxiurea (C1)			40% (respuesta transitoria)	
Hipometilantes (C2A) (azacitidina, o decitabina)				
Radioterapia (C3)				5-10% mortalidad
Esplenectomía (C1)			En severas citopenias refractarias	Morbilidad 31-50% Mortalidad perioperatoria 9%
Cladribine (C2B)		0,1 mg/kg/d x 7 días 5 mg/m ² x 5 días		
Síntomas constitucionales	Ruxolitinib (C1)	VER MÁS ADELANTE		

Para el tratamiento de la anemia se recomienda comenzar con EPO, luego continuar con danazol y en ausencia de respuesta la combinación de danazol con metilprednisona y/o talidomida podría dar un mejor resultado.

Ruxolitinib (C1)

- Ruxolitinib (R) es un inhibidor potente y selectivo de las quinasas asociadas a Janus (JAK) JAK1 y JAK2. Inhibe la transducción de señales de la vía JAK-STAT y la proliferación celular.
- **No tiene acción anti-tumoral y no ha sido demostrado que revierta la fibrosis o induzca remi-**

sión molecular o citogenética

- No hay diferencia en la tasa de respuesta en pacientes JAK2V617F positivos o negativos por lo que su indicación es independiente del estado mutacional.
- En pacientes con MF primaria, post-PV MF y post-ET MF demostró eficacia en
 1. Reducción de la esplenomegalia. (COMFORT I).
 2. Mejoría de los síntomas constitucionales y de la calidad de vida (COMFORT II).
 3. Disminución de los niveles de citoquinas inflamatorias.
 4. **Tiene una alta tasa de discontinuación (55%) y un ligero beneficio en la supervivencia** que parece obedecer a efectos múltiples del tratamiento (reducción del volumen del bazo, mejoría de los síntomas constitucionales, mejoría en el estado nutricional).
 5. Reducción en la tasa de trombosis venosa (RESPONSE).

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.
- Inicio en Int-1 se asocia con buena respuesta y tolerancia (EHA2015, ROBUST, JUMP).

Dosis:

La dosis inicial se determina según los recuentos basales de plaquetas:

Tabla 8. Dosis según recuento de plaquetas

Plaquetas	Dosis
>200 x 10 ⁹ / L	20 mg dos veces al día
entre 100 x 10 ⁹ / L y 200 x 10 ⁹ / L	15 mg dos veces al día
entre 50 x 10 ⁹ / L y 99 x 10 ⁹ / L	Inicio 5 mg dos veces al día *
< 50 x 10 ⁹ / L	Evaluar riesgo beneficio

*Trombocitopenia basal entre 50 x 10⁹ / L y 99 x 10⁹ / L

- dosis inicial de 5 mg dos veces al día.
- control hemograma semanal.
- si recuento de plaquetas estable, aumentar la dosis de a 5 mg cada 4 semanas hasta alcanzar 10 mg dos veces al día (la mayoría de los pacientes alcanzan esta dosis).

Eventos adversos (ea) hematológicos

- Son frecuentes
- Se recomienda control de hemograma cada 2 semanas de inicio
- La anemia puede ser pronunciada en los primeros 2 a 3 meses de tratamiento, se trata con transfusiones, pero luego tiende a estabilizarse. Incidencia hasta 96%.
- La trombocitopenia es indicación de ajuste de dosis.
- Sangrado mayor 2% (COMFORT II) asociado a plaquetopenia, hipertensión portal, disfunción hepática y anticoagulación.

Tabla 9. 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/12 hs	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	Interrumpir la administración de la dosis				

Tabla 10. Reducción de dosis en pacientes que iniciaron tratamiento con 5 mg c/12 hs

< 50 x10 ⁹ /L y > 25 x10 ⁹ /L	Reducir dosis a 5 mg c/ 24 hs
≤ 25 x10 ⁹ /L	Suspender tratamiento. Reiniciar con plaquetas ≥ 50 x10 ⁹ /L

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, cáncer de piel no melanoma, LNH de alto grado.

Duración del tratamiento: no está definida, se recomienda continuar mientras dure la respuesta en el control de síntomas.

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, (ver tabla 5)
- **Ajustes de dosis por situaciones clínicas:**
- Insuficiencia renal leve o moderada: No requiere ajuste de dosis. Con depuración de creatinina <30 ml/min ajustar dosis de acuerdo a tabla 5.
- Insuficiencia Hepática: Reducir dosis (ver tabla 11).

Tabla 11. Consideraciones específicas para el ajuste de dosis según la situación clínica

PARÁMETROS CLÍNICOS	RECuento de PLAQUETAS	DOSIS INICIAL
Deterioro renal Moderado/severo ^a Moderado/severo ^a EREF en diálisis EREF en diálisis EREF sin requerimiento de diálisis	100 x 10 ⁹ /L - 150 x 10 ⁹ /L <100 x 10 ⁹ /L 100 x 10 ⁹ /L - 200 x 10 ⁹ /L >200 x 10 ⁹ /L	10 mg 2 veces x día Evitar el uso 15 mg dosis única ^b 20 mg dosis única ^b Evitar el uso
Deterioro hepático	100 x 10 ⁹ /L - 150 x 10 ⁹ /L <100 x 10 ⁹ /L	10 mg 2 veces x día Evitar
Coadministración de inhibidores potentes del CYP3A4^c	≥ 100 x 10 ⁹ /L < 100 x 10 ⁹ /L	10 mg 2 veces x día Evitar

^aModerado: Dep. Cr de 30-59 mL/min. Severa: Dep. Cr de 15-29 mL/min.

^bDosis: el día de la diálisis, una única dosis luego de la sesión de diálisis.

^cInclusive pero no limitado a boceprevir, claritromicina, conivaptan, jugo de uva, indinavir, itraconazol, etoconazol, lopinavir, ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconzol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, voriconazol.

Abreviaturas: EREF: enfermedad renal estadio final

Suspensión del tratamiento

- Los síntomas relacionados con la enfermedad suelen reaparecer en el lapso de 1 semana de suspendido el R. La reducción progresiva de la dosis evitaría el efecto rebote dado por el aumento de citoquinas circulantes luego de la suspensión de R.
- Se recomienda disminuir la terapia lentamente durante 7 a 10 días (e incluir el uso de corticoides en algunos pacientes) en lugar de interrumpirla bruscamente.

Tratamiento combinado (C1)

De acuerdo a la evolución y respuesta: CORTICOIDES, INF, HU, DANAZOL, EPO, HIPOMETILANTES (fase blástica) e IMID'S.

Peg-interferón alfa 2 a o 2b (C2B)

- Mejoría de la proliferación (leucocitosis y trombocitosis) y retraso del crecimiento esplénico en estadios tempranos y en pre-MF. El mayor beneficio se obtuvo en pacientes con bazo < 6 cm debajo del reborde costal, ausencia de marcada leucopenia o trombocitopenia, fibrosis MO grado 1-2 y carga alélica $\geq 70\%$.
- Ropég-INF de utilidad en PV, en estado de evaluación en MF. No está disponible actualmente en nuestro país.

Transfusiones (C1)

- Los pacientes dependientes de transfusiones tienen una sobrevida disminuida, influida por la cantidad de unidades de glóbulos rojos recibidas, pero no se ha demostrado que el aumento de ferritina este asociado a disminución de la SV.
- No hay ningún estudio prospectivo que demuestre los beneficios de la quelación de hierro en esta población (G2B).

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 puede ser eficaz (C1).

Trasplante en mielofibrosis: ver capítulo de trasplante de células madres hematopoyéticas)

Bibliografía

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-4405.
- Thiele J, Kvasnicka HM, Orazi A. Primary Myelofibrosis in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 2017; p 44-50.
- Passamonti F, Cervantes F, Vanucchi A. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010; 115(9): 1703-08.
- Gangat N, Caramazza D, Vaidya R. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count, and Transfusion Status. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 392-397.
- Passamonti F, Giorgino T, Mora B y col. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017; 31:2726-2731.
- Guglielmelli P, Lasho T, Rotunno G y col. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017; 36:310-318.
- Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M y col. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary Myelofibrosis. *Leukemia*. 2018; 32:1631-1642.
- Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018; 93: 1551-1560.
- Mesa RA, Steensma DP, Pardanani A. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2003; 101:2534-2541.
- Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: Cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007; 21:1827-1828.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *NEJM* 2012; 366:700-807.
- Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali H. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *NEJM*. 2012; 366: 787-798.
- Al-Ali H, Griesshammer H, le Coutre P y col. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematol*. 2016; 101: 1065-1073.
- Harrison C, Vannucchi A, Kiladjan JJ. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-1707.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017;10:55.
- Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J y col. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015; 100: 479-488.
- Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018 Jun;13(3):164-172.
- Steensma DP, Hook CC, Stafford SL, Tefferi A. Low-dose, single-fraction, whole-lung radiotherapy for pulmonary hypertension associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002; 118(3):813-816.
- 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.
- Silver RT et al. The effect of initial molecular profile on response to recombinant interferon-alfa (rINF α) treatment in early myelofibrosis. *Cancer*. 2017;123:2680-2687.
- Ianotto JC et al. IFN α -2a in myelofibrosis: a study by the FIM and GEM French cooperative groups. *BJH*. 2013;162:783-791.

5. Síndromes hipereosinofílicos

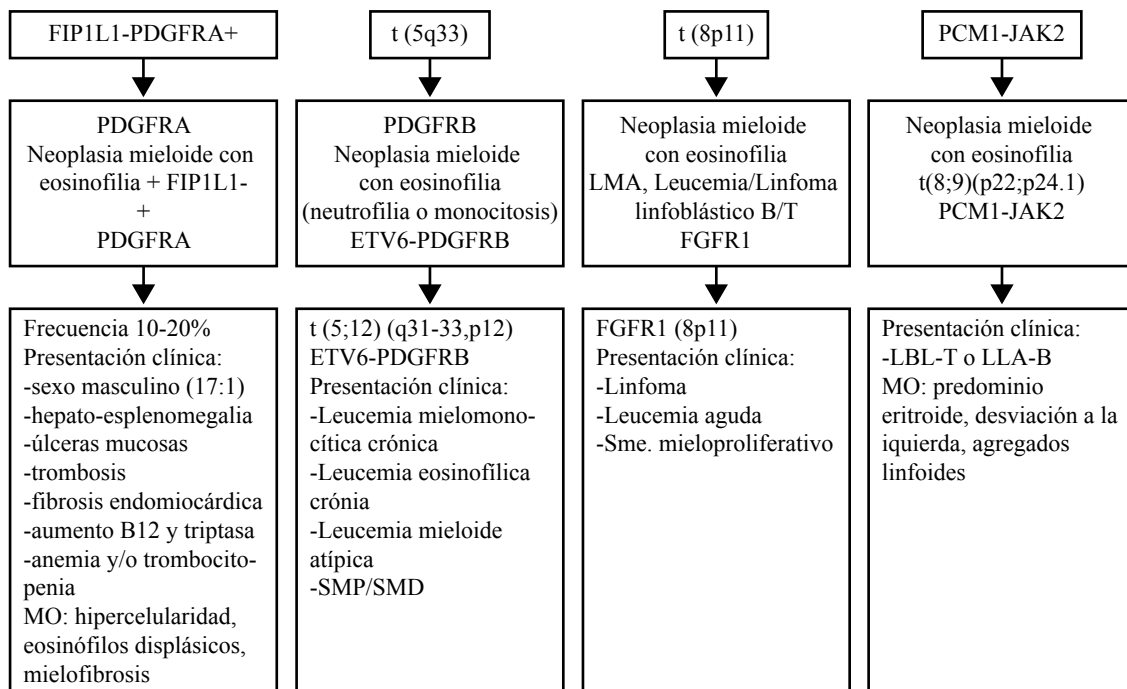
5.1 Definición

- Recuento de eosinófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$, documentado en al menos 2 ocasiones o marcada eosinofilia tisular y manifestación clínica atribuible a eosinofilia.
- Eosinofilia: aumento de eosinófilos $> 500/\text{mm}^3$.
- Baja frecuencia (0,036 casos/100.000 personas/año).
- Es indispensable descartar causas secundarias al iniciar el estudio del paciente, como infecciones por parásitos, alergias, reacción a drogas, enfermedades del colágeno (Churg Strauss, Wegener, Lupus), aspergilosis broncopulmonar alérgica o insuficiencia suprarrenal, entre otras.
- La hipereosinofilia produce inflamación, fibrosis tisular y trombosis por efecto citotóxico directo, reclutamiento y activación de otras células inflamatorias, y liberación del contenido de sus gránulos; independientemente de la causa que la origine, afectando órganos críticos como corazón, pulmón, o sistema nervioso central.

5.2 Clasificación

De acuerdo a la clasificación de la WHO las neoplasias hematológicas que cursan con eosinofilia son:

- Neoplasias mieloproliferativas mieloides y linfoides con eosinofilia y anomalías de *PDGFR α* , *PDGFR β* , *FGFR1* y *PCM1-JAK2*



- Leucemia eosinofílica crónica, NOS (no especificada): anomalía genética o citogenética clonal o blastos $\geq 2\%$ en sangre periférica o $> 5\%$ en la MO, y $< 20\%$.

Existen otras enfermedades hematológicas reconocidas por la OMS que presentan eosinofilia

- Hipereosinofilia variante linfocítica: rearrreglo receptor T. Citometría flujo SP: linfocitos T CD3-CD4+, CD3+ CD4- CD8- o CD3+ CD4+ CD7-. Ig E elevada. TARC y CCL-17 elevados.
- Síndrome hipereosinofílico idiopático e hipereosinofilia idiopática.
- Linfomas T, incluyendo micosis fungoide y síndrome de Sézary.
- Linfoma Hodgkin.
- Linfoma/leucemia linfoblástica aguda.
- Leucemias mieloides agudas (inv(16), t(16;16), Fab M4Eo).
- Síndromes mielodisplásicos.

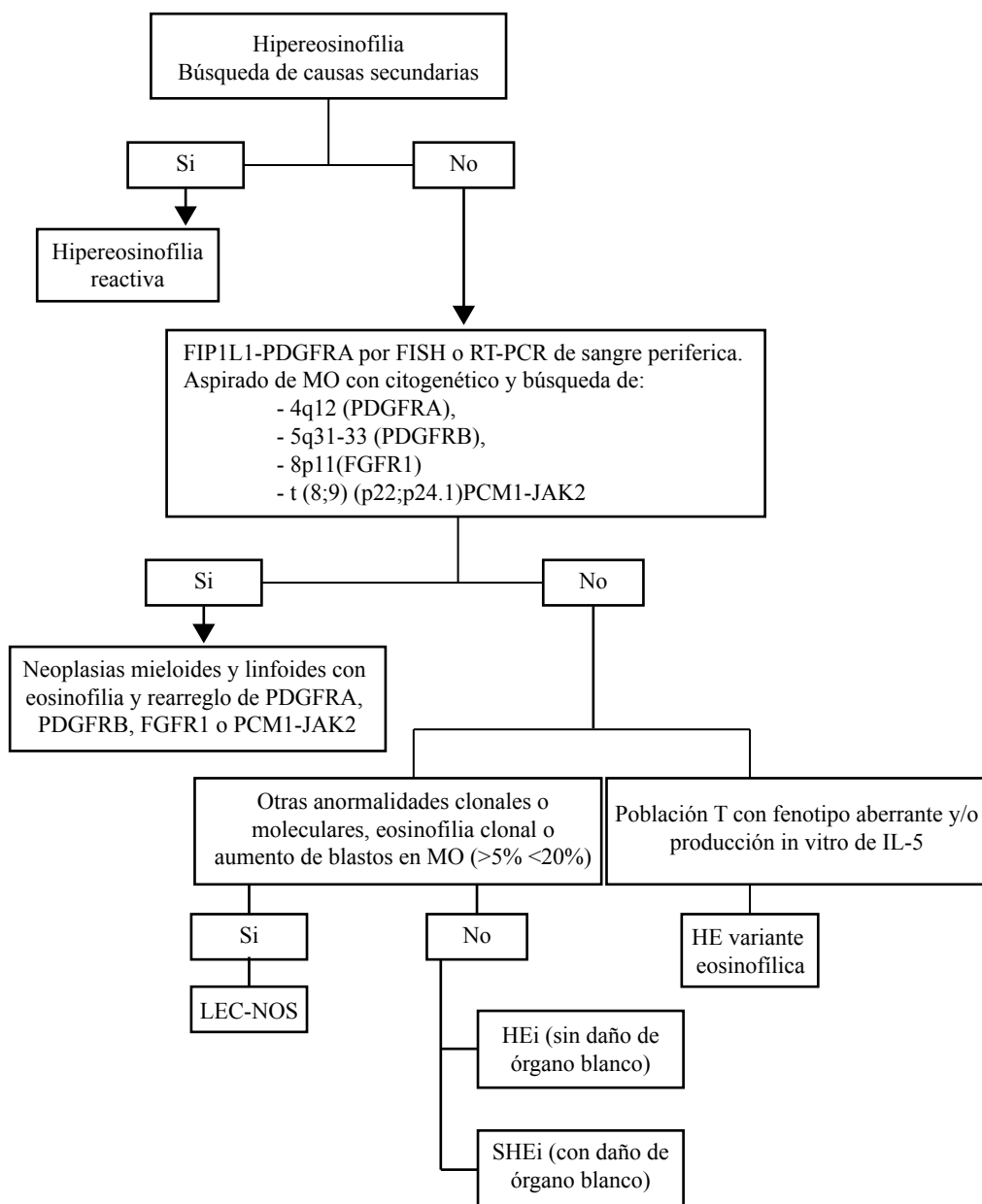
- Leucemia mielomonocítica crónica.

5.3. Estudios diagnósticos de entidades específicas

- Anatomía patológica de médula ósea.
- Estudio citogenético.
- Estudio molecular: PCR para BCR-ABL.
- FISH (deleción locus CHIC2 en 4q12) o
- RT-PCR para *FIP1L1-PDGFR* no visible en CTG.
- En presencia de translocación que comprometa cromosoma 5 (q31-33):
- RT-PCR para ETV6-PDGFRB
- Mutación KIT *D816V* (MO o sangre periférica)

Otros estudios a solicitar: vitamina B12, triptasa, IgE, troponina T. Ecocardiograma doppler, TAC.

5.4 Algoritmo diagnóstico



5.5 Tratamiento

- Dirigido a limitar el daño de órgano blanco y controlar la eosinofilia.
- La eosinofilia con 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.
- 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 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. 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.

En pacientes con rearreglo *fp111/pdgfra*:

- Primera línea: imatinib 100-400 mg/día (G2A). Recomendado incluso en pacientes asintomáticos.
- Asociar corticoides cuando hay evidencia de miocarditis (electro o ecocardiográficamente, o ascenso de troponina sérica) por 7 a 10 día. (G2A). 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 (G3).
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (G3). El trasplante alogénico de MO ha sido usado satisfactoriamente en los pacientes refractarios (G3).

En pacientes con rearreglo *pdgfrβ*:

- Primera línea: imatinib 200 - 800 mg/día (400 mg/día) (G2A),
- Resistencia al imatinib o efectos adversos que requieran cambio de droga: otro inhibidor de tirosina quinasa (nilotinib) puede ser efectivo (G3).

En pacientes con rearreglo *fgfr1*:

- No presentan respuesta a imatinib. Si presentan respuesta parcial a INF α , HU y quimioterapia estándar. Pronóstico pobre, sobrevida media de 16 meses, se recomienda quimioterapia agresiva, con esquemas como Hyper-CVAD, seguido de trasplante alogénico (G3).
- Ponatinib presenta actividad contra FGFR1 asociado a quimioterapia, como puente al trasplante.

En pacientes con PCM1-JAK2:

- Mal pronóstico. Ruxolitinib 25-10 mg/día. Tiene indicación de trasplante.

Leucemia eosinofílica crónica-nos:

- Primera línea: HU o INF α (G2A).
- El TACPH precedido de quimioterapia agresiva, similar a la administrada en pacientes con LMA, parecería ser la mejor opción de tratamiento por la resistencia a las terapias habituales y el alto riesgo de transformación a LMA (G3).

Hipereosinofilia variante linfocítica:

- Primera línea: prednisona entre 30 y 60 mg/día (G2A). Puede utilizarse INF- α para ahorrar dosis de corticoides.
- Otros agentes: alemtuzumab y ciclosporina (G3). Pacientes refractarios: opción de quimioterapia y trasplante alogénico (G3).

Síndrome hipereosinofílico:

- Primera línea: prednisona 1 mg/kg/día. (G2A). Iniciar descenso lento tras control de síntomas y recuento de eosinófilos <1.500/mm³. La reaparición de síntomas, o signos de daño de órgano blanco y/o aumento del recuento de eosinófilos con dosis mayores de 10 mg/día, es indicación de agregar otros agentes terapéuticos.
- Segunda línea: hidroxiurea 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 millón de U/día subcutáneo tres veces por semana con aumento gradual a 3-4 millones trisemanales (G2A).
- En pacientes refractarios a otras líneas de tratamiento: imatinib 400 mg/día. (G3)
- Se ha observado respuesta hematológica a vincristina, ciclofosfamida, etopósido, ciclosporina A. (G3)
- Mepolizumab: se encuentra aprobado para uso compasivo en pacientes que fallaron a otras terapias, en una dosis de 750 mg cada 4 semanas. (G3)
- Alemtuzumab: 5-30 mg una a tres veces por semana. El mantenimiento prolongado con alemtuzumab retrasa el tiempo a la recaída. (G3)

Bibliografía

- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2015 Nov; 90(11): 1077-89.
- Arber DA. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016 May 19; 127(20): 2391-405.
- Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood.* 2015 Aug 27; 126(9):1069-77.
- Khodadoust MS. Clinical activity of ponatinib in a patient with FGFR1-rearranged mixed-phenotype acute leukemia. *Leukemia.* 2016 Apr; 30 (4):947-50.
- Rumi E. Efficacy of ruxolitinib in chronic eosinophilic leukemia associated with a PCM1-JAK2 fusion gene. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 10; 31(17):e269-71.
- Lierman E. Ruxolitinib inhibits transforming JAK2 fusion proteins in vitro and induces complete cytogenetic remission in t(8;9)(p22;p24)/PCM1-JAK2-positive chronic eosinophilic leukemia. *Blood.* 2012 Aug 16; 120(7): 1529-31.
- Juliana Schwaab. Limited duration of complete remission on ruxolitinib in myeloid neoplasms with PCM1-JAK2 and BCR-JAK2 fusion genes. *Ann Hematol.* 2015;94: 233-238.
- Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012 Sep;87(9):903-14.
- Klion AD. Eosinophilia: a pragmatic approach to diagnosis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; 2015:92-7.
- Ackerman SJ. Eosinophilia, eosinophil-associated diseases, chronic eosinophilic leukemia, and the hypereosinophilic syndromes. *Hematology*, 4th Ed. Hoffman R. Philadelphia, 2005.

6. Mastocitosis

6.1 Definición

- Comprende un conjunto de desórdenes caracterizados por la expansión anormal y acumulación de mastocitos neoplásicos en diferentes órganos como piel, médula ósea, bazo y tracto gastrointestinal.
- La enfermedad se asocia a mutaciones en el gen KIT que codifica para el receptor c-KIT (CD117). El 85% presenta una mutación puntual en la posición 816 del gen (D816V) en su dominio tirosina kinasa, que modifica al receptor en conformación activa provocando autofosforilación y activación constitutiva. Esto promueve la proliferación y supervivencia de mastocitos. Dicha mutación es resistente al imatinib. Existen también otras mutaciones somáticas del gen KIT de muy baja frecuencia diferentes de D816V que son sensibles a imatinib.
- Se han descrito mutaciones adicionales. La presencia de SRSF2, ASXL1 y RUNX1 estarían asociadas a una inferior supervivencia global. Son más frecuentes en las formas avanzadas de la enfermedad.
- La clasificación de la OMS de 2016 ubica a la mastocitosis como una entidad diferente de las NMP dadas sus características y la clasifica en 3 formas: cutánea, sistémica y sarcoma de mastocitos. (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación WHO 2016. La mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada, mastocitosis agresiva y leucemia de mastocitos son llamadas “formas avanzadas” de la enfermedad.

CLASIFICACIÓN WHO 2016
1- Mastocitosis cutánea
a- Maculo-papular (urticaria pigmentosa)
b- difusa
c- mastocitoma cutáneo
2- Mastocitosis sistémica
a- Mastocitosis sistémica indolente (MSI) (hallazgos B 0/1, no hallazgos C)
b- Mastocitosis sistémica <i>smoldering</i> (MSS) (hallazgos B: 2/3, no hallazgos C)
c- Mastocitosis sistémica con una neoplasia hematológica asociada (MS-NHA)
d- Mastocitosis sistémica agresiva (MSA) (al menos 1 hallazgo C)
e- Leucemia de mastocitos (LCM) (>20% mastocitos en el medulograma)
3- Sarcoma de mastocitos

6.2 Criterios diagnósticos

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de mastocitos sistémica.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS
MAYOR
- Agregado denso multifocal (15 o más mastocitos) en MO u otro órgano, confirmado por IHQ
MENORES
- >25% mastocitos atípicos en MO u otro órgano
- Mutación KIT D816V en médula ósea, sangre periférica u otro órgano extracutáneo
- Expresión CD2 y/o CD25 en mastocitos en médula ósea, sangre periférica u otro órgano extracutáneo
- Triptasa sérica >20 ng/ml (no en MS-ANH)
Se deben cumplir 1 criterio mayor + 1 menor o 3 criterios menores para realizar el diagnóstico

6.3 Estudios diagnósticos específicos

- Biopsia de médula ósea (IHQ: triptasa/CD117/CD2/CD25)
- Inmunofenotipo de mastocitos de MO (CD25 y/o CD2) (EDTA o heparina)
- Triptasa sérica (suero, tubo seco). Esperar 48 hs en caso de anafilaxia.
- Citogenético: puede ser anormal en la MS-NHA
- Mutación KIT D816V (MO, sangre periférica o lesión extracutánea)(EDTA, PCR y secuenciación)
- FIP1L1-PDGFRα(MO o SP): si eosinofilia (muestra para FISH en heparina, muestra para PCR en EDTA). En caso de ser positivo indica una entidad diferente a MS

- Densitometría: al diagnóstico para evaluar osteoporosis. Se recomienda realizar control anual.
- Estudio de tubo digestivo: Se recomienda endoscopia en caso de síntomas gastrointestinales.

6.3.1 Anatomía patológica

- En secciones histológicas los mastocitos son reconocidos morfológicamente por un núcleo redondo u oval, con nucléolo poco conspicuo. El citoplasma es abundante y contiene gránulos metacromáticos que se evidencian con técnicas de Giemsa y azul de toluidina. En mastocitosis las células muestran anomalías tales como aspecto fusiforme e hipogranularidad. En casos agresivos se aprecia atipia citológica.

6.4 Presentación clínica

Los pacientes pueden consultar por:

- lesiones cutáneas: en el adulto la forma más frecuente es la urticaria pigmentosa o forma maculopapular. En los adultos, por lo general se acompañan de infiltración de médula ósea por lo que es fundamental su estudio para descartar compromiso sistémico. En los niños, las lesiones por lo general desaparecen en la adolescencia y no tienen compromiso sistémico.
- síntomas derivados de la liberación de mediadores de mastocitos: hipotensión, síncope, prurito, rubor facial, sudoración, náuseas, vómitos, síndrome acido-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. La presencia de hallazgos C discriminan entre MSS y MSA. Indican daño de órgano por infiltración por mastocitos y por lo tanto la necesidad de citorreducción.

Cuadro 3: Hallazgos B y C en mastocitosis sistémica

Hallazgos B
1-BMO: infiltración >30% (agregados densos, focales) y/o triptasa sérica > 200 ng/ml
2-Signos de displasia o mieloproliferación en células no-mastocitos pero sin reunir criterios MS-NHA. Con hemograma normal o leve alteración.
3-Hepatomegalia sin alteración de su función, y/o esplenomegalia palpable sin hiperesplenismo y/o linfadenopatías al examen físico o por imágenes.
Hallazgos C
1-Disfunción de médula ósea con ≥ 1 citopenia (neutrófilos <1000/mm ³ , Hb <10 g/dl, plaq <100.000/mm ³)
2-Hepatomegalia palpable con alteración función hepática, ascitis y/o hipertensión portal
3-Compromiso óseo con lesiones osteolíticas y/o fracturas patológicas
4-Esplenomegalia palpable con hiperesplenismo
5-Malabsorción con pérdida de peso debido a infiltración gastrointestinal por mastocitos

6.5 Tratamiento de mastocitosis sistémica

- 1- Educación al paciente: Para evitar disparadores de activación de mastocitos como estrés emocional, exposición al frío o calor, ejercicio extenuante, alcohol, comidas picantes/calientes, drogas (morfina/opioides/relajantes musculares), infecciones.
- 2- Tratamiento de urgencia: Epinefrina 0,3 mg de solución 1:1000 M. Repetir a los 5-15 minutos. Se sugiere que los pacientes cuenten con jeringas para autoinyección intramuscular (C2A).
- 3- Tratamiento sintomático:

SINTOMAS	Tratamiento	Tipo de droga	Droga específica
Prurito	1 línea	Antagonistas H1	Ceftirizina 5-10 mg/d; fexofenadina 60 mg/12 hs o 180 mg/d; hidroxicina 25 mg/6 hs*
	2da línea	Antagonistas Leucotrienos	Montelukast 10 mg/d
	3ra línea	AINES	AAS
	4ta línea	PUVA	
Dolor abdominal Diarrea Náuseas Vómitos	1ra. línea	Antagonistas H2	Ranitidina 150 mg/12 hs; cimetidina 400 mg/12 hs
	2da línea	Inhibidores bomba protones	Omeprazol 20 mg/d Pantoprazol 40 mg/d
	3ra línea	Cromoglicato sódico	100-200 mg 30 min antes de las comidas
	4ta línea	Corticoides	Inicio: Prednisona 0,5- 1 mg/kg/d; <i>tapering</i> según rta**
Hipotensión recurrente	1ra. línea	Epinefrina	
	2da línea	Antagonistas H1 y H2	*
	3ra línea	Corticoides	**
	4ta línea	Citorreducción	IFN, 2CDA
Osteoporosis	1ra. línea	Bifosfonatos	Pamidronato 90 mg/mes; ac, zoledrónico 4 mg/mes; alendronato 70 mg/semana
	2da línea	Inmunomodulador	IFN

4-Tratamiento citorreductor

Destinado a pacientes con hallazgos C, es decir formas avanzadas de MS con síntomas por infiltración de órgano

1) 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%

respuesta mayor 45%, (como se define ?)

57% reducción de infiltrado mastocitario mayor o igual a 50%,

77% logran reducción del volumen esplénico >10%,

27% alcanzan >35% de reducción, y 60% tuvieron descenso de triptasa sérica > a 50%. Efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Dosis: 100 mg/12 hs.

- Imatinib: aprobado para pacientes con mutación KIT negativa o estatus mutacional no conocido. Dosis 400 mg/d.

2) Interferon alfa: 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 subcutáneos 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.

3) Cladribine: se recomienda para formas agresivas con necesidad de citorreducción rápida. Según estudio retrospectivo que incluyó 32 pacientes con formas avanzadas se logró 37.5% de respuesta mayor y 12.5%

de respuesta parcial, sin observarse respuestas completas. Pocos pacientes tuvieron evaluación de MO y el descenso de triptasa sólo se evidenció en pacientes con formas indolentes.

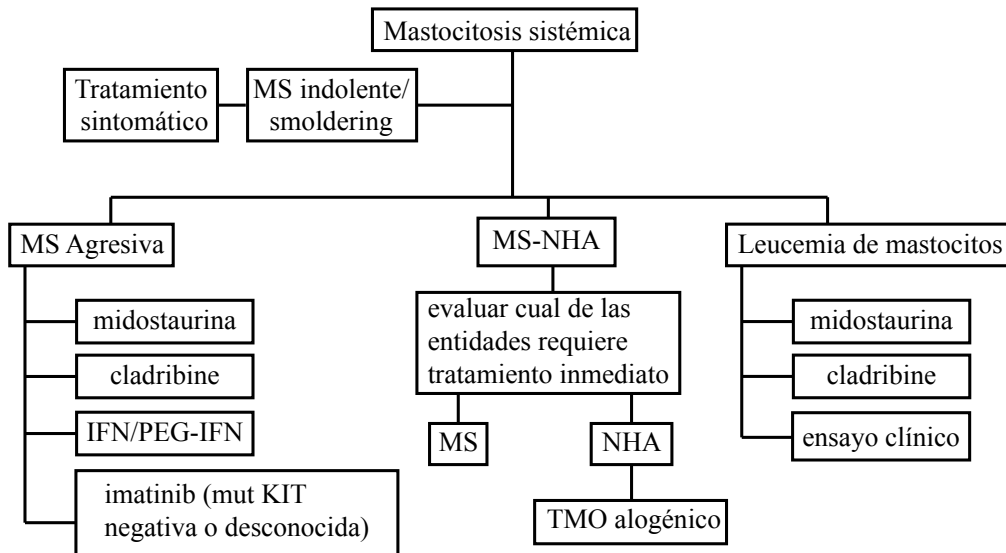
Dosis: 0.14 mg/kg/día endovenoso en 2 hs o subcutáneo durante 5 días cada 4-6 semanas por 3-4 ciclos.

5-Trasplante alogénico: Se recomienda para los 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 Alo TCPH. Considerarlo en pacientes jóvenes y aptos para tratamiento intensivo.

6.6. Preparación para cirugía

- Evitar disparadores:
 - Estrés: Ansiolíticos, programar cirugía para que sea la primera del día, mantener ambiente tranquilo en quirófano
 - Cambios de temperatura: temperatura ambiental en quirófano y de fluidos endovenosos.
 - Evitar traumas o irritación de la piel (vías, torniquetes)
- Anestesia local o regional es más segura que general.
- Drogas: no administrar atracurio/succinilcolina/rocuronium. Evitar AINES y opiáceos si se desconoce tolerancia
- Premedicar 1 hora antes:
 - Difenhidramina: 25-50 mg (oral o ev)
 - Ranitidina 150 mg oral o 50 mg ev
 - Montelukast 10 mg
 - Prednisona: si hay antecedentes de anafilaxia 25-50 mg oral (12 hs y 2 hs antes de la cirugía)

6.7 Algoritmo de tratamiento de mastocitosis sistémica



Bibliografía

- Pardanani A. CME Information: Systemic mastocytosis in adults: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2019; 94:363-377.
- Pardanani A. Next-generation sequencing in systemic mastocytosis: Derivation of a mutation-augmented clinical prognostic model for survival. *Am J Hematol.* 2016; 00:1-6.
- Sandes AF. Diagnosis and treatment of mast cell disorders: practical recommendations. *Sao Paulo Med J.* 2013; 131(4):264-74.
- Pardanani A. How I treat patients with indolent and smoldering mastocytosis (rare conditions but difficult to manage). *Blood.* 2013; 121(16):3085-94.
- Verstovsek S. Advanced systemic mastocytosis: the impact of KIT mutations in diagnosis, treatment, and progression. *Eur J Haematol.* 2013; 90(2):89-98.
- Arock M. Current treatment options in patients with mastocytosis: status in 2015 and future perspectives. *Eur J Haematol.* 2015; 94:474-490.
- Valent P. FLAG-induced remission in a patient with acute mast cell leukemia (MCL) exhibiting t(7; 10)(q22;q26) and KIT D816H. *Leuk Res Rep.* 2013; 3(1):8-13.
- Gotlib J. Efficacy and safety of midostaurin in advanced systemic mastocytosis. *NEJM.* 2016; 374 (26) 2530-2541.
- Shomali W, Gotlib J. The new tool “KIT” in advanced systemic mastocytosis. *ASH Education Book.* 2018.
- Barete S. Long term efficacy and safety of cladribine in adult patients with mastocytosis. *Blood.* 2015; 126 (8): 1009-1016.
- Celalletín Ustun. *Biology of Blood and Marrow Transplantation. Consensus opinion on Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in advanced Systemic Mastocytosis.* 2016, 22: 1348-1356.

Manejo de situaciones especiales

- 1- Sangrado
- 2- Trombosis venosa
- 3- Trombosis arterial
- 4- Cirugía
- 5- Embarazo

1- Sangrado

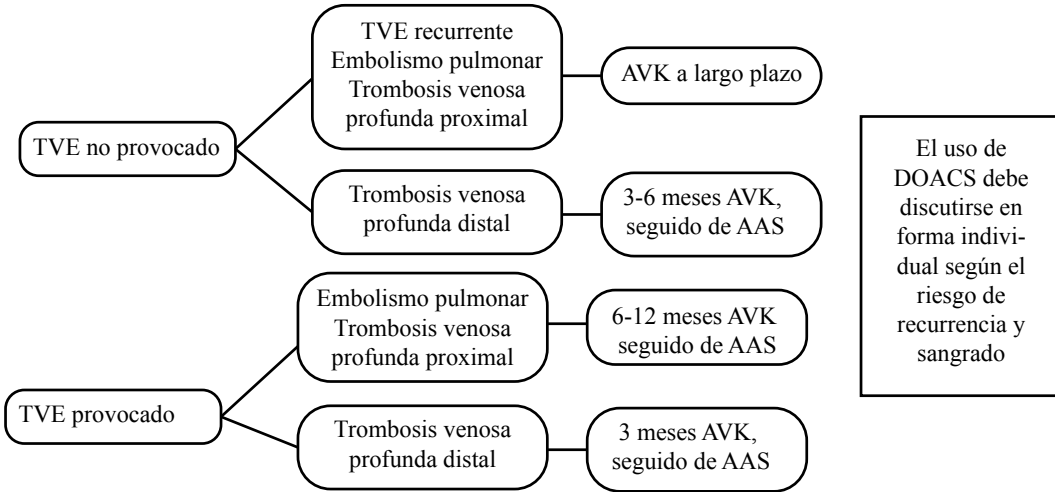
Tabla 1. Complicaciones hemorrágicas y opciones de tratamiento en pacientes con NMP Ph-negativas.

CAUSA DE SANGRADO	OPCIONES DE TRATAMIENTO
vW adquirido (CoFR <30%) Trombocitosis	Optimización de la terapia citorreductora
	Ácido tranexámico
	Desmopresina
	Reemplazo vW, rFVIIa (<i>off-label</i>)
Disfunción plaquetaria	Suspender antiagregantes si se justifica
	Optimización/iniciación de citorreducción
	Desmopresina
	Ácido tranexámico
	Transfusión de plaquetas en hemorragia severa
Trombocitopenia (Tratamiento citorreductor, hiperesplenismo, enfermedad progresiva)	Optimización de la terapia citorreductora
	Transfusión de plaquetas
Alteraciones secundarias de la hemostasia (Tratamiento anticoagulante)	Revisión crítica de indicación de anticoagulación/ suspensión/ Ajuste de dosis
Coagulopatías adquiridas: Disfunción hepática Hemofilia adquirida	Tratamiento condición de base (antibióticos, cirugía, etc.) Transfusión de PFC, fibrinógeno, FXIII-Concentrado de complejo de protrombina, vitamina K, transfusión de plaquetas rFVIIa/FEIBA, inmunoadsorción, plasmaféresis, inmunosupresión
Alteraciones vasculares: Várices esofágicas/fúndicas Glucocorticoides	Terapia endoscópica, balón TIPPS, RUXO (para esplenomegalia) Ajustar o suspender dosis

2-Trombosis venosa

Tratamiento antitrombótico y profilaxis secundaria en NMP.

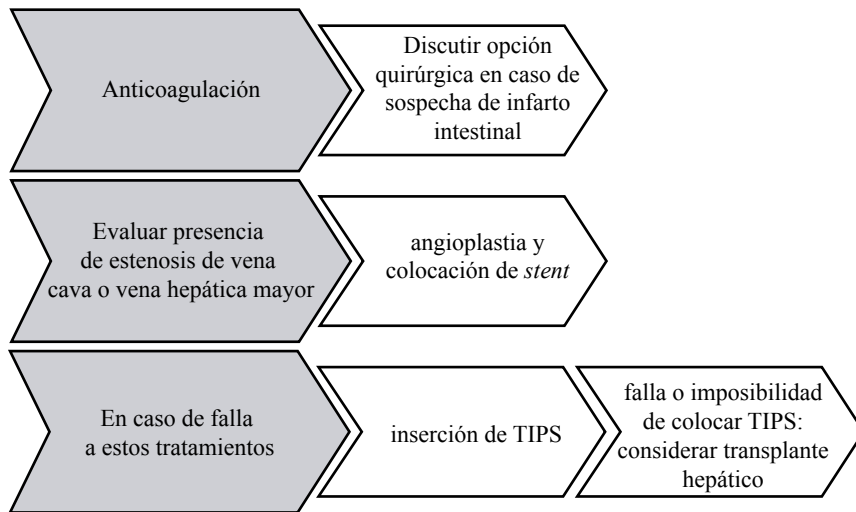
Tabla 2



La citorreducción es recomendada en pacientes con trombosis no provocada y debe ser evaluada individualmente en pacientes con trombosis provocada.

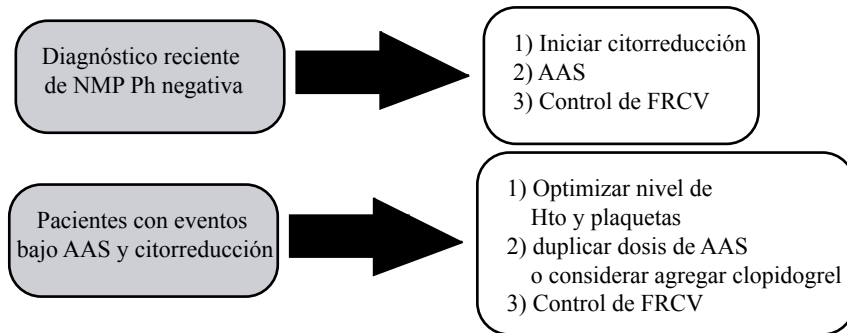
Se recomienda mantener antiagregación con AAS junto con el tratamiento anticoagulante. (C2A)

3- Trombosis venas porta, mesentéricas y suprahepáticas



4- Trombosis arterial

El manejo general no difiere de pacientes sin NMPCC.



5- Manejo en cirugía

Preoperatorio	Postoperatorio
<ul style="list-style-type: none"> Suspender AAS 7 días antes. Optimizar Hto (<45%) y plaquetas (<400000/mm³) mediante flebotomías o citorreducción. Pacientes con TE/PV de bajo riesgo: indicar transitoriamente citorreducción (previo a la cirugía y durante el postoperatorio) 	<ul style="list-style-type: none"> Profilaxis antitrombótica con enoxaparina 40 mg/d o HNF en todos los pacientes. (C1) Se sugiere profilaxis antitrombótica extendida durante al menos 10 días(C2A). Reiniciar AAS 24 hs luego de suspendida la profilaxis con enoxaparina o HBPM

6- Embarazo

- La TE es la neoplasia mieloproliferativa con mayor incidencia en la edad fértil de la mujer, siendo menos frecuentes los casos de embarazo en pacientes con PV y escasos en MFP.
- Existe un mayor riesgo de trombosis, hemorragia y de complicaciones obstétricas que en la población general, con sobrevida fetal del 50-70%
- Todas las pacientes deben ser seguidas por un equipo multidisciplinario en conjunto con un hematólogo y un obstetra experimentado en pacientes de alto riesgo. De ser posible, el embarazo debe ser planificado para poder elegir la mejor estrategia de tratamiento durante el mismo.

Preconcepción:

- Se debe suspender hidroxiurea y anagrelido antes de los 3 meses de la concepción
- Evaluar riesgo de la paciente (ver cuadro 1)

Cuadro 1. Embarazo de alto riesgo en NMP

1) Trombosis arterial o venosa previa de la madre (embarazada o no)
2) Hemorragia previa atribuible a la NMP (embarazada o no)
3) Recuento de plaquetas > 1.000.000/mm ³
4) Embarazo previo complicado que puede haber sido causado por la NMP: <ul style="list-style-type: none"> a) Aborto recurrente en el 1er trimestre b) Pérdida fetal 2do y 3er trimestre c) Retardo del crecimiento intrauterino y parto prematuro d) Bajo peso al nacer por debajo del percentil 5 para la edad gestacional. e) Hemorragia postparto con requerimiento transfusional. f) Preeclampsia severa (parto prematuro antes de la semana 34) g) Abruption placentae

Durante el embarazo:

- AAS: el uso y la seguridad de AAS en esta población está bien establecido por lo que deben recibirlo todas las pacientes. (C1)

- Citorreducción: la indicación es controvertida porque no hay relación entre el número de plaquetas y la evolución del embarazo. Estaría indicada en pacientes con embarazo de alto riesgo (ver cuadro). Si bien el uso de INF alfa y de peg-INF no está aprobado para embarazo y son consideradas drogas categoría C (deberían ser usados sólo si el beneficio justifica los riesgos del feto), han demostrado en estudios retrospectivos y series de casos disminución del recuento plaquetario con reducción de complicaciones obstétricas y alta tasa de nacidos vivos. Evitar en el primer trimestre (C2A).
- Profilaxis antitrombótica: iniciar enoxaparina 40 mg/d en pacientes de alto riesgo durante el embarazo. (C2A)
- Se sugiere realizar seguimiento con eco doppler de arterias uterinas a partir de la semana 20 de embarazo. En caso de aumento de resistencia iniciar citorreducción y HBPM.

Preparación para el parto

- Se recomienda suspender la aspirina 7 días antes de la fecha programada y reemplazarla por HBPM o heparina no fraccionado que será suspendida 24 hs antes del parto o cesárea y/o de procedimientos de anestesia peridural (C2A.).

Puerperio

- Profilaxis antitrombótica: Todas las pacientes (alto y bajo riesgo) deben iniciar enoxaparina 40 mg/d 12 hs luego del parto, y continuar durante 6 semanas (C2A). El uso de aspirina en el post-parto se recomienda especialmente en las pacientes JAK2 positivas (C2A). Además se debe mantener el Hto dentro del rango normal y evitar el aumento de las plaquetas. No hay datos sobre el uso de interferón durante la lactancia.

Bibliografía

- Rumi E, Bertozzi I, Casetti IC. Impact of mutational status on pregnancy outcome in patients with essential thrombocytemia. *Haematologica*. 2015.
- Gangat N, Wolanskyj AP, Tefferi A. Predictors of pregnancy outcome in essential thrombocythemia: a single institution study of 63 pregnancies. *Eur J Haematol*. 2009;82(5):350-353.
- Norgard B, Puho E, Czeizel AE. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(3):922-923.
- Beauverd Yan, Deepti Radia, Catherine Cargo. Pegylated interferon alpha-2a for essential thrombocythaemia during pregnancy, outcome and safety: a case series. *Haematologica*. 2016.
- Appelmann I, Kreher S, Parmentier S. Diagnosis, prevention, and management of bleeding episodes in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO) and the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH). *Ann Hematol*. 2016 Apr; 95(5):707-18.
- De Stefano V, Finazzi G, Barbui T. Antithrombotic therapy for venous thromboembolism in myeloproliferative neoplasms. *Blood Cancer J*. 2018 Jun 26;8(7):65.
- Greenfield G, McMullin MF. A spotlight on the management of complications associated with myeloproliferative neoplasms: a clinician's perspective. *Expert Rev Hematol*. 2018 Jan;11(1):25-35.



Síndromes mielodisplásicos y síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa

Coordinadoras:

Belli, Carolina
cbelli@hematologia.anm.edu.ar

Enrico, Alicia
aliciaenricomattos@gmail.com

Autores:

Alfonso, Graciela
Arbelbide, Jorge
Basquiera, Ana Lisa
Cismondi, Valeria
Crisp, Renée
De Dios Soler, Marcela
Flores, María Gabriela
González, Jacqueline
Iastrebner, Marcelo
Kornblihtt, Laura
Lazzarino, Carolina
Narbaitz, Marina
Novoa, Viviana
Nucifora, Elsa
Perusini, Agustina
Rivas, María Marta
Romero, Ana Laura

Declaración de conflictos de interés:

La Dra María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice**Síndromes mielodisplásicos**

Introducción	669
Diagnóstico	669
ICUS, IDUS, CHIP y CCUS.....	671
Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento	671
Síndrome mielodisplásico hipoplásico	672
Diagnóstico morfológico	672
Histopatología de la médula ósea	672
Citometría de flujo	673
Estudio citogenético.....	674
Estudios moleculares	675
Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal.....	676
Clasificaciones	677
Sistemas de predicción de riesgo	678
Tratamiento de SMD de bajo riesgo	680
1-Tratamiento de soporte.....	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la neutropenia.....	681
Recomendaciones sobre tratamiento de la trombocitopenia	681
Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro.....	682
2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida	682
3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor	682
4- Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes	683
5- Recomendaciones sobre el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (alo-TCPH)	683
6- Nuevas opciones de tratamiento de la anemia en los SMD de BR.....	683
Tratamiento de SMD de alto riesgo	683
1- Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH).....	684
2- Tratamiento hipometilante	684
3- Quimioterapia intensiva	685
4- Nuevas opciones	685
Bibliografía recomendada.....	687
Síndromes de superposición mielodisplasia/neoplasia mieloproliferativa	688
Introducción	688
Leucemia mielomonocítica crónica	688
Generalidades	688
Tratamiento.....	690
Leucemia mieloide crónica atípica	691
Generalidades	691
Tratamiento.....	692
Leucemia mieloide crónica juvenil.....	693
Generalidades	693
Tratamiento.....	694
Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis	694
Generalidades	694
Tratamiento.....	694
SMP/SMD inclasificable.....	695
Generalidades	695
Tratamiento.....	695
Bibliografía	696
Anexo. Esquemas de tratamiento.....	696

Síndromes Mielodisplásicos

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades clonales (neoplásicas) adquiridas de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, que se caracterizan por una hematopoyesis inefectiva con alteraciones funcionales y morfológicas de los progenitores, desarrollo de citopenias periféricas y la posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda (LMA). Los SMD pueden clasificarse como primarios o “de novo” (SMDp) o secundarios (SMDs). Los SMDp se desencadenan sin causa aparente, a diferencia de los SMDs los cuales se asocian a una exposición previa a quimioterapia (agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa), terapia radiante, algunos agentes inmunosupresores y/o factores ambientales como el benceno y sus derivados.

Tienen una edad mediana entre 65-70 años al momento del diagnóstico y una incidencia de 3-5 cada 100.000 habitantes/año, la cual aumenta con la edad, siendo de 20 cada 100.000 en los mayores de 70 años. Menos del 5% de los casos pueden ser diagnosticados en edades pediátricas y presentar características especiales.

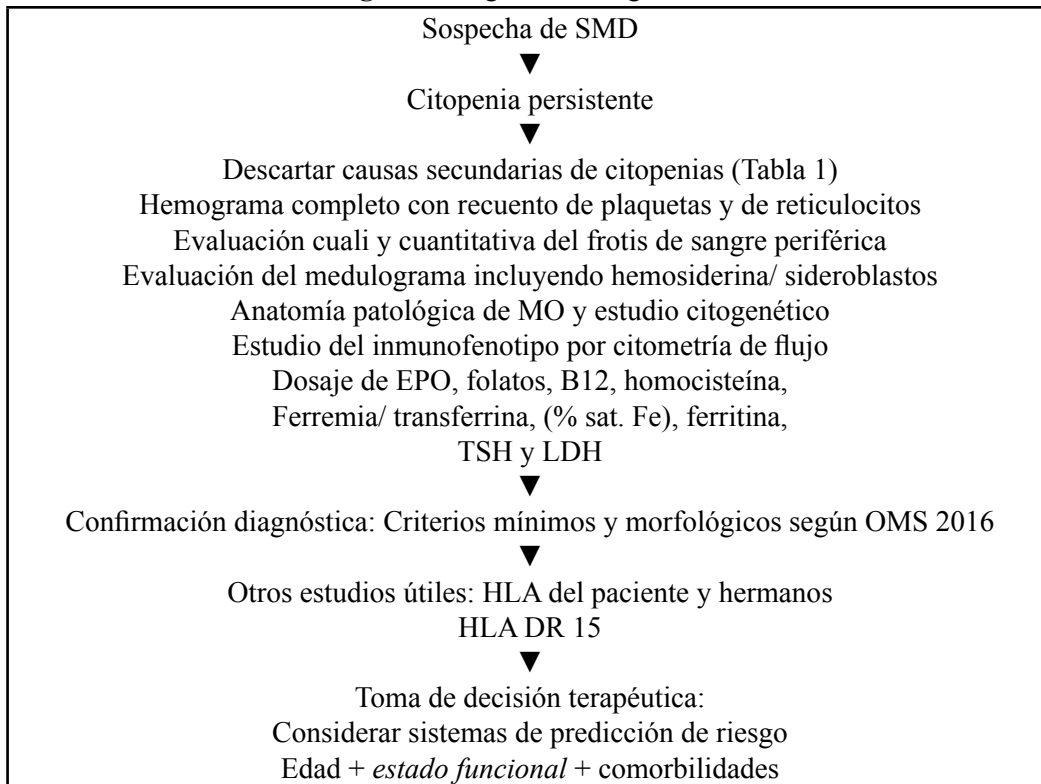
Diagnóstico

El diagnóstico de mielodisplasia es complejo. El hematólogo deberá evaluar los antecedentes, la clínica del paciente, la sangre periférica y la médula ósea en cuanto a su morfología y a sus valores absolutos y relativos, la bioquímica general, la bacteriología y virología.

Tabla 1. Diagnósticos diferenciales

- Deficiencia de B12, hierro y folatos
- Exposición a metales pesados y otros tóxicos
- Terapéutica citotóxica reciente
- Inflamación incluyendo cáncer y enfermedades reumatológicas
- Infecciones virales como parvovirus, HIV, hepatitis C y B, entre otras
- Enfermedad crónica hepática, alcoholismo, hiperesplenismo e hipertensión portal
- Enfermedad renal
- Síndromes mieloproliferativos
- Otras insuficiencias medulares: adquiridas o congénitas
- Efectos colaterales de otras medicaciones

Si bien la presencia de estas situaciones no excluye completamente el SMD, obliga a un mayor esfuerzo diagnóstico.

Figura 1: Algoritmo Diagnóstico**Tabla 2.** Criterios mínimos de diagnóstico de SMD**(A) Pre-requisitos esenciales**

1. Al menos una *citopenia persistente*: Hb <11 g/dL (La clasificación de la OMS 2016 propone disminuir el límite en 10 g/dL); neutrófilos <1,8 x 10⁹/L o plaquetas <100 x 10⁹/L (Se debe tener en consideración los factores propios del paciente, como las características étnicas, altitud de su lugar de residencia y los valores de referencia definidos por el laboratorio local).
2. Exclusión de otras enfermedades, hematológicas o no, como causa primaria (Tabla 1).

(B) Criterios decisivos

1. Displasia en al menos 10% de las células en al menos una de las líneas celulares en médula ósea: eritroide (o >15% de sideroblastos en anillo), granulocítica y/o megacariocítica.
2. Porcentaje de blastos en el aspirado medular entre 5-19%.
3. Anomalías cromosómicas recurrentes características (por citogenética, Tabla 7).

(C) Co-criterios

1. Inmunofenotipo anormal identificado por citometría de flujo en células de MO con múltiples aberraciones asociadas con un fenotipo de SMD (Tabla 5).
2. Evidencia molecular de monoclonalidad diagnosticado por ensayo HUMARA o técnicas de “microarrays”, o presencia de mutaciones puntuales características.
3. Hallazgos anormales en la histopatología de la MO (>10% de micromegacariocitos displásicos detectados por inmunohistoquímica, localización anormal de progenitores, cluster de CD34+)

Si cumplen (Ver tabla 3)

(A) y no (B) pero presentan características clínicas típicas de SMD, sería “altamente sospechoso de SMD”.

Sólo (A): ver Citopenia idiopática de significado indeterminado (ICUS).

(A) + alteración clonal inespecífica: ver Citopenia clonal de significado indeterminado (CCUS).

ICUS, IDUS, CHIP y CCUS

Existen situaciones donde no se reúnen los criterios mínimos diagnósticos de SMD aunque la citopenia y la displasia estén presentes. Se recomienda un monitoreo, al menos, cada 6 meses.

ICUS: citopenia idiopática de significado incierto. Citopenia(s) periférica persistente por al menos 4 meses. Pueden o no tener displasia leve y no hay evidencia de hallazgos genéticos adquiridos. Sólo una minoría evoluciona a SMD.

IDUS: displasia idiopática de significado indeterminado. Definida por la ausencia de citopenias periféricas y presencia de displasia. Se desconoce la posterior evolución a SMD o cuál es su etiología.

CCUS: citopenia clonal de significado incierto. Pueden o no tener displasia leve. Los pacientes que presentan hallazgos clonales poseen un riesgo incrementado de evolucionar a SMD con un período de latencia menor que los IDUS

CHIP: hematopoyesis clonal de potencial indeterminado. Presentan mutaciones somáticas y riesgo incrementado de progresión a neoplasia hematológica (0,5-1%/ año). Ausencia de citopenias y de displasia. Estos individuos poseen un riesgo incrementado de padecer enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares isquémicos y mortalidad por otras causas no hematológicas.

Tabla 3. Espectro de desórdenes hematopoyéticos mieloides indolentes

Característica	ICUS	IDUS	CHIP ^c	CCUS	SMD
Mutación somática	-	-	+/- ^{a,b}	+/- ^{a, b}	+/-
Cariotipo clonal	-	-	+/- ^{a,b}	+/- ^{a, b}	+/-
Displasia en MO	-	+	-	-	+
Citopenia	+	-	-	+	+
Tratamiento	Observación			Obs/Soporte/ Factores de crecimiento	Conforme al riesgo

a: Hallazgos citogenéticos diferentes de los mencionados en la tabla 7, en al menos 2 metafases, y/o mutaciones somáticas con una frecuencia alélica (VAF) >2%.

b: Pacientes con mutaciones con un VAF >10% incluyendo los genes de la maquinaria de empalme, *RUNX1* y/o *JAK2* poseen valor predictivo positivo para neoplasias mieloides (SMD, NMP y LMA. Mientras que, las mutaciones en *DNMT3A*, *ASXL1* y *TET2*, el valor predictivo es menor.

c: *DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*, *RUNX1*, *JAK2*, *PPM1D* y *TP53* figuran como los hallazgos más frecuentes.

Neoplasias mieloides relacionadas a tratamiento

Según la clasificación OMS 2016, mantienen una categoría distinta en la clasificación.

Pueden presentarse como SMD o LMA (t-SMD o t-LMA).

Se asocian en particular al uso de agentes alquilantes (mostazas nitrogenadas, nitrosoureas, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, busulfán) o inhibidores de topoisomerasa (etopósido, antracíclicos) y radioterapia. T-SMD por exposición a agentes alquilantes o radioterapia: el período de latencia es de 5 a 10 años y parecería ser dosis dependiente. Se caracterizan por la presencia de deleciones de los cromosomas 5 y 7 y por alteraciones citogenéticas complejas.

T-SMD por exposición a inhibidores de topoisomerasa: es menos frecuente, dosis dependiente, con un período corto de progresión leucémica y, generalmente, sin fase mielodisplásica previa. Se relaciona más a translocaciones citogenéticas balanceadas, especialmente en el cromosoma 11q23.

Se ha descrito también asociación entre el uso de inmunosupresores como la azatioprina con pérdidas totales o parciales de los cromosomas 5 y 7.

El pronóstico a largo plazo es desfavorable para cualquier tipo de t-SMD (mayor riesgo de muerte y un 30% evoluciona a LMA dentro de los 5 años).

Los genes mayoritariamente afectados son TP53 (38%) y PPM1D (15%), cuya frecuencia de aparición es superior que en los SMD de novo (~5%).

Síndrome mielodisplásico hipoplásico

Aproximadamente en el 10% de los SMD la médula ósea es hipocelular para la edad (menor a 30% de celularidad en menores de 60 y < a 20% en ≥ 60).

Se produce por eritropoyesis inefectiva, e inhibición de las células progenitoras. No definido en la clasificación de la OMS 2017.

De pronóstico más favorable, con menor progresión a leucemia y mayor sobrevida. Se debe considerar el diagnóstico diferencial con anemia aplásica:

- presencia de displasia significativa de serie mieloide y megacariocítica,
- el incremento de blastos CD34 positivos
- alteraciones citogenéticas (excepto trisomía 8, frecuente en anemia aplásica) son útiles para orientar el diagnóstico de SMD.

Presentaría menor incidencia de *RUNX1*, *ASXL1*, *DNMT3A*, *EZH2* y mutaciones de TP53 que los pacientes con médula ósea hiper o normocelular.

Puede beneficiarse con tratamiento inmunosupresor (ATG-Ciclosporina).

Diagnóstico morfológico:

Es la base fundamental para el diagnóstico y la estratificación de riesgo.

Recomendaciones

- Adecuados frotis de SP y MO con tinción de Wright-Giemsa.
- Recuento diferencial (cuando sea posible) en SP (200 células) y MO (500 células)
- Morfología medular: evaluación de celularidad, maduración, estroma.
- El límite de células displásicas en una o más líneas celulares se mantiene en 10% o más (o >15% de sideroblastos en anillo).
- Ser cuidadoso antes de diagnosticar SMD, sobre todo cuando la displasia es sutil o cuando está restringida a una línea celular.
- Descartar causas de displasia de características reactivas.
- Se reconoce que pacientes con causas no neoplásicas de citopenias o individuos normales pueden presentar displasia en > 10%
 - CD34 no recomendado como sustituto de la evaluación citomorfológica: *LOS BLASTOS PUEDEN NO SER CD34+*
- por citometría de flujo (CMF): la muestra puede hemodiluirse.
- por inmunohistoquímica (IHQ) en BMO puede ser útil cuando el aspirado se hemodiluye o no puede obtenerse.

Tabla 4. Características altamente sospechosas de SMD

• Granulocitos:	Neutrófilos agranulares Pelger-Hüet
• Megacariocitos:	Micromegacariocitos Hipolobulados Bi o multinucleados
• Serie eritroide:	Núcleo asimétrico o múltiple Puentes internucleares Sideroblastos anillados
• Distinguir:	Blastos: agranulares vs granulares Promielocitos: vs blastos granulares

Histopatología de la médula ósea

- *Recomendación: biopsia adecuada: 2-4 cm.*
- *Permite excluir otras patologías y aporta la siguiente información:*
- Celularidad medular, ajustada a la edad (generalmente es hiper celular pero, puede ser normo o hipo-

celular).

- Disposición arquitectural, conservación o pérdida de la topografía normal de las progenies y cambios estromales.
- Descripción de alteraciones citomorfológicas, especialmente en la serie megacariocítica.
- Presencia de reacciones estromales. Con técnica de reticulina se estudia la trama fibrilar reticular, graduándose de acuerdo al consenso Europeo 2005:

-FM 0: *Fibras de reticulina aisladas, lineales, sin intersecciones; trama correspondiente a medula ósea normal.*

-FM 1: *Trama laxa de fibras con presencia de intersecciones (entrecruzamientos), particularmente en áreas perivasculares.*

-FM 2: *Incremento difuso y denso de fibras de reticulina, con numerosas intersecciones, con ocasional presencia de focos de haces de colágeno y/o osteoesclerosis focal.*

-FM 3: *Incremento difuso y denso de fibras de reticulina con numerosas fibras cruzadas, haces de colágeno densos y osteoesclerosis asociada.*

- Inmunohistoquímica complementaria para detectar acúmulos multifocales de células progenitoras CD34+, antiguamente denominados: ALIP, por "Localización Anormal de Precusores Inmaduros".
- Un panel mínimo recomendable incluye CD34 (células progenitoras), marcadores megacariocíticos (CD31, CD61), Mieloperoxidasa (serie mielóide), CD71 y Glicoforina A (serie eritroide). Para serie monocitoide los marcadores son CD14, CD163 y CD68 (PGM1). Puede agregarse CD117 en casos seleccionados en los que se observen blastos que no expresen CD34. Otros marcadores que pueden ser utilizados en casos seleccionados son: triptasa de mastocitos, CD3, CD20 entre otros. La expresión proteica de TP53, que no se observa en la medula ósea normal, se evalúa sobre el núcleo eritroide y se gradúa en forma cualitativa como débil, moderada y fuerte. Según el grado de expresión, puede correlacionarse con la presencia de mutaciones y se cita como de valor pronóstico independiente en la predicción de riesgo de evolución a LMA.
- Aumento de angiogénesis (microvasos con endotelios CD34+).

Nivel de evidencia: 2 A.

Citometría de flujo (CMF)

La presencia de anomalías fenotípicas evaluada mediante CMF puede ser útil como cocriterio diagnóstico, en el establecimiento de pronóstico y monitoreo del tratamiento

*Es una técnica rápida, sensible y específica con utilidad en:

- Diagnóstico:
 - MO con cambios displásicos mínimos
 - Porcentaje blastos en MO en rango normal pero con anomalías fenotípicas
 - En los SMD con displasia unilínea puede detectar displasia en múltiples linajes
- Monitoreo del tratamiento:
 - Detección precoz de progresión a LMA (aumento de blastos)
 - Búsqueda de enfermedad mínima residual (sensibilidad 10⁻⁴) de acuerdo a la metodología utilizada
- Evaluación de pronóstico:
 - Riesgo individual (expresión aberrante de CD7, CD56, CD5 en precursores CD34, riesgo de progresión a LMA)

*No existe un único marcador específico de SMD, pero la presencia de múltiples anomalías fenotípicas predice la presencia de un desorden mielóide clonal.

*La CMF debe interpretarse integrada y, de ser posible, informada junto a la citomorfología, citogenética e histopatología.

Recomendaciones

- Enviar la MO a un laboratorio con todas las variables del análisis inmunofenotípico estandarizadas (European LeukemiaNet, Euroflow)

- Las combinaciones de 8 colores son las sugeridas por sus ventajas en cuanto a la estandarización de la técnica y la información ofrecida.
- La única muestra válida es la MÉDULA ÓSEA ya que permite evaluar los distintos estadios madurativos de las poblaciones hematopoyéticas.
- El procesamiento de la muestra debe realizarse dentro de las 24 hs.
- Anticoagulante recomendado: EDTA.
- La contaminación de la muestra con sangre periférica puede alterar los valores porcentuales de las células genuinamente medulares.

Tabla 5. Alteraciones fenotípicas más frecuentes en células precursoras de la MO con SMD

<p>Progenitores CD34+ mieloides</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células CD34+(dentro del total de células nucleadas) • aumento porcentual de células CD34- CD117+(dentro del total de células nucleadas) • expresión de CD11b y/o CD15 • aumento de la subpoblación CD34+ 38+débil • expresión alterada (ausencia/disminución/sobreexpresión) de CD13, CD33, CD45, CD117 o HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (TdT, CD5, CD7, y/o CD56) • dispersión lateral de la luz (SSC) anormal (granularidad) <p>Progenitores CD34+ linfoides</p> <ul style="list-style-type: none"> • disminución relativa (porcentaje de CD19+ CD10+ en el gate CD34+) • ausencia de expresión de CD79a citoplasmático

Tabla 6. Alteraciones fenotípicas en células maduras de la MO con SMD

<p>Serie granulocítica neutrófila</p> <ul style="list-style-type: none"> • hipogranularidad (disminución de SSC, evaluado en relación al SSC de los linfocitos) • anormalidad en los patrones de maduración (CD16/CD13, CD13/CD11b) • expresión de CD117, HLA-DR • expresión de antígenos linfoides (CD56) • expresión anormal de CD15, CD36, CD64, CD33, o CD45 • asincronismo en la expresión de CD10 y CD16 • disminución del porcentaje de granulocitos neutrófilos (en relación al de linfocitos) <p>Serie monocítica</p> <ul style="list-style-type: none"> • alteración en la granularidad (SSC) • expresión disminuida de CD45 • anormalidad en los patrones de maduración con CD35, HLADR, CD11b, CD13, CD64, CD36, CD14, CD300e (IREM-2) • ausencia de expresión de CD13, CD33 • expresión de antígenos linfoides (CD56), con excepción del CD4 <p>Serie eritroide nucleada</p> <ul style="list-style-type: none"> • aumento porcentual de células eritroides nucleadas post lisis • aumento de precursores CD34- 117+ 105+ • expresión anormal de CD71, CD36, CD235a (glicA), CD105 <p>Linaje megacariocítico</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se estudia

Nivel de evidencia: 2 A.

Estudio citogenético

El establecimiento del cariotipo en MO sigue siendo un estudio fundamental, tanto para la confirmación diagnóstica como para la estratificación de riesgo.

La frecuencia de alteraciones cromosómicas clonales en los SMD de novo varía entre 40-50% y se incrementa a medida que aumenta el riesgo.

Recomendaciones

- Es una metodología que posee alta especificidad y baja sensibilidad.
- Se debe analizar un mínimo de 10 (20) metafases en el caso de un cariotipo alterado y 20 (25) metafases cuando el resultado es normal.
- Se debe hacer en MO con heparina (1-2 ml del primer aspirado).
- Deben ser procesadas dentro de las 24 hs de la extracción.
- La MO no debe ser congelada, si puede ser refrigerada.
- En ausencia de displasia:
 - La presencia de alteraciones citogenéticas recurrentes debe ser confirmada por citogenética convencional (no por FISH)
 - La presencia de -Y, +8, +15 y del(20q) no son consideradas como definitorias ya que son inespecíficas.
- El estudio de FISH es complementario:
 - En el caso de no obtener células en división o número insuficiente de metafases.
 - Utilizar un panel de sondas (mínimo: cep8, cepY, 7q22/36, 5q31-q33, 20q, 17p/TP53): los pacientes pueden presentar más de una alteración citogenética.

Tabla 7. Alteraciones citogenéticas presuntivas

Desbalanceadas	Balanceadas
<ul style="list-style-type: none"> • -5/del(5q) [10-15%] • -7/del(7q) [10%] • i(17q)/ t(17p) [2-3%] • -13/del(13q) [1-2%] • del(11q) [1-2%] • t(12p)/del(12p) [1-2%] • del(9q) [1%] • idic(Xq) [1%] 	<ul style="list-style-type: none"> • t(3;21)(q26.2;q22.1) [<1%] • t(1;3)(p36.3;q21.1) [<1%] • inv(3)(q21q26.2) [1%] • t(6;9)(p23;q34) [1%] • t(11;16)(q23;p13.3) [<1%] • t(2;11)(p21;q23) [<1%]
<ul style="list-style-type: none"> • Cariotipos Complejos (3 o más alteraciones incluyendo al menos una de las mencionadas) 	

Nivel de evidencia: 1

Estudios moleculares

- Se recomienda
 - La búsqueda de mutaciones en TP53 en pacientes con del(5q), sobre todo en aquéllos que pierden respuesta a lenalidomida.
 - La búsqueda de mutaciones utilizando un panel amplio en pacientes jóvenes de riesgo Intermedio según el IPSS-R.

Consideraciones generales.

El 74-91% de los pacientes pueden presentar, al menos, 1 mutación que puede involucrar a más de 40 genes, incluyendo miembros de la maquinaria de empalme, reguladores epigenéticos, factores de transcripción, remodeladores de la cromatina, cohesinas, reparación del daño al ADN, entre otros.

Ninguno de los genes en particular se encuentra afectado en más del 25-33% de los pacientes.

El Grupo Internacional de SMD se encuentra elaborando el IPSS molecular. Sin embargo, el número de mutaciones concomitantes se asocia con adversidad.

No se recomienda la búsqueda de mutaciones para el establecimiento de diagnóstico de SMD ya que pueden encontrarse en población normal (consultar: CHIP, ICUS y CCUS). Sin embargo, la ausencia de mutaciones utilizando un panel amplio sugeriría considerar diagnósticos alternativos.

La patología es dinámica, por lo que el estudio debería repetirse durante el seguimiento: el incremento en la frecuencia alélica o la aparición de nuevas mutaciones se asocia a progresión.

Algunas de las variantes observadas pueden ser germinales, sobre todo cuando su frecuencia alélica es cercana al 50% (Ver mutaciones germinales)

Tabla 8. Alteraciones moleculares más frecuentes

Gen	Frecuencia (%)	Asociación clínica	Pronóstico	Respuesta a HMT	TCPH
<i>SF3B1</i>	25-33	Sideroblastos anillados	Favorable		
<i>TET2</i>	25-30	Cariotipo normal	Neutral	Respuesta?	Adverso
<i>ASXL1</i>	15-25	Aumento de blastos plaquetopenia >% en LMMC	Neutral /adverso	Contradictorio	Adverso
<i>DNMT3A</i>	12-18	Cariotipo normal	Neutral / adverso	Respuesta	Adverso
<i>SRSF2</i>	10-18	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC	Neutral / adverso		
<i>RUNX1</i>	10-15	Aumento de blastos Plaquetopenia Puede ser germinal	Adverso		
<i>UA2F1</i>	8-12	Plaquetopenia, del(20q)	Adverso		
<i>TP53</i>	8-12	Aumento de blastos Plaquetopenia Cariotipos complejos Pobre respuesta a LEN en pacientes con del(5q)	Muy adverso	Sensibilidad a DAC con pronta recaída	Muy adverso
<i>NRAS</i>	5-10	Incremento de blastos Plaquetopenia >% en LMMC	Adverso		Menor sobrevida
<i>EZH2</i>	6-8	>% en LMMC	Adverso		
<i>IDH1/2</i>	6-8%	Terapias diana	Adverso o inde- terminado		

Sólo se mencionan, a modo de ejemplo, los más frecuentes y/o relevantes.

Nivel de evidencia: 2A, 2B o 3 dependiendo del gen

Neoplasias mieloides con predisposición en línea germinal

- Estos síndromes son relativamente raros y contribuyen a <5% de todos los casos con SMD/LMA.
- En caso de observarse mutaciones asociadas a estos síndromes en muestras provenientes de sangre periférica o médula ósea (sobre todo con una frecuencia alélica cercana al 50% o superior), se recomienda la confirmación en otro tejido de diferente origen embrionario, como por ejemplo: piel o mucosa yugal.
- Algunos de estos pacientes suelen pasar desapercibidos al aplicar los algoritmos usuales de diagnóstico.
- Las mutaciones pueden aparecer *de novo* o ser heredadas.
- Se definen como familiares cuando dos o más miembros relacionados de una familia poseen antecedentes de SMD/LMA.
- Las familias pueden mostrar variaciones en el fenotipo de la enfermedad, períodos de latencia y penetrancia de los portadores.
- Hasta el momento, a pesar de la utilización de paneles o análisis de exomas, en alrededor del 50% de las familias no ha podido ser identificada la lesión genética causal.
- Se recomienda asesoramiento genético familiar con médicos genetistas especializados y la cuidadosa selección de los donantes en caso de indicación de TACPH.

- El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con:
- Historia personal de múltiples cánceres.
 - Antecedente de larga evolución de trombocitopenia, propensión a sangrado o macrocitosis.
 - Pariente en primer o segundo grado con un tumor sólido relacionado a predisposición germinal (i.e. sarcoma, cáncer de mama a temprana edad o tumor cerebral).
 - Uñas anormales o pigmentación de la piel, leucoplaquia oral, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad del hígado inexplicable, linfoedema, infecciones atípicas, deficiencias inmunes, baja estatura, entre otros (en el paciente o en un familiar en primera o segundo grado).
- Los genes más frecuentemente afectados son: ANKRD26, DDX41, GATA2 y RUNX1.
- Los síndromes pueden dividirse en tres grandes grupos:
 - **Sin desorden pre-existente ni disfunción orgánica**
 - CEPBA: se hereda una copia mutada, posee una penetrancia casi completa, en estado bialélico el pronóstico es favorable
 - DDX41: <0,7% de las neoplasias mieloides, existe un subgrupo significativo de mutaciones bialélicas, mediana de edad de 62 años, alta penetrancia, leucopenia con MO hipocelular y displasia eritroide, pronóstico desfavorable, posible respuesta a lenalidomida
 - **Acompañando un desorden plaquetario pre-existente**
 - Suelen presentar sangrados fuera de relación a su recuento plaquetario o requerir transfusiones frente a una intervención quirúrgica
 - RUNX1: autosómico dominante, presentación clínica y afectación de la función plaquetaria variable, la agregación plaquetaria in vitro suele estar afectada, con una penetrancia del 44% y una edad al diagnóstico de SMD/LMA de 33 años.
 - ANKRD26: autosómico dominante, trombocitopenia moderada por afectación de en la formación de proplaquetas, la agregación plaquetaria in vitro suele ser normal y los niveles de TPO elevados.
 - ETV6: autosómico dominante, trombocitopenia variable con plaquetas de tamaño normal, megacariocitos hiposegmentados y moderada diseritropoyesis.
 - **Asociado con la disfunción de otro órgano u otras alteraciones fenotípicas no hematológicas**
 - GATA2: es un factor de transcripción que regula la hematopoyesis, la autoinmunidad, la inflamación y el desarrollo. La mediana de presentación es 20 años, 64% con infecciones, 21% con SMD/LMA y 9% linfoedema. Se asocia a monosomía 7 o +8, MO hipocelular y displasia multilinea, incremento de la fibrosis reticulínica y el 70% evoluciona a LMA con una mediana de 29 años.
 - Asociado a un síndrome de falla medular hereditario, desórdenes de la biología de los telómeros (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Noonan, neurofibromatosis, síndrome de Down, entre otros (ver capítulo correspondiente).

Nivel de evidencia: 2A.

Clasificaciones

El grupo FAB, en 1982, realizó la primera clasificación sistemática en base a un criterio morfológico, que tenía en cuenta el porcentaje de blastos, la presencia de monocitosis y el porcentaje de sideroblastos en anillo (SA), definiendo 5 subtipos AR, ARSA, AREB, AREB-T, LMMC.

La OMS, desde 2001 hasta la última clasificación de 2016, introdujo sucesivos cambios, agregando entidades, fijando el límite de <20% para el diagnóstico de LMA y, al haber excluido los pacientes con LMMC, se define un nuevo grupo de NMP/SMD.

Tabla 9. Clasificación OMS (2016)

Nombre	Lineas Displ	Citopenias	SA	Blastos SP o MO	Cariotipo Convencional
SMD con displasia unilínea (SMD-DU)	1	1-2	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con displasia multilínea (SMD-DM)	2-3	1-3	<15%/ <5%#	MO<5%, SP<1% s/bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con sideroblastos en anillo y displasia unilínea (SMD-SA-DU)	1	1-2	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos del(5q)
SMD con SA y displasia multilínea (SMD-SA-DM)	2-3	1-3	≥15%/ ≥5%#	MO<5% SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo, menos MDS con del(5q)
SMD asociada con del (5q) aislada	1-3	1-2	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Del(5q) aislado o acompañado que no sea -7/del(7q)
SMD con exceso de blastos tipo 1 (SMD-EB-1)	0-3	1-3	No o aislados	MO 5%-9% SP 2%-4% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD con exceso de blastos tipo 2 (SMD-EB-2)	0-3	1-3	No o aislados	MO 10%-19% SP 5%-19% o bastones de Auer	Cualquier hallazgo
SMD no clasificable (SMD-I)					
con 1% blastos en SP	1-3	1-3	No o aislados	MO <5%, SP 1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
displasia unilínea y pancitopenia	1	3	No o aislados	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Cualquier hallazgo
basada en hallazgos citogenéticos	0	1-3	<15%	MO<5%, SP<1% s/ bastones de Auer	Ver tabla 7

en presencia de mutaciones en SF3B1

Nivel de evidencia para ambas clasificaciones: 1

Sistemas de predicción de riesgos**IPSS (Índice Pronóstico Internacional)**

Es uno de los scores más ampliamente utilizados y es considerado el patrón oro de los sistemas de predicción de riesgo.

Tabla 10. IPSS. Puntaje de las variables pronósticas incluidas.

Variable	0	0,5	1	1,5	2
% de blastos MO	<5	5-10		11-20	21-30
Cariotipo*	bueno	intermedio	pobre		
Citopenias**	0/1	2-3			

Cariotipo*:

Bueno: normal, -Y, del (20q), del (5q).

Pobre: alteraciones del cromosoma 7, alteraciones complejas (3 o más).

Intermedio: +8 y otras anormalidades.

Citopenias**: Hb <10 g/dL, Neutrófilos <1,8x10⁹/L, plaquetas <100x10⁹/L

Tabla 11. Sobrevida y tiempo a la transformación leucémica

Grupo de riesgo	Puntaje	Mediana de sobrevida (años)	Tiempo a la progresión a LMA del 25% (años)
Bajo	0	5,7	9,4
Intermedio I	0,5 – 1,0	3,5	3,3
Intermedio II	1,5 – 2,0	1,2	1,1
Alto	≥ 2,5	0,4	0,2

Nivel de evidencia: 1

WPSS (Índice de Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001)

Se caracteriza por ser un sistema dinámico (realizable en cualquier etapa evolutiva), jerarquiza el requerimiento transfusional y lograr mejor estratificación de los SMD. Excluye LMMC, SMD-t (secundarios o relacionados a terapéutica) y los SMDi. Malcovati y col., 2011, proponen límites de hemoglobina de acuerdo al sexo: Mujeres <8 g/dL y Varones <9 g/dL, en vez del requerimiento transfusional, por ser considerado un parámetro subjetivo.

Nivel de evidencia: 2 A

MDARSS (Sistema de Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center)

Las variables incluidas en este sistema son: estudio citogenético, recuento plaquetario, nivel de hemoglobina, estado funcional, recuento de leucocitos, porcentaje de blastos en MO, edad y requerimiento transfusional.

Nivel de evidencia: 2 A

IPSS-R (IPSS Revisado)

Se basa en la evaluación de 7012 pacientes y define 5 grupos de riesgo. Utiliza las mismas variables del IPSS pero subdivididas en más categorías de acuerdo a la profundidad de las citopenias, porcentaje de blastos y 5 grupos para el cariotipo.

La Tabla 14 muestra una comparación entre los diferentes índices de pronóstico publicados.

Tabla 12. IPSS-R. Puntaje de las variables pronosticas incluidas.

Característica	0	0,5	1,0	1,5	2,0	3,0	4,0
Riesgo citogenético	Muy bueno		Bueno		Intermedio	Pobre	Muy Pobre
% blastos en MO	0 - 2		3 - 4,9		5 - 10	> 10	
Hemoglobina (g/dL)	≥ 10		8 - 9,9	< 8			
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	≥ 100	50 - 99	< 50				
Neutrófilos (x 10 ⁹ /L)	≥ 0,8	< 0,8					

Riesgo citogenético:*

Muy bueno: del(11q), -Y

Bueno: normal, del(12p), del(20q), del(5q) aislado o acompañado.

Intermedio: del(7q), +8, i(17q), +19, cualquier otro hallazgo clonal

Alto: -7, rearrreglos (3q), 2 alteraciones que incluyan -7/del(7q)

Cariotipos complejos (= 3 alteraciones citogenéticas)

Muy alto: Cariotipos complejos (> 3 alteraciones citogenéticas)

Tabla 13. Sobrevida y probabilidad de transformación leucémica según IPSS-R

Grupo de riesgo	Puntaje	Sobrevida mediana (años)	Progresión a LMA del 25% (años)
Muy Bajo	0- 1,5	8,8	NA
Bajo	>1,5- 3,0	5,3	10,8
Intermedio	>3,0- 4,5	3,0	3,2
Alto	>4,5- 6,0	1,6	1,4
Muy Alto	>6,0	0,8	0,73

LMA: leucemia mieloide aguda; NA: no alcanzada.

Nivel de evidencia: 1

Tabla 14. Comparación entre índices pronóstico

Variables	IPSS	WPSS	MDARSS	IPSS-R
LMMC	con GB < 12 x 10 ⁹ /L	NO	SÍ	con GB < 12 x 10 ⁹ /L
SMD 2°	NO	NO	SÍ	NO
Trat. Previos	NO	SÍ	SÍ	NO
Grado de Citopenia	Limitado	Dependencia transfusional o niveles de Hb adaptados a sexo	Trombocitopenia y dep. transfusional	Categorías por cada citopenia
Grupos por Cariotipo	3 (Bueno, interm., pobre)	=IPSS	2 (Bueno+interm. vs pobre)	5 (Muy bueno, bueno, interm., pobre y muy pobre)
Casos Pediátricos	NO	Desconocido	Desconocido	NO

GB: Glóbulos Blancos; IPSS: Índice Pronóstico Internacional; IPSS-R: IPSS revisado; WPSS: Índice Pronóstico basado en la Clasificación de la WHO 2001; MDARSS: Sistema Pronóstico del M. D. Anderson Cancer Center.

Nivel de evidencia: 2 A

Otros factores con valor pronóstico: la edad, beta 2 microglobulina, FM 2 ó 3, expresión de TP53 por inmunohistoquímica, LDH elevada, hipoalbuminemia, presencia de mutaciones en genes específicos y comorbilidades 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, se recomienda considerar edad, performance status, grupos de riesgo y comorbilidades.

Tratamiento de SMD bajo riesgo

**IPSS: Bajo/Intermedio-1, IPSS-R: Muy Bajo/Bajo /Intermedio*,
WPSS: Muy Bajo/ Bajo/ Intermedio**

**IPSS-R Intermedio puede ser considerado como de Riesgo Bajo para el manejo clínico en función de un puntaje ≤3,5 o la edad, PS, y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica, aplicando ajustes en su cálculo.*

Este grupo tiene una supervivencia > 3 años y con baja probabilidad de transformación a LMA.

El **objetivo del tratamiento** en los pacientes con SMD de bajo riesgo es mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Como aun ningún tratamiento ha demostrado un incremento de la supervivencia en los

pacientes de bajo riesgo, no está justificada su indicación en ausencia de sintomatología. Por ende, mientras sólo presente citopenias leves, sin progresión y esté asintomático, se aconseja sólo observación.

Opciones terapéuticas

1. Tratamiento de soporte:
 - transfusión de hemocomponentes (GR, plaquetas)
 - agentes estimulantes (eritropoyetina, G-CSF)
 - quelantes de hierro
2. Lenalidomida
3. Tratamiento inmunosupresor
4. Agente hipometilante (azacitidina, primera opción)
5. Trasplante alogénico

1- Tratamiento de soporte

El tratamiento de soporte está orientado a mejorar los síntomas provocados por las citopenias y corregir la sobrecarga de hierro transfusional.

1A. Recomendaciones sobre tratamiento de la anemia

El soporte transfusional debe ser individualizado en este grupo de pacientes. Los criterios transfusionales no dependen de un valor preestablecido de hemoglobina, sino que depende de las manifestaciones clínicas y de las comorbilidades. Se recomiendan productos leuco-depletados y filtrados.

Nivel de evidencia 2

Para decidir el empleo de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) se debe emplear el modelo predictivo de respuesta que incluye la dependencia transfusional (≥ 2 concentrados de hematíes al mes) y los niveles de eritropoyetina endógena (≥ 500 UI/L). No se recomienda usar AEE en pacientes con los 2 factores adversos. Se aconseja iniciar con dosis altas para optimizar el tratamiento. Dosis sugeridas:

Eritropoyetinas (EPO): 40.000-60.000 UI/semana. Las guías italianas recomiendan dosis de EPO de hasta 80.000 UI/semana

Darbopoetina (DPO) dosis única de 300 mcg/semana (no disponible en nuestro país).

Nivel de evidencia 2A

La evaluación de la respuesta se debe realizar a las 8-12 semanas, pero con el uso de dosis altas se recomienda un control preliminar a las 4 semanas como también el empleo de los criterios de respuesta eritroide del IWG. En caso de respuesta eritroide, se debe ajustar la dosis o frecuencia, si fuera necesario, con el objetivo de conseguir una Hb estable no superior a 12 g/dL. En caso de falta de respuesta se sugiere añadir G-CSF (300 mcg/semanales administrados en 1 a 3 dosis por semana), durante otras 8 semanas adicionales. Se observaron respuestas con EPO sola entre el 37-50%, Epo + G-CSF entre 36-76%.

En pacientes con anemia refractaria sideroblástica se recomienda utilizar el tratamiento combinado de EPO con G-CSF desde el inicio, pero, si no hay respuesta hematológica a las 16-20 semanas, se recomienda suspenderlo. Si se observa una pérdida de la respuesta, se recomienda descartar ferropenia, y en caso de estar presente, iniciar ferroterapia.

También debe descartarse un cambio en el estado de la enfermedad mediante evaluación de la médula ósea.

1B- Recomendaciones sobre el tratamiento de la neutropenia

No se deben emplear antibióticos ni factores de crecimiento (G-CSF o filgrastim) profilácticamente en pacientes neutropénicos con SMD. G-CSF estaría indicado en pacientes con neutropenia febril o con neutropenia e infecciones severas recurrentes. Nivel de evidencia 2A

1C- Recomendaciones sobre el tratamiento de la trombocitopenia

El objetivo del tratamiento de la trombocitopenia es evitar o tratar las hemorragias graves. El soporte transfusional debe ser restrictivo, debido al riesgo de alo sensibilización 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 (romiplostim y eltrombopag) como tratamiento de soporte en los SMD está todavía en desarrollo y no se recomienda fuera de ensayos clínicos. Sin embargo, pueden considerarse en pacientes con trombocitopenia severa, con menos del 5% de blastos en MO y con compromiso de vida. Indicación fuera de prospecto (*off label*).

Nivel de evidencia 2B.

Ácido aminocaproico u otros agentes antifibrinolíticos puede ser considerado en sangrado refractario a la transfusión de plaquetas.

Nivel de evidencia 2B

1D- Recomendaciones sobre el uso de quelantes del hierro

Está recomendada en los pacientes con SMD que reciben tratamiento transfusional periódico y tienen una expectativa de vida razonable (al menos un año) y en candidatos a trasplante hematopoyético.

El tratamiento quelante debe ser iniciado precozmente, una vez establecida la dependencia transfusional, y/o presencia de ferritina >1000 ng/ml con IST > 60%, con el objetivo de mantener la ferritina <1500 ng/mL y el hierro hepático (medido por resonancia magnética) < 7 mg/gr (\pm 100 μ mol/gr).

Puede utilizarse deferoxamina subcutánea o deferasirox oral. La nueva formulación deferasirox ofrece una mejor tolerancia en comparación con las tabletas dispersables.

Deferasirox: dosis 20-30 mg/kg/d con ferritina > 1000 ng/mL, ajustándola según los valores de ferritina, hierro hepático (RM) y la tolerancia. Si ferritina entre 500-1000 ng/mL y el hierro hepático controlado, se sugiere 10-20 mg/kg/día y considerar su suspensión temporal si la ferritina es < 500 ng/mL y el hierro hepático está controlado. Se debe controlar los valores de creatinina y el perfil hepático, y vigilar la aparición de toxicidad cutánea o digestiva. Valores de depuración de Cr <40 no deben recibir quelación. *Nivel de evidencia 2A*

El estudio recientemente publicado fase 2 deferasirox vs placebo (Telesto) mostró una reducción del riesgo de 36,4% en la SLE en pacientes quelados pero sin diferencias significativas en la SG.

Nivel de evidencia 1

2- Recomendaciones sobre el tratamiento con lenalidomida

La lenalidomida es de elección en pacientes con delección 5q que tienen anemia sintomática y/o dependencia transfusional con baja probabilidad de respuesta a EPO y en los que haya fracasado este tratamiento. La dosis recomendada es de 10 mg/día durante 21 días cada 28 días. El tratamiento debe mantenerse un mínimo de 3 ciclos antes de considerar su suspensión, y en ausencia de respuesta, no debe prolongarse más allá de 4 ciclos. La duración del tratamiento en los pacientes respondedores es indefinida y se continúa hasta fallo de respuesta o progresión. Se reporta respuesta transfusional global en 76%, con independencia transfusional en 67% de los pacientes. Los efectos adversos más importantes fueron neutropenia y trombocitopenia severa (55% y 45%). Debe prestarse atención a las toxicidades, fundamentalmente hematológicas, y realizar ajuste de dosis en función de las mismas. En caso de pérdida de respuesta se debe reevaluar al paciente para descartar progresión de la enfermedad.

Nivel de evidencia: 1

También se puede considerar en casos seleccionados sin delección 5q en quienes se observa una tasa de respuesta del 26%. Su indicación en este grupo de pacientes es fuera de prospecto (*off label*). *Nivel de evidencia: 2B*

3- Recomendaciones sobre el tratamiento inmunosupresor (TIS)

Las indicaciones en SMD de bajo riesgo son muy limitadas y mayormente acotadas a pacientes con SMD hipoplásicos. También puede ser indicado en pacientes sin respuesta a otras líneas previas de tratamiento y que presenten factores asociados a elevada probabilidad de respuesta. : edad inferior a 60 años, HLA DR15, IPSS RB/Int-1, menor duración del requerimiento transfusional, ausencia de blastos en MO, MO hipoplásica, clon HPN y cariotipo sin alteraciones o presencia de trisomía 8.

Se basan en el uso de globulina anti-timocítica (ATG) asociada o no a ciclosporina. Este tratamiento es complejo y tiene una importante toxicidad, por lo que únicamente debe ser administrado en centros con experiencia. *Nivel de evidencia 2B.*

4- Recomendaciones sobre el uso de hipometilantes

Podría considerarse su indicación en pacientes con SMD de bajo riesgo sin respuesta o fracaso a EPO, o con del (5q) que no responden a lenalidomida. Además de la dosis recomendada en SMD de alto riesgo de 75 mg/m² x 7 días, el esquema de 5 días parece una opción razonable en este grupo de pacientes. El manejo global de AZA es el mismo que en los pacientes de alto riesgo y la tasa de respuesta oscila entre 30-47% con una duración de respuesta ≤ 10 meses. *Nivel de evidencia 2A*

5- Recomendaciones sobre el trasplante alogénico

En los pacientes jóvenes se debe realizar un estudio HLA junto a sus hermanos al momento del diagnóstico. El trasplante no es una opción de primera línea. Sin embargo, debe considerarse individualmente.

En pacientes con expectativa de vida de varios años se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta el momento en que se profundizan las citopenias, aumenta el número de blastos o presentan progresión citogenética.

Sin embargo, en pacientes jóvenes que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, refractarios a otros tratamientos, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la morbilidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro. *Nivel de evidencia: 2A.*

Los pacientes con anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo presentan indicación de trasplante de CPH al momento del diagnóstico, independientemente del grupo IPSS-R.

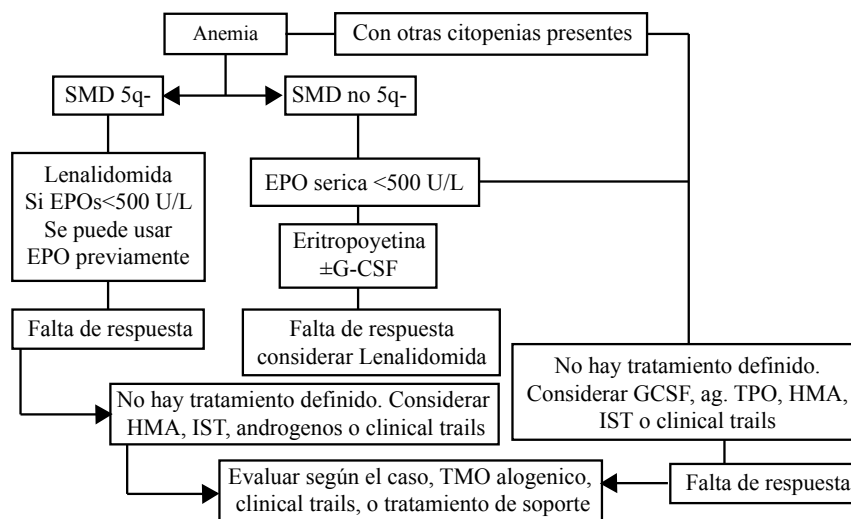
En aquellos pacientes sin cariotipo desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas anomalías moleculares de peor pronóstico también indicaría la necesidad de considerar trasplante. *Nivel de evidencia: 2B.*

6- Nuevas opciones de tratamiento de la anemia en los SMD de BR

Luspatercept: agente madurativo de la eritropoyesis: demostró capacidad de incrementar la hemoglobina con limitada toxicidad en un estudio fase 2 en pacientes con SMD de bajo riesgo. Se reporta 63% de respuesta eritroide y 38% de independencia transfusional.

No se encuentra disponible aún en el país.

Figura 2. Manejo de la Anemia en Pacientes con Bajo Riesgo



Tratamiento de alto riesgo

Los pacientes de alto riesgo se encuentran definidos por:

IPSS >1,5 o un IPSS-R >4,5 y WPSS >3

IPSS-R intermedio puede ser considerado como de alto riesgo para el manejo clínico en función de un puntaje >3,5 o la edad, PS y otras variables pronósticas como LDH y ferritina sérica, aplicando ajustes en su cálculo.

Este grupo de pacientes tiene una sobrevida <1,5 años con alta probabilidad de transformación a LMA. Objetivos del tratamiento

Los objetivos del tratamiento son: prolongar la sobrevida, retrasar la progresión a leucemia aguda y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

1. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)

El TCPH es la única opción terapéutica con fines curativos y debe ser considerado como primera opción terapéutica.

Es necesario evaluar los siguientes aspectos:

1. Comorbilidades/Edad
2. Disponibilidad de donante
3. Necesidad o no de citorreducción

Al diagnóstico se debe valorar al paciente según estado funcional, índice de comorbilidades (recomendado el HCT-CI) e iniciar estudios de histocompatibilidad del paciente y potenciales donantes familiares.

La necesidad de citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

1. Porcentaje de blastos en médula ósea (>10% de blastos en médula ósea)
2. Patrón evolutivo de la enfermedad
3. Tiempo de demora para realizar el trasplante
4. Intensidad del acondicionamiento

(Consultar capítulo de Trasplante)

Nivel de evidencia: 2 A

2. Tratamiento hipometilante. Es el tratamiento de elección en pacientes de alto riesgo no candidatos a TCPH. Existen 2 drogas hipometilantes aprobadas por la FDA (*Food and Drug Administración*) y por ANMAT:

- Azacitidina (AZA) 75mg/m²/día por 7 días consecutivos cada 28 días, en forma subcutánea.
- Decitabina (DAC) 20 mg/ m²/día por 5 días, cada 28 días, en forma endovenosa.

A pesar de que ambas drogas logran similares tasas de respuesta, sólo la azacitidina ha demostrado mejoría en la sobrevida en estudios randomizados. El beneficio en la sobrevida se observa, no sólo, en pacientes que logran remisión completa (RC), sino también en aquéllos con respuesta parcial (RP) o mejoría hematológica (MH). Se recomienda en todos estos casos mantener el tratamiento con AZA hasta progresión de enfermedad. Nivel de evidencia: 2A.

Se recomienda evaluar la respuesta después del 6° ciclo con AZA y después del 4° ciclo con DAC.

El fallo primario, se define como falta de respuesta o progresión y tiene una media de sobrevida de 8,6 meses. El fallo secundario, se define como recaída después de una respuesta inicial, con una sobrevida media de 6,4 meses.

Efectos adversos.

- 1) Hematológicos: las citopenias son frecuentes. Se aconseja no disminuir la dosis ni retrasar los ciclos, lo que podría disminuir la efectividad del tratamiento.
- 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 esteroideos. En caso de efectos adversos puede darse endovenoso.

Consideraciones especiales en pacientes de alto riesgo con mutaciones en TP53

En un estudio de un único centro, el uso de decitabine en un esquema de 10 días se asoció con respuesta favorable y desaparición (aunque incompleta) de la mutación. Aunque la respuesta no fue duradera, su uso puede ser considerado como efectivo, inducir remisión clínica y proveer una terapia puente al TCPH en ciertos pacientes. Sin embargo, debido a la alta citotoxicidad, se recomienda su administración en un centro con soporte adecuado equivalente al necesario para un tratamiento quimioterápico antileucémico. Nivel de evidencia: 2B.

Monitoreo del tratamiento

- Hemograma semanal, con los primeros ciclos y luego cada 15 días.
- Controles de la función renal y hepática al comienzo de cada ciclo.

- Medulograma a los 6 y 12 meses y frente a sospecha de progresión de enfermedad.

3- Quimioterapia intensiva. Es una estrategia para disminuir la masa tumoral previa al trasplante en pacientes con jóvenes. El tratamiento de inducción estándar para LMA combinando citarabina y antraciclinas es una opción, logrando un porcentaje de RC de 30-50%, de corta duración, con una mortalidad en inducción de 20-40%. Los pacientes con cariotipo normal y jóvenes tienen mayor posibilidad de obtener RC y mayor supervivencia. Nivel de evidencia: 2A.

4- Nuevas opciones. Inhibidores de IDH. En el estudio pivotal de Ivosidenib (AG-120) se observó una respuesta global del 92% en los 12 pacientes con SMD portadores de la mutación en *IDH1*. Los pacientes lograron independencia transfusional, remisiones hematológicas y moleculares durables y, en algunos pacientes, remisiones completas. Su indicación en estos pacientes se encuentra fuera de prospecto (*off label*) y no está disponible en el país. Nivel de evidencia 2A.

Tabla 15. Tipos de respuesta según el IWG 2006

(los parámetros deben mantenerse al menos 4 semanas)

- 1. Remisión completa:** a) Médula ósea: $\leq 5\%$ blastos con maduración normal del resto de las líneas.
b) Sangre periférica: Hb ≥ 11 g/dL, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$, neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$, blastos 0%
- 2. Remisión parcial:** los mismos criterios que en el caso de RC, salvo el porcentaje de blastos que $> 5\%$ (descenso $\geq 50\%$ respecto a antes de iniciar el tratamiento). La celularidad y la morfología no son relevantes
- 3. Enfermedad estable:** no se consigue RC, ni RP, pero no hay evidencia de progresión durante > 8 semanas
- 4. Mejoría hematológica (MH):**
Respuesta eritroide: (Hb pretratamiento < 11 g/dL) Hb aumenta ≥ 1.5 g/dL Significativa reducción de las transfusiones, al menos de 4 U en 8 semanas comparadas con 8 semanas previas al tratamiento. Solo cuentan las transfusiones con Hb ≤ 9 g/dL o menos
Respuesta de plaquetas: (plaquetas pretratamiento $< 100 \times 10^9$) Aumento absoluto $\geq 30 \times 10^9/L$, para plaquetas $< 20 \times 10^9/L$, incremento a $> 20 \times 10^9/L$ y por lo menos de un 100%
Respuesta de neutrófilos: (pretratamiento $< 1,0 \times 10^9/L$) Aumento por lo menos de un 100% con incremento absoluto $\geq 0,5 \times 10^9/L$
- 5. Fallo:** muerte durante el tratamiento o progresión de la enfermedad caracterizada por empeoramiento de las citopenias, incremento en el% de blastos de la MO o progresión a un subtipo FAB más agresivo/avanzado
- 6. Recaída:** al menos 1 de los siguientes:
 - a) Regreso al n° de blastos iniciales
 - b) Descenso del 50% desde la máxima respuesta en la cifra de leucocitos y plaquetas
 - c) Descenso de Hb $\geq 1,5$ g/dL o dependencia transfusional
- 7. Respuesta citogenética:**
 - a) Completa: desaparición de la anomalía cromosómica sin aparición de otras
 - b) Parcial: reducción del 50%
- 8. Progresión de la enfermedad:**
Según el recuento de blastos:
 - $< 5\%$: incremento $\geq 50\%$ blastos a $> 5\%$
 - 5-10%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 10\%$
 - 10-20%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 20\%$
 - 20-30%: incremento $\geq 50\%$ de blastos a $> 30\%$Progresión o recaída después de MH. Por lo menos una de estas:
 - disminución de un 50% de la respuesta máxima de neutrófilos o plaquetas,
 - reducción de Hb $\geq 1,5$ g/dL, o
 - dependencia transfusional

Actualmente el IWG ha propuesto modificar los criterios de evaluación y respuesta eritroide.

Tabla 16: Tipos de respuesta eritroide según el IWG 2018

<p>1- Al momento del diagnóstico dividir a los pacientes en 3 grupos:</p> <p>a- No dependientes de transfusiones.</p> <p>b- Baja carga transfusional: de 3 a 7 UGR en 16 semanas</p> <p>c- Alta carga transfusional: > 8UGR en 16 semanas</p> <p>2- Criterios de evaluación de respuesta MH-E (mejoría hematológica eritroide)</p> <p>a- No dependientes de transfusiones. Aumento de 1.5g/dl de Hg en un periodo de 8 a 16 semanas</p> <p>b- Baja carga transfusional: MH-E lograr la independencia transfusional en un periodo de 8 – 16 semanas</p> <p>c- Alta carga transfusional:</p> <p>i: Respuesta mayor: lograr la Independencia transfusional en al menos un periodo de 8 semanas.</p> <p>ii: Respuesta menor: reducción en al menos el 50% de las transfusiones en un periodo de 16 semanas</p>

Medidas generales:

Anemia:

- Transfusiones de GR (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Eritropoyetina si se demuestra su respuesta y utilidad (ver SMD de bajo riesgo)

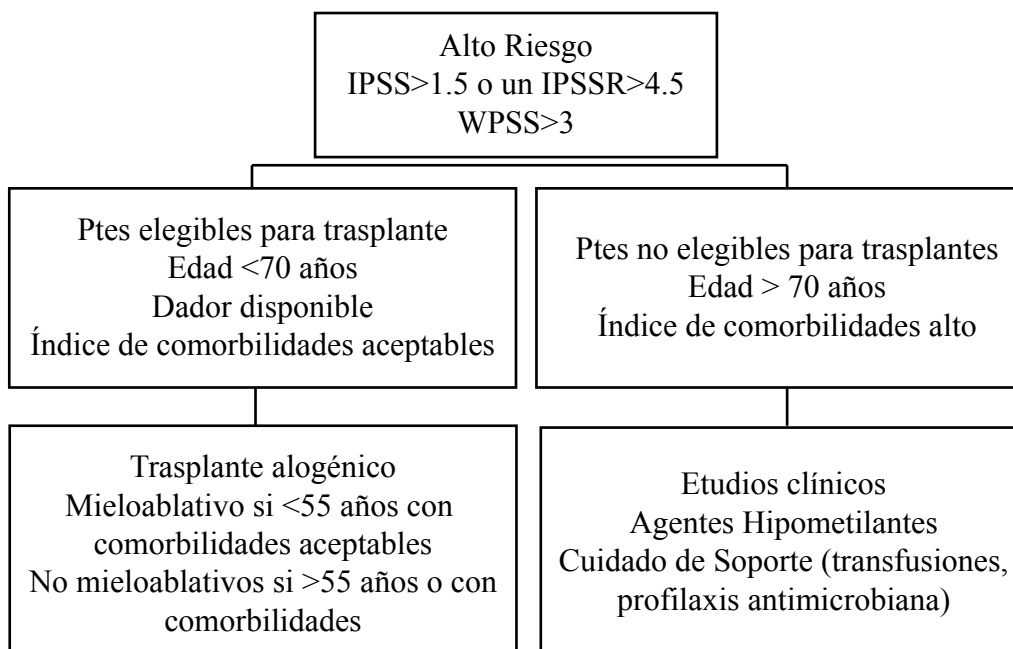
Quelación:

- En candidatos a TCPH. Ver detalle en bajo riesgo: quelación
- Neutropenia y fiebre:
- Antibioticoterapia (considerar profilaxis en condiciones especiales)
- Filgrastim hasta superar el episodio.

Sangrado:

- Concentrados plaquetarios (En caso de TCPH se recomienda irradiados y filtrados)
- Concentrado de factores en presencia de alteración

Figura 4. Esquema de tratamiento de los pacientes de alto riesgo



Bibliografía

- Bejar R. Clinical implications of gene mutations in myelodysplastic syndromes. *Educational Updates in Hematology, EHA*. 2016, 58-59.
- Bejar R. CHIP, ICUS, CCUS and other four-letter words. *Leukemia*. 2017; 31:1869-71.
- Cremers E, Canan A y col. Immunophenotyping for diagnosis and prognosis in MDS: Ready for general application? *Best Practice & Research Haematology* 2015;28: 14-21.
- de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129:1753-62.
- Fenaux P, Haase D, Sanz GF et al, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014; 25 (Suppl 3):57–69.
- Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120:2454-2465.
- Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) y Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los Síndromes Mielodisplásicos y la Leucemia Mielomonocítica Crónica. *Haematologica/ edición española* 2012; 97 (Suppl 5).
- Killick SB, Carter C, Culligan D et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2014; 164:503–25.
- Kjeldsen L (chair), Dybedal I, Hellström Lindberg E et al (Writing committee). Guidelines for the diagnosis and treatment of Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia. Nordic MDS Group. MDS Guideline Programme Issue 7, 6th update, 2014.
- Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011; 96:1433-40.
- Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D et al; European Leukemia Net. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013; 122:2943-64.
- Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2018; 93:129-47.
- Myelodysplastic Syndromes. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15:60-87.
- Pfeilstöcker M, Tuechler H, Sanz G et al. Time-dependent changes in mortality and transformation risk in MDS. *Blood*. 2016; 128:902-10.
- Platzbecker U, Fenaux P, Adès L et al. Proposals for revised IWG 2018 hematological response criteria in patients with MDS included in clinical trials. *Blood*. 2019;133:1020-30.
- Platzbecker U. Treatment of MDS. *Blood*. 2019;133:1096-107.
- Porwit A, Van de Loosdrecht A et al. Revisiting guidelines for integration of flow cytometry results in the WHO classification of myelodysplastic syndromes—proposal from the International/European LeukemiaNet Working Group for Flow Cytometry in MDS. *Leukemia*. 2014, 1–6.
- Saft L, Karimi M, Ghaderi M et al. p53 protein expression independently predicts outcome in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with del(5q). *Haematologica*. 2014; 99:1041-9.
- Steensma D. How I use molecular genetic tests to evaluate patients who have or may have myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018; 132:1657-63.
- Swerdlow SH, Campo E, Lee Harris N et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th edn. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2017, pp. 97-128.
- Tanaka TN, Bejar R. MDS overlap disorders and diagnostic boundaries. *Blood*. 2019; 133:1086-95.

Síndromes de superposición mielodisplasia / neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP):**Introducción**

Son neoplasias clonales mieloides que comparten simultáneamente características fenotípicas mieloproliferativas y mielodisplásicas. Coexisten citopenias y cambios displásicos con leucocitosis y/o trombocitosis y, a veces, organomegalias.

En la clasificación WHO 2016 se describen las siguientes entidades (Tabla 1):

1. LMMC (leucemia mielomonocítica crónica)
2. LMCa (leucemia mieloide crónica atípica)
3. LMMJ (leucemia mielomonocítica juvenil)
4. SMD/NMP-SA-T (SMP/SMD con sideroblastos en anillo y trombocitosis)
5. SMD/NMP-I (SMP/SMD inclasificable)

Tabla 1. Síndromes de superposición

Subtipo	Sangre periférica	Médula ósea	Molecular
LMMC	Monocitos $\geq 1 \times 10^9$ /L Blastos <20%	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
Subtipos LMMC-0 LMMC-I LMMC-II	Blastos < 2% Blastos 2- 4% Blastos 5-19% o bastones de Auer	Blastos < 5% Blastos 5- 9% Blastos 10-19% o bastones de Auer	
LMMC-MP LMMC-MD	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L Leucocitos < 13×10^9 /L		
LMCa	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L Blastos <20% Precusores mieloides $\geq 10\%$ Basófilos < 2% Monocitos < 10% Displasia granulocítica	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> y <i>PDGFRB</i> negativo
LMMJ*	Monocitos $> 1 \times 10^9$ /L Blastos <20%	Blastos < 20%	<i>BCR/ABL</i> negativo. > 90% tiene alteraciones en vías del RAS/MAPK
SMD/NMP-I	Leucocitos $\geq 13 \times 10^9$ /L o Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Blastos <20% Morfología SMD	Blastos < 20% Morfología SMD	<i>BCR/ABL</i> negativo, rearrreglos <i>PDGFRA</i> , <i>PD- GFRB</i> , <i>FGFR1</i> , del(5q), t(3;3)(q21;q26), inv(3) (q21q26) negativo
SMD/NMP-SA-T	Anemia refractaria Plaquetas $\geq 450 \times 10^9$ /L Sideroblastos en anillo $\geq 15\%$	Blastos < 5%	<i>SF3B1</i> m + <i>JAK2</i> m o (<i>CALR</i> , <i>MPL</i> <10%)

*Aproximadamente 90% de los pacientes tiene mutaciones somáticas o germinales del *PTPN11*, *KRAS*, *NRAS*, *CBL*, or *NFI*. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes y activan la vía *RAS/MAPK*

1.- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC):**Generalidades**

Criterios diagnósticos:

- Monocitosis $> 1 \times 10^9$ /L y $> 10\%$ de los leucocitos persistente (3 meses)

- No cumplir con los criterios WHO para CML Phi+, PMF, PV, ET *
- Rearreglos PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 o PCM1-JAK2 Negativos (en casos con eosinofilia)
- Menos del 20% de blastos en SP y MO (los promonocitos se cuentan como blastos)
- Displasia de una o más líneas mieloides. **
- Otras causas de monocitosis deben ser EXCLUIDAS

* En casos sin displasia, el diagnóstico se hace igual por el hallazgo de anormalidades citogenéticas y/o moleculares, o frente a una monocitosis persistente por más de 3 meses excluyendo a todas las causas reactivas

** Las monocitosis que pudieran ocurrir en la evolución de una NMP no deben ser clasificadas como LMMC. La presencia de mutaciones como JAK2, CALR o MPL, sugieren una NMP más que una LMMC.

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Incidencia: 1/100.000 habitantes
- Edad mediana: 72 años
- Sexo: predominio masculino
- Mutaciones: presentes en más del 90% y las más frecuentes son TET2 (~60%), SRSF2 (~50%), ASXL1 (~40%), NRAS (~15%), SETBP1 (~15%), JAK2 <10%.
- Análisis citogenético: alteraciones citogenéticas en 20-30%, incluyen +8, -7, del(7q), del(12p), -Y, +21 y cariotipos complejos.
- Sangre periférica: monocitosis con atipias (núcleos bizarros, citoplasma granulados, entre otros). Anemia y trombocitopenia frecuentes. Leucocitos normales o elevados. Frecuente displasia.
- Citometría de flujo: Puede ayudar al diagnóstico. La fracción de monocitos "clásicos" (CD14+, CD16-) en LMMC es mayor al 94%, a diferencia de los monocitos normales, las monocitosis reactivas o asociadas a NMP donde el porcentaje es menor.
- Cuadro Clínico: Esplenomegalia, infiltración de piel, ganglios y serosas. Alrededor del 30% de los pacientes presentan manifestaciones autoinmunes previas o concomitantes.
- Evolución a leucemia aguda en 15-20% de los pacientes.

Pronóstico:

La sobrevida es de 32% a 3 años

- Con respecto a la subdivisión LMMC-MD y LMMC-MP: la mediana de sobrevida es de 16 – 31 meses y 11 – 17 meses, respectivamente.
- *ASXL1* se asocia a peor pronóstico. Otros genes como *DNMT3A*, *NRAS*, *RUNX1*, *SETBP1* también han mostrado pronóstico adverso en algunos estudios.

Sistemas de riesgo:

- El IPSS e IPSS-R: excluyen las LMMC proliferativas. El grupo del MD Anderson propuso el sistema MDAPS (*MDA Scoring System for CMML*).
- Otro sistema utilizado es el del grupo español diseñado específicamente para LMMC (CPSS) (Tabla 2)

Nivel de evidencia 2A.

Tabla 2. CPSS (CMML-Prognostic Scoring System)

Variables	Puntaje de las variable		
	0	1	2
OMS 2008	LMMC- I	LMMC-II	-
FAB	LMMC-MD	LMMC-MP	-
Clasificación de riesgo citogenético para LMMC 1	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
Dependencia transfusional 2	No	Si	-

¹ Clasificación de riesgo citogenético específico para LMMC: riesgo bajo: cariotipo normal y pérdida aislada del cromosoma Y; riesgo intermedio: otras anormalidades; riesgo alto: trisomía 8, cariotipo complejo (3 o más anormalidades) y alteraciones del cromosoma 7.

² Dependencia transfusional: 1 transfusión cada 8 semanas por un periodo de 4 meses

Tabla 3. Sobrevida y evolución a LA según índice de riesgo

Riesgo Puntos	Bajo riesgo 0	Intermedio 1 1	Intermedio 2 2 – 3	Alto riesgo 4 – 5
SV a 5 años%	51	29	11	0
Probabilidad de LMA a 5 años%	24	41	52	100

SV: sobrevida; LMA: leucemia mieloide aguda

Sistemas de riesgo moleculares:

Los avances en el conocimiento de las alteraciones genéticas en LMMC han llevado al desarrollo de modelos pronósticos moleculares, que si bien aún deben ser validados incorporan el pronóstico desfavorable de algunas mutaciones, (la más aceptada ASXL1, en el modelo de la Clínica Mayo)

Tabla 4. Modelo molecular de la Clínica Mayo (MMM)

Factores de riesgo	Riesgo Nº factores	Bajo R 0	Interm 1 1	Interm 2 2	Alto R ≥3
Blastos circulantes	Mediana de SV	97m	59 m	31 m	16 m
Hb < 10 g/dl					
Plaquetas < 100 x 10 ⁹ /L					
Monocitosis > 10 x 10/L					
Mutación ASXL1					

Tratamiento:

No está bien establecido en las diferentes guías internacionales, pero hay acuerdo en que debe iniciarse tratamiento si presentan:

- Citopenias severas
- Leucocitosis intensa
- Esplenomegalia sintomática
- Afectación extramedular

Algunos pacientes tienen una evolución indolente mientras que otros muestran una rápida progresión a leucemia aguda secundaria. El trasplante alogénico de médula ósea sigue siendo la única opción curativa. No existe un consenso firme para los pacientes no elegibles a trasplante.

Los pacientes que no tienen indicación de tratamiento deben monitorizarse al mes del diagnóstico con hemograma y examen clínico. Luego el mismo podría diferirse cada 2 o 3 meses según la estabilidad que muestre.

1. Eritropoyetina (EPO): si tiene características mielodisplásicas y <10% de blastos el tratamiento está dirigido a corregir las citopenias. La EPO se utiliza con iguales consideraciones que en SMD. Duración media de la respuesta 7 meses.

Nivel de evidencia: 2A

2. Hidroxiurea (HU): se indica en pacientes proliferativos para control sintomático y en pacientes con manifestaciones extramedulares. Comparado con etopósido (VP 16) la respuesta a HU fue 60% vs etopósido 36%, con un tiempo a la respuesta (1,2 vs 3,5 meses) y supervivencia (20 vs 9 meses)

Nivel de evidencia 2 A.

3. Otras quimioterapias de baja intensidad: en pacientes resistentes o intolerantes a HU, sin blastos (<10%), puede indicarse etopósido o bajas dosis de citarabina.

Nivel de evidencia: 2A

4. Hipometilantes: es el tratamiento de elección en aquellos pacientes no candidatos a trasplante. Las tasas de remisión completa son bajas, pero con tasas de respuesta globales de 25 a 58% con Decitabina

y 14 a 73% con Azacitidina. Las dosis recomendadas son las mismas que para SMD. Estos agentes deberían continuarse hasta la resistencia, intolerancia o progresión de enfermedad. Son factores de mal pronóstico: >10% blastos y las formas mieloproliferativas...

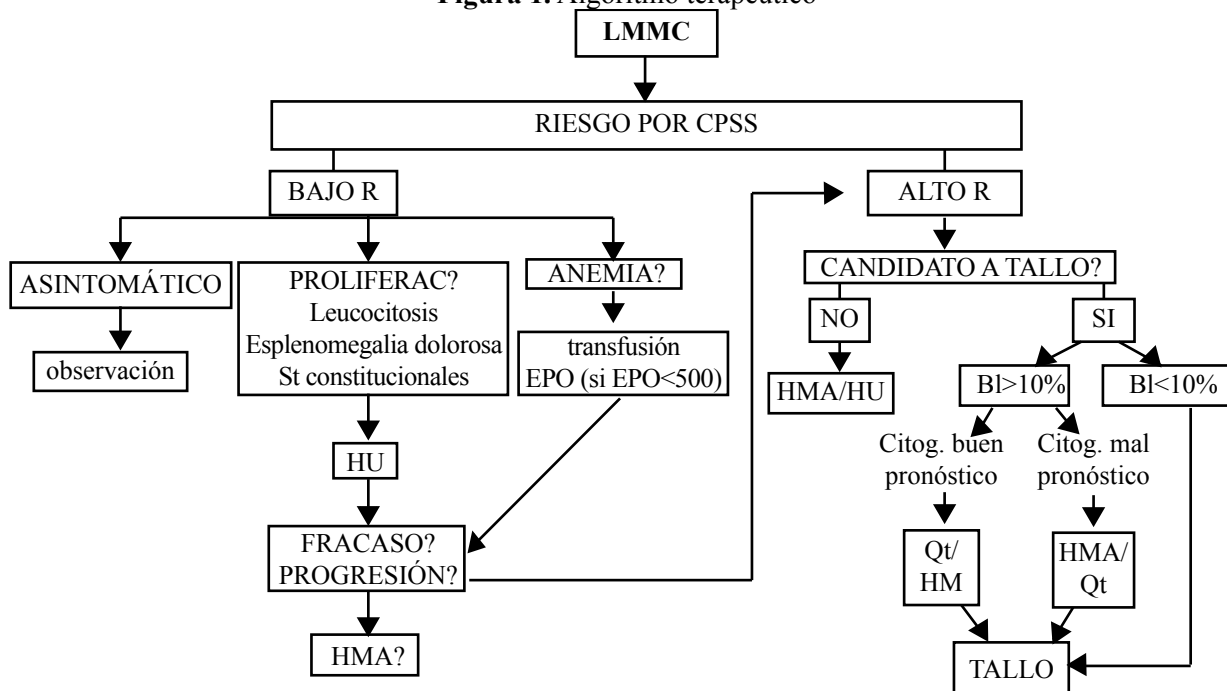
Nivel de evidencia: 2A

5. Quimioterapia: En algunos pacientes seleccionados candidatos a trasplante alogénico, con blastos >10% y sin alteraciones citogenéticas desfavorables podría plantearse esquemas similares a los utilizados en la inducción de LMA con citarabina y antraciclinas. Otro esquema, utilizando topotecan 1,25 mg/m² y citarabina 1g/m² por 5 días, mostró RC de 44%.

Nivel de evidencia: 2B

6. Trasplante de progenitores hematopoyéticos: única opción curativa para pacientes con LMMC de alto riesgo. A mayor tiempo entre el diagnóstico y la realización del trasplante, los resultados alcanzados son más desfavorables. Sin embargo los pacientes que presentan blastos \geq a 10% o una marcada actividad mieloproliferativa se benefician con tratamiento QT o hipometilantes previo al trasplante. La mayoría no alcanzan una respuesta completa previa al trasplante. La mortalidad relacionada al trasplante es alta (30-40%), y la tasa de recaída es elevada (30%), incluso con acondicionamientos mieloablativos. La supervivencia global a los 4 años es de 33%. *Nivel de evidencia: 2A*

Figura 1. Algoritmo terapéutico



2-Leucemia mieloide crónica atípica (LMCa);

Generalidades:

Criterios diagnósticos

- Leucocitosis \geq a $13 \times 10^9/L$ a predominio de neutrófilos y precursores mieloides $\geq 10\%$ en sangre periférica (promielocitos, mielocitos, o metamielocitos) con, al menos, displasia mieloide.
- Disgranulopoyesis (incluye cromatina anómala con condensación irregular: clumping).
- Ausencia de basofilia (<2%), y de monocitosis (<10%).
- Médula ósea: hipercelular, hiperplasia y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o megacariocítica.
- Blastos en SP y MO: <20%
- Ausencia: rearreglos *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2* en presencia de eosinofilia
- Descartar: LMC *BCR-ABL1+*, PMF, PV, ET

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 1/100 (1%) de las LMC típicas
- Edad: 72 años (rango 42- 88)
- Sexo: predominio masculino
- Ausencia: *BCR-ABL1*
- S. periférica: anemia, plaquetopenia ($<100 \times 10^9/L$), leucocitosis ($\geq 13 \times 10^9/L$) con neutrofilia, disgranulopoyesis ($>10\%$), y precursores mieloides $\geq 10\%$. La monocitosis es menor de 10% y, como fue mencionado, no hay basofilia.
- Cuadro clínico: esplenomegalia, LDH elevada y el 29% puede tener fibrosis medular. Curso agresivo (pobre pronóstico).
- Citogenético: Lo más frecuente es cariotipo normal o $-Y$ (60%), le siguen las anomalías simples o dobles (excluyendo $-7/7q-$), el $i(17q)$, $+8$, $17q$ y $-7/7q-$.
- Molecular: *ASXL1* (69%), *RAS* (35%), *SETBP1* (48%), *ETNK1* (33%), *CSF3R* $<10\%$. La mutación de *SETBP1* es muy característica de los SMD/NMP y, dentro de ellos, es más frecuente en la LMCA. Se asocia a manifestaciones clínicas de severidad (mayor leucocitosis, anemia y trombocitopenia) y a peor pronóstico.
- Diagnóstico diferencial principal con SMD/NMP-I.
- Sobrevida: presentan comportamiento agresivo con sobrevida media de 12 m, desarrollando leucemia aguda un 40% de los casos a 18 meses.

Estadificación de riesgo:

No hay un índice específico.

Tratamiento:

- TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA ALOGÉNICO es el único tratamiento con potencial curativo. La mayoría de los casos inicialmente fueron reportados junto a otros síndromes de superposición. Más recientemente una serie de 21 pacientes con LMCA trasplantados mostró una mediana de SV de 46,8 meses, y otra con 42 pacientes una SV a 5 años de 51% con una SV libre de recaída del 36%. Estas series avalan el valor de esta estrategia en los pacientes candidatos sobre todo si son jóvenes y tienen características de enfermedad agresiva. Nivel de evidencia: 2A.
- HIDROXIUREA: es la primera opción terapéutica, la dosis depende de la leucocitosis y las citopenias acompañantes. *Nivel de evidencia: 2A.*
- HIPOMETILANTES: escasos reportes en bajo número de pacientes. *Nivel de evidencia: 3.*
- LENALIDOMIDA: mejoría de los requerimientos transfusionales y citopenias. (reporte de casos. Indicación fuera de prospecto (off label). *Nivel de evidencia: 3.*

Otros diagnósticos diferenciales de la LMCa

LMCa	LMMC	LNC
Leucocitosis debido a neutrofilia con aumento de precursores $\geq 10\%$ (PM, M y MM) Basófilos $< 2\%$ Monocitos $< 10\%$ Disgranulopoyesis, puede verse Condensación anormal de cromatina	Monocitosis en SP persistente $\geq 1 \times 10^9 /L$ y $\geq 10\%$ de los leucocitos	Leucocitosis $\geq 25 \times 10^9 /L$ Neutrófilos seg/cayados $\geq 80\%$ Precursores (PM, M y MM) $< 10\%$ Mieloblastos raramente se ven Monocitos $< 1 \times 10^9 /L$ No hay disgranulopoyesis
BMO hipercelular c/ proliferación y displasia granulocítica, con o sin displasia eritroide o M _{gk} Blastos en MO y sp $< 20\%$	Displasia en 1 o más linajes <input type="checkbox"/> Si no hay displasia, el diagnóstico puede hacerse demostrando clonalidad (ctg o molec), o si persiste monocitosis > 3 m, y se descartaron otras causas	BMO hipercelular con aumento de granulocitos en número y% Maduración granulocítica normal Blastos $< 5\%$
Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2	Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2 (excluidos especialmente en casos de Eosinofilia)	Sin evidencia de reordenamiento de PDGFA, PDGFB o FGFR1, o PMCI-JAK2 Mutación de CSF3R u otra activante de CSF3R <input type="checkbox"/> o en ausencia de esta si la neutrofilia persiste > 3 m, hay esplenomegalia y no hay causa reactiva (incluyendo neoplasia c. plasmáticas) y si presente demostrando clonalidad mieloide (ctg o molec)
Sin criterio WHO p/ LMC BCR-ABL1+, MF1, PV o TE		Sin criterio WHO p/ LMC BCR-ABL1+, MF1, PV o TE

LNC: leucemia neutrofilica crónica. LMC: leucemia mieloide crónica, MF1: mielofibrosis primaria, PV: policitemia vera, TE: trombocitemia esencial. Ctg: citogenético. Molec: molecular

3 - Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)

Es una entidad poco frecuente y muy agresiva que afecta la primera infancia.

Criterios diagnósticos descriptos en la clasificación WHO 2016.

- I. Características clínicas y hematológicas (las 4 son mandatorias)
 - 1.- Monocitosis $\geq 1 \times 10^9 /L$
 - 2.- Blastos en SP y MO $< 20\%$
 - 3.- Esplenomegalia
 - 4.- Ausencia de cromosoma Philadelphia (rearreglo BCR/ABL1)
- II. Estudios genéticos (con 1 hallazgo es suficiente)
 - 1.- Mutación somática en PTPN11 o KRAS o NRAS
 - 2.- Diagnóstico clínico de neurofibromatosis o mutación de NF1
 - 3.- Mutación germinal y pérdida de heterocigidad (LOH) de CBL
- III. Si no están los estudios genéticos previos – además de los criterios clínicos enumerados en I ,debe cumplir con los siguientes criterios:
 - 1.- Monosomía 7 u otra anomalía cromosómica o al menos 2 de los siguientes:
 - HbF aumentada
 - Precursores mieloides o eritroides en sangre periférica

- Hipersensibilidad al GM-CSF
- Hipofosforilación del STAT5

Características clínicas y biológicas:

- Incidencia: 0,12/100.000 niños
- Edad mediana al diagnóstico: 2 años
- Predominio masculino
- Sangre periférica: monocitosis $> 1 \times 10^9 /L$, blastos en SP y MO $< 20\%$, plaq $< 100000/\mu L$. En médula ósea: disminución del número de megacariocitos.
- Cuadro clínico: HbF aumentada, hepatoesplenomegalia, infiltración intestinal, fiebre. Pronóstico pobre. "
- Diagnóstico diferencial principal: virosis

Tratamiento:

- Trasplante alogénico (SV 52% a 5 años). *Nivel de evidencia: 2A.*
- Hipometilantes (puente al trasplante). *Nivel de evidencia: 3* (ningún tratamiento demostró evitar la recaída, tasa de recaída: 35%).

4 - Mielodisplasia/mieloproliferativo con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T, o ARSA-T)

Generalidades

Criterios diagnóstico (WHO 2016)

- Displasia eritroide (con o sin otras displasias) y $\geq 15\%$ de sideroblastos en anillo.
- Blastos $< 1\%$ en SP y $< 5\%$ en MO
- Trombocitosis $\geq 450 \times 10^9/L$ persistente
- SF3B1 mutado, o en su ausencia, sin historia de tratamientos con citotóxicos o factores de crecimiento que justifiquen la displasia/mieloproliferación*
- Ausencia de rearrreglos *BCR/ABL1*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *FGFR1*, *PCMI-JAK2*, o de las alteraciones citogenéticas *t(3;3)*, *inv(3)* o *del(5q)*
- Sin historia de NMP, SMD (excepto SMD-SA) u otro SMD/NMP

*El diagnóstico de SMD /NMP-SA-T está fuertemente sustentado por la presencia de SF3B1 mutado ($\square 90\%$) responsable de las alteraciones mielodisplásicas evidenciadas por los sideroblastos en anillo. También por las mutaciones *JAK2 V617F* ($\square 50\%$), *CARL* (13%) o *MPL* ($< 10\%$), asociadas a la trombocitosis. Otras mutaciones recurrentes son: *ASXL1*, *DNMT3A*, *SETBP1* y *TET2*.

Características clínicas y fisiopatológicas:

- Edad: 71-75 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: anemia + trombocitosis ($> 450 \times 10^9/L$)
- Cuadro clínico: similar a SMD (ARSA) y a TE (Trombocitosis esencial) con esplenomegalia generalmente moderada. La forma similar a la TE cursa con aumento del riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas (enfermedad de Von Willebrand adquirida).
- Los SMD/NMP-SA-T (portadores de SF3B1) presentan mejor pronóstico que los SMD-SA con displasia en una línea y peor que la TE.
- Curso en general indolente.
- Sobrevida: varios años (similar a LMMC de bajo riesgo), tiene baja probabilidad de transformación a leucemia Aguda.

Tratamiento:

- No hay guías formales, las recomendaciones se extrapolan de entidades que muestran similitudes como ARSA y TE.
- El soporte transfusional y la eritropoyetina c/s G-CSF se reserva para formas similares a SMD con

anemia y EPO basal ≤ 500 mU/L (se recomienda no superar Hb >12 g/dL para disminuir riesgo de HTA y trombosis). *Nivel de evidencia: 2A.*

- Hay reportes aislados que mostraron respuestas con lenalidomida. Disminuye la carga transfusional entre el 26-57% principalmente si los requerimientos son bajos. El tiempo medio para conseguir dicha respuesta fue 10 semanas. Indicación fuera de prospecto. *Nivel de evidencia: 3.*
- Prevención de la enfermedad tromboembólica (TVE) en pacientes de alto riesgo, 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).
- *Luspatercept* (ACE-536) es una proteína de fusión soluble que inhibe la vía de la superfamilia del TGF- β . (*Fase III, estudio Medalist, pronto a ser aprobada en SMD de bajo riesgo con SA*).
- Trasplante de médula ósea: en forma similar a los SMD de bajo riesgo, estaría reservado sólo a aquellos pacientes ≤ 60 de años que progresan profundizando la citopenia a pesar del tratamiento ofrecido (consultar capítulo SMD, tratamiento de bajo riesgo).

5-SMP/SMD inclasificable:

Generalidades

Es un cuadro con signos de proliferación y cambios displásicos que no puede ser asignado a ninguna otra categoría

Características clínico fisiopatológicas:

- Incidencia: desconocida
- Edad mediana: 72 años
- Género: predominio masculino
- Sangre periférica: hallazgos más inespecíficos (sin basofilia ni monocitosis). Puede haber trombocitosis $>450 \times 10^9/L$ (18% a 32%) y/o leucocitosis $\geq 13000 /mm^3$. La trombocitopenia estaría asociada a peor pronóstico.
- Cuadro clínico: es el más heterogéneo, similar a LMC atípica. Es frecuente la presencia de síntomas constitucionales. Puede haber esplenomegalia. El curso es desfavorable con una mediana de sobrevida de 12 a 24 meses.
- La médula es hipercelular, pueden tener hiperplasia megacariocítica acompañada por intensa mielofibrosis (típica de MPN).
- Molecular: *JAK2* (20 – 30%). Ausencia de rearrreglos *BCR- ABL1* o *PDGFR*, del (5q), inv(3) y sin características definidas de los cuadros anteriormente descritos.
- Citogenético: inespecífico. La mitad tiene cariotipo normal. La alteración más frecuente es la trisomía 8 (15%).
- Sobrevida global: 1-2 años

Estadificación:

Índice: MDASS Global ha mostrado en series aisladas distinguir categorías pronósticas. Nivel de evidencia: 2B

Tratamiento:

- No hay guías establecidas de tratamiento.
- Aquellos pacientes de alto riesgo aptos para tratamiento intensivo deberían ser considerados para trasplante alogénico. *Nivel de evidencia: 2A.*
- Se han reportado tratamientos con hipometilantes, interferón alfa, ciclosporina, Inhibidores de JAK2, talidomida, lenalidomida, ATG (timoglobulina). No hay certezas que alguno de estos tratamientos tenga impacto en la evolución de la enfermedad. *Nivel de evidencia: 3.*

- Si predominara el síndrome mieloproliferativo, se puede considerar tratamiento con citorreductores.
Nivel de evidencia: 3

Bibliografía

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127:2391-405.
- Mughal TI, Cross NC, Padron E et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Hematologica*. 2015; 100: 1117-30.
- Kantarjian H, O'Brien S, Ravandi F et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Prognostic Scoring System. *Cancer*. 2008; 113:1351-61.
- Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from inclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2014; 123:2645-51.
- Sanova MR, Malcovati L, Komrokji R et al. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. *Blood*. 2015; 125:1857-65.
- Malcovati L, Papaemmanuil E, Ambaglio I et al. Driver somatic mutation identify distinct entities within myeloid neoplasms with myelodysplasia. *Blood*. 2014; 124:1513-21.
- Padron E, Itzykson R, Lasho T et al. An international data set for CMML validates prognostic scoring systems and demonstrates a need for novel prognostication strategies. *Blood Cancer J*. 2015; 5:e333.
- Such E, Germing U, Malcovati L et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2013; 121: 3005-15.
- DiNardo CD, Daver N, Vertosvsek S et al. Myelodysplastic/Myeloproliferative Neoplasms, Unclassifiable (MDS/MPN, U): Natural history and clinical outcome by treatment strategy. *Leukemia*. 2014; 28:958-61.
- Clara JA, Sallman DA, Padron E et al. Clinical management of myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. *Cancer Biol Med*. 2016; 13:360-72.
- Patnaik M, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2018; 93:824-840.
- Elena Ch, Galli A, Such E et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2016; 128:1408-1417.
- Schwartz L, Marcarehans J. Current and evolving understanding of atypical chronic myeloid leukemia. *Blood Reviews*. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.bre.2018.07.004>
- Aref Al Kalif et al. Hypomethylating agents (HMAs) effect on myelodysplastic/myeloproliferative neoplasia unclassifiable (MDS/MPN-U): single institution experience. *Leukemia & Lymphoma*. 2018 pag. 1-4.
- Mrinal M. Patnaik, MD et al. Refractory Anemia with Ring Sideroblasts (RARS) and RARS with Thrombocytosis (RARS-T) – “2019 Update on Diagnosis, Risk-stratification, and Management”. *AJH*. 2018, pag.5-51
- Charlotte M Niemeyer et al. JMML, Who's the driver at the wheel. *ASH*. Jan 22, 2019.

Anexo. Esquemas de tratamiento:

Agentes hipometilantes

Azacitidina

- Dosis: 75mg/m²/día, SC, por 7 días. También podría optarse por el régimen 5/2/2*. Se repite el ciclo cada 4 semanas.
- Son necesarios al menos 6 ciclos para evaluar respuesta.

**Las respuestas son similares aunque la ventaja en la SV fue determinada con el esquema de 7 días continuos.*

Decitabina

- Dosis: 20mg/m² IV en infusión por 1 hr, por 5 días. Se repite el ciclo cada 4 semanas.

- Son necesarios al menos 4 ciclos para evaluar respuesta.

Factores estimulantes hematopoyéticos

Eritropoyetina

- Dosis: 40.000-60.000 UI SC por semana (repartida en 1-3 veces) de forma continua al menos durante 8 semanas para evaluar respuesta. Las guías italianas sugieren dosis hasta 80.000 UI/sem.

Darbopoetina

- Dosis: 150-300 ug/Kg/día 1 vez por semana.

Filgrastim

- Dosis: 1-2 ug/Kg, 1-3 veces por semana, junto con la eritropoyetina.

Hb diana: 10-12 g/dl. Se aconseja no superar los 12 g/dL de hemoglobina.

Inmunomoduladores

Talidomida

- Dosis: 100 mg/d VO (modificar dosis según tolerancia).
- Vigilar neuropatía periférica.

Lenalidomida

- Dosis: 10 mg/día VO por 21 días cada 4 semanas.
- Monitorizar de forma estricta pacientes con insuficiencia renal previa. La dosis debe modificarse en Insuficiencia Renal, la cual puede reducirse a 5 mg/día 3 veces por semana en pacientes con una depuración de creatinina <30 ml/min.
- La respuesta deberá ser evaluada 2-4 meses después de iniciado el tratamiento.

Inmunosupresores

ATG

- Dosis: 3,75 mg/Kg/ día por 5 días (conejo).

Ciclosporina

- Dosis: 5mg/Kg BID VO.
- Ajustar para mantener niveles sanguíneos entre 150-250 ng/mL.

Quelantes de hierro

Deferasirox

- Dosis: 20-30 mg/Kg VO.
- Monitorizar función renal y hepática mensual. Evitar su uso si la depuración de creatinina es < de 40 ml/min.
- Evaluación audiométrica y oftalmológica pre tratamiento, y luego anualmente.

Deferoxamina

- Dosis: 20-40 mg/Kg /día VO en infusión SC de 12 hrs, 5-7 noches por semana.
- Monitorizar función renal, audiométrica y oftalmológica basal y luego anualmente.

Deferiprone

- Dosis: 25 mg/Kg/día VO.
- Agranulocitosis (monitoreo semanal).

Quimioterapia no intensiva

Hidroxiurea:

- Dosis: 500-1000mg/d VO (ajustar según conteo de leucocitos).

Citarabina

- Dosis: 10-20 mg cada 12 horas durante 10 a 14 días cada 4 a 6 semanas.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas



Coordinadores:

Berro, Mariano
berromariano@hotmail.com

Vitriu, Adriana
adrivitriu@gmail.com

Coordinadores clínicos

Napal, Juan
juannapal@hotmail.com
Requejo, Alejandro
arequejo@ffavaloro.org

Autores:

Aguirre, María Adela	Longo, Pablo
Banchieri, Alejandra	Makiya, Mónica
Basquiera, Ana Lisa	Malacalza, Juliana
Barrales, Julián	Palmer, Silvina
Cattáneo, Maximiliano	Marini, Cecilia
Cuellar, Sergio	Méndez, María Celina
De Zan, Maximiliano	Montero Labat, Liliana
Dibar, Eduardo	Naretti, Juan Pablo
Ferini, Gonzalo	Peretti, Hugo
Fernández, María Margarita	Real, Juan
Fernández Escobar, Nicolás	Remaggi, Guillermina
Fernandez, Ramiro	Rivas, María Marta
Flägel, Santiago	Rosales, Belén
Franganillo, Florencia	Salgado, Clara
Gatti, Santiago	Silveyra, Dolores
González, Lucas	Sutovsky, Daniel
Jarchum, Sol	Trucco, José
Languasco, Agustín	Yantorno, Sebastián
Larotonda, Rosana	

Declaración de conflictos de interés:

La Dra Alejandra Banchieri declara formar parte del laboratorio Kemex en el área de fármaco vigilancia y declara no poseer conflictos de interés para la confección de este capítulo. La Dra Guillermina Remaggi declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Amgen por concepto de conferencias, actividades educativas y asesoría / consultoría en las que ha participado. La Dra María Marta Rivas declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Varifarma por concepto de conferencias en las que ha participado. El Dr Sebastián Yantorno declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Bristol Myers, Gador y Varifarma por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés para la confección de éstas guías.

Índice

Introducción	701
Leucemia linfoblástica aguda	703
Leucemia mieloblástica aguda	707
Síndromes mielodisplásicos	710
Leucemia linfática crónica	713
Leucemia mieloide crónica	715
Mielofibrosis	716
Linfomas no Hodgkin (LNH)	719
LNH difuso de células grandes B	719
LNH folicular	721
LNH del manto	723
LNH T-periférico	724
Linfoma de Hodgkin	726
Mieloma múltiple	728
Anemia aplásica adquirida	730
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría	732
Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo	738
Enfermedad injerto contra huésped aguda	738
Enfermedad injerto contra huésped crónica	742
Profilaxis infecciosa en alo TCPH	750
Vacunas en receptores de alo TCPH	753
Complicaciones oculares	754
Complicaciones orales	757
Complicaciones gastrointestinales	759
Complicaciones hepáticas	762
Complicaciones pulmonares tardías	765
Complicaciones cardiovasculares tardías	767
Complicaciones endocrinológicas	770
Diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis post TCPH	771
Neoplasias secundarias	774
Complicaciones renales	776

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ha evolucionado durante los últimos 50 años; se ha usado como tratamiento para fallos medulares, errores innatos del metabolismo, deficiencias inmunes, enfermedades malignas hematológicas y hasta en tumores sólidos.

Los primeros trasplantes se realizaron en gemelos idénticos, pero con el advenimiento de nuevas técnicas que permitieron conocer el complejo mayor de histocompatibilidad, se amplió el espectro de trasplantes a donantes relacionados y no relacionados, tanto histoidénticos como aquéllos con algún grado de incompatibilidad. En cuanto a las fuentes de CPH, actualmente se usan las células progenitoras de médula ósea, de la sangre periférica y del cordón umbilical, tanto para autotrasplante (AutoTCPH) como para alotrasplante (AloTCPH).

La efectividad del tratamiento se ve reflejada en el crecimiento constante del número de TCPH realizados en todo el mundo. Las mejoras en los regímenes de acondicionamiento, la introducción de esquemas no mieloablativos, nuevas técnicas diagnósticas y nuevos tratamientos antimicrobianos, han bajado la tasa de recaídas, prolongando la edad para acceder al trasplante, disminuido las complicaciones infecciosas y reducido la mortalidad. Así mismo los avances en inmunología del trasplante han mejorado el conocimiento y el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped.

Objetivos de esta guía:

1- Actualizar los capítulos descriptos en versiones anteriores

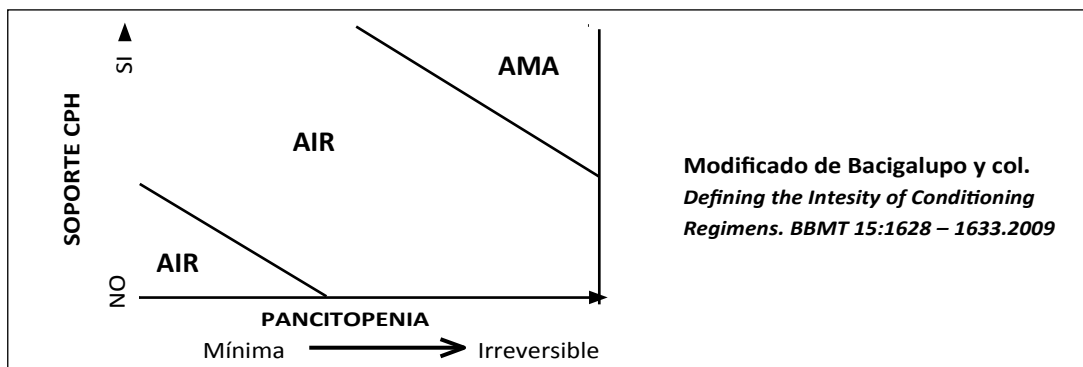
Tipos de trasplante:

SEGÚN EL TIPO DE DONANTE	
AUTÓLOGO	Los CPH son del propio paciente, obtenidos 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:	
<ul style="list-style-type: none"> • Médula ósea • Sangre periférica • Cordón umbilical 	

Regímenes de acondicionamiento

Intensidad del régimen de acondicionamiento (RA) → 3 categorías, basada en la duración de la citopenia y en el requisito para el soporte de CPH:

- 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 se pueden dar también 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

En la actualidad se utiliza un índice diseñado por el grupo de Seattle (M. 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). Su utilidad surgió inicialmente para los trasplantes alogénicos pero en la actualidad también tiene aplicabilidad en el trasplante autólogo. Es una herramienta de gran utilidad para definir si el paciente es candidato al trasplante, así como para definir 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). Por lo tanto dos hermanos tienen el 25% de probabilidades de ser histoidéntico y 50% de ser haploidénticos. Actualmente en los registros internacionales se cuenta con alrededor de 30x106 donantes disponibles.

Según las normas actuales, se recomienda para el trasplante alogénico relacionado histoidéntico el estudio de HLA por biología molecular (resolución intermedia) de los locus -A, -B, -C y -DR. En los donantes haploidénticos deben agregarse el locus -DQ (eventualmente -DP) al mismo nivel de resolución y evaluar anticuerpos anti HLA en el suero del paciente. En caso de no poder definir los 4 haplotipos paternos se recomienda el estudio de HLA en alta resolución. Para el caso de los donantes no relacionados, el estudio de HLA siempre debe ser en alta resolución.

Dado las demoras en los tiempos de tipificación, en los casos de pacientes con leucemias agudas y aplasia medular severa que potencialmente sería candidatos a un trasplante alogénico, se recomienda realizar el estudio de HLA al diagnóstico.

Al final de cada patología se incluye un cuadro adaptado de las Indicaciones de Trasplante según las Guías de EBMT 2019, considerando el nivel de indicación para cada modalidad de trasplante con las siguientes referencias:

S: indicación corriente de tratamiento. **OC:** opción de tratamiento.

Exper.: dentro de protocolos de estudio. **GNR:** generalmente no recomendado

Bibliografía

- The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. Edición 2019.
- Sorror M et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific-comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005; 106(8):2912-19.

- Sorror M et al. Prospective validation of the predictive power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: a Center for the International Blood and Marrow Transplant Research study. *BBMT*. 2015; 21:1479-87.
- Duarte R et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological disease, solid tumours and immune disorders; current practice in Europe, 2019. *BMT*. 2019, doi.org.1038/s41409-019-051-2.
- Bacigalupo et al. Defining the intensity of Conditioning Regimens. *BMT*. 2009; 15, 1628-1633.

Leucemia linfoblástica aguda

- Alta tasa de RC con esquema de inducción (80-90%).
- Sobrevida a largo plazo 35-40% por alta tasa de recaída.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi negativos

A. Primera remisión completa (RC1)

A.1. Riesgo estándar

- Estudio MRC-ECOG UKALL XII/E 2013 encontró beneficio significativo del trasplante vs QMT/trasplante autólogo (SG a 5 años 62% vs 52%, p=0.02).
- Estudios posteriores de otros grupos (HO18/37 HOVON-SLE 69% vs 49%, p=0.05)- y JALSG) confirmaron el beneficio.
- Estos estudios no utilizaron esquema de inducción basados en protocolos pediátricos ni se tuvo en cuenta la enfermedad mínima residual (EMR).
- La determinación de EMR 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 adolescentes y adultos jóvenes (SLE y SG cercana al 70%) se posterga el trasplante en esta instancia.

A.2. Riesgo alto

- Diferentes estudios indican que el trasplante alogénico logra SLE a largo plazo 40-60%.
- Un metanálisis de 7 estudios randomizados (n=1274) mostró aumento significativo en SG a favor del trasplante.
- Estudios más recientes (MRC-ECOG UKALL XII/E 2013) no confirmaron estos hallazgos.
- El beneficio mencionado ha sido demostrado en pacientes menores de 35 años (SG 5 años 55% vs 45.1% -p=0.0003- trasplante vs no trasplante), en comparación con aquellos mayores 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 EMR 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. Los pacientes que no alcanzan EMR negativa sí muestran beneficio en la consolidación con trasplante alogénico.

A.3. Riesgo muy alto (Phi negativos)

- Pacientes de muy alto riesgo (t (4;11), t (8;14), t (1;19), abn 11q23, hipodiploidía, delección IKZF1) deberían considerarse para trasplante independiente de la EMR alcanzada.

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 TCRP DR en RC2: 25-35% SLE a largo plazo. Resultados similares en DNR.
- Pacientes refractarios a la quimioterapia con baja carga tumoral, el trasplante alogénico ofrece SLE prolongada 10-20%.

- Trasplante alogénico en pacientes Phi positivos

- Los ITK han aumentado la tasa de RC y, en consecuencia, el número de pacientes que acceden al trasplante.
- Distintos trabajos reportan sobrevida prolongada 40-60% con quimioterapia-ITK pre y post trasplante alogénico.
- El uso de ITK como profilaxis de recaída postrasplante resultó beneficioso (recaída molecular 40% vs 69%, p=0.04). El tiempo de duración de ITK no está aún definido.

Acondicionamiento

- Ciclofosfamida (120 mg/k) + irradiación corporal total (ICT) (12-13.2 Gy) continúa siendo el régimen estándar de acondicionamiento.
- Busulfán EV más ciclofosfamida representa una opción válida en la actualidad (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 RIC muestran resultados comparables a MAC. Considerar esta opción en pacientes mayores 40-45 años o con comorbilidades.

Donantes

- El trasplante con donante NR mostró resultados similares a los obtenidos con donante relacionado (MRT, SLE y SG).
- Estudios recientes con donante haploidéntico en RC1 mostraron tasas de SLE y SG (47% y 52% a 3 años) similares a aquéllos con donante histoidéntico, sin diferencias significativas en la MRT en comparación a la trasplante relacionado y no relacionado histoidéntico.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LLA

Status de la enfermedad	Tx Alo DR	Tx Alo DNR histoidéntico	Alo TCPH donante alternativo
Phi neg RC1 riesgo estándar, ERM negativa	GNR/II	GNR/II	GNR/III
Phi neg RC1 riesgo estándar, ERM pos	OC/II	OC/II	OC/II
Phi neg RC1 alto riesgo	S/II	S/II	OC/II
Phi pos RC1 EMR neg	S/II	S/II	OC/II
Phi pos RC1 EMR pos	S/II	S/II	S/II
>RC2	S/II	S/II	S/II

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.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission 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, Wong RM, Blume KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental Hematology*. 2003; 31:981-986.
- Daver N et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(5):653-661.
- Ravandi F et al. US intergroup study of chemotherapy plus dasatinib and allogeneic stem cell transplant in Philadelphia chromosome positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1:250-259.
- Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007;109:944-950.
- Imamura M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: potential benefit of medium dose etoposide conditioning. *Experimental Hematology & Oncology*. 2015;4:20.
- Mohty M et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 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.

Leucemia linfoblástica aguda en pediatría

- Con los regímenes actuales de quimioterapia la mayoría de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se curan. Sólo el grupo de pacientes que presentan características citogenéticas de alto riesgo y/o mala respuesta a la inducción quimioterápica y cuyo pronóstico de SLE es menor a 50%, tienen indicación de TCPH en 1RC.
- El momento ideal para realizar el TCPH es luego del 3er bloque y no más tarde del 6to bloque de quimioterapia, debiendo esperar entre 3 a 4 semanas de finalizado el mismo para iniciar el acondicionamiento.

Indicaciones actuales según protocolo GATLA 2010 (BFM)

1) En 1ª Remisión completa:

En contraste con las recomendaciones anteriores, para este grupo de pacientes con mayor posibilidad de recaída, no se reportan diferencias significativas en SLE con TCPH de donante relacionado o no relacionado.

- Cualquier riesgo con mala respuesta día 33
- Alto riesgo con mala respuesta día 15
- t (9,22) con mala respuesta a la prednisona
- LLA-T con mala respuesta a la prednisona
- t (4,11) en <1 año
- Pro LLA-B con mala respuesta día 33 y >100.000 GB al diagnóstico.
- >100.000 GB al diagnóstico

2) En 2ª remisión completa:

- El TCPH relacionado/no relacionado es indicación para todos los pacientes con LLA-T recaída y aqué-

llos que recayeron durante o dentro de los 6 meses de finalizado el tratamiento quimioterápico.

Pacientes de alto riesgo: Según el inmunofenotipo, el tiempo y sitio de recaída:

- LLA-T.
- Recaídas muy tempranas (antes de los 18 meses del diagnóstico)
- Recaídas tempranas medulares y combinadas (entre los 18 meses del diagnóstico y los 6 meses de finalizado el tratamiento).
- Recaídas de bajo riesgo (tardías o aisladas tempranas no T) que presentan ERM > 10⁻³ luego de la terapia de reinducción (Día 28).

Pacientes en los que se logre una ≥3ra remisión, se debe considerar la opción de TCPH con donantes alternativos, si el estado del paciente lo permite.

Regímenes de acondicionamiento recomendados. Mieloablativos

- 1) Irradiación corporal total (ICT) en 3 días hiperfraccionado (2 dosis día) + Etopósido 1200 mg/m² 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 clofarabine
Se recomienda:
 - Tiotepa -melphalan
 - Tiotepa - busulfan
 - Busulfan - melphalan

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 bajo riesgo	GNR/II	GNR/II	GNR/III
1 RC alto riesgo	S/II	S/II	OC/II
≥2 RC	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Moricke A, Zimmermann M, Reiter A et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24:265-84.
- Schrauder A, Reiter A, Gadner H et al. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: Results from ALL-BFM 90 and 95. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5742-5749.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. The EBMT Handbook, hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. 2019, Ch.72:539-544.
- Bernt KM, Hunger SP. Current concepts in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Front Oncol*. 2014;4:54.
- Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors.-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33:1265-7.
- Willasch A, Peters C, Sedlacek P et al. Myeloablative conditioning for first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with ALL: total body irradiation or chemotherapy?- a multicenter EBMT-PDWP Study. *Blood*. 2017:130,911.

Leucemia mieloblástica aguda (LMA)

- Es la principal indicación de trasplante alogénico de CPH (EBMTR/CIBMTR).
- Se recomienda hacer los estudios de HLA del paciente y grupo familiar al debut y diseñar junto con el centro de trasplante una estrategia de tratamiento.
- La decisión de realizar un TCPH alogénico depende de la relación riesgo-beneficio entre mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) y la reducción del riesgo de recaída. Para evaluar esta decisión se toman en cuenta las características del paciente, del donante y del trasplante, así como las características citogenéticas y moleculares de la enfermedad (ver tabla 1).
- Generalmente se recomienda el uso de TCPH alogénico cuando la tasa de recaída sin el procedimiento sea mayor del 35% a 40%. A mayor riesgo de recaída esperado, mayor será el riesgo permitido de MRT (nivel de evidencia 2A).
- La estratificación en grupos de riesgo para adecuar el tratamiento se basa en marcadores citogenético y moleculares (ver capítulo de LMA).
- La edad del paciente no es un factor determinante del resultado del trasplante. La presencia de comorbilidades (índice HCT-CI) y el estado funcional, tendrían mayor impacto en la MRT (nivel de evidencia 2 A). Se recomienda combinar estos factores, en la toma de decisiones para indicar un trasplante, así como también el tipo de trasplante.
- El empleo de regímenes de intensidad reducida posibilita el tratamiento de pacientes con comorbilidades con muy buenos resultados (nivel de evidencia 1).
- Pacientes con LMA con riesgo favorable no tienen indicación de proceder a TCPH alogénico en la primera RC, sin embargo, los pacientes con EMR positiva, especialmente aquéllos con riesgo de MRT baja, 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 superan el 20- 30% 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

Adaptado de European Leukemia Net 20122016 Cornelissen . EBMT 2019

AutoTCPH

- En pacientes de riesgo favorable en primera RC, es posible consolidar con autoTCPH si se encuentra en remisión molecular sin marcadores detectables en el producto recolectado.
- En pacientes de riesgo intermedio los resultados de TCPH alogénico comparados con autoTCPH o quimioterapia son controvertidos. Por lo tanto, el autoTCPH o la quimioterapia deben ser considerados, cuando la MRT es alta y la EMR es negativa (Grado de evidencia 2 A).

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).

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.
- 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 (AZA- decitabine) o o inhibidores de puntos de chequeo (ipilimumab).
- 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.

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 ($> 3 \times 10^7$ células nucleares totales $> 3 \times 10^7$).
- De acuerdo a la urgencia del TCPH debe pensarse en el trasplante haploidéntico. Algunos equipos consideran que el trasplante haplo es la segunda opción de no tener rápidamente un donante no relacionado.
- Varios equipos pediátricos han comenzado a investigar el uso de trasplante haploidéntico deplecionados con resultados preliminares que confirman que la remisión es similar a lo que se puede lograr usando otras fuentes.

Resumen de las indicaciones de trasplante

Estado de enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR	Alo donante alternativo	Auto TCOH
1ª RC bajo riesgo	GNR	GNR	GNR	GNR
1ª RC alto riesgo /respuesta tardía	S	OC	GNR	OC
1ª RC muy alto riesgo citogenético	S	S	OC	GNR
2ª RC	S	S	S	GNR
> 2ª RC	OC	Exper	Exper	GNR

Regímenes de acondicionamiento recomendados:

- TBI - 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 CAR-T cells, 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-transplan-

tation relapsed acute leukaemia in children: a retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1629-42.

Síndromes mielodisplásicos (SMD)

- El trasplante alogénico es la única opción curativa para los pacientes con SMD.
- Sigue siendo controvertido definir qué pacientes se beneficiarán y el tiempo ideal para hacerlo.
- Evaluar al diagnóstico la eventual indicación del trasplante, así como durante la evolución de la enfermedad.
- Es necesario evaluar los siguientes aspectos:
 1. Grupo de riesgo del paciente
 2. Comorbilidades/Edad
 3. Disponibilidad de donante
 4. Necesidad o no de citorreducción

1. Grupo de riesgo

- IPSS int-2 y alto (R- IPSS intermedio-alto y muy alto): el trasplante debe considerarse como la primera opción terapéutica.
- IPSS bajo e int-1: se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta signos de progresión (profundización de citopenias, aumento del número de blastos o progresión citogenética).
- En pacientes que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa/s, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la mortalidad por sangrado, infección o sobrecarga de hierro.
- En pacientes con anormalidades del cromosoma 7 y cariotipo complejo la indicación de TCPH sería al momento del diagnóstico independientemente del grupo IPSS-R.
- En aquellos pacientes sin citogenética desfavorable y sin aumento de blastos, la presencia de ciertas anormalidades moleculares de peor pronóstico también indicaría la necesidad de considerar trasplante (nivel de recomendación D).

Tabla 1. Características de riesgo desfavorable para considerar estrategias de trasplante

IPSS-R alto y muy alto	Todos los pacientes elegibles para trasplante
IPSS-R bajo e intermedio	Pacientes elegibles para trasplante y con alguna de las siguientes características desfavorables: <ul style="list-style-type: none"> - Riesgo citogenético (según IPSS-R): pobre ($-7 \pm \text{del}(7q)$ o $\text{inv}(3)/\text{t}(3q)/\text{del}(3q)$ o tres anormalidades), muy pobre (más que tres anormalidades) o monosomal. - Incremento persistente de blastos: $> 50\%$ o $> 15\%$ de blastos en médula ósea. - Citopenias severas: recuento de neutrófilos menor a $0,3 \times 10^9/\text{L}$, plaquetas menor a $30 \times 10^9/\text{L}$, alto requerimiento transfusional 2 o más unidades por mes por 6 meses. - Anormalidades moleculares en los genes: TP53, ETV6, NRAS, ASXL1 y EZH2

2. Comorbilidades/Edad

- Se utiliza el índice de Sorrow (HCT-CI). Un índice >2 se asoció a mayor MLE.
- El trasplante en pacientes mayores de 60 años, con buen PS, ha demostrado prolongar la sobrevida global comparado con hipometilantes o no trasplante.
- En pacientes que fallan al tratamiento con azacitidina el trasplante también ha evidenciado prolongar la sobrevida global.
- Los esquemas RIC han permitido que pacientes de mayor edad o con comorbilidades accedan al trasplante.

3. Disponibilidad de donante

- Con DR histoiéntico la SLE 5-10 años es cercana a 45%.

- Si no cuenta con DR histoiéntico se deberá definir si es candidato a un trasplante con DNR o haplo-iéntico de acuerdo a disponibilidad y la urgencia del trasplante.

4. Necesidad o no de citorreducción

Citorreducción previa al trasplante, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

- Porcentaje de blastos en MO (ver capítulo de SMD alto riesgo)
 - Patrón de evolutividad de la enfermedad
 - Tiempo de demora para realizar el trasplante
 - Intensidad del acondicionamiento
- Previo a acondicionamientos MAC, el tratamiento previo puede agregar toxicidad y limitar el beneficio del mismo.
 - Esta situación sería diferente en caso de trasplante RIC
 - La comparación entre regímenes MAC y RIC proviene de estudios retrospectivos. Dos grandes series (EBMT y CIBMTR) mostraron igual SG. Sin embargo, no se realizó ajuste para comorbilidades.
 - Este último factor y el Estado de la enfermedad al momento del trasplante deben guiar la elección del acondicionamiento pre-trasplante.

5. Acondicionamiento

- Busulfán EV + ciclofosfamida.
- Busulfán + fludarabina
- Entre los RIC, la mayoría son a base de fludarabina, combinado con melfalán o busulfán.

6. Manejo post-trasplante

- Pacientes de alto riesgo por blastos y/o citogenético adverso y aquéllos sometidos a trasplante con RIC deben tener monitoreo cercano del quimerismo (días +30,+60,+90 y de acuerdo a evolución).
- La caída del quimerismo debe llevar a reducción/suspensión de la inmunosupresión en ausencia de EICH.
- Si la recaída es obvia o persiste el quimerismo mixto se puede intentar lograr una quimera 100% D con infusión de linfocitos del donante.
- El mantenimiento con hipometilantes en pacientes de alto riesgo puede ser beneficioso, aunque la toxicidad en este contexto es considerable, por lo que las dosis deben ser menores que en el prtrasplante (azacitidina 32 mg/m²/día por 5 días o decibitabine 10 mg/m²/día por 5 días cada 6 semanas).

Resumen de indicaciones de TCPH en SMD

Estado de la enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AR, CRDM, AREB-1, AREB-2	S/II	S/II	S/II	GNR/III
LMA en 1ª RC y 2ª RC Estadios más avanzados	S/II	S/II	S/II	OC/II GNR/III

*AR= anemia refractaria. CRMD= citopenia refractaria con displasia multilineal. AREB-1= anemia refractaria con exceso de blastos. LMA= leucemia mieloide aguda secundaria. RC= remisión completa. Donante relacionado bien compatible (well-matched): 10/10, 8/8; 9/10 (si diferencia en DQB1). Donantes alternativos: no relacionado parcialmente idéntico, sangre de cordón, haplo-iéntico. S= tratamiento estándar. CO=opción clínica. GNR= generalmente no recomendado.

Bibliografía

- Alatrash G, de Lima M, Hamerschlak N et al. Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. Biol Blood Marrow Transplant. 2011;17(10):1490-6.
- Brunner AM, Kim HT, Coughlin E et al. Outcomes in patients age 70 or older undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. Biol Blood Marrow Transplant.

- 2013;19(9):1374-80.
- Cutler, CS, Lee SJ, Greenberg P et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes, delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104: 579-585.
 - Della Porta MG, Alessandrino EP, Bacigalupo A et al. Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R. *Blood*. 2014;123(15):2333-42.
 - Devillier R, Bramanti S, Fürst S et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advanced AML and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(2):194-8.
 - de Lima M, Giralt S, Thall PF et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer*. 2010;116(23):5420-31.
 - de Witte T, Bowen D, Robin M et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(13):1753-62.
 - Drozd-Sokołowska J, Gil L, Waszczuk-Gajda A et al. Azacitidine Use After Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results From the Polish Adult Leukemia Group. *Transplant Proc*. 2016;48(5):1802-5.
 - Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012; 120(12):2454-65.
 - Koreth J, Pidala J, Perez WS et al. Role of reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in older patients with de novo myelodysplastic syndromes: an international collaborative decision analysis. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2662-70.
 - Kröger N, Iacobelli S, Franke GN et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2157-64.
 - Lee J-H, Lee J-H, Lim S-N et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(3):450-7.
 - Lim Z, Brand R, Martino R et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):405-411.
 - Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):203-11.
 - McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1878-1887.
 - Platzbecker U, Shetelig J, Finke J et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients age 60-70 years with de novo high-risk myelodysplastic syndrome or secondary acute myelogenous leukemia: comparison with patients lacking donors who received azacitidine. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(9):1415-21.
 - Prébet T, Gore SD, Esterni B et al. Outcome of high-risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure. *J Clin Oncol*. 2011;29(24):3322-7.
 - Pohlen M, Groth C, Sauer T et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (≥60 years). *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1441-1448.
 - Pusic I, Choi J, Fiala MA et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(10):1761-9.
 - Scott BL, Pasquini MC, Logan BR et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol* 2017;35(11): 1154-61.
 - Sorror ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912-9.

- Steensma DP. Myelodysplastic syndromes current treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 2018;8 (5):47.
- Yam C, Crisalli L, Luger SM et al. Unrelated donors are associated with improved relapse-free survival compared to related donors in patients with myelodysplastic syndrome undergoing reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. Am J Hematol. 2016;91(9):883-7.

Síndromes mielodisplásicos en pediatría

- Grupo heterogéneo de desórdenes clonales, <5% de todas las enfermedades malignas hematológicas de la infancia
- Comparten con la población adulta la AREB y AREB-T pero, el más frecuente de los SMD en pediatría es la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ). Este trastorno puede presentar remisión espontánea pero no hay marcadores biológicos ciertos para establecer esta evolución, salvo en el síndrome de De Noonan.

Indicaciones

- El trasplante es el único enfoque curativo.
- El trasplante DR y DNR están indicados, tanto con MO como CPHSP. Debe considerarse la opción clínica del donante alternativo con algún grado de mismatch 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

- El aloTCPH logra el control de enfermedad por largo plazo en aproximadamente el 40% de los pacientes de mal pronóstico.
- Los MAC generan alta morbi-mortalidad, considerando además, que la mayoría de los pacientes son añosos. No descartarlo en jóvenes aptos con enfermedad no controlada. Los RIC han demostrado menor toxicidad (MRT <15% - Sorror et al. 2008); sin comprometer el injerto ni la actividad anti-tumoral. Resulta una estrategia apropiada para pacientes añosos y con co-morbilidades que hubieran sido excluidos en el pasado.
- El estado de remisión pre-TCPH tiene impacto pronóstico. (SG a 5 años 80% para los pacientes que se trasplantan en RC/RP). Existen diferentes opciones para inducción de remisión y puente a aloTCPH. Como norma general, el tratamiento con mayor probabilidad de reducción de tumor a corto plazo debe ser utilizado para la inducción de remisión antes de aloTCPH. La enfermedad activa refractaria continúa siendo un predictor desfavorable.
- El monitoreo de EMR post aloTCPH es un instrumento válido para la orientación de intervenciones preventivas dirigidas a la erradicación de la enfermedad.

En caso de recaída post TCPH:

- La infusión de linfocitos del donante (ILD) resulta una estrategia útil; así como en caso de EMR + post TCPH.
- 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 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	S/II	S/II	OC/II
Richter	S/II	S/II	OC/III	OC/III

Bibliografía

- Dreger P et al Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood. December 2014, vol 124:3841-9.
- Fabienne McClanahan and John Gribben. Transplantation in CLL: does it still matter in the era of novel targeted therapies? Hematol Oncol Clin North Am. 2014 December, 28(6):1055-1071.
- Fabienne McClanahan and John Gribben. New Insights Into Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia: A 2015 Perspective . Clinical Advances in Hematology & Oncology. Volume 13, Issue 9 September 2015.
- Gladstone DE, Fuchs E. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. Curr Opin Oncol. 2012 Mar;24(2):176-81.
- Hahn M, Bottcher S, Dietrich S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for poor-risk CLL: dissecting immune-modulating strategies for disease eradication and treatment of relapse. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1279-85.
- Kramer I, Stilgenbauer S, Dietrich S et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk CLL: 10-year follow-up of the GCLLSG CLL3X trial. Blood. 2017;130:1477-80.
- Schwarzbich et al. Allogeneic Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia in the Age of Novel Treatment Strategies. Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Lymphocytic Leukemia: An Archaic Intervention or a Necessary Evil? Oncology Journal. Junio 2016.
- Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. J Clin Oncol. 2008;26:4912-20.
- The EBMT Handbook 7° edición, 2019.
- Van Gelder M, de Wreede LC, Bornhauser M et al. Longterm survival of patients with CLL after allogeneic transplantation: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52:372-80.

Leucemia mieloide crónica (LMC)

- Tratamiento de primera línea en pacientes en fase crónica: los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) mejoran la SG en comparación con el TCPH (mayor morbi/mortalidad) pero éste es la única terapéutica curativa en la LMC.
- Considerar el alo TCPH pacientes con LMC en fase acelerada (FA) y/o crisis blástica (CB) o en pacientes de alto riesgo:
 - ✓ Presencia de mutaciones.
 - ✓ Pérdida de respuesta molecular.
 - ✓ Resistencia 1ª o 2ª a imatinib e ITK de 2ª generación.
 - ✓ Evolución clonal (alteraciones citogenéticas aparte del cromosoma Phi, en especial trisomía 8).
- En pacientes con FA/CB se recomienda lograr una 2ª fase crónica con quimioterapia y/o ITK para obtener mejores resultados.
- El estado de la LMC (FA-CB) y el estado clínico del paciente impactan en el resultado del TCPH, no así los ITK utilizados previamente.
- Los regímenes de acondicionamiento mieloablativos son preferidos (mejor SG, menor recaída). Se puede considerar el uso de regímenes de intensidad reducida en pacientes añosos o con comorbilidades.

Indicaciones aceptadas de alo TCPH

- 1ª fase crónica con falla o pérdida de respuesta al tratamiento con ITKs de segunda línea.
- Fase crónica con intolerancia al tratamiento con ITKs.
- Fase acelerada o crisis blástica o más de 1ª fase crónica.
- Pacientes con desarrollo de mutaciones complejas y resistentes a ITK de 2ª/3ª generación.

En el caso de la mutación T315I considerar el TCPH según el estado del paciente, la disponibilidad de donante versus el tratamiento con ponatinib.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LMC

	Traspl. Autol.	Tx Alo DR	Tx Alo DNR (10/10)	Tx Alo (don alternativo)
1ª FC, falla a ITK 2º o 3º generación	GNR/II	S/II	S/II	OC/III
FA/CB o >1 FC	GNR	S/II	S/II	OC/II

Bibliografía

- Arbner DA y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016:127 (20).
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G y col. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia 2013. Blood. 2013; 122(6):872-884.
- NCCN Guidelines CML version 4.2018.
- The EBMT Handbook. Edición, 2019.
- Chalandon Y, Sbianchi G, Hoek J y col. Allogenic stem cell transplantation in patients with CMP-CP in the era of third generation tyrosine kinase inhibitors: a study by the CMWP of the EBMT. EBMT annual meeting. Lisbon, Portugal, 2018.

Mielofibrosis

- El alo TCPH es el único tratamiento curativo.
- Debido a la alta morbi-mortalidad relacionada al trasplante, se recomienda ofrecer el trasplante a un paciente con una expectativa de vida sin trasplante menor a 5 años.
- Otros tratamientos están orientados a controlar los síntomas constitucionales y derivados de la anemia y la esplenomegalia.

Se recomienda no trasplantar pacientes mayores de 70 años ni con una esperanza de vida superior a 5 años sin trasplante.

Indicaciones de alo TCPH
<ul style="list-style-type: none"> • IPSS, DIPSS o DIPSS-plus: riesgo intermedio-2 o alto • MIPSS: riesgo alto# • GPSS: riesgo alto# • DIPSS plus intermedio-1 + <ul style="list-style-type: none"> - Requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos - Citogenético desfavorable - Más de 2% de blastos circulantes - Triples negativos y/o ASLX1(+)

**Se recomienda que los pacientes sean trasplantados antes de recibir 20 UGR*
#MIPSS y GPSS no considerados estándares para práctica clínica, se prefiere DIPSS-plus.

Resumen de las indicaciones de TCPH en mielofibrosis

Estado de la enfermedad	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
DIPSS Inter/Alto	S/II	S/II	S/III	GNR

Régimen de acondicionamiento (RA)

Intensidad del acondicionamiento

Edad/Índice de Sorrow	Intensidad del acondicionamiento
< 45 años	Considerar MAC
>45 años o HCT-CI > 3	Considerar RIC

Acondicionamientos recomendados	
Mieloablativos	Intensidad reducida
BuCy	TBI200cGy-fludarabina
TBI-	FluBu +/- globulina antilinfocitaria FluMel +/- globulina antilinfocitaria
CY	FluMel TBI2Gy
BuFlu	Ciclofosfamida-tiotepa (no disponible en Argentina)

Los RA más utilizados son BuCy como MAC, y FluMel y FluBu como RIC. 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), lo que lleva a una sobrevida global comparable.

¿Tratamiento de la esplenomegalia previo al trasplante?

- No hay evidencia convincente para indicar esplenectomía ni radioterapia esplénica, previo al trasplante.
- La morbimortalidad quirúrgica de la esplenectomía es considerable (mortalidad= 5-10%)
- Existiría un posible aumento del riesgo de recaída en pacientes no esplenectomizados, con bazos mayores a 22 cm.
- Si bien la esplenectomía generalmente produce un injerto más temprano, no impactaría en la sobrevida, ni en la falla del injerto.

¿Inhibidores de JAK2 previo al trasplante?

- Beneficios teóricos del uso en pre-trasplante:
 - La disminución de la esplenomegalia disminuiría el riesgo de falla del injerto.
 - La mejoría del estado funcional y caquexia del paciente disminuiría la mortalidad relacionada al tratamiento.
 - La disminución de las citoquinas inflamatorias disminuiría el riesgo de enfermedad de injerto contra huésped.
- Riesgos del uso en pre-trasplante:
 - Reacción de aumento rebote de citoquinas con la suspensión, con recaída aguda de los síntomas y la esplenomegalia
 - El riesgo de esta reacción puede disminuirse con una reducción gradual del inhibidor (2 semanas) y con el uso transitorio de corticoides.
- Tener en cuenta que se obtienen mejores resultados si el trasplante se realiza cuando el paciente se encuentra aún en respuesta al ruxolitinib que cuando pierde dicha respuesta.

Pronóstico

- No hay ensayos clínicos randomizados comparando trasplante alogénico con otros tratamientos, ni de trasplante mieloablativo vs no mieloablativo.
- La SG a más de 3 años varía de 30-61% en trasplante MAC vs 31-67% en RIC, siendo la SLP de 15-39% y 17-51% respectivamente.

Con respecto a los factores pronósticos se describe a continuación el índice de Bacigalupo:

1. Esplenomegalia mayor de 22 cm 2. Más de 20 transfusiones de glóbulos rojos 3. Donante no relacionado histoiéntico	BAJO RIESGO: 0 a 1 ALTO RIESGO: 2 a 3
--	--

Otros factores pronóstico

Peor pronóstico	Mejor pronóstico
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad avanzada • Edad avanzada del paciente • Índice de Sorror >3 • CALR(-)/ASXL1(+)/MPL(-) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación JAK2 V617F • Antecedente de PV/ET • Quelación de hierro en caso de sobrecarga • CALR(+)/ASXL1(-)MPL(+)

Recordar quelar los pacientes con sobrecarga de hierro previo al trasplante.

Trasplante relacionado vs no relacionado

- Un análisis del CIBMTR con 233 pacientes que recibieron un trasplante RIC, reveló como único predictor negativo el uso de un donante no relacionado (SG 5 años fue de 56%, 48% y 34% para DR, DNR histoiéntico y DNR mismatch respectivamente, p=0,02).
- El estudio prospectivo MPD-RC 101, comparó 32 pacientes con DR histoiéntico (acondicionamiento con FluMel) vs 34 pacientes con DNR (acondicionamiento con FluMel+ATG), con SG 2 años 75% vs 32% respectivamente.
- Resultados de trasplante haploidéntico: si bien son aún preliminares, datos recientes del grupo EBMT evidencian una sobrevida a 5 años de sólo 38%.

Manejo postrasplante

- En general la remisión de la fibrosis tarda 6 meses, con un rango de 15 días a 23 meses, siendo más rápidamente observada en trasplantes mieloablativos.
- El uso de ruxolitinib en postrasplante es aún experimental.
- Los pacientes con mutación JAK2 V617F monitoreados en postrasplante con PCR cuantitativa que no alcanzan remisión molecular o tienen recaída molecular, son candidatos a DLI en ausencia de enfermedad injerto contra huésped.
- La mediana de negativización se observa a los 96 días. Los pacientes que permanecen positivos más allá de los 6 meses tienen un riesgo significativamente mayor de recaer.
- También puede monitorearse la enfermedad mínima residual con CALR y MPL.
- En caso de mala función del injerto con quimerismo mixto y sin EICH:
 - Suspender agentes mielotóxicos (micofenolato, bactrim, ganciclovir);
 - Utilizar EPO y/o filgrastim, y/o análogos de la trombopoyetina según la citopenia.
 - En caso de citopenia tardía la infusión booster con selección de células CD34+ es un opción terapéutica.

Bibliografía

- Daniel A et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
- Vannucchi AM et al. On behalf of the ESMO Guidelines Committee Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 26 (Supplement 5): v85-v99, 2015.
- Barbui T et al. Philadelphia-Negative Classical Myeloproliferative Neoplasms: Critical Concepts and Management Recommendations From European LeukemiaNet. J Clin Oncol. 2011;29:761-770.
- Tefferi A. How I treat myelofibrosis. Blood. 2011;117(13):3494-3504).
- Reilly J et al Guideline for the diagnosis and managment of myelofibrosis. BJH. 2012, 158, 453-471.
- Bacigalupo A et al, Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type. Bone Marrow Transplan-

- tation. 2010;45, 458-463.
- Samuelson S. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in 30 patients 60-78 years of age. *British Journal of Haematology*. 2011, 153, 76-82.
 - Mascarenhas J. Looking forward: novel therapeutic approaches in chronic and advances phases of myelofibrosis. *Hematology*. 2015.
 - Kroger NM et al. Indications and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group.
 - ondelli D et al. MPD-RC prospective study of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124(7):1183-1191.
 - EBMT Handbook 2019.
 - Nasha Farhadfar, Ayalew Tefferi. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Myelofibrosis: A practical Review. *Ascopub.org*, Vol12, Issue 7, 2016.
 - Kroger et al. Outcome after Transplantation According to Reduced-Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Transplantation for Myelofibrosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 22 (2016) 1206-1211.

Linfoma no Hodgkin (LNH)

LNH Difuso células grandes B (LDCGB)

- El pronóstico de los pacientes con LDCGB recaído o refractario es malo con los esquemas de quimioterapia de rescate.
- Existe un consenso entre las guías EBMT y ASBMT 2015 en que el trasplante autólogo y en menor medida el alogénico constituyen el tratamiento de elección según la situación clínica en la que se encuentra el paciente.

Auto TCPH

LDCGB recaído y/o refractario 1^{ro} quimiosensible

- Constituye el estándar de tratamiento, basado en el trabajo de Phillip y col. que demostró beneficio en la SG y SLE en la era pre rituximab.
- Estos hallazgos se confirmaron luego de introducida la inmunoterapia con anti CD20.
- Los mejores resultados se obtienen en los pacientes cuya recaída ocurrió luego de 12 meses, con bajo IPI, que recibieron rituximab en 1^a 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 paciente que logran la remisión tras tercera línea se benefician del trasplante autólogo.

LDCGB en 1^o RC

- El rol del TCPH en el LDCGB en 1^a RC es controvertido. Un metanálisis Cochrane del 2008 sugiere un beneficio para los pacientes con IPI elevado (2-3).
- Sin embargo, un estudio prospectivo del 2013 conducido por grupo SWOG demostró un incremento en la SLE pero no en la SG cuando se comparó consolidación con trasplante autólogo luego de inducción con 6 ciclos de esquema tipo R-CHOP vs los que recibieron 8 ciclos.
- Las guías de EBMT 2019, al igual que NCCN 2019, lo consideran una opción clínica, sobre todo para pacientes double-hit. Para pacientes con IPI elevado, ki-67>90, e histología de bajo grado transformado, todas estas situaciones de mal pronóstico con los esquemas de quimioterapia estándar, se puede considerar consolidación con trasplante autólogo en 1^a RC.
- Pacientes con linfoma primario de SNC (habitualmente histología de DCBG).

LDCGB refractario 1^o y/o recaído quimiorresistente

- En este grupo de pacientes no está recomendado el trasplante autólogo. Se requieren nuevas aproximaciones terapéuticas. El trasplante alogénico sería una opción clínica.

• Alo TCPH

- Aunque varios estudios han demostrado la posibilidad de alcanzar una SLE prolongada luego del alo TCPH en LNH, el rol del mismo en pacientes con LDCGB sigue siendo limitado.
- Teniendo en cuenta los riesgos de MRT de acuerdo a la edad y comorbilidades, se considera estándar de tratamiento para recaída post trasplante autólogo quimiosensible y una opción clínica para pacientes con enfermedad refractaria o recaída dentro de los 12 meses de alcanzada la 1ª RC.
- En relación al uso de donantes haploidénticos, un estudio de registro del CIBMTR que analizó trasplantes de intensidad reducida en pacientes con linfomas, concluyó que los resultados son similares al trasplante alogénico histoidéntico relacionado (SLE a 3 años 45% vs 41%, p=0.6).

Acondicionamientos:

- Para los trasplantes autólogos los acondicionamientos recomendados son CVB (carmustina, ciclofosfamida y etopósido) o BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalán).
- En los alogénicos, los RIC se basan en fludarabina, combinada generalmente con melfalán.

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.

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
Refractario primario o recaída 1ª línea quimiosensible	S/II	OC/II	OC/II	Exper/III
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	OC/III
Refractario primario/resistente	OC/II	OC/II	OC/III	Exper/III
Linfoma primario SNC	S/I	GNR/III	GNR/II/	GNR/III

Bibliografía

- Philip T et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapse of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin lymphoma. NEJM. 1995; 333(23):1540-1545.
- Gisselbrecht C et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010; 28:4184- 4190.
- Sauter C et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2015, 125(16): 2579-2581.
- Van Den Neste E et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. BMT. 2016, 51(1): 51-57.
- Greb A et al. High - dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database System Rev .2008; 23, 1: CD004024.
- Stiff P et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin’s Lymphoma. NEJM. 2013; 369(18): 1681-1690.
- Van Kampen R 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. JCO. 2011; 29(10): 1342-1348.
- Klyuchnikov E et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? BMT. 2014; 49:1-7.

- 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.
- The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kroger N. Edición 2019.

LNH folicular

- El trasplante hematopoyético en el LNH folicular continúa siendo una opción terapéutica efectiva a considerar en la actualidad, a pesar del advenimiento de múltiples terapias dirigidas.
- El trasplante autólogo no debe ser considerado como una opción curativa en la mayoría de los pacientes, aunque puede lograr control duradero de la enfermedad en pacientes seleccionados, logrando incluso en casos aislados períodos prolongados de remisión más allá de 6 a 8 años.
- No existen a la actualidad trabajos prospectivos que comparen la eficacia del trasplante con la inmunoterapia.

Auto TCPH

LNH folicular en 1ª RC

- Un metanálisis (4 trabajos randomizados que compararon el TCPH vs quimioterapia en pacientes con LF avanzado libres de tratamiento) observó una tendencia de mejor SLP con el trasplante, sin diferencias en la SG. Sólo 2 trabajos incluyeron regímenes de primera línea con rituximab.
- Teniendo en cuenta la MRT, actualmente el TCPH autólogo no está indicado como consolidación en los pacientes en 1ra RC o RP.

LNH folicular recaído

- El TCPH en pacientes con LF recaído, contribuye con una SLP de alrededor del 50%, la cual se mantiene en el seguimiento a largo plazo.
- El grupo EBMT ha publicado en el 2013 los resultados actualizados del estudio EBMT-LYM1, el que demostró una SLP del 42%.
- Un estudio retrospectivo (Dana Farber y el St. Bartholomew) evidenció una meseta en la sobrevida pasados los 8 años, con claro beneficio para los pacientes trasplantados en 2da remisión vs más tardía.
- No hay una recomendación referida al régimen de acondicionamiento, siendo aquéllos basados en carmustina (BEAM, CBV) los más utilizados en nuestro medio.
- En la actualidad se acepta la indicación de TCPH autólogo como consolidación, en aquellos pacientes que obtienen una 2da remisión quimiosensible, especialmente si la recaída fue temprana dentro de los dos primeros años y presentan un FLIPI de alto riesgo. Recomendaciones del EBMT y de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, así como una recomendación estándar para las guías NICE del Reino Unido.

LNH folicular transformado

- No existen estudios randomizados en este subgrupo de pacientes. En caso de transformación está recomendado el auto TCPH previo rescate con quimioterapia, aunque los resultados son inferiores cuando se compara con pacientes no transformados.

Rol del mantenimiento post TCPH autólogo

- Existe poca evidencia sobre el beneficio del uso de mantenimiento posterior al TCPH.
- Un trabajo prospectivo randomizado del EBMT con 280 pacientes, que comparó mantenimiento (4 dosis de rituximab) vs. observación, se observó beneficio en la SLP a favor del mantenimiento (56% vs. 37%; HR 0.66), sin beneficio en SG. Esta cohorte estaba constituida por pacientes que no habían recibido rituximab en el tratamiento previo,
- No hay consenso ni recomendación para el uso de mantenimiento en el post trasplante.

Alo TCPH

- Potencialmente curativo se asocia a baja tasa de recaída (menor al 20% a 5 años cuando es realizado en 2da RC o en aquellos casos en los cuales se realizó como primera modalidad de trasplante) pero con alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento (MRT), entre 11 a 35% a 2 años.
- RIC permite extender el uso a mayores de 50 años en pacientes en 3ª remisión o posterior, con enfermedad agresiva, pacientes en recaída post auto TCPH, y en transformación. En pacientes refractarios, es una opción clínica con baja tasa de SLP.
- El uso de esquemas mieloablativos resulta un factor pronóstico negativo.
- Entre los factores de riesgo para una mayor MRT se encuentran la enfermedad refractaria, uso de MO como fuente de CPH y haber recibido más de 3 líneas previas de quimioterapia.
- En trasplante haploidéntico, una publicación retrospectiva reciente del CIBMTR demostró una SLP y SG similar al trasplante alogénico relacionado histoidéntico con el uso de RIC (SLP 1-3 años 75-66% vs 75-64% y SG 1-3 años 75-70% vs 82-73%). Se reporta similar toxicidad asociada al régimen, pero con menor tasa de EICH agudo y crónico en trasplante haploidéntico.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH folicular

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternat
Linfoma folicular en 1ra RC	GNR/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída quimiosensible; ≥ 2da remisión	S / II	OC/III	OC/III	GNR/III
Recaída Tx autólogo quimiosensible	GNR/III	S/II	S/II	OC/III
Refractarios	GNR/III	OC/II	OC/II	OC/III

Bibliografía

- Kahl B and Yang D. Follicular Lymphoma: evolving strategies Blood. 2016; 127 (17): 2055- 2063.
- Casaday R and Gopal A. What is the role of transplantation for indolent lymphoma? JCO 2012; 494 - 500.
- Rohatiner AZS, Nadler L, Davies AJ et al. Myeloablative therapy with autologous bone marrow transplantation for follicular lymphoma at the time of second or subsequent remission: long- term follow-up. J Clin Oncol. 2007;25(18): 2554-2559.
- Al Khabori M, de Almeida J, Guyatt G. Autologous Stem Cell Transplantation in follicular lymphoma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012;104:18-28.
- Robinson SP et al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplantation. 2013;48, 1409-1414.
- Oliansky D, Gordon L et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence - based review. Biol Blood Marrow Transpl. 2010; 16: 443-468.
- Reddy N, Savani B. Treatment options for transformed lymphoma: incorporating allogeneic stem cell transplantation in a multimodality approach. Biol Blood Marrow Transpl. 2012; 17: 1265- 1272.
- Sureda A, Bader P et al. Indications for allo- and autoSCT for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: current practice in Europe, 2015. Bone Marrow Transplantation. 2015;50, 1037-1056.
- 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 Transplant Research Analysis. JCO 2016, 34:1-9.
- Norman JE, Schouten HC, Dreyer P et al. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies. Bone Marrow Transplant. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0372-5>
- Sureda A, Zhang MJ, Dreyer P, Carreras J, Fneske T et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplan-

tation 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 linfomas no Hodgkin, el linfoma del manto (LCM) es una enfermedad de pobre pronóstico.
- Con los tratamientos quimioterápicos estándar presenta una supervivencia media de 4 a 5 años, con una corta duración de la remisión y recaída dentro de los primeros 2 años.

Auto TCPH

- La consolidación temprana con autoTCPH es una estrategia recomendada para prolongar la SLE y SG, y constituye el estándar de tratamiento como consolidación en pacientes jóvenes en 1ª RC, luego de inducción quimioterápica intensiva con altas dosis de citarabina y rituximab.
- El Grupo Nórdico y MD Anderson reportan a 6 años una tasa de SG entre el 61-70% y una tasa de SLE del 56%.
- Estudios retrospectivos sugirieron una mejoría en resultados con el mantenimiento de rituximab (RTX) posterior a altas dosis de quimioterapia y autoTCPH.

Auto-TCPH y mantenimiento con RTX debe ser recomendado como el tratamiento estándar para pacientes elegibles a trasplante.

Alo TCPH

- Gracias al efecto injerto vs linfoma, el aloTCPH presenta menores tasas de recaída comparado con autoTCPH.
- La eficacia a largo plazo de RIC aloTCPH fue recientemente demostrada en una gran cohorte de pacientes con LCM (Robinson et al. 2018).
- Una estrategia válida sería reservar el aloTCPH como tratamiento de 2da línea en pacientes recaídos o refractarios post autoTCPH.
- El uso de DLI ante una recaída ha demostrado cierto beneficio.
- Un trabajo reciente de EBMT sugirió que ibrutinib puede mejorar la perspectiva de los pacientes refractarios en plan de Alo-TCPH (Dreger et al. 2018).

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH del manto

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternat
1º RC	S/I	GNR/III	GNR/III	GNR/III
Recaída, sin TAMO previo	S/II	OC/III	OC/III	Exper/III
Recaída, con TAMO previo	GNR/II	S/II	S/II	OC/III
Refractario	GNR/II	OC/II	OC/II	Exper/III

Bibliografía

- Cheah CY, Seymour JF, Wang ML. Mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:1256-69.
- Dietrich S, Boumendil A, Finel H et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Ann Oncol*. 2014a;25:1053-8.
- Dietrich S, Weidle J, Rieger M et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem cell transplantation prolongs progression-free survival in patients with mantle cell lymphoma. *Leukemia*. 2014b;28:708-9.
- Fenske TS et al. Autologous or Reduced-Intensity conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Trans-

plantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):273-81.

- Graf SA, Stevenson PA, Holmberg LA et al. Maintenance rituximab after autologous stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2015;26:2323-8.
- Le Gouill S, Kroger N, Dhedin N et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann Oncol.* 2012;23:2695-703
- Robinson SP, Boumendil A, Finel H et al. Long-term outcome analysis of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in patients with mantle cell lymphoma: a retrospective study from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53:617-24.
- Tam CS et al. Mature results of the M. D. Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood.* 2009;113:4144-52.
- The EBMT handbook 2019.

Linfomas T periféricos

- Los linfomas T periféricos (LTP) son un grupo heterogéneo de enfermedades con pronóstico adverso y respuestas muy diversas a los distintos esquemas de tratamiento quimioterápico, a excepción quizás del linfoma anaplásico a células grandes ALK+.
- Ningún estudio prospectivo aleatorizado ha definido al TCPH como la terapia “patrón oro” para los LTP. Sin embargo, múltiples publicaciones han demostrado su gran utilidad, tanto en pacientes en primera remisión completa (IRC) como en pacientes recaídos/refractarios (R/R). El TCPH debe ser considerado como parte del tratamiento en la mayoría de los pacientes con LTP.

Auto-TCPH

- El auto-TCPH aumenta la SG y SLE. Esto es aún más marcado mientras mayor sea la quimiosensibilidad al tratamiento de inducción. Los pacientes en IRC luego del tratamiento de primera línea presentan mejores tasas. Aquéllos que obtienen respuestas menores a muy buena respuesta parcial (MBRP) con la primera línea no deben ser considerados candidatos a auto-TCPH,
- Los distintos índices pronósticos (IPI, PIT, PIT modificado) han demostrado su utilidad en la práctica clínica diaria, pero no deben ser utilizados como único factor para determinar la elegibilidad de un paciente como candidato a auto-TCPH.

Rol en primera línea:

- Todos los subtipos histológicos de LTP deben ser considerados como candidatos a consolidación con auto-TCPH si alcanzan una MBRP o RC luego del tratamiento quimioterápico de 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:

- Los pacientes trasplantados con enfermedad R/R obtuvieron resultados muy inferiores a los pacientes con enfermedad quimiosensible o en RC. Se sugiere considerar el auto-TCPH en pacientes recaídos sólo si muestran quimiosensibilidad y si no han sido sometidos previamente a un auto-TCPH.

Alo-TCPH

- No existe suficiente evidencia para considerar al alo-TCPH como parte del tratamiento de primera línea en LTP.
- Debe reservarse para los pacientes R/R y los recaídos luego de un auto-TCPH. En los que puede constituir la única estrategia curativa.
- En algunos subgrupos histológicos de muy mal pronóstico, como el hepatoesplénico o el asociado a enteropatías, puede considerarse la realización de un alo-TCPH en primera línea, a veces incluso antes que el auto-TCPH.

- La utilización de RIC reduce la MRT, con mayores tasas de recaída.
- El status de la enfermedad al momento del trasplante resulta de vital impacto en la sobrevida luego del mismo (mejores tasas de SG y SLE a mayor respuesta inicial).
- Las distintas series demostraron que los pacientes que desarrollaron enfermedad de injerto contra huésped tuvieron menores tasas de recaída, lo que habla a favor de la existencia de un fenómeno de injerto versus linfoma.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LNH T periférico

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternat
1ª RC	OC/II	OC/II	OC/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, ≥RC2	OC/II	S/II	S/II	OC/III
Recaída post Tx autólogo quimiosensible	GNR	S	S	OC
Enfermedad refractaria	GNR/II	OC/II	OC/II	OC/III.

Bibliografía

- Moskowitz AJ et al. SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*. 2014; 123: 2636-2644.
- Kharfan-Dabaja M et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23: 1826-1838.
- Corradini P et al. SIE-SIES-GITMO Guidelines for the management of adult peripheral T-and NK-cell lymphomas, excluding mature T-cell leukaemias. *Ann Oncol*. 2014; 00: 1-12.
- D'Amore F et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01. *J Clin Oncol*. 2012; 30(25): 3093-3099.
- Foss F. Treatment strategies for peripheral T-cell lymphomas. *Best Practice & Research Clinical Hematology*. 2013; 26: 43-56.
- Numata A et al. Long-term outcomes of autologous PBSCT for peripheral T-cell lymphoma: retrospective analysis of the experience of the Fukuoka BMT group. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 311-316.
- Yin J et al. Autologous Stem Cell Transplantation as the First-Line Treatment for Peripheral T-Cell Lymphoma: Results of a Comprehensive Meta-Analysis. *Acta Haematol*. 2014; 131: 114-125.
- Perrone G et al. Current state of art for transplantation paradigms in peripheral T-cell lymphomas. *Expert Rev Hematol*. 2013; 6: 465-474.
- Perrone G and Corradini P. Autologous Stem Cell Transplantation for T-Cell Lymphomas. *Seminars in Hematol*. 2014; 51: 59-66.
- Smith SM et al. Hematopoietic Cell Transplantation for Systemic Mature T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3100-3109.
- Gkatzamanidou M and Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: The role of hematopoietic stem cell transplantation. *Critic Rev Oncol Hematol*. 2014; 89: 248-261.
- Metha N et al. A Retrospective Analysis of Peripheral T-Cell Lymphoma Treated With the Intention to Transplant in the First Remission. *Clin Lym Myel Leuk*. 2013; 13: 664-670.
- Hamadani M et al. Management of Relapses After Hematopoietic Cell Transplantation in T-Cell Non-Hodgkin Lymphomas. *Seminars in Hematol*. 2014; 51: 73-8.

Para bibliografía previa al 2010 consultar edición 2017 de las guías SAH.

Linfoma de Hodgkin (LH)

TCH autólogo

- 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.
- De los enfermos recaídos/refractarios, pueden ser curados con quimioterapia de rescate seguido de trasplante autólogo hasta un 50-60% de los pacientes que demuestren quimiosensibilidad.
- Dos estudios randomizados evidenciaron beneficio del trasplante autólogo en términos de SLP en pacientes recaídos o refractarios vs. esquemas de quimioterapia. La sobrevida global no mostró diferencia significativa, pero un tercio de los pacientes en la rama de quimioterapia, recibieron un trasplante autólogo en recaídas subsecuentes.
- Estos resultado, reproducidos en distintos estudios no randomizados, establecieron al TCPH autólogo como el tratamiento de elección en pacientes con LH recaído/refractario.
- Los pacientes refractarios, principalmente los refractarios primarios presentan un pobre pronóstico aún con el trasplante.

Factores pronósticos pre TCH

- **Quimiosensibilidad al esquema de rescate.**
- **Refractariedad primaria.**
- **PET.**
- Duración de la primera remisión (< 12meses).
- 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.

En los últimos años ha cobrado importancia pronóstica fundamental el PET. Un estudio PET negativo pre trasplante se asocia a mejor SLP y SG comparado con un estudio PET +. Un estudio positivo nos obliga a considerar la posibilidad de otras estrategias terapéuticas antes del trasplante.

Consolidación post trasplante autólogo

- Brentuximab postrasplante: 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.

Tandem autólogo/autólogo.

- Estudios recientes han demostrado su utilidad en pacientes seleccionados. El trasplante autólogo en tándem demostró una sobrevida libre de progresión de 49-55% a 5 a y una sobrevida global de 54-84%.
- Modalidad terapéutica en evaluación.

Recaída post trasplante autólogo

La recaída post trasplante autólogo representa un pronóstico ominoso con 30% se sobrevida global.

TCH Alogénico

- Los pacientes recaídos post trasplante autólogo como los pacientes que fallaron a la recolección de

CPH autólogas, podrían beneficiarse con esta modalidad terapéutica.

- Con el uso de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida(RIC) se ha logrado disminuir a niveles aceptables la MRT (MRT 1 año MAC 46% vs RIC 23%, EBMT)
- El donante de elección continúa siendo el relacionado histoiéntico. El donante haploidéntico cobra importancia por la facilidad de su obtención. Cuál es la fuente ideal es un tema de debate aún no concluido.
- El uso de trasplante alogénico MAC en pacientes con LH refractario y/o recaído ha sido abandonado debido a la alta MRT.

Tándem autólogo/alogénico.

- Pocos datos, las experiencias existentes demuestran que es bien tolerado. Estudios con mayor cantidad de pacientes serían necesarios para sacar conclusiones.

Resumen de las indicaciones de TCPH en LH

	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternat
1ª RC	GNR/I	GNR/III	GNR/III	
Recaída quimiosensible, no Tx Auto previo	S/I	Exp/III	Exp/III	GNR/III
Recaída quimiosensible, Tx Auto previo.	OC/III	S/II	S/II	OC/III
Refractario/recaído quimioresistente.	OC/III	Exp/II	Exp/II	Exp/III

Bibliografía

- Philippe Lewalle and Sebastian Wittnebel. Risk-adapted transplant strategies for high-risk Hodgkin lymphoma: are we there? *Curr Opin Oncol.* 2016;28:390-397.
- Sibon D. Single or tandem autologous stem cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by LYSA/SFGM.TC study group. *Haematologica.* 101(4): 474-481.2016.
- Anderlini P. Gencitabine, Fludarabine, and Melphalan for Reduced. Intensity Conditioning and Allogeneic Stem Cell Transplantationfor relapsed and Reafractory Hodgkin Lymphoma. *BBMT.* 22 (2016) 1324-1340.
- Perales M. Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Cell Transplantation in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantetion. *BBMT.* 2015;21: 971-983.
- Nieto Y. Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin’s Lymphoma: Effect of the Specific High-Dose Chemotherapy Regimen on Outcome. *BBMT.* 2013;19:410-7.
- Moskowitz CH. High dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging, *BJH.* 2010,148,890-897.
- Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin Lymphoma *Haematologica* 2010;95 (7):1046-1048.
- Sarina B. Allogeneic transplantation improves the overall and progression free survival of Hodgkin Lymphoma relapsing after Autologous transplantation. *Blood.* 2010; 15,3671-3677.
- Devillier R. Positron emission tomography response at time of autologous stem cell transplantation predicts outcome of patients with relapsed and/or refractory Hodgkin’s lymphoma responding to prior salvage therapy. *Haematologica.* 2012;97(7): 1073-1079.
- Smith EP. Tandem Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Primary Progressive or Recurrent Hodgkin Lymphoma: A SWOG and Blood & Marrow Transplant Clinical Trials Network Phase II Trial (SWOG S0410/BMT CTN 0703). *BBMT.* 2018;24:700-7.
- Carella AM. Treatment of classical Hodgkin lymphoma in the era of brentuximab vedotin and immune

checkpoint inhibitors. *Ann Hematol.* 2018;97:1301-15.

- Ghosh M. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol.* 2016;34:3141-9.
- Genadieva-Stavrik S. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol.* 2016;27:2251-7.
- Carreras E. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019.

Mieloma múltiple (MM)

- Las altas dosis de quimioterapia seguidas de trasplante autólogo luego de tratamiento de inducción (de preferencia con tres drogas, una de las cuales sea un inhibidor del proteasoma), 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, se debe ofrecer a todo paciente candidato a trasplante la consolidación con TCPH, ya que posponer el mismo para la recaída es aún experimental.

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.
- Los resultados del estudio del PETHEMA, sostienen el uso del auto TCPH en primera línea aún en la era de los nuevos agentes (bortezomib, talidomida, lenalidomida).
- 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%.

Tandem autólogo/autólogo

- Implica realizar en forma programada un segundo curso de altas dosis de quimioterapia seguida de TCPH dentro de los 180 días de efectuado el primero.
- El beneficio se ve en especial en pacientes que no alcanzaron remisión completa (RC) o MBRP.
- Se podría intentar recolectar suficiente cantidad de células como para dos trasplantes en todos los pacientes elegibles para TCPH, o eventualmente hacerlo en aquéllos con enfermedad de alto riesgo.

Tándem autólogo/alogénico

- El auto TCPH seguido de alo TCPH con RIC se asocia a menor recaída que el doble auto TCPH, pero con mayor mortalidad.
- Podría ser considerado en pacientes jóvenes con enfermedad de alto riesgo que cuenten con un donante.

Segundo trasplante autólogo

- Considerar en pacientes que presentaron una recaída alejada (al menos 2 años) luego del primer trasplante autólogo.
- Para poder realizar el 2º TCPH el paciente debe demostrar sensibilidad al tratamiento de rescate. Luego del 2º TCPH el paciente debe realizar tratamiento de mantenimiento.

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.

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.
- Algunos estudios con inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida) muestran además prolongación en la SG.
- Los inhibidores de proteasoma mejoran la SLE, aunque no se ha logrado demostrar que prolonguen la SG.
- No está claro cuál debe ser la duración del mantenimiento (por definición hasta recaída). Las principa-

les complicaciones son la toxicidad (polineuropatía para talidomida, citopenias y segundas neoplasias para lenalidomida) y el costo.

Acondicionamientos

Autólogo: *Melfalán 200 mg/m².

*Melfalán 140 mg/m² (>65 años o depuración de creatinina <50 ml/h). La insuficiencia renal NO contraindica el autoTCPH, aunque requiere ajuste de dosis (140 - 100 mg/m²) y coordinación de la diálisis si fuera necesario PRE infusión de CPH.

Alogénico: *Fludarabina+ melfalán

*Busulfan + melfalán

Resumen de las indicaciones en mieloma múltiple

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
1° RC/RP riesgo estándar	S/I	OC/II	OC/II	GNR/III
1° RC/RP alto riesgo	S/I	S/III	S/III	OC/II
2° RC/RP post Tx Auto	S/II	OC/II	OC/II	OC/II.

Tándem AUTÓLOGO/AUTÓLOGO	Opción clínica (II)
Tándem AUTÓLOGO/AloRIC	Opción clínica (II)

Amiloidosis

- Los pacientes candidatos a auto TCPH son alrededor del 20% de los pacientes. Criterios de elegibilidad: <70 años, buen estado funcional, estadios I y II, ausencia de compromiso cardíaco (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.

Bibliografía

- Bladé J et al. Hematopoietic stem cell transplantation beyond. Blood. 2010; 115:3655-3662.
- Lahuerta JJ et al. Busulfan 12 mg/kg plus Melphalan 140mg/m vs Melphalan 200 mg/m as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the TEPHEMA/GEM 2000 study. Haematologica, 2010, epub ahead of print.
- 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.
- Olin RL et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. Bone Marrow Transplant. 2009; 43:417-422.
- Vincent Rajkumar. Multiple Myeloma: 2016 update and diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol. 2016 July; 91(7): 719-734.
- Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A et al.: Refinement in patient selection to reduce treatment-related mortality from autologous stem cell transplantation in Amyloidosis. Bone Marrow Transplant. 2013; 48:557-61.
- 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.
- Para citas bibliográficas previas a 2010 remitirse a la guía 2017

Anemia aplásica adquirida (AAS)

- La sobrevida de pacientes con AAS ha mejorado a lo largo del tiempo, reflejando los avances significativos en los protocolos de trasplantes, en la posibilidad de una mejor selección de donantes a través de la alta resolución del HLA, al manejo 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.

Trasplante con donante relacionado

- Es la primera opción terapéutica en jóvenes y adultos con AAS.
- EBMT muestra resultados similares en pacientes 30-40 años y 40-50 años sin comorbilidades significativas, recomendando esta opción terapéutica en aquéllos < 50 años.
- EBMT publica en el 2012 un estudio que muestra de forma inequívoca que la fuente de CPH debería ser MO (menor EICH aguda y crónica y mayor SG en todos los grupos).

Trasplante con donante no relacionado

- En los últimos años ha mejorado significativamente la SG en trasplantes con DNR (78% <20 años, 50% pacientes mayores).
- La recomendación es indicar este tipo de trasplante en los casos en que falla el tratamiento inmunosupresor.
- En niños esta alternativa puede ser la primera opción terapéutica.

Trasplante con UCU o haploidéntico

- Considerar luego de la falla al TIS y ante la ausencia de DR y DNR.
- Los resultados son inferiores comparado DR 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.

Regimen de acondicionamiento:

Donante relacionado histoidéntico

- Ciclofosfamida (Cy) 200 + ATG. En los pacientes mayores de 40 años, los regímenes basados en fludarabina (FLU) y dosis menores de ciclofosfamida se asocian a mayor sobrevida global.
- La ICT debería desestimarse en estos casos.

Donante no relacionado/haploidéntico

- Los más utilizados son aquéllos que combinan FLU, CY, ATG y bajas dosis de TBI (2-3 Gy). En estos casos la dosis de CY debería ser menor de 150 mg/kg.
- El uso de Cy post trasplante en donantes alternativos (haploidénticos, y no relacionados) ha demostrando uninjerto favorable, baja incidencia de EICH y bajas tasas de MRT.
- El acondicionamiento para el haploidéntico recomendado actualmente es el esquema del grupo J Hopkins con Flu/Cy/TBI 200 + Cy Post TMO
- Los resultados de haplo versus cordón umbilical en adultos favorecen a donante haploidéntico

Rechazo del injerto

La incidencia reportada: 2-20%.

Como medidas para prevenirlo se aconseja:

1. Estrategia transfusional a lo largo del tratamiento del paciente, en el cual se evitará el uso de potenciales donantes de CPH como donantes de hemoderivados. Estos deberán ser leucodepletados e irradiados.
2. Inmunosupresión post TCPH prolongada (al menos 12 meses) con ciclosporina (CSA) y en ausencia de EICH, suspenderla lentamente. Los niveles bajos de CSA o suspensiones temporarias o tempranas se asocian a pérdida tardía del injerto.
3. En AA se observa hasta un 30% de quimeras mixtas (presencia de al menos 10% de células del receptor). Si ésta se mantiene estable, no afecta a la hematopoyesis del paciente. Si ésta es progresiva (aumento de

un 15% de células del receptor en 3 meses) es conveniente ajustar los niveles de CSA. No es aconsejable suspender la CSA en este contexto.

Resumen de indicaciones de TCPH en AAS

	Estado de la enfermedad	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo	Auto TCPH
AAS	Reciente diag	S/II	OC/II (niños)	GNR Haplo Exper	NA
	Recaído/refract	S/II	S/II	OC/II	NA

Bibliografía

- Lan-Ping Xu et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multi- centre prospective study. BJH. 2016.
- Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Seminars in hematology. 2016.
- Killick S et al. Guidelines for the diagnostic and management of adult aplastic anaemia. BJH. 2016.
- Bacigalupo A et al. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia. Int J Hematol. 2016.
- Liu L et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for nonresponders to immunosuppressive therapy against acquired aplastic anemia. Letter to editor. BMT. 2015.
- Peffault de Latour R et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. BMT. 2015.
- Clay J et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2014.
- Bacigalupo A, Marsh J. Unrelated donor search and unrelated donor transplantation in the adult aplastic anaemia patient aged 18-40 years without an HLA-identical sibling and failing immunosuppression. BMT. 2013.
- DeZern A et al. Alternative Donor Transplantation with High-Dose Post- Transplantation Cyclophosphamide for Refractory Severe Aplastic Anemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 March.
- Zheng-Li Xu et al. Immunosuppressive therapy versus haploidentical transplantation in adults with acquired severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplantation. 2019.
- Shiwei Yang et al. Comparison of Outcomes of Frontline Immunosuppressive Therapy and Frontline Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Children with Severe Aplastic Anemia Who Lack an HLA-Matched Sibling Donor. BBMT. 2019.
- Xu et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry- based comparison with matched related transplant. Journal of Hematology & Oncology. 2017.
- Wu Yamei et al. Improved outcome of haploidentical transplantation in severe aplastic anemia using reduced-intensity fludarabine-based conditioning. Oncotarget. 2017.
- Georges G et al. Severe aplastic anemia: allogeneic bone marrow transplantation as first-line treatment. Review Blood Advances. 2018.
- Esteves I et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. BMT. 2015.
- Townsley D et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. NEJM. 2017.
- Andrea Bacigalupo. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2017.

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en pediatría

Aplasia y síndromes de fallo medular congénito

- La anemia aplásica es una enfermedad rara en los niños, más comúnmente idiopática, que se caracteriza por una pancitopenia en sangre periférica y una médula ósea hipocelular.
- En un 15-30% de los pacientes pediátricos existen factores genéticos subyacentes que predisponen a una aplasia medular y que son los denominados síndromes hereditarios de insuficiencia medular.
- Estos síndromes de fallo medular deben ser considerados tanto en niños como en adultos antes de la institución de cualquier plan de tratamiento terapéutico: anemia de Fanconi, disqueratosis congénita, síndrome de Schwachman-Diamond y la anemia de Diamond-Blackfan.

- Aplasia medular severa

Indicación

- El TCPH con un hermano HLA compatible (allogénico relacionado) es la terapia de primera línea recomendada.
- El trasplante con un donante no relacionado (allogénico no relacionado) puede considerarse para pacientes sin un donante relacionado y ante el fracaso de la TIS; o para pacientes jóvenes si se dispone de un donante no relacionado 2 a 3 meses del diagnóstico.
- El uso de otros donantes alternativos (sangre de cordón umbilical, donantes haploidénticos) es una opción válida y disponible, que debe realizarse según la experiencia de cada centro.
- La médula ósea es la fuente de células progenitoras recomendadas en estos pacientes en virtud de la menor tasa de enfermedad de injerto contra huésped.

Acondicionamientos

- El uso de ciclofosfamida (200 mg/kg dividido en 4 dosis diarias) + globulina antitimocítica (ATG) es el esquema de elección en trasplantes allogénicos relacionados.
- Otros esquemas con dosis reducidas de ciclofosfamida + fludarabina han demostrado excelentes resultados.

- Anemia de Fanconi

- El diagnóstico se confirma con test de DEB que muestra rupturas cromosómicas (ver capítulo Fallos Medulares)

Indicación

- El HSCT es la única terapia curativa para las manifestaciones hematológicas de FA, incluyendo anemia aplásica, síndrome mielodisplásico y leucemia aguda.

Acondicionamientos

- Debido a la altísima sensibilidad a la toxicidad de los regímenes habituales de quimioterapia y radiación utilizados en la preparación para el TMO, normalmente se usan dosis reducidas.
- El fracaso del injerto, históricamente un impedimento importante para el trasplante de FA, se ha mejorado en gran medida mediante el uso de fludarabina.

- Disqueratosis congénita

Indicación

- El fallo medular se produce en un 80% de los pacientes y es la principal indicación.
- La mortalidad temprana se asocia con insuficiencia medular, infecciones, complicaciones pulmonares o enfermedad maligna.
- Los resultados a largo plazo son decepcionantes debido a los efectos tardíos graves (vasculitis difusa y fibrosis pulmonar).
- Es común la pérdida del injerto, EICH, sepsis, fibrosis pulmonar, cirrosis hepática y enfermedad veno-oclusiva.

Acondicionamientos

- Los RIC se están estudiando en algunas instituciones y pueden mejorar el resultado a largo plazo.

- Síndrome Schwachman-Diamond

- Es un trastorno recesivo caracterizado por insuficiencia pancreática exocrina, anomalías esqueléticas

(disostosis metafisaria), retraso intelectual leve y disfunción de la médula ósea que se manifiesta por citopenia.

Indicación

- El TCPH está indicado en casos que impliquen empeoramiento de las citopenias con mayor dependencia transfusional y/o SMD o transformación leucémica.

Acondicionamientos

- Los pacientes con SDS tienden a tener una mayor toxicidad con un MAC, por lo que un RIC podría ser más útil.

- Anemia de Blackfan-Diamond.

Indicación

- Los pacientes con DBA que son dependientes de transfusiones o desarrollan otras citopenias tienen indicación de trasplante.
- La no respuesta a los esteroides y la evolución clonal también pueden ser indicaciones para el TCPH.
- Los datos del registro Diamond-Blackfan estadounidense revelan una supervivencia global del 77,3% para el trasplante relacionado y del 31,5% para donantes alternativos.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, generalmente incluyendo busulfán o treosulfán, Cy y ATG.
- Se recomienda donante alogénico relacionado. El donante debe ser evaluado cuidadosamente para excluir un fenotipo DBA silente.
- La quelación de hierro muy agresiva es altamente recomendable.

- Neutropenia congénita severa

- Se caracteriza por una neutropenia profunda que se diagnostica temprano en la vida y se complica por infecciones bacterianas recurrentes graves y potencialmente mortales.
- Es causada por mutaciones de varios genes: el gen ELANE y SBDS son los más frecuentes, mientras que HAX1, G6PC3, WASP, VPS45 GATA2 y GFi1 también se pueden encontrar.
- Otra complicación importante es la evolución clonal (LMA y SMD).

Indicación

- Las indicaciones incluyen la resistencia al G-CSF y la evolución clonal.

Acondicionamientos

- MAC demostró mejores resultados, con busulfán y ciclofosfamida. Regímenes RIC basados en fludarabina, son menos tóxicos, pero con experiencia más limitada.

- Trombocitopenia amegacariocítica congénita

- Se caracteriza por la ausencia de megacariocitos en la médula ósea secundaria a una mutación en el gen c-MPL que codifica para el receptor de trombopoyetina.
- El TCPH es la única opción curativa.

Indicación

- La trombocitopenia aislada grave o la pancitopenia o evolución clonal (SMD o LMA) son indicaciones.

Acondicionamientos

- Se recomienda MAC basado en fludarabina y busulfán o treosulfán.
- RIC puede ser considerado para pacientes con pancitopenia.

Resumen de las indicaciones AAS y fallos medulares

Estado de la enfermedad	Auto TCPH	Alo DR histoiéntico	Alo DNR histoiéntico	Alo donante alternativo
AAS	NA	S/II	S/II	OC/II
A. Fanconi	NA	S/II	S/II	OC/II
Blackfan-Diamond	NA	S/II	S/II	OC/III
Kostman	NA	S/II	S/II	OC/III

Bibliografía

- Dokal I, Vulliamy T. Inherited bone marrow failure syndromes. *Haematologica*. 2010; 95: 1236-1240.
- Hartung HD, Olson TS, Bessler M. *Pediatr Clin North Am*. 2013 December; 60(6): 1311-1336.
- Kim H, Lee JH, Joo YD et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol*. 2012 Sep;91(9):1459-69.
- MacMillan JM et al. Hematopoietic cell transplantation for Fanconi anaemia - when and how? *Br J Haematol*. 2010; 149: 14-21.
- Bizzetto R et al. On behalf of Eurocord and SAA WP from EBMT. Outcomes after related and unrelated umbilical cord blood transplantation for hereditary bone marrow failure syndromes other than Fanconi anemia. *Haematologica*. 2011; 96: 134-141.
- Peffault de Latour R, Peters C, Gibson B et al. Recommendations on hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2015 Sep;50 (9):1168-72.

Inmunodeficiencias primarias (IDP)

Inmunodeficiencia severa combinada (SCID)

- Incidencia 1 en 75.000 nacidos vivos.
- Los fenotipos inmunológicos de SCID:
 - o T-/B-/NK-
 - o T-/B-/NK+
 - o T-/B+/NK-
 - o T-/B+/NK+
- En las últimas dos décadas se ha identificado la base genética de las diferentes formas de SCID, lo que conduce a modificaciones en la estrategia de trasplante dependiente del defecto subyacente.
- La supervivencia en pacientes con SCID depende de la rápida reconstitución de las células T, sin trasplante la mayoría de los niños mueren en el primer año de vida.
- Los principales factores que influyen en el resultado del trasplante:
- El tipo de donante (DR mejor resultado)
 - o El tipo de SCID, (T-B- tienen un resultado más pobre)
 - o Co-morbilidad previa
 - o Edad en el trasplante (<6 meses con un mejor resultado)
 - o Cuando el trasplante es relacionado con hermano, es posible realizarlo sin profilaxis GVHD, con trasplante no relacionado se recomienda hacer algún tipo de profilaxis.

Acondicionamientos

Dependiendo del inmunofenotipo los regímenes más utilizados son:

- o Sin condicionante
- o RIC: busulfán / fludarabina; treosulfán / fludarabina
- o Alemtuzumab (recomendado en los fenotipos NK+)

Inmunodeficiencia no severa combinada:

- Deficiencias T
- Deficiencias del CD40 ligando
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Desórdenes linfoproliferativos ligados al X
- Síndromes hemofagocítico
- Desórdenes inmunorregulatorios

Acondicionamientos

- Los pacientes con inmunodeficiencias no SCID requieren en general un régimen de acondicionamiento para lograr el injerto.
- Muchos niños tienen comorbilidades significativas en el momento del trasplante y los MAC basados en busulfán / ciclofosfamida pueden estar asociados con una toxicidad significativa.

- Las alternativas recientes incluyen:
 - o Reemplazo de la ciclofosfamida por fludarabina, que parece ser mejor tolerada
 - o Sustitución del busulfán por un análogo estructural, el treosulfán, que es similarmente inmuno- y mielo-supresivo, pero no causa la enfermedad veno-oclusiva hepática (VOD).

Resumen de las indicaciones de trasplante en inmunodeficiencia

	Auto TCPH	Alo DR histoi-déntico	Alo DNR histoi-déntico	Alo donante alternativo
IDCS	NA	S/II	S/II	S/II
Otras inmunod. primarias	NA	S/II	S/II	OC/II.

Bibliografía

- Veys P. Reduced intensity transplantation for primary immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2010; 30: 103-124.
- Gennery AR et al. Inborn Errors Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; European Society for Immunodeficiency. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: Entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 602-610.

Enfermedades metabólicas hereditarias

- Los errores innatos del metabolismo, o enfermedades metabólicas hereditarias, son un grupo diverso de enfermedades que surgen de defectos genéticos en enzimas lisosomales o función peroxisomal.
- Las enzimas lisosómicas son hidrolíticas y se almacenan en orgánulos celulares llamados lisosomas. Los peroxisomas son organelas subcelulares implicadas en el metabolismo de los lípidos.
- Estas enfermedades se caracterizan por procesos sistémicos devastadores que afectan la función neurológica y cognitiva, el crecimiento y el desarrollo y el estado cardiopulmonar.
- El inicio en la infancia o la primera infancia suele ir acompañado de un rápido deterioro y asociado con la muerte temprana.

Enfermedades lisosomales

- A pesar de que el trasplante en enfermedades lisosomales se ha realizado durante más de 30 años, la eficacia del HSCT es difícil de evaluar debido al número limitado de casos, amplia gama de heterogeneidad clínica y a la ausencia de un buen registro funcional para un adecuado seguimiento a largo plazo.
- En los casos en los que se presenta daño al sistema nervioso central irreversible, el TCPH está contraindicado.

Enfermedades peroxisomales

- La adreno leucodistrofia es un trastorno peroxisomal ligado a X que implica la beta-oxidación deficiente de ácidos grasos de cadena muy larga.
- De los cuatro patrones clínicos el X-ALD, el que tiene compromiso cerebral es el único que tiene indicación de trasplante.
- Aproximadamente el 40% de los niños genéticamente afectados desarrollarán X-ALD cerebral. La progresión resulta en discapacidad severa, demencia y muerte en un período de meses.

Indicación de trasplante

- Pacientes con evidencia definitiva temprana de enfermedad cerebral determinada por resonancia magnética sin signos clínicos.
- De presentar una enfermedad clínicamente evidente, la naturaleza rápidamente progresiva de la condición impide un resultado exitoso de trasplante en la mayoría de los casos.
- Se ha demostrado que la presencia de anomalías en la resonancia magnética cerebral y la presencia o ausencia de realce con gadolinio es de valor pronóstico.
- El trasplante no tiene ningún efecto sobre la disfunción suprarrenal y los niveles de ácidos grasos de cadena muy larga.

- La crisis suprarrenal puede precipitar una profunda disminución de la función del SNC, al igual que el EICH, por lo que la compatibilidad debe ser estricta.

Acondicionamientos

- Históricamente el régimen estandarizado de acondicionamiento fue busulfán / ciclofosfamida y la médula ósea como una fuente preferida.
- Recientemente fueron introducidos regímenes reemplazando la ciclofosfamida por la fludarabina, y el busulfán por treosulfán, observándose mejores resultados.

Resumen de las indicaciones de trasplante

	Auto TCPH	Alo DR histoidéntico	Alo DNR histoidéntico	Alo donante alternativo
MPS III (Hurler)	NA	S/II	S/II	OC/II
MPS III Hurler-Schele • (severo)	NA	GNR/III	GNR/III	GNR/III
MPS VI Maroteaux-Lany	NA	OC/II	OC/II	OC/II

Bibliografía

- Boelens JJ et al. Current international perspectives on hematopoietic stem cell transplantation for inherited metabolic disorders. *Pediatr Clin North Am.* 2010; 57: 123-145.

Hemoglobinopatías

- Hay dos hemoglobinopatías con indicación de TCPH:
 - o Talasemia mayor
 - o Drepanocitosis

Talasemia mayor

Factores pronóstico (Grupo de Pesaro)

- Calidad de quelación recibida durante toda la vida antes del trasplante (regular versus no regular);
- Hepatomegalia (>2 cm por debajo del margen costal);
- Presencia de cualquier grado de fibrosis hepática en el examen de biopsia hepática pre-trasplante.
- La terapia de quelación transfusional es la clave para un trasplante exitoso (SG sin sobrecarga de hierro >90% vs <50%).

Acondicionamientos

- Históricamente el condicionamiento se basa en esquemas Bu/Cy
- En el grupo de alto riesgo, después de reducir la intensidad del acondicionamiento (ciclofosfamida de 200 mg / kg a 120 mg/kg), la mortalidad relacionada con el trasplante persistió en 18%, pero el riesgo de recurrencia de talasemia aumentó en un 30% .
- Los pacientes adultos tienen alta mortalidad relacionada con el trasplante (35%) y riesgo muy limitado de recurrencia de talasemia.

Drepanocitosis

- La SCD sintomática es una indicación clara para el trasplante, pero si ya se ha producido un daño irreversible en un órgano vital, el papel del trasplante es cuestionable.
- La pregunta clave es, por lo tanto, identificar a los pacientes con alto riesgo de enfermedad sintomática.
- Se han propuesto diversos métodos para identificar a estos pacientes, todos basados en características clínicas o en eventos que ya han ocurrido, pero no se han desarrollado criterios definitivos acordados.

Acondicionamientos

- Bu/Cy
- Recientemente, se ha publicado un ensayo exitoso en un pequeño número de pacientes adultos con anemia falciforme (n = 11) con 300 cGy de irradiación corporal total y alentuzumab

Bibliografía

- Angelucci E. Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2010; 2010: 456-462.
- Chiesa R et al. Unpredictability of iv Busulfan pharmacokinetics in children undergoing hematopoietic stem cell transplant for advanced beta thalassemia: Limited toxicity with a dose adjustment policy. Biol Blood Marrow Transplant. 2010; 16: 622-628.
- Bertaina A et al. The role of reduced intensity preparative regimens in patients with thalassemia given hemopoietic transplantation. Ann N Y Acad Sci. 2010; 1202: 141-148.
- Bernaudin F et al. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease. Blood. 2007; 110: 2749-2756.

Tumores sólidos pediátricos

- Neuroblastoma

- El neuroblastoma de alto riesgo es la única patología en la que se ha podido demostrar mediante estudios aleatorios la superioridad del trasplante frente a la quimioterapia convencional.
- El enfoque actual consiste en una inducción con poliquimioterapia, recolección de PBSC, cirugía extensiva al sitio del tumor primario, megadosis de quimioterapia con rescate autólogo, radioterapia local y mantenimiento con ácido 13-cis retinoico.

Indicaciones

Pacientes en primera línea de tratamiento

- Mayor de 18 meses.
- Enfermedad metastásica generalizada.
- MycN amplificado.

Pacientes en recaída

- >18 meses.
- N-Myc amplificado.
- Previamente no trasplantado.

Acondicionamientos

- Bu/Mel (European High-Risk Neuroblastoma Study -1/SIOPEN).
- Los regímenes en tándem no han demostrado superioridad y sí mayor toxicidad.

- Sarcoma de Ewing

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 ó 5 años).
- **Infantes** (<4 años) con tumores cerebrales malignos.

• Acondicionamientos

- Esquema COG: tandem en *Baby protocol* (busulfán y melfalán repetitivo).
- Esquema SIOP : Vp16 / Tiotepa / Mel.

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 alto riesgo o >RC1	S/II	OC/II	OC/III	OC/II
Sarcoma de Ewing alto riesgo o >RC1	S/II	Exper/II	Exper/II	Exper/III.
Tumores SNC	OC/II	GNR/III	GNR/III	GNR/III

Complicaciones clínicas del trasplante de células progenitoras a mediano y largo plazo

Enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa)

La EICHa es la principal causa de morbilidad 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 (*mismatch* o donante no relacionado > *no mismatch*),
- 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 > ries- go),
- 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 EICHa
Agudo	Clásico	≤ 100 días	SÍ	NO
Agudo	Recurrente, persistente o tardío	> 100 días	SÍ	NO
Crónico	Clásico	Sin límite de tiempo	NO	SÍ
Crónico	Superposición	Sin límite de tiempo	SÍ	SÍ

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico de EICHa se realiza generalmente basándose en la clínica, una vez descartados otros diagnósticos diferenciales. La piel es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido por el tracto gastrointestinal y el hígado.

Piel

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Rash máculopapular, a predominio de palmas, plantas, orejas, mejillas, cuello y hombros. Formas severas: símil a necrólisis epidérmica tóxica	Biopsia: degeneración vacuolar, disqueratosis, queratinocitos apoptóticos, infiltración linfocitaria perivascular y linfocitos en unión dermoepidérmica	Reacciones a drogas (antibióticos, quimio/radioterapia). Exantemas infecciosos

(*) La biopsia cutánea no predice severidad de la enfermedad, tiene un rol limitado en el manejo y nunca debe retrasar el inicio del tratamiento.

Gastrointestinal

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Tracto superior: náuseas, vómitos, anorexia, saciedad precoz, dolor abdominal. Pérdida de peso. Tracto inferior: diarrea secretora . En casos severos puede ser hemorrágica por úlceras e íleo. Dolor abdominal.	Endoscopia alta con biopsia del antro gástrico. Colonoscopia o rectosigmoideoscopia Biopsia: necrosis del epitelio glandular y dilatación focal. Pérdida de las glándulas/criptas. Ulceración focal o difusa de la mucosa.	Tracto superior: toxicidad por drogas, infecciones por herpes, H. pylori. Tracto inferior: infecciones por CMV, adenovirus y rotavirus, Clostridium difficile, giardiasis, drogas como el micofenolato y magnesio.

(*) Las biopsias suelen ser necesarias para el diagnóstico.

Hígado

Clínica	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial
Ictericia. Colestasis (FAL, VGT 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 difícil realizar biopsias hepáticas por plaquetopenia, podría estar indicada la biopsia transyugular si es necesaria.

Se ha descrito la afección de otros órganos por EICHa, aunque su presentación es mucho menos frecuente. A nivel del sistema hematopoyético puede desarrollar atrofia tímica, citopenias (plaquetopenia principalmente). El compromiso ocular se ha manifestado con fotofobia, conjuntivitis hemorrágica y lagofthalmos.

Gradación clínica

Órgano	Grado	Características
Piel	+	Eritema maculopapuloso < 25% superficie corporal.
	++	Eritema maculopapuloso 25-50% superficie corporal.
	+++	Eritrodermia generalizada.
	++++	Eritrodermia generalizada con vesículas y descamación.
Hígado	+	Bilirrubina entre 1 y 3 mg/dl
	++	Bilirrubina entre 3,1 y 6 mg/dl
	+++	Bilirrubina entre 6,1 y 15 mg/dl
	++++	Bilirrubina > 15 mg/dl
Intestino	+	Diarrea 500-1000 ml/día (o 30 ml/kg).
	++	Diarrea 1000-1500 ml/día (o 60 ml/kg).
	+++	Diarrea > 1500 ml/día (o 90 ml/kg).
	++++	Dolor abdominal intenso con o sin íleo intestinal.

Grado	Piel	Hígado	Intestino	AEG
Grado I	+ / ++	y 0	y 0	0
Grado II	+ / ++ / +++	y +	y/o +	+
	+++ aislada		o + por biopsia	
Grado III	++ / +++	y ++ / +++	y/o ++ / +++	++
Grado IV	++ / +++ / ++++	y ++ / +++ / ++++	y/o ++ / +++ / ++++	+++

AEG: afcción del estado general

Tratamiento

- La decisión de comenzar tratamiento sistémico depende de la severidad clínica y del tiempo de progresión. La EICH rápidamente progresiva requiere tratamiento urgente.
- La sobrevida se correlaciona directamente con la respuesta al tratamiento inicial.
- La literatura sólo soporta el uso de prednisona o metilprednisolona para el tratamiento de primera línea de la EICHa. El resto de las drogas utilizadas para primera y segunda línea carecen de evidencia suficiente para una recomendación específica.
- El grado I de EICHa se maneja con tratamiento tópico y optimización de las dosis de los inhibidores de calcineurina. Los grados II a IV, con tratamiento sistémico y tópico.

Tratamiento sistémico de primera línea

- Metilprednisolona 2 mg/kg/día EV o prednisona 2 a 2,5 mg/kg/día oral.
- Continuar con los inhibidores de calcineurina (niveles plasmáticos de ciclosporina alrededor de 200 ng/ml y tacrolimus 10-15 ng /ml)
- Las excepciones como EICHa del tracto gastrointestinal superior (anorexia, náuseas, vómitos y dispepsia) o EICHa grado IIa (rash cutáneo < 50% sin progresión en las primeras 24 hs; bilirrubina < 3 mg/dl, diarrea < 20 ml/kg/día sin hemorragia ni cólicos): se tratan con dosis más bajas de corticoides sistémicos y mantenimiento con esteroides tópicos: metilprednisolona 1 mg/kg/día y beclometasona oral, 8 mg/día o budesonida 3 mg c/12 hs.
- Disminución y duración óptimas del tratamiento estándar no definida. Ajustarlo a la resolución o persistencia de la EICH, comenzando el descenso en cuanto el paciente muestre mejoría, para minimizar los efectos adversos de los corticoides.
- Los brotes o exacerbaciones durante el descenso de esteroides no deben considerarse refractariedad al tratamiento y se manejan con aumento a la dosis previa.

Tratamiento de soporte

- EICHa gastrointestinal: reposo intestinal (período corto), dieta de bajas calorías con ácidos grasos de cadena corta (si tolera la vía oral), nutrición parenteral total, opiáceos, octeotride en dosis escalonadas (en diarrea > 1 litro).

- EICHa de piel: cremas hidratantes, triamcinolona 0,1% tópico 3 veces al día, hidrocortisona 0,1% tópico (para rash facial) 3 veces al día, tratamiento estándar de bullas y úlceras, como en quemado.

Medidas generales: profilaxis antifúngicas, virales y bacterianas

Evaluación de respuesta

Debe evaluarse a las 48 a 72 hs para definir el tratamiento a seguir. La respuesta al tratamiento inicial, es crucial para el pronóstico.

Respuesta completa (RC): resolución completa y sostenida de todas las manifestaciones de EICH en todos los órganos, sin necesidad de otros tratamientos.

Respuesta parcial (RP): mejoría en el estado de todas las manifestaciones iniciales, sin resolución completa y sin empeoramiento en ningún otro órgano.

No respuesta (NR): el mismo grado de afección a pesar del tratamiento o progresión en algún órgano o la muerte antes de la evaluación.

Progresión: Empeoramiento en 1 ó más órganos, sin mejoría en ninguno.

SI OCURRE PROGRESIÓN A LOS 3 DÍAS, NO RESPUESTA A LOS 7 DÍAS O RESPUESTA PARCIAL A LOS 14 SE CONSIDERA REFRACTARIO Y SE DEBE PASAR A TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA.

Terapia de segunda línea para el tratamiento de EICHa

Se sugiere iniciar cuando después de tres días de tratamiento con agentes de primera línea se observa progresión de los síntomas, cuando se alcanza una semana con persistencia de las manifestaciones en EICH agudo grado III, o cuando la sintomatología persiste por más de dos semanas en EICHa grado II.

Un metanálisis que involucra 29 estudios evaluando distintos agentes y combinaciones de los mismos como terapia de segunda línea, determina que en la evaluación de sobrevivida a 6 meses no hay soporte para que cualquier agente utilizado sea más efectivo en el control de la enfermedad, ni otorgue superioridad en la tasa de respuesta.

Los agentes seleccionados se añadirán a la terapia iniciada con esteroides y al inhibidor de calcineurina.

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.

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.

Fotoféresis extracorpórea (ECP)

Mecanismo de acción: apoptosis directa de leucocitos (especialmente linfocitos). La reinfusión de estas células parece generar respuestas tolerogénicas a través de la maduración de células dendríticas, la modulación de la producción de citoquinas, y expansión de las células T reguladoras.

Efectos adversos: comprende la necesidad de un circuito extracorpóreo, hipocalcemia debido a la necesidad de anticoagulante, citopenia leve, y los asociados al uso de catéteres venosos centrales.

Ninguna interacción con el uso de otros agentes resulta significativa. La reactivación viral no se ve incrementada. Resultados en piel mejores que en hígado y en éste mejores que a nivel gastrointestinal.

Limitante: ECP requiere traslado a centros que no siempre se encuentran cercanos al que se trata el paciente durante meses, debiendo concurrir 3 veces la primer semana, 2 por semana (semanas 2-12) y luego 2 veces cada 4 semanas.

Alto costo.

Sirolimus

Mecanismo de acción: se une a FK-complejo de unión de proteínas y bloquea la mTOR, en última instancia, causando la detención del ciclo celular en G1. Las células T son los más sensibles.

Toxicidad: de mayor relevancia clínica se incluyen: citopenia reversible, hipertrigliceridemia, nefrotoxicidad (MAT o síndrome urémico hemolítico) y neurotoxicidad (púrpura trombótica trombocitopénica) cuando se combina con inhibidores de la calcineurina. Menos comunes son las elevaciones de transaminasas, edema, artralgias y neumonitis no infecciosa.

Reducir dosis de sirolimus cuando se combina con voriconazol, posaconazol y fluconazol.

Sirolimus puede aumentar el riesgo de rabdomiolisis si se utiliza junto con inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Niveles plasmáticos objetivo de 3-12 ng / ml, pero debe ser <10 ng/ml cuando se combina con un inhibidor de la calcineurina.

Tasas de respuesta entre el 50 y 60%.

Infliximab

Mecanismo de acción: anticuerpo quimérico murino/humano monoclonal que se une con alta afinidad a la membrana de TNF α que da como resultado aclaramiento de TNF α y células T circulantes.

Efectos colaterales: aumento de la reactivación viral de EBV, adenovirus, y CMV. Mayor incidencia de infecciones fúngicas.

Mejores resultados en EICH gastrointestinal.

Administración vía EV en dosis de 10 mg/kg/semana durante al menos 4 dosis.

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).

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.

Bibliografía

- Paul J Martin et al. First and Second Systemic Treatment of Acute Graft vs Host Disease: Recommendation of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012; 18:1150-1163.
- H Joachim Deeg. How I Treat Refractory Acute GVHD. *Blood*. 2007; 109(10):4118-4126.
- Fiona L Dignan et al. Diagnosis and Management of Acute Graft vs Host Disease. *British Journal of Hematology*. 2012; 158:30-45.
- George B Mc Donald. How I Treat Acute Graft vs Host Disease of the Gastrointestinal Tract and Liver. *Blood*. 2016;1127(12):1544-1550.

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

EICHc es una complicación grave que se presenta en un 30 a 70% de los receptores de TCPH. Los factores de riesgo para desarrollar EICHc son:

- Enfermedad injerto versus huésped aguda (EICHa) previa grado II-IV, disparidad de HLA, TCPH no relacionado, donante mujer-receptor hombre, TCPH con células madre de sangre periférica, TCPH sin depleción de linfocitos T.

Teniendo en cuenta la forma de presentación, la EICHc puede clasificarse como:

- **De novo:** sin EICHa previa (35%).
- **Quiescente:** posterior a EICHa resuelta (30-40%).
- **Progresiva:** evolución de EICHa sin resolución (20-35%).

Clasificación (NIH 2005): ver capítulo de EICH agudo.

Con el fin de establecer criterios estándares de diagnóstico de EICHc el NIH en su consenso del año 2005 agrupa las manifestaciones clínicas en cuatro categorías:

- Signos diagnósticos: manifestaciones que establecen el diagnóstico sin necesidad de otro test.
- Signos distintivos: manifestaciones no encontradas en EICHa, no son suficientes para hacer el diagnóstico, requieren confirmación con otro test o compromiso de otro órgano.
- Signos comunes: manifestaciones que están presentes tanto en EICHa como crónico.
- Otras: no específicos de EICHc, no pueden ser usados para definir el diagnóstico.

Para establecer el diagnóstico de EICHc se requiere:

- Al menos una manifestación clínica diagnóstica o
- Una manifestación clínica distintiva más una biopsia informada como probable, test de laboratorio o prueba que confirme el diagnóstico, en el mismo u otro órgano.

1. Manifestaciones clínicas por órgano

Las manifestaciones clínicas pueden comprometer uno o varios órganos.

Tabla 1. Signos y síntomas de EICH crónica

Órgano o sitio	Diagnóstica	Distintiva	Otras	Comunes
Piel	Liquen plano Esclerosis Morfea Poiquiloderma Liquen escleroso	Despigmentación Lesiones papuloescamosas	Alt. sudoración Ictiosis Queratosis pilaris Hipopigmentación Hiperpigmentación	Eritema Rash maculopapular Prurito
Uñas		Distrofia Onicolisis Pérdida de uñas Grietas		
Cabello		Alopecia cicatrizal y no cicatrizal Lesiones escamosas	Afinado Canoso Opaco	
Boca	Liquen plano	Xerostomía Mucocele Atrofia Pseudomembranas Úlceras		Gingivitis Mucositis Eritema Dolor
Ojos		Ojo seco Conjuntivitis cicatrizal Queratoconjuntivitis seca	Fotofobia Hiperpigmentación periorbital Blefaritis	
Genitales	Liquen plano Liquen escleroso Mujeres: estrechez vaginal Hombres: Fimosis Cicatrices o estenosis meato/uretral	Erosiones Fisuras Úlceras		
Tracto gastrointestinal	Membranas esofágicas con estenosis en el 1/3 superior y medio		Insuficiencia pancreática exógena	Anorexia Náuseas Vómitos Pérdida de peso
Hígado				FAL, BT y TGP > 2 del normal

Pulmón	Diagnóstico histológico de bronquiolitis obliterante	Atrapamiento aéreo y bronquiectasias en la TAC	Neumonía criptogénica organizada Enfermedad restrictiva	
Músculos Fascias Articulaciones	Fascitis Rigidez articular	Miositis o Polimiositis	Edemas, calambres Artralgias, artritis	
Hematopoyético Inmune			Trombocitopenia Eosinofilia Linfopenia Hipo e hipergammaglobulinemia Autoanticuerpos	
Otros			Serositis Neuropatía periférica Síndrome nefrótico Miastenia Cardiomiopatía Trastornos de conducción	

2. Histopatología en EICHc

Las biopsias son necesarias para confirmar el diagnóstico cuando:

- Existen características clínicas no diagnósticas.
- Existen diagnósticos alternativos.
- Dificultad en la valoración clínica por presencia de comorbilidades.

3. Gradación clínica

El Consenso del NIH (Filipovich y col, 2005) propuso una clasificación, con un índice clínico que va de 0 a 3 (valora compromiso funcional):

4. Valoración de la gravedad de la EICHc por órganos: (ver gráficos guías 2017)

La valoración se hace de acuerdo al compromiso funcional valorado de 0 a 3 en cada órgano evaluado. Luego, la EICHc puede clasificarse en leve, moderada y grave.

Tabla 3

Leve	- 1 ó 2 órganos (excepto pulmón) con índice 1	Tratamiento local
Moderada	- 3 órganos con índice 1, o - Al menos 1 órgano con índice 2, o - Pulmón con índice 1	Tratamiento sistémico
Grave	- Índice 3 en cualquier órgano, o - Índice 2 en pulmón	Tratamiento sistémico

5. Factores pronósticos al diagnóstico

Se han desarrollado distintos modelos pronósticos que puedan ayudar en el manejo de estos pacientes y así poder identificar a los de alto riesgo.

5.1. Factores al diagnóstico. Puntaje Akpek et al. (2001)

Con incidencia en la supervivencia 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 EICHa. 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.

7. Tratamiento local y cuidados de soporte

7.1. Piel y faneras

Prevención y el manejo de manifestaciones clínicas como prurito, rash, dolor, despigmentación y limitación del rango de movilidad, así como cuidados tópicos para erosiones, ulceraciones y sobreinfecciones.

Tabla 4

MEDIDAS PREVENTIVAS
<ul style="list-style-type: none"> • Fotoprotección: <ul style="list-style-type: none"> - Evitar exposición solar. - Uso de pantallas y protectores solares (> 20 y con protección UV A y B). - Evitar agentes fotosensibilizantes (voriconazol). • Evaluación dermatológica anual para control de neoplasias de piel.
TRATAMIENTO
<ul style="list-style-type: none"> • Piel intacta: <ul style="list-style-type: none"> - Tratamiento sintomático con emolientes y antipruriginosos. - Corticoides tópicos: cara, ingle y axilas, hidrocortisona 1-2,5%. El resto del cuerpo, triamcinolona 0,1%, clobetazol 0,05% y betametasona 0,01%. - Terapia lumínica: PUVA, UV-A 1, UV-B. - Inhibidores de calcineurina tópicos: tacrolimus 0,03% y 0,1% y pimecrolimus 1%.
<ul style="list-style-type: none"> • Piel con esclerosis <ul style="list-style-type: none"> - Masajes musculares y de fascias para mejorar el ROM - Ejercicios de estiramiento para mejorar el ROM
<ul style="list-style-type: none"> • Prurito <ul style="list-style-type: none"> - Antipruriginosos locales o sistémicos

7.2. Cavidad oral Ver Guía de complicaciones orales

7.3. Ojos Ver Guía de complicaciones oculares

7.4. Genitales

Atrofia vulvovaginal:

- Estrógenos y/o progestágenos tópicos o sistémicos de acuerdo a necesidad de cada paciente. Terapia tópica para EICH vulvar:
- Betametasona 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. 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 broncoscopia para descartar infección.
- 2- Descartada infección, evaluar ingresar al paciente en un ensayo clínico de BO e iniciar metilprednisona 1 mg/kg/día.
 - Comenzar descenso estándar a las 2 semanas.
 - Considerar continuar con corticoides inhalados.
- 3- Si el VEF1 empeora, evaluar cambio de tratamiento sistémico.
- 4- Monitoreo en sangre de CMV.
- 5- Monitorear con PFR mensualmente por al menos 3 meses.
 - Si el VEF1 se estabiliza, PFR cada 3 meses por 1 año.
 - Si el VEF1 disminuye, pasar a C.

C. Obstrucción del flujo aéreo resistente a corticoides (descenso progresivo del VEF1 ≥ 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 (gabapentin, 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 estiramiento y realizar un monitoreo de progreso
Recomendar realizar ejercicios diarios de estiramiento en domicilio
En grados severos recomendar fisioterapia y elongaciones 2-3 veces por semana
Evaluación quirúrgica
Miopatía corticoidea y por desuso
Fortalecimiento: Ejercicio isométrico, isotónico e isoquinético
Disminución de resistencia: Ejercicio aeróbico progresivo con aumento en la duración y resistencia para alcanzar frecuencia cardíaca alta
Necrosis ósea avascular
Manejo no quirúrgico: muletas, corticoides intrarticulares, medicamentos orales
Manejo quirúrgico incluyendo remplazo total de cadera

7.10. Prevención y manejo de osteoporosis Ver guía de osteoporosis

7.11. Esfera psicosocial

Terapia de soporte y cuidados en la esfera psicosocial con especialista.

8. Tratamiento de EICHc refractaria dependiente o intolerante a corticoides

Alrededor del 50% de los pacientes que desarrollen EICHc, van a requerir una segunda línea de tratamiento dentro de los 2 años de iniciados los inmunosupresores sistémicos.

Estos pacientes tendrán un peor pronóstico y el 30% continuará recibiendo medicación en los siguientes 3 años.

Varios agentes han sido utilizados como segunda y tercera línea de tratamiento para EICHc. Es difícil conducir estudios randomizados controlados, por lo que las sugerencias de manejo están basadas generalmente en opiniones de expertos a pesar de tener toxicidades significativas.

Tabla 6. Toxicidades más significativas de los tratamientos del EICHc

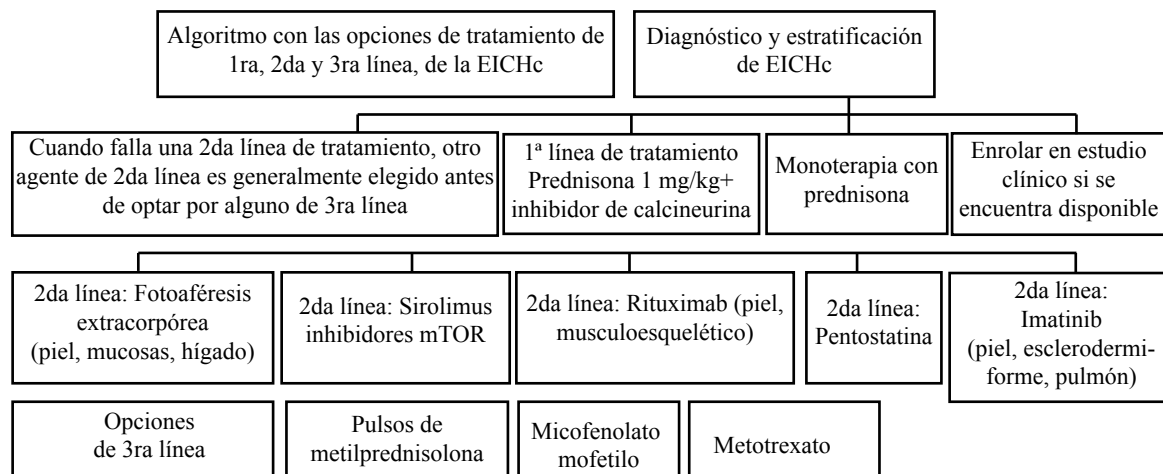
Tratamiento	Toxicidades más significativas	Indicaciones de uso
Glucocorticoides	Infección, HTA, hiperglucemia, cambios del estado de ánimo, osteoporosis, aumento de peso, alteración del crecimiento	Primera línea
Inhibidores de la calcineurina	Infección, HTA, insuficiencia renal, microangiopatía trombótica, neurológicos, hipertriosis.	Primera línea combinados con prednisona.
Fotoféresis extracorpórea	Relacionadas con el catéter venoso central, episodios vaso-vagales	Segunda línea en piel, boca e hígado. Tercera línea con otros órganos afectados
Ibrutinib	Plaquetopenia, sangrados, FA	Segunda línea (aprobado por FDA)
Sirolimus	MAT, dislipemia, toxicidad hematológica	Segunda línea.
Pentostatina	Infección, pancitopenia	Segunda línea. No durante infecciones agudas ni en EICHc pulmonar
Rituximab	Reacciones durante la infusión, infección, leucoencefalopatía multifocal progresiva	Segunda línea en piel y musculoesquelético. Tercera línea otros órganos.
Imatinib	Disnea, edemas, pancitopenia, toxicidad hepática	Segunda línea en esclerodermiforme o pulmonar. Tercera línea en otros órganos
Micofenolato	Infección, toxicidad hepática, gastrointestinal, hematológica	Segunda línea
Ciclofosfamida	Hematológica, infección, vías urinarias	EICH hepático

Estas drogas pueden ser útiles en el manejo de enfermedad refractaria a esteroides definido como:

- Progresión bajo tratamiento con prednisona a 1 mg/Kg/día por dos semanas.
- Enfermedad estable con más de 0,5 mg/Kg/día de prednisona por 4-8 semanas.
- Incapacidad de disminuir prednisona por debajo de 0,5 mg/kg/día.

Al momento de elegir agentes de segunda línea deben considerarse los órganos comprometidos, las comorbilidades, el perfil de toxicidad, la experiencia y los recursos disponibles.

Algunos de estos tratamientos pueden ser usados en combinación o secuencialmente, evitando el cambio de más de una droga por vez. Cuando hay progresión dentro de un período de 4 semanas es necesario considerar un tratamiento alternativo, aunque los pacientes con enfermedad cutánea esclerosante probablemente demoren más en demostrar respuesta, y algunos tratamientos como la fotoféresis no deberían suspenderse antes de los 3 meses.



11. Pronóstico

Aproximadamente, un 50% de los pacientes se encuentran libres de enfermedad, sin manifestaciones clínicas de EICH y sin inmunosupresión dentro de los 7 años de iniciado el tratamiento. Un 10% siguen con tratamiento sistémico más allá de los 7 años y el 40% restante han fallecido durante el tratamiento o recaído de su enfermedad de base.

Bibliografía

- Sullivan KM, Shulman HM, Storb R et al. Chronic Graft-Versus Host Disease in 52 patients: Adverse Natural Course and Successful Treatment with Combination Immunosuppression. *Blood*. 1981;57(2):267-275.
- Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R et al. Alternating-Day Cyclosporine and Prednisone for Treatment of High-Risk Chronic Graft-versus-Host Disease. *Blood*. 1988; (2); 555-561.
- KocSibel, Leisenring W, Flowers ME et al. Therapy for Chronic graft-versus-host disease: A randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood*. 2002; 100(2):48-51.
- Akpek G, Zahurak M, Piantadosi S. Development of a prognostic model grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2001; 97: 1219-1226.
- Stewar BL, Storer B, Storek J et al. Duration of immunosuppressive treatment for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2004; 104(12):3501-3506.
- Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005; (II):945-955.
- Inamoto Y, Flowers ME. Treatment of chronic graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol*. 2011; 18 (6):414-420.
- Solano VC. Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica. En Carreras Enric. Manual de trasplante hematopoyético. 4º edición. Barcelona: Editorial Antares; 2010. P. 477-490.
- Arora M, Klein JP, Weisdorf DJ et al. Chronic GVHD risk score: a Center for International Blood and Marrow Transplant Research analysis. *Blood*. 2011;117: 6714-6720.
- Wolff D, Schleuning M, Von Harsdorf S et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(1):1-17.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158:62-78.
- Dignan FL, Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2012;158: 46-61.
- agasia 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.
 - Carpeno 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.

Profilaxis infecciosa en Alo TCPH

En este capítulo nos centraremos principalmente en las profilaxis a largo plazo.

Profilaxis contra infecciones bacterianas

Los receptores de trasplante alogénico presentan un riesgo aumentado de infecciones por gérmenes capsulados, fundamentalmente por Neumococo. La profilaxis antibiótica se restringe a pacientes con EICH crónica activa durante el tratamiento y hasta los seis meses posteriores a éste. Las drogas de elección son las penicilinas orales (ej. amoxicilina 500 mg al día), En alérgicos a penicilina los macrólidos o las quinolonas son una alternativa.

Se recomienda además realizar determinaciones periódicas de niveles séricos de IgG a fin de administrar inmunoglobulina endovenosa a aquéllos con hipogammaglobulinemia severa (<400 mg/dl) e infecciones recurrentes.

Profilaxis contra infecciones virales

Virus Varicela Zoster

Los receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos seropositivos para el VVZ se encuentran en alto riesgo de reactivación.

La droga de elección para la prevención es el aciclovir (800 mg cada 12 horas), valaciclovir (500 mg cada 12 horas) es una alternativa. Debe administrarse durante el primer año postrasplante.

En caso de presentar EICH crónica activa la profilaxis deberá prolongarse hasta que pasen 6 meses de retiradas las drogas inmunosupresoras y el recuento de CD4 sea > 200 por mm³.

Citomegalovirus

La mejoría en el control del CMV ha representado el mayor impacto en la mejoría de la sobrevida en receptores de progenitores hematopoyéticos alogénicos en los últimos 25 años.

La terapia preventiva consiste en la detección de replicación viral asintomática (infección) a fin de poder tratarla satisfactoriamente y evitar que se torne sintomática (enfermedad). Para ello se recomienda utilizar la determinación de PCR ADN (preferentemente cuantitativa). Las distintas guías sugieren hacer las determinaciones una vez por semana hasta el día + 100.

Se denomina infección/enfermedad tardía a aquélla que ocurre luego del día + 100. Existen grupos de riesgo dentro de los cuales encontramos a pacientes con: trasplante alogénico no relacionado o trasplante con donante alternativo, EICH crónico activo en tratamiento, uso de corticoides en alta dosis, más de 2 reactivaciones o enfermedad por CMV en los primeros tres meses o un recuento de CD4 < 50 por mm³. En estos casos se debe continuar con la estrategia de terapia preventiva independientemente del tiempo transcurrido, aunque en estos casos la literatura no especifica la frecuencia de determinaciones. Existen centros que luego del día 100 realizan determinaciones quincenales hasta el sexto mes y luego mensuales hasta el año postras-

plante. Lo más prudente parecería ser individualizar cada caso y actuar en consecuencia.

En caso de detectarse replicación viral (PCR positiva) se debe realizar tratamiento. La droga de elección es el ganciclovir (5 mg/kilo/dosis cada 12 horas) EV o valganciclovir (900 mg cada 12 hs) oral. En ambos casos vigilar la toxicidad hematológica.

Alternativa: foscarnet (90 mg/kilo/dosis EV cada 12 horas). Toxicidad renal.

La terapéutica debe extenderse al menos dos semanas, guiado por el monitoreo de carga viral, la cual se debe negativizar para poder suspender el tratamiento.

Virus respiratorios

Los receptores de trasplante alogénico de médula ósea presentan una mayor susceptibilidad a infecciones por virus respiratorios. De ellos el más frecuente es el virus sincicial respiratorio seguido de virus parainfluenza, virus influenza y metapneumavirus humano.

La medida de profilaxis para influenza consiste en la vacunación anual de por vida. Ante pacientes con síntomas respiratorios altos (para evitar progresión a neumonía) o bajos debería gatillarse un tratamiento empírico con oseltamivir 75 mg cada 12 horas por 5 días hasta que el diagnóstico sea confirmado o rechazado, en cuyo caso puede suspenderse el tratamiento.

Profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*

El riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* es de hasta el 16% en aquellos pacientes que no realizan profilaxis, con una mortalidad de alrededor del 80%.

La droga de elección es trimetoprim/sulfametoxazol (TMS) 160/800 mg tres veces a la semana.

Dapsona (100 mg al día) es una alternativa en caso de no poder administrar TMS. Debe evaluarse previamente los niveles de G6PD debido a la anemia hemolítica que puede acarrear.

La duración de la profilaxis es de al menos seis meses postrasplante alogénico. En los pacientes con EICH crónica activa bajo tratamiento inmunosupresor, la misma debería continuarse hasta suspender los inmunosupresores y que el recuento de CD4 sea superior a 200 por mm³.

Profilaxis antifúngica

Profilaxis primaria

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) entrañan una elevada morbimortalidad. La IFI más frecuente es la aspergilosis invasiva, seguida de la candidiasis invasiva, luego se ubican la fusariosis y la mucormicosis. A fin de definir la estrategia de profilaxis resulta oportuno establecer los riesgos de desarrollo de IFI. Entre los pacientes de alto riesgo (incidencia de IFI > 10%) se encuentran: 1) 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/kilo/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 (basado en extrapolación de resultados en LMA y SMD).

La duración de las profilaxis es hasta el día + 75 siempre que no haya evidencia de EICHa.

En caso de EICH aguda o crónica en tratamiento inmunosupresor (prednisona > 0,5 mg/kilo/día por más de 2 semanas o inhibidores del TNF-alfa) la profilaxis debe redefinirse y orientarla fundamentalmente contra hongos filamentosos, por lo cual el posaconazol es la droga de elección.

En este grupo la duración óptima de la profilaxis debe individualizarse, pero se recomienda que sea de al menos 16 semanas o bien hasta que la dosis de prednisona sea menor a 10 mg/día.

Siempre deben monitorearse los niveles de tacrolimus debido a la interacción de los imidazoles con el metabolismo de los inmunosupresores

Profilaxis secundaria

La profilaxis antifúngica secundaria está orientada a prevenir la reactivación de la IFI previa.

En la profilaxis secundaria debería utilizarse la droga activa con la cual se realizó el tratamiento inicial. La

duración será hasta el día + 100 a + 180 postrasplante dependiendo de los factores de riesgo (neutropenia de más de 20 días de evolución, enfermedad de base avanzada, tiempo entre el inicio de la terapia antifúngica y el trasplante menor a 6 semanas, enfermedad por CMV, médula ósea o cordón como fuente de progenitores hematopoyéticos) o incluso superior si hay evidencias de EICH activa con tratamiento inmunosupresor (prednisona o equivalente > 2 mg/kilo por al menos 10 días).

Bibliografía

- Carpenter PA, Kitko CL, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21: 1167-87.
- Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ et al. Bacterial infection prevention after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl.* 2009;44: 467-470.
- Kulkarni S, Powles R, Treleaven J et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood.* 2000 95(12): 3683-3686.
- Zaia J, Baden L, Boeckh MJ et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44: 471-482.
- Maertens J, Cesano S, Maschmeyer G et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Anti-microb Chemother.* 2016;71(9): 2397-2404.
- Marr KA, Bow E, Chiller T et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44: 483-487.
- Martino R, Parody R, Fukuda T et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2006,108: 2928-2936.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz, H et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4): 335-347.
- Durani U, Tosh PK, Barreto JN et al. Retrospective comparison of posaconazole levels in patients taking the delayed-release tablet versus the oral suspension. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(8): 4914-4918.
- Fleming S, Yannakou CK, Haeusler, GM et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* 2014;44: 1283-1297.
- Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H et al. Infectious disease in allogeneic haematopoietic stem cells transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.* 2016 Set;95(9):1435-1455.

Tabla 1. Profilaxis infecciosa pacientes sin EICH

Gérmenes	Paciente	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todo TCPH	Vacunación	Ver vacunas
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	Un año postrasplante
VHS	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	30 días postrasplante
CMV	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Hasta día + 100
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Todo TCPH	TMS 160/800 mg tres veces a la semana	6 meses postrasplante
Hongos	Bajo riesgo	Fluconazol 200 mg cada 12 horas	75 días postrasplante
	Alto riesgo	Posaconazol tabletas 300 mg al día Posaconazol suspensión oral 200 mg cada 8 horas. Voriconazol 200 mg cada 12 horas Itraconazol 200 mg cada 12 horas	100 días postrasplante

Tabla 2. Profilaxis infecciosa en pacientes con EICH

Gérmenes	Pacientes	Intervención	Tiempo
Bacterias capsuladas	Todos los pacientes	Penicilina oral (en alérgicos macrólidos o quinolonas).	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
VVZ	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Aciclovir 800 mg cada 12 horas	6 meses luego de terminada la inmunosupresión
CMV	Seronegativo	No corresponde	No corresponde
	Seropositivo	Terapia preventiva	Duración variable
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Todos los pacientes	TMS 80/400 mg tres veces por semana	6 meses después de suspendida la inmunosupresión
Hongos	Todos los pacientes	Posaconal igual dosis tabla 1	Al menos 16 semanas o hasta que la dosis de prednisona sea menor a 1 mg/kilo/día

Vacunas en receptores de ALO TCPH

Los títulos de anticuerpos contra enfermedades prevenibles mediante vacunación decaen progresivamente luego del trasplante alogénico. La intensidad de esa caída depende de factores como la patología de base, quimioterapias previas, régimen condicionante, profilaxis y eventual desarrollo de EICH entre otros factores.

Cuadro de vacunación en el post-trasplante (puede iniciarse a los 12 meses del TCPH)

Vacuna	6° Mes	7° Mes	8° Mes	12° Mes	14° Mes	16° Mes	18° Mes	24° Mes	
Influenza a	x								Revacunar anualmente
Neumococo conjugada 13 valente b	x	x	x						La vacuna neumococo 23 valente se aplica al año de la primera dosis de 13 valente. En caso de EICH la cuarta dosis debería realizarse con neumococo 13 valente.
Neumococo polisacárida 23 valente b							x		
Difteria - Tétanos - Pertusis (D-T-P)				Dtap	Dt	Dt			De ser posible administrar la formulación pediátrica que contiene mayor cantidad de componentes de difteria y pertusis (DTaP y DT)
Haemophilus influenzae	x	x	x						
Hepatitis B				x	x		x		Medir anticuerpos una a dos meses después de la tercera dosis, si éstos son no protectores repetir un nuevo esquema
Hepatitis A				x			x		
Meningococo	x								
Salk				x	x	x			
Rubeola - Paperas - Sarampión - Varicela								x	Siempre y cuando el paciente no presente EICH activa ni tratamiento inmunosupresor

a La vacuna contra influenza puede administrarse antes en caso de brotes.

b Realizar dosaje de título de anticuerpos luego de la tercer o cuarta dosis a fin evaluar la respuesta a la intervención.

Virus papiloma humano

El riesgo de desarrollo de cáncer de cuello uterino y de boca es mayor en pacientes que desarrollan EICH, por lo cual la vacunación contra HPV sería de utilidad.

Vacunas contraindicadas

La vacuna contra la poliomielitis oral se encuentra contraindicada para el paciente y convivientes. En caso de que un conviviente la hubiese recibido debe evitarse el contacto por 4 semanas.

En el caso del rotavirus se recomienda no administrarla a los convivientes y en caso de haber sido vacunados se debe evitar el contacto con la materia fecal por 2 semanas.

Pacientes con EICH

Tienen una menor respuesta en el título de anticuerpos. Entonces, en pacientes con EICH crónica en tratamiento con triple esquema de inmunosupresores o prednisona mayor a 0,5 mg/kilo/día se pospone la vacunación hasta lograr descender a un doble esquema de inmunosupresión o bien una dosis de prednisona (o equivalente) menor a 0,5 mg/kilo/día.

Vacunas recomendadas a convivientes y cuidadores

Hepatitis A, hepatitis B, parotiditis, rubeola, sarampión, varicela, influenza (anual) y doble adulto.

Bibliografía

- Dignani MC. Recomendaciones SADI Vacunación en Trasplante de Células Hematopoyéticas (actualizado febrero 2012).

Complicaciones oculares

Varias entidades se presentan a tiempos variables en el post TCPH.

La aparición de cataratas es una complicación potencial post trasplante, principalmente asociada a las terapias de acondicionamiento y a la utilización de corticoterapia. Otras complicaciones como el desarrollo de uveítis, hemorragias o exudados retinianos y retinitis infecciosas son menos frecuentes. Sin dudas la EICH constituye la complicación ocular más frecuente y de mayor severidad del trasplante hematopoyético de células madres alogénico.

EICH ocular agudo

La afectación ocular en *EICH agudo es rara* pero representa un factor de mal pronóstico en relación a la mortalidad.

Los tejidos principalmente afectados son la córnea y la conjuntiva. Por lo general *los signos se correlacionan con la severidad del cuadro sistémico*.

La presencia de conjuntivitis membranosas con o sin 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

Score	Test Schirmer (mm)	Fluoresceína (puntos)	OSDI Índice de enfermedad superficie ocular (puntos)	Inyección conjuntival
0	Mayor 15	0	Menor 13	No
1	11-15	Menor 2	13-22	Leve
2	6-10	2-3	23-32	Moderado
3	Menor o igual 5	Mayor o igual 4	Mayor o igual 33	Severo

Puntaje total: suma de los puntajes individuales

No EICHo: 0-4 EICHo leve a moderado: 5-8 EICHo severo: 9-11.

En el último consenso del NIH a nivel ocular las modificaciones incorporadas fueron las siguientes:

- 1) Las evaluaciones oftalmológicas deben ser realizadas por especialistas, ya que se incorporó como Grado 0 a la querato conjuntivitis sicca asintomática.
- 2) El test de Schirmer fue retirado de la estadificación de severidad, por no ser un parámetro útil para seguimiento, debido a la pobre correlación con la sintomatología.

Periodicidad de evaluación oftalmológica

La evaluación ocular debe ser realizada por oftalmólogos. Se sugiere el siguiente esquema:

Control oftalmológico	Test incluidos	Objetivo
Día 30	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Día 90	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	-Detección EICH
Día 120	Cuestionario OSDI Test específicos ojo seco	- Detección EICH
Mes 6	Cuestionario OSDI Agudeza visual con y sin corrección Examen con lámpara de hendidura Presión ocular, fondo de ojos Test específicos ojo seco	- Detección de complicaciones: EICH, cataratas, glaucoma

El esquema presentado es simplemente orientativo, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante detección precoz de complicaciones. Es fundamental que ante la **aparición repentina de disminución visual o sintomatología ocular de cualquier índole, se realice la interconsulta con especialista.** Es de vital importancia poder descartar en cada caso cuadros infecciosos, efectos adversos medicamentosos y malignidad.

Tratamiento

El consenso del NIH (2006) plantea los 4 objetivos del tratamiento:

1. Lubricación.
2. Control de la evaporación.
3. Control del drenaje lagrimal.
4. Descenso de la inflamación ocular.

La combinación de las diferentes terapias dependerá del índice de severidad de cada cuadro. Además de los lubricantes usados en todos los casos, los esteroides tópicos son considerados el patrón oro, dejando la terapia sistémica para los casos con mala respuesta local o esteroideo resistencia.

Tabla 6. Opciones terapéuticas EICH ocular

Presentación clínica	Régimen terapéutico
Disminución producción acuosa (test Schirmer)	<ul style="list-style-type: none"> • Lágrimas sin conservantes • Oclusión de puntos lagrimales • Otros: acetilcisteína 5-10%, secretagogos orales (pilocarpina /cevimeline)
Inflamación ocular: (Blefaritis, edema palpebral, conjuntivitis, tinción corneal)	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporina tópica 0.1% 0.05% • Esteroides tópicos. • Tacrolimus tópico (FK506)
Daño epitelio corneal (Queratitis, úlcera, perforación)	<ul style="list-style-type: none"> • Suero autólogo. • Tetraciclinas orales. • Lentes de contacto terapéuticos, membrana amniótica. • Tarsorrafia.
Evitar la evaporación lagrimal (disfunción glándulas Meibomio)	<ul style="list-style-type: none"> • Compresas tibias (2 veces/día) • Eritromicina / azitromicina ungüento borde palpebral. • Doxiciclina, minociclina azitromicina oral. • Omega 3 (2000 mg/día)
EICH refractario o exacerbación del cuadro ocular al momento del descenso de la medicación sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides sistémicos. • Inmunosupresores.
Cuidados de sostén	<ul style="list-style-type: none"> • Anteojos de cámara húmeda. • Profilaxis de infecciones. • Humidificadores ambientales

Bibliografía

- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(3): 389-401.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology* 2012; 158:62-78.
- Dignan FL., Amrolia P, Clark A et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology.* 2012; 158: 46-61.
- Carpenter P, Kitko C, Elad S et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-Versus-Host Disease: V. The 2014 Ancillary Therapy and Supportive Care Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(7): 1167-1187.
- Ogawa Y, Kim S, Dana R et al. International Chronic Ocular Graft-vs-Host-Disease (GVHD) Consensus Group: Proposed Diagnostic Criteria for Chronic GVHD. *Sci Rep.* 2013; 3 3419.

Complicaciones orales

Las complicaciones de la cavidad oral tardías son frecuentes, los factores de riesgo más importantes son el desarrollo de EICHc, dosis altas de irradiación en región de cabeza y cuello, anemia de Fanconi y edad del paciente. La evaluación de la salud oral pre trasplante sirve como línea de base para el monitoreo post trasplante.

Enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc)

En esta complicación sistémica, la boca es uno de los sitios más afectados (51-63%), y puede ser origen de comorbilidad importante (dolor crónico, alteración de funciones básicas como comer, hablar, mantenimiento de la salud dental), reduciendo la calidad de vida.

La afectación de la mucosa oral está caracterizada por inflamación liquenoide (reticulaciones hiperqueratóticas, placas, eritema y ulceraciones).

La *disfunción de glándulas salivales* se traduce en xerostomía con aumento marcado de la sensibilidad, además de cumplir un rol crítico en la masticación y deglución, en el gusto, en hablar, remineralización de los dientes, mantenimiento del pH oral y acción antiinfecciosa.

Aún en quienes no tienen EICHc, puede quedar xerostomía post quimioterapia por períodos prolongados, y ésta puede ser causada o agravada por drogas como: antidepresivos, antihistamínicos, diuréticos y relajantes musculares o analgésicos.

Las alteraciones escleróticas que afectan la boca son extensión de esclerosis cutánea, que puede afectar la apertura bucal, el examen y la higiene oral. La esclerosis mucosa es rara pero muy incapacitante, ya que altera funciones básicas como masticar, deglutir y hablar.

Infecciones

Las infecciones son frecuentes en el período post trasplante, los dos mecanismos más importantes que aumentan el riesgo de infección son: la integridad de barrera mucosa y la alteración inmunológica desencadenada por el uso de inmunosupresores para prevenir la EICH.

Las infecciones pueden ser por bacterias, hongos y virus.

Las infecciones bacterianas predominan en el período post trasplante inmediato durante la neutropenia y mucositis oral.

En el período alejado se manifiestan como infección periodontal, periapical y en dientes impactados.

Las infecciones fúngicas, típicamente causadas por sobrecrecimiento oportunista fundamentalmente de *Candida albicans* o especies resistentes a imidazoles en los que usan profilaxis habitual, se asocian con boca seca, disturbios del gusto e incomodidad mucosa, las formas clínicas 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 *Candida* a repetición o EICHc instituir profilaxis antimicótica; si hay dentadura postiza, descontaminarla con el mismo antimicótico para prevenir la reinfección.
- Minimizar los riesgos de aspiración en ocasión de procedimientos odontológicos que generen aerosol.
- Para procedimientos invasivos quirúrgicos y no quirúrgicos sugerimos seguir las recomendaciones de profilaxis antibiótica de la Sociedad Americana de Cardiología.
- Luego de la estabilización hematológica e inmunológica, se puede proceder a completar los procedimientos que quedaron pendientes de la evaluación pretrasplante (coronas, puentes, implantes), cualquier intervención quirúrgica debe ser planificado con el equipo médico tratante.
- Para los paciente con xerostomía, mantener buena hidratación, buches y tragos de agua frecuentes, estimulantes salivares como golosinas y goma de mascar sin azúcar, o sialagogos como pilocarpina 5 mg 2-4 veces por día o cevimeline 15-30 mg 3 veces/día.
- Estos pacientes tienen aumento de caries dentales, las medidas para prevenirlas o retrasarlas es mantener una correcta higiene oral, uso de pastas dentales ricas en flúor o aplicación de flúor dental, evitar dulces con azúcar y consultar con al odontólogo.

Bibliografía

- Elad S, Raber-Durlacher J, Brennan M. Basic oral care for hematology-oncology patients and hematopoietic stem cell transplantation recipients: a position paper from the joint task force of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology(MASCC/ ISOO) and the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Support Care Cancer*. 2015; 23: 223-236.
- Majhail N, Rizzo J.D, Lee S. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:384-371.
- Rizzo JD, Wingard J R, Tichelli A. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation (EBMT/CIBMTR/ASBMT). *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 37: 249-261.
- Demarosi F, Lodi G, Carrassi A. Oral malignancies following HSCT: Graft versus host diseases and other risk factors. *Oral Oncology*. 2005; 41:865-877.

Complicaciones gastrointestinales

La afectación del sistema gastrointestinal es una de las principales complicaciones observadas en los receptores de TCPH y también es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

A continuación se presenta una guía para el manejo de las principales patologías gastrointestinales que pueden observarse a mediano y largo plazo en pacientes luego de un TCPH.

1. Cavidad oral

Remitirse al capítulo de compromiso de cavidad oral.

2. Complicaciones esofágicas

• Infecciones virales:

HSV: por endoscopia las lesiones afectan generalmente la mucosa del esófago distal y en su estadio inicial pueden observarse vesículas que luego evolucionan a úlceras. También pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. La biopsia debe ser tomada del borde de la úlcera. El tratamiento es con aciclovir EV.

CMV: por endoscopia se observan úlceras de apariencia lineal y longitudinal, también pueden observarse exudados, placas o esofagitis erosiva difusa. Puede realizarse diagnóstico por técnica de *shell vial* o por inmunohistoquímica. El tratamiento es con ganciclovir EV.

- **Infecciones fúngicas:** en la infección por *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 (videocolonoscopia) es a menudo diagnóstico en paciente con toxina para CD negativa. Los pacientes inmunocomprometidos con CD están en alto riesgo de progresión temprana a megacolon tóxico fulminante, por lo cual la demora en el diagnóstico y tratamiento es potencialmente peligrosa. Ante la sospecha de infección por CD debe iniciarse empíricamente tratamiento con vancomicina vía oral (droga de elección) o metronidazol EV (droga alternativa).

Hongos: *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 endoscopia puede demostrar la presencia de múltiples úlceras. Puede hacerse un diagnóstico precoz utilizando la técnica de

shell vial, la biopsia preferentemente debe tomarse del fondo de la úlcera. El compromiso gastrointestinal por CMV puede cursar con carga viral negativa en sangre. Tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg c/12 hs EV. Herpes virus: poco frecuente. Puede comprometer el intestino y generar diarrea. Por endoscopia también se observan lesiones ulceradas y la biopsia en este caso debe tomarse del borde de la úlcera (que tiene un rendimiento superior en infección por HSV). Tratamiento con aciclovir 10 mg/kg cada 8 horas EV.

Parásitos: Cryptosporidium, Giardia, etc; son menos comunes. Deben tenerse en cuenta especialmente los pacientes oriundos de zonas endémicas de parásitos.

- **Fármacos que pueden generar diarrea:** micofenolato, tacrolimus, ciclosporina, antidopaminérgicos utilizados como tratamiento antiemético, suplementos que contienen magnesio o potasio, antibióticos, ácido ursodesoxicólico

- **EICH intestinal agudo:** ver capítulo de EICH agudo.

La diferenciación de la EICH intestinal de la enteritis infecciosa es fundamental para el tratamiento adecuado del paciente, a menudo se requiere tomar muestras de tejido a través de más de una biopsia para su confirmación (rectosigma y gástrica).

- **EICH intestinal crónico:** ver capítulo de EICH crónico.

Medidas generales en caso de diarrea:

Debe aumentarse el aporte de fluidos por vía parenteral para prevenir la depleción de volumen.

Los inmunosupresores deben administrarse por vía EV si el volumen de la diarrea excede los 1,5 litros por día en adultos o si la diarrea persiste por más de 3 días.

Debe monitorearse la creatinina diariamente, y dosar los niveles de ciclosporina o tacrolimus semanalmente.

En los pacientes con EICH establecida en los cuales se han excluido otras causas de diarrea, el tratamiento con agentes anti-diarreicos, incluyendo la loperamida, la codeína o el octreotido puede ser útil además de la inmunosupresión sistémica.

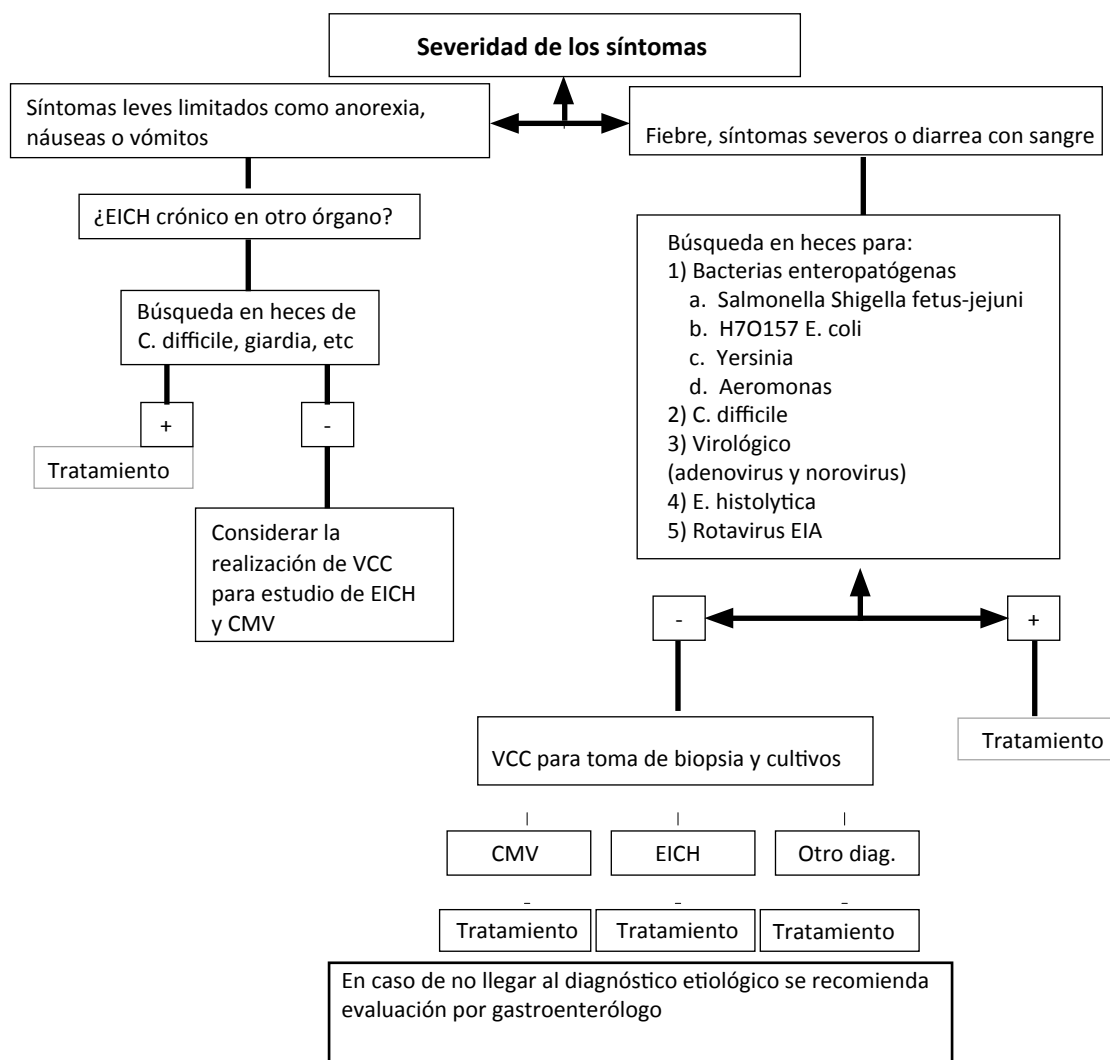
5. Otras complicaciones intestinales:

- **Microangiopatía trombótica (MAT) intestinal:**

Es una complicación rara, pero mortal que se produce en los pacientes que se someten a un trasplante de médula ósea alogénico. Los factores de riesgo son EICH aguda, uso de inhibidores de calcineurina; la irradiación corporal total, el régimen de acondicionamiento y la presencia de infección también pueden tener un papel en la patogénesis. Los síntomas clínicos y los hallazgos de imagen de MAT intestinal son similares a los de la EICH intestinal. Esta condición por lo general se diagnostica basándose en los hallazgos clínicos y de laboratorio, tales como la LDH en suero y el porcentaje de eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en el frotis de sangre periférica. Sin embargo, ya que estos resultados son con frecuencia no específicos, una endoscopia con toma de biopsia de intestino puede ser esencial con el fin de hacer un diagnóstico definitivo.

- **Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (PTLD):** ver capítulo de neoplasias secundarias

Algoritmo para la evolución de diarrea aguda en pacientes trasplantados



Bibliografía

- H Jervoise N Andreyev, Susan E Davidson, Catherine Gillespie, William H Allum, Edwin Swarbrick. Practice guidance on the management of acute and chronic gastrointestinal problems arising as a result of treatment for cancer. Gut (2011).
- Long-term follow-up after hematopoietic stem cell transplant. General guidelines for referring physicians Fred Hutchinson cancer research center/ Seattle cancer care alliance. Version June 03, 2015.
- Neeraja Kambham, John P. Higgins, Uma Sundram, Megan L, Troxell W. Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Graft Versus Host Disease and Pathology of Gastrointestinal Tract, Liver, and Lung. Adv Anat Pathol. 2014, September;21(5).
- Acute GvHD Diagnosis and Management. Chronic GvHD Diagnosis and Management. Organ Specific Management and Supportive Care in Chronic Graft versus Host Disease. The British Society for Haematology Guidelines. 2012.

Complicaciones hepáticas

Las complicaciones hepáticas son un componente importante de la morbimortalidad global asociada al TCPH. Las complicaciones tempranas post trasplante incluyen el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), EICH aguda, injuria hepática inducida por drogas, complicaciones infecciosas y colestasis asociada a sepsis, entre otras. Si bien el capítulo está dedicado las complicaciones a mediano y largo plazo, incluimos un breve apartado sobre el SOS.

A mediano y largo plazo las complicaciones hepáticas más comunes están relacionadas con toxicidad por fármacos, EICH crónica, hepatitis crónica por virus B o C y sobrecarga de hierro; pero incluyen también complicaciones biliares, cirrosis, neoplasias, hiperplasia nodular regenerativa e hiperplasia nodular focal. La etiología del compromiso hepático es multifactorial. El patrón de alteración del hepatograma, su tiempo de evolución, el antecedente de hepatitis pre-trasplante, el diagnóstico de EICH en otros sitios, el número de transfusiones pre y post trasplante, los antecedentes y la medicación habitual, son información muy relevante para arribar al diagnóstico.

El monitoreo de las alteraciones hepáticas debe realizarse con hepatograma y eventual ecografía abdominal.

Síndrome de obstrucción sinusoidal

Se caracteriza por ganancia de peso, ascitis, hepatomegalia dolorosa e ictericia y, en casos severos, falla multiorgánica. Se desarrolla habitualmente en las primeras tres semanas post trasplante (SOS clásico), pero un pequeño porcentaje de los casos aparece más tardíamente (SOS de inicio tardío).

Factores de riesgo para el desarrollo de SOS:

- **Factores relacionados al trasplante:** donante no relacionado, régimen de acondicionamiento mieloablativo, busulfán oral o en altas dosis, altas dosis radioterapia corporal total (>12 Gy), segundo trasplante alogénico
- **Factores relacionados con el paciente y la enfermedad de base:** edad avanzada, Karnofsky <90%, síndrome metabólico, mujeres que reciben noretisterona, enfermedad avanzada, talasemia, polimorfismo génicos.
- **Factores hepáticos pre-TCPH:** transaminasas >2,5 del límite superior normal, bilirrubina sérica > 1,5 del límite superior normal, cirrosis, hepatitis viral activa, radioterapia hepática o abdominal, sobrecarga de hierro

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation)

SOS clásico (dentro de los primeros 21 días post trasplante)	SOS de inicio tardío (luego de los 21 días post trasplante)
Bilirrubina ≥ 2 mg/dl más dos de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalia dolorosa • Ganancia de peso > 5% • Ascitis 	SOS clásico más allá del día 21 O Hallazgos histológicos compatibles con SOS O Dos o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Bilirrubina ≥ 2 mg/dl • Hepatomegalia dolorosa • Ganancia de peso > 5% • Ascitis Y evidencia hemodinámica o ecográfica de SOS.

La ecografía con doppler ayuda a excluir otras causas de disfunción hepática y mostrar alteraciones del flujo portal.

Una vez establecido el diagnóstico se debe determinar el grado de severidad (Tabla 3). Si bien la incidencia del SOS es baja, es importante la identificación precoz de las formas severas, dada su alta mortalidad y la posibilidad de instaurar tratamiento específico.

Tabla 3. Criterios de severidad del SOS en adultos (EBMT)

	Leve ^a	Moderado ^a	Severo	Muy severo DMO/FMO ^b
Tiempo desde el inicio de los síntomas ^c	>7 días	5-7 días	≤ 4 días	cualquier tiempo
Bilirrubina (mg/dl)	≥2 y <3	≥3 y <5	≥5 y <8	≥8
Cinética de la bilirrubina			Duplica el valor en 48 hs	
Transaminasas	≤ 2 del límite superior normal	>2 y ≤5 del límite máximo normal	>5 y ≤8 del límite máximo normal	> 8 del límite máximo normal
Ganancia de peso	< 5%	≥ 5% y < 10%	≥ 5% y < 10%	≥ 10%
Función renal	< 1,2 del basal al momento del trasplante	≥ 1,2 y < 1,5 del basal al momento del trasplante	≥ 1,5 y < 2 del basal al momento del trasplante	≥2 veces del basal u otros signos de DMO/FM
<p>El paciente se ubica en la categoría de severidad en la que cumple dos o más criterios. Si cumple con dos o más criterios de categorías diferentes, se lo ubica en la categoría de mayor severidad. El aumento de peso ≥ 5% y < 10% es un criterio de SOS severo, pero si no se acompaña de otro criterio de SOS severo se categoriza al paciente como SOS moderado. ^a Si están presentes dos o más factores de riesgo el paciente debe ser colocado en la categoría superior. ^b Los pacientes con DMO/FMO deben ser calificados como muy severos. ^c Tiempo desde que los primeros síntomas/signos comenzaron a aparecer (determinado retrospectivamente) y tiempo en que los síntomas/signos cumplieron los criterios diagnósticos.</p>				

Un 70% de los pacientes se recuperan espontáneamente y el tratamiento consiste en cuidados de soporte, manteniendo el volumen intravascular, la perfusión renal y limitando la acumulación de líquido en el tercer espacio. Los pacientes con un SOS leve no requieren por lo general ninguna intervención. Los casos moderados se manejan con diuréticos y eventuales paracentesis evacuadoras de líquido ascítico. Los casos severos requieren ser identificados prontamente ya que se benefician con el uso de defibrotide 25 mg/kg/d por 14 días.

Injuria hepática inducida por drogas (IHID)

Es una de las causas más frecuentes de alteración del hepatograma. En el post trasplante inmediato considerar los fármacos usados en el régimen de acondicionamiento (ciclofosfamida, radioterapia), profilaxis de EICH (ciclosporina, tacrolimus, metotrexato), profilaxis infecciosa o tratamiento (imidazoles, ATB como trimetoprima-sulfametoxazol, etc.).

Clínicamente se presenta como una injuria hepatocelular (citotóxica) o colestásica o mixta y se la considera aguda o crónica dependiendo si el tiempo de alteración del hepatograma es menor o mayor a tres meses. Los hallazgos histológicos no hacen diagnóstico específico de la causa de la hepatotoxicidad pero ayudan a orientarla y a descartar otras etiologías.

La IHID puede estar asociada a drogas no relacionadas específicamente con el proceso de trasplante, como son los antihipertensivos, hipoglucemiantes, estatinas, antidepresivos, AINEs y antibióticos.

El tratamiento de la IHID es la suspensión del fármaco que la origina y se debe continuar el monitoreo con hepatograma hasta su normalización. En el caso de sospechar hepatotoxicidad por el tratamiento inmunosupresor utilizado en la profilaxis o tratamiento de la EICH, la suspensión y/o cambio de dicha medicación siempre debe ser consensuada o realizada por profesionales con experiencia en el manejo de la misma.

EICH hepática crónica

El compromiso hepático en la EICH crónica se presenta con colestasis, generando elevación de la fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y la bilirrubina conjugada.

No hay signos que sean diagnósticos o distintivos de la EICH hepática crónica.

El diagnóstico es clínico y la biopsia hepática está indicada ante la necesidad de excluir otras causas de injuria hepática, en ausencia de evidencia clínica de otras manifestaciones de EICH crónica extra-hepáticas o en casos de falta de respuesta al aumento del tratamiento inmunosupresor. Los hallazgos anatomopatológicos incluyen en forma variable hepatitis lobular, inflamación portal, colestasis con marcada ductopenia y fibrosis.

Hepatitis crónica por virus B (HBV) y C (HCV)

Luego del TCPH, quienes padecen infección crónica por HBV o HCV, tienen riesgo de reactivación y progresión a cirrosis.

Los pacientes con infección crónica por HBV (HBsAg positivo) y 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 cuantificarse la severidad de la sobrecarga a través de la medición del contenido de hierro hepático con protocolos especiales de RNM o biopsia..

La sobrecarga de hierro debe manejarse con medicación quelante a criterio del hematólogo.

Bibliografía

- Chao N. How I treat sinusoidal obstruction syndrome. *Blood*. 2014 Jun 26; 123(26):4023-6.
- Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J et al, Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology; British Society for Blood and Marrow Transplantation. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012 Jul; 158(1):62-78.
- Greinix HT, Loddenkemper C, Pavletic SZ et al. Diagnosis and staging of chronic graft-versus-host disease in the clinical practice. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17: 167-175.
- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. *Blood*. 2003; 101: 91-96.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survi-

- vors 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 después del TCPH y típicamente incluyen complicaciones infecciosas (bacterianas, micobacterianas, virales y micóticas) y no infecciosas. Entre éstas últimas cabe mencionar por su frecuencia e importancia: bronquiolitis obliterante (BO), neumonía criptogénica o bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP) y síndrome de neumonía idiopática (SNI). Las complicaciones no infecciosas están estrechamente relacionadas a la EICHc. Los factores predisponentes incluyen infecciones previas, condicionamiento pre-TCPH de quimioterapia (QMT) mieloablativa o exposición a radioterapia y la presencia de EICH mencionada. Aparecen en forma más frecuente entre los 3 meses y dos años post-TCPH. Las consecuencias funcionales de estas complicaciones persisten a lo largo de los años y esto se refleja en la mortalidad: la sobrevida de los pacientes con complicaciones pulmonares es significativamente menor que la de aquéllos que no las presentan.

El manejo terapéutico de las complicaciones infecciosas no se detallará en este capítulo, en cambio se señalarán los procedimientos diagnósticos elegidos para descartar estas etiologías como diagnóstico diferencial de los trastornos no infecciosos.

Los expertos sugieren la búsqueda de alteraciones tempranas de la función pulmonar a través de la espirometría para detectar alteraciones asintomáticas. Por esto, se recomienda la realización de test funcionales respiratorios 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 post-TCPH.

El SNI también conocido como neumonitis intersticial, puede presentarse en los periodos cercanos o alejados del TCPH. Los factores predisponentes incluyen altas dosis de irradiación corporal total (ICT), infecciones pulmonares previas y la presencia de EICH. Entre los eventos fisiopatológicos se destacan el retardo de la recuperación de la injuria pulmonar provocada por cualquier etiología (infecciosa o inflamatoria) con la consecuencia de daño intersticial alveolar como reparación tisular. Algunas drogas QMT como BCNU, busulfán o metotrexate pueden causar daño pulmonar directo o aumentar el daño provocado por la ICT. 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 lavado broncoalveolar (BAL) negativo con test “apropiados” para descartar infección (esto debe incluir cultivo y directo de bacterias, micobacterias, hongos, galactomanano para aspergillus, PCR o inmunofluorescencia directa para virus respiratorios como influenza, parainfluenza, virus sincicial respiratorio, adenovirus y metaneumovirus, shell vial para citomegalovirus, inmunofluorescencia y tinciones especiales para descartar pneumocistis jiroveci y PCR para herpes simple, herpes 6 y varicela zoster).

Es discutible la indicación de biopsia pulmonar (a cielo abierto o por videotoracoscopia) para descartar etiologías infecciosas y confirmar el diagnóstico.

Una vez descartadas las posibles causas infecciosas el tratamiento debe realizarse con esteroides (metilprednisolona a 2 mg/kg/d) 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).

La **bronquiolitis obliterante (BO)** ocurre en casi el 10% de los TCPH alogénicos, en más del 90% de los casos como manifestación pulmonar de EICH crónico. Ésta se caracteriza por la presencia de un nuevo defecto obstructivo en las pruebas espirométricas y clínica de tos y/o sibilancias con disnea progresiva. Los criterios diagnósticos del NIH de 2014 incluyen: (1) VEF1/capacidad vital < 70% del predictivo + (2) VEF1 <75% sin respuesta a broncodilatadores + (3) ausencia de infección documentada por TC y clínica o descartada por métodos microbiológicos + (4) evidencia de atrapamiento aéreo, bronquiectasias o engrosamiento de la pequeña vía aérea por TC o evidencia de atrapamiento aéreo por pruebas funcionales respiratorias como aumento del volumen residual >120% del valor predictivo o volumen residual/capacidad vital elevada. Si se acompaña de un hallazgo clínico distintivo de EICH en otro órgano se puede clasificar como EICH crónico.

Su manejo terapéutico y seguimiento clínico esta descrito en el capítulo de EICH crónico.

La **neumonía criptogénica organizada** previamente denominada BOOP es una entidad que involucra bronquiolos, ductos alveolares y alvéolos como resultado de una variedad de injurias infecciosas o inflamatorias como el EICH. Típicamente se presenta dentro del primer año de TCPH. La presentación clínica es inespecífica e incluye tos no productiva, fiebre, disnea e infiltrados parcheados con consolidación alveolar. Deben descartarse etiologías infecciosas del cuadro con BAL. El tratamiento es con esteroides a 1 mg/kg con buena respuesta (80%).

Recomendación: realizar pruebas funcionales respiratorias antes de los 6 meses post-TCPH y repetidas en forma seriada en asintomáticos cada 3-6 meses, para el diagnóstico temprano de estas complicaciones tardías.

Los patrones espirométricos hallados nos orientan hacia las causas probables:

Un deterioro obstructivo sin respuesta a los broncodilatadores inhalados en ausencia de infección y con EICH en otro órgano implica estadios iniciales de BO y hallazgos restrictivos pueden deberse tanto a causas parenquimatosas pulmonares, como SIN o BOOP, como a causa extrapulmonares como debilidad de los músculos respiratorios (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 para descartar entidades infecciosas tan comunes en los pacientes post-TCPH y tratarlas en consecuencia o encuadrar a los pacientes en los criterios diagnósticos característicos de las entidades mencionadas. Es útil la discusión con el equipo de Neumonología e Infectología de cada institución y del centro de trasplante acerca de la posibilidad de la biopsia pulmonar evaluando la ecuación de riesgo/beneficio en cada centro y de cada paciente en particular.

Bibliografía

- Bacigalupo A, Chien J, Barisione G et al. Late Pulmonary Complications After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell transplantation: Diagnosis, Monitoring Prevention and Treatment. *Semin Hematol.* 2012; 49: 15-24.
- Solh M, Arat M, Cao Q et al. Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications in Adult Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplantation.* 2011; 91: 798-803.
- Savani B, Griffith M, Jagasia S, Lee S. How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2011; 117: 3002-3009.

- Majhail N, Rizzo JD, Lee S et al. Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18: 348-371.
- Jagasia M, Greinix H, Arora M et al. National Institutes of Health- D- Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21 (3): 389-401.
- Kotloff R, Ahya V, Crawford S. Pulmonary Complications in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170: 22-48.

Complicaciones cardiovasculares tardías

Diferentes estudios han demostrado que los receptores de TCPH tienen un riesgo de padecer enfermedad cardiovascular de 0,6 a 5 veces mayor, que incluye enfermedad coronaria, patología cerebrovascular y falla cardíaca y un riesgo de 2,3 a 4 veces de presentar mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular. Este incremento de riesgo de enfermedad vascular en general y cardíaca en particular sería consecuencia de:

- Efecto directo de los tratamientos pre-TCPH como antraciclinas o radioterapia del tórax,
- Efecto del condicionamiento utilizado en el TCPH como irradiación corporal total (ICT) o altas dosis de ciclofosfamida,
- La medicación inmunosupresora (inhibidores de calcineurina, esteroides o sirolimus) utilizada en la prevención de la EICH e incluso el daño endotelial desencadenado por esta EICH que acelera la aparición de aterosclerosis vascular.

Existen dos grandes grupos de consecuencias cardiovasculares a largo plazo post-TCPH:

Uno es el grupo de “enfermedades arteriales” (enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica) y sus factores de riesgo predisponentes y el segundo es el grupo que denominaremos de “disfunción cardíaca”.

Enfermedad arterial

Gran parte de esta mayor incidencia es consecuencia de unas 7 a 15 veces mayor probabilidad de presentar factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipidemia. Estos factores de riesgo también pueden presentarse en forma conjunta conformando el síndrome metabólico, que es definido con la presencia de tres de los siguientes factores: 1) obesidad abdominal (circunferencia >102 cm en hombres u 88 cm en mujeres), 2) triglicéridos >150 mg%, 3) HDL colesterol < 40 mg% en hombres y <50 mg% en mujeres, 4) glucemia en ayunas >105 mg% y 5) TA > 130/85 mmHg. Este grupo de factores de riesgo de enfermedad arterial asociados entre sí tiene una incidencia reportada en la población que ha recibido un TCPH de 34-49%.

La aparición de estos factores de riesgo y sus consecuencias cardiovasculares son más frecuentes en los pacientes con TCPH alogénicos.

La estrategia de cuidados en los pacientes sintomáticos con enfermedad vascular establecida post-TCPH no difiere de lo descrito 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 (<i>triglicéridos</i> > 200 mg% o <i>colesterol</i> > 200 mg%)	Obesidad Dieta aterogénica Historia familiar Consumo de alcohol DBT no controlada	Disfunción gonadal Déficit de hormona de crecimiento EICH hepático Inmunosupresores (sirolimus, ciclosporina)	Perfil lipídico cada 6 meses: LDL, HDL, triglicéridos Niveles hormonales anuales	Control de peso Dieta Ejercicio aeróbico Reemplazo hormonal Estatinas si no hay mejoría
HTA (<i>TA</i> > 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 (<i>glucemia</i> > 126 mg% o <i>Hb glicosilada</i> > 6,5%)	Obesidad • Inactividad física	Esteroides Disfunción endocrina	Glucemia en ayunas Hb glicosilada	Dieta + ejercicio Reducción de dosis de esteroides Insulina o hipoglucemiantes
Enfermedad renal	Aterosclerosis DBT HTA AINE	ICT QMT ATB nefrotóxicos Inhibidores de calcineurina EICH	Control de función renal y proteinuria cada 6 meses Si IR considerar biopsia	Control de TA Disminuir dosis o suspender potenciales nefrotóxicos Tratamiento de EICH Reemplazo renal

Consideraciones prácticas del manejo de los factores de riesgo

a- Manejo de la dislipidemia post-TCPH

Evaluación:

- Obtener perfil lipídico antes del TCPH
- Monitoreo del perfil lipídico post-TCPH
Chequear perfil lipídico a las 4 semanas después del TCPH y luego cada 3 meses para pacientes en tratamiento inmunosupresor. Si se obtienen resultados significativamente más elevados post-TCPH comparados con los pre-TCPH considerar causa secundaria de dislipidemia relacionada al TCPH como DBT, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, EICH crónico hepático o efecto de alguna droga inmunosupresora en particular (ej. sirolimus) (intentar modificar esas causas)
- **Evaluar riesgo de enfermedad coronaria (REC)**
 1. Si el paciente tiene enfermedad coronaria o enfermedad de riesgo equivalente como arteriopatía periférica, estenosis carotídea o DBT, manejar como paciente de alto riesgo (20% de riesgo de tener un evento arterial a 10 años) y fijar el objetivo de nivel de LDL en < 100 mg%.
Manejo: dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico (estatinas)
 - (i) Una opción a considerar por algunos autores es tomar a todos los pacientes post-TCPH alogénicos de más de 40 años como de alto riesgo de ECV y manejarlos en consecuencia.
 2. Cálculo del REC <http://www.cvriskcalculator.com>
Riesgo moderado (más de 2 factores de REC, probabilidad de evento de 10-20% a 10 años) utilizar objetivo de LDL en 130 mg%. Igual indicar dieta + ejercicio + tratamiento farmacológico si no se alcanza el objetivo.
En pacientes establecidos como de riesgo bajo el objetivo de LDL debe establecerse en 160 mg%. Si pacientes de este grupo se encuentra bajo inmunosupresores y éstos se van a suspender en breve lapso,

se puede mantener un manejo conservador de la dislipidemia y observar la evolución de los valores de laboratorio una vez suspendidos los inmunosupresores. Esta conducta es recomendable sólo en los pacientes de bajo riesgo.

Las estatinas recomendadas para el manejo farmacológico de los pacientes con LDL elevada y que no tienen metabolismo que interfiera con los inhibidores de calcineurina son la rosuvastatina que se utiliza entre 5 a 40 mg/d o la pravastatina 10 a 40 mg/d.

Pacientes con valores de triglicéridos > 500 mg/dL deben ser tratados con gemfibrozil 600 -1200 mg/d o ácidos grasos omega-3 en dosis de 2-4 g/d para prevenir episodios de pancreatitis.

Considerar derivar a un especialista cuando exista alguna de las siguientes situaciones clínicas:

1. Dislipidemia severa (colesterol total > 300 mg% o LDL > 180, triglicéridos > 500-1000 mg/dL).
2. Refractarios a tratamiento (no alcanzan los objetivos de LDL según grupo de REC).
3. Intolerancia o contraindicaciones para tratamiento farmacológico.
4. Antecedentes de dislipidemias familiares con historia de ECV prematura (manejo individualizado).

b- Manejo de la HTA

Debe incluir no sólo el tratamiento farmacológico, sino también:

- Ajustar causas modificables (reducción o suspensión de dosis de esteroides e inhibidores de calcineurina).
- Reducción de peso para mantener un índice de masa corporal entre 18 y 25 kg/m².
- Restricción del sodio en la dieta a 6 g de ClNa al día.
- Aumentar la actividad aeróbica diaria hasta llegar al menos a 40 minutos de caminata intensa al día.
- Limitar la ingesta de alcohol.

Tratamiento farmacológico recomendado según situación clínica predominante

	Enf Renal	DBT	ICC	Enf Coronaria	Prevención ACV
IECA	x	x	x	x	x
ARA	x	x	x		
Diuréticos		x	x	x	x
Bloq cálcicos		x		x	
β-Bloqueantes		x	x	x	

IECA (inhibidor de enzima convertidor de angiotensina ej.: enalapril 10—20 mg/d), ARA (antagonista de receptores de angiotensina ej.: losartán 50-100 mg/d), diuréticos (tiazidas), Bloqueantes cálcicos (amlodipina 10 mg/d) β-Bloqueantes (carvedilol 25-100 mg/d)

Disfunción cardíaca:

La disfunción cardíaca post-TCPH habitualmente toma la forma de insuficiencia cardíaca (ICC), con incidencia mayor en pacientes post-TCPH autólogos donde llega a ser de 5% a 5 años y de 10% a 15 años post-trasplante. Este riesgo está relacionado íntimamente con la exposición pre-TCPH a 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. Screening and Preventive Practice Recommendations for the CIBMTR and EBMT. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 1493-1503.
- Rovo A, Tichelli A. Cardiovascular Complications in Long-Term Survivors After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Semin Hematol*. 2012; 49: 25-34.
- Blaes A, Konety S, Hurley P. Cardiovascular Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Curr Treat Options Cardio Med*. 2016; 18: 25.
- Tichelli A, Passweg J, Wojcik D et al. Late Cardiovascular events after allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Retrospective Study of the Late Effects. Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologia*. 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	Tener en cuenta
Busulfán	Uso combinado con radioterapia	Pubertad detenida/pubertad retrasada
Ifosfamida	Sobrepeso	Hipogonadismo
Ciclofosfamida	Historia familiar de dislipidemia	Infertilidad
Melfalán	Pubertad	Oligospermia/azoospermia
Carboplatino	Dosis acumulativa	Menopausia temprana
Metotrexato	Tratamiento prolongado	Osteoporosis/osteopenia
Dexametasona		Dislipidemia
		Obesidad/sobrepeso
		↓ velocidad de crecimiento/talla baja
		Hipotiroidismo

Complicación y acción preventiva

1. Pubertad detenida/pubertad retrasada: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.

2. Hipogonadismo: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
3. Infertilidad: espermograma al finalizar la pubertad.
4. Oligospermia/azoospermia: espermograma al finalizar la pubertad.
5. Menopausia temprana. Osteoporosis/baja masa ósea: densitometría ósea anual.
6. Dislipidemia: perfil lipídico
7. Obesidad/sobrepeso: plan de obesidad
8. ↓ velocidad de crecimiento/talla baja: vigilar velocidad de crecimiento. Prueba de hormona de crecimiento. Mantener una nutrición adecuada.
9. Hipotiroidismo: TSH, T4L y T3L

B. Radioterapia

Agente terapéutico	Tener en cuenta	Efectos tardíos
Irradiación corporal total	Niños menores de 4 años Altas dosis no fraccionadas Ovario puberal	Deficiencia de hormona de crecimiento Hipotiroidismo central Hipogonadismo hipogonadotrófico Pubertad retrasada/pubertad detenida Trastornos menstruales/amenorrea

Complicación y acción preventiva

1. Deficiencia de hormona de crecimiento: evaluación semestral hasta finalizar el crecimiento.
2. Hipotiroidismo central: TSH, T4L y T3L
3. Hipogonadismo hipogonadotrófico: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
4. Pubertad retrasada/pubertad detenida: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses.
5. Trastornos menstruales/amenorrea: LH, FSH, prueba de LHRH, estradiol o testosterona (según sexo), una vez cada 6 - 12 meses. Ecografía ginecológica.

Bibliografía

- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18:348.
- Gunasekaran U, Agarwal N, Jagasia M et al. Endocrine Complications in Long -Term Survivors After 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 descrito una disminución del 25% en la densidad ósea de la columna lumbar y un 50% en el cuello del fémur. Esta alteración aparece precozmente luego del trasplante y progresa durante los primeros 3 años para luego estabilizarse.

Etiología multifactorial, impacta significativamente en la calidad de vida de los pacientes luego de un TCH.

Monitoreo y diagnóstico de osteoporosis

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis como una densidad mineral ósea que está una desviación estándar de 2.5 o mayor por debajo del pico de masa ósea de jóvenes, adultos sanos (*T-score*).

El riesgo de fracturas no depende sólo de la densidad mineral ósea sino también de la presencia de otros factores de riesgo clínicos, como la edad, los regímenes de acondicionamiento con altas dosis de quimio-

terapia, 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 debe 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 inmobilizados, con EICH gastrointestinal, malabsorción, disfagia y otras enfermedades que afecten el tubo digestivo.

Los efectos adversos a tener en cuenta son la esofagitis por píldora, la osteonecrosis de la mandíbula, las reacciones durante la administración y la hipocalcemia.

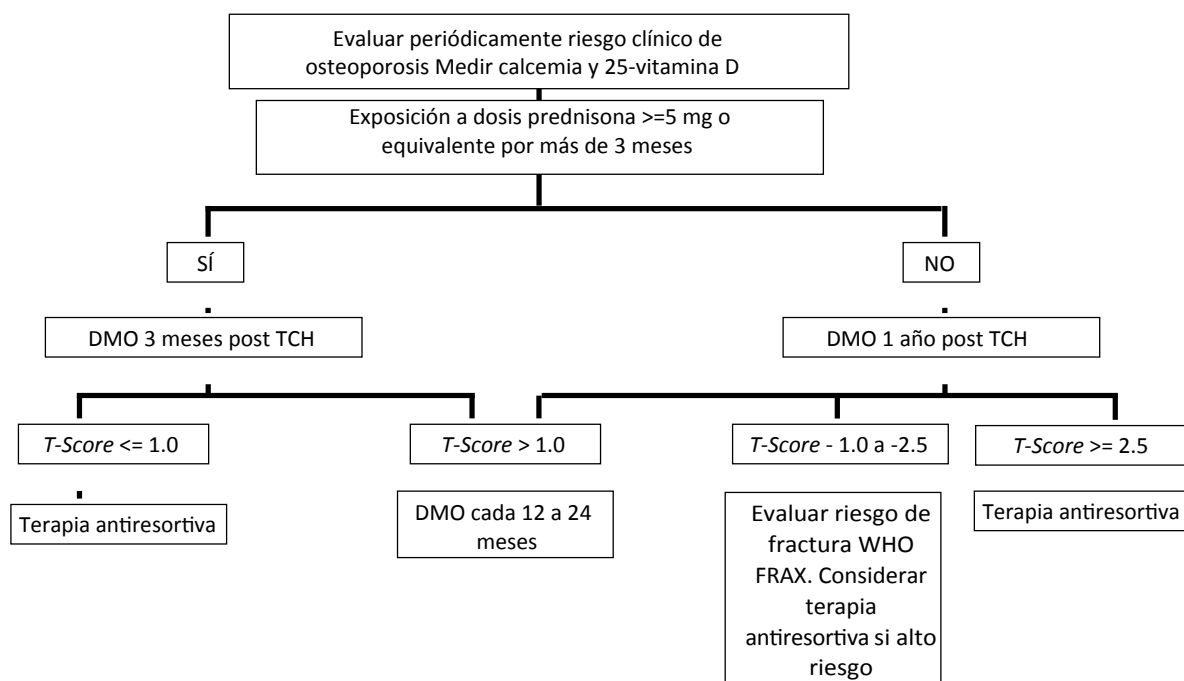
Drogas: alendronato: 70 mg semanalmente (o 35 mg bisemanalmente), risendronato: 35 mg semanalmente (o 150 mg mensualmente), zoledronato: 5 mg anualmente (endovenoso).

Reemplazo hormonal:

Mujeres: las pacientes sin reemplazo hormonal pueden ser tratadas con bifosfonatos.

Hombres: se debe indicar reemplazo con testosterona a todos los pacientes con niveles bajos, salvo que existan contraindicaciones.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento. Traducción de Figura 1, BL Mc Clune



TCH: trasplante de células hematopoyéticas; **DMO:** densitometria ósea.

Bibliografía

- Hautmann AH, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bertz H, Halter J et al. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the Consensus Conference on Clinical Practice in chronic graft-versus-host disease. *Transpl Int.* 2011;24:867-79.
- Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Mar;47(3):337-41.
- McClune BL, Polgreen LE, Burmeister LA, Blaes AH, Mulrooney DA, Burns LJ et al. Screening, prevention and management of osteoporosis and bone loss in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. Nature Publishing Group. 2010;46(1):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2010.198>

- Yao S, Smiley SL, West K, Lamonica D, Battiwalla M, Mccarthy PL et al. Accelerated Bone Mineral Density Loss Occurs with Similar Incidence and Severity , But with Different Risk Factors , after Autologous versus Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;16(8):1130-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.017>
- Serio B, Pezzullo L, Fontana R, Annunziata S, Rosamilio R, Sessa M et al. Accelerated Bone Mass Senescence After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transl Med UniSa.* 2013 Jan 4;5:7-13.
- Pundole XN, Barbo AG, Lin H, Champlin RE, Lu H. Increased Incidence of Fractures in Recipients of Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol.* 2015 Apr 20;33(12):1364-70.
- Weilbaecher KN. Mechanisms of Osteoporosis After Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A): 165-74.
- Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seidel K, Fink JC, Longton G. Bone Density Loss After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation : A Prospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001;7(5): 257-64.
- Schimmer AD, Minden MD, Keating A. Osteoporosis After Blood and Marrow Transplantation: Clinical Aspects. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(2A):175-81.
- Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007 May;13(5):517-20.

Neoplasias secundarias

Los pacientes que han recibido un TCPH presentan un riesgo más elevado de desarrollar una segunda enfermedad oncológica, cuando se los compara con la población general.

Neoplasias más frecuentes: tumores de piel (carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma), carcinomas escamosos de la cavidad oral, tumores sólidos de hígado, sistema nervioso central, mama, tiroides, y sarcomas; síndromes mielodisplásicos, leucemias secundarias, y el síndrome linfoproliferativo postrasplante. Éste último se presenta habitualmente en el primer año posterior al trasplante, predominantemente en aquellos pacientes en los que se utilizó globulina antitimocito (ATG) u otros métodos de depleción de células T.

Desafortunadamente no existen al momento estrategias efectivas en la reducción del riesgo de desarrollo de neoplasias secundarias. Por este motivo los esfuerzos deben centrarse en la detección precoz.

Se recomienda que todos los pacientes que han recibido un trasplante sean sometidos a controles anuales de chequeo para la detección temprana de segundas neoplasias.

En estos controles se deberá incluir:

- Examen clínico completo, desvistiendo al paciente y buscando minuciosamente lesiones cutáneas, así como de la mucosa oral y genital. Insistir en la indicación de usar cremas de protección solar con factor de protección 30 o mayor.
- Laboratorio completo, con evaluación de la función tiroidea.
- Control ginecológico anual con colposcopia, estudio citológico vaginal (Papanicolaou), y mamografía en pacientes mayores de 35 años. Se deberá instruir a las pacientes en la práctica del autoexamen mamario.
- Examen prostático y PSA en hombres mayores de 45 años.
- Videocolonoscopia a partir de los 50 años, cada 5 años, a excepción de que se presenten hallazgos que motiven anticipar controles posteriores.
- Examen odontológico cada 6 meses.

Síndrome linfoproliferativo post trasplante (PTLD)

Se refiere al desarrollo de neoplasias linfoides con posterioridad al aloTCPH. Si bien su incidencia es menor en comparación a los trasplantes de órganos sólidos, continúa siendo una complicación temida y potencialmente fatal.

Su incidencia se estima en el 1% a 10 años, pero hasta un 80% de los casos ocurren en el primer año pos-

terior 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 mismatch 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 marcada elevación en la carga viral de VEB. Dadas las diferencias de métodos utilizados para la medición en los distintos centros no es posible al momento establecer un punto de corte preciso. Cobra importancia la observación de un incremento progresivo en la carga viral estudiada bajo los mismos métodos para un mismo paciente. Si bien el incremento en la carga viral en un paciente con cuadro clínico compatible sugiere el diagnóstico, es necesario el estudio histológico con técnicas inmunohistoquímicas y la citometría de flujo para definir el diagnóstico.

Dado que la mayoría de los casos ocurre durante el primer año, es razonable monitorear la carga viral en aquellos pacientes de alto riesgo, comenzando antes del día 30, a intervalos semanales durante los tres o cuatro primeros meses, y luego mensualmente durante al menos un año.

En relación al tratamiento, las intervenciones se dividen en:

Profilaxis primaria: agentes utilizados para prevenir el aumento en la carga viral en pacientes de riesgo con serología positiva.

La depleción celular B mediante la utilización de rituximab podría ser efectiva para evitar el incremento en la carga viral, aunque no hay suficiente evidencia que respalde su utilización como profilaxis. Ninguna evidencia respalda la utilización de agentes antivirales ni inmunoglobulinas para la prevención del PTLD.

Tratamiento preventivo:

En pacientes en riesgo en los que se evidencia una elevación progresiva de la carga viral, se recomienda el tratamiento con rituximab 375 mg/m², en intervalos semanales, por cuatro aplicaciones, evaluando además la posibilidad de reducir la inmunosupresión.

La bibliografía recomienda la utilización de terapia celular (linfocitos T citotóxicos EBV específicos del donante o terceros) cuando hay disponibilidad.

Tratamiento de la enfermedad, cuando ya se ha arribado al diagnóstico de PTLD.

Rituximab 375 mg/m² a intervalos semanales, asociado a reducción de la inmunosupresión (si es posible), y evaluar la utilización de agentes quimioterápicos en asociación.

Bibliografía

- Roziakova L. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma*. 2011;58(1):1-8.
- Forrest D, Nevil T, Naiman S et al. Secondary malignancy following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: incidence and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32, 915-923.
- Ortega J, Olive T, Heredia C et al. Secondary malignancies and quality of life after stem cell transplantation. *Bone Marrow transplantation*, 2005;35, S83-S87.
- Bromken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. *Children*. 2015, 2, 146-173.
- Wagner H, Rooney C, Heslop H. Diagnosis and treatment of posttransplantation lymphoproliferative disease after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002 February 8;(1):1-8.
- LaCasce AS. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *The Oncologist*. 2006; 11: 674-680.
- Majhail NS, Rizzo JD. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012,18:348.
- Holmes RD, Sokol RJ. Epstein-Barr virus and post-transplant lymphoproliferative disease. *Pediatr Transplant*. 2002; 6:456.

Complicaciones renales

La definición de caída de la tasa de filtrado glomerular (TFG) se basa en el sistema RIFLE el cual se detalla a continuación:

Sistema RIFLE:

- **Riesgo (RIFLE-R):** $1,5 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>25\%$ de disminución de la TFG. Diuresis: $<0,5$ ml/kg de peso corporal/hora durante >6 horas.
- **Lesión (RIFLE-I):** $2 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>50\%$ de disminución de la TFG. Diuresis: $<0,5$ ml / kg/h durante >12 h.
- **Falla (RIFLE-F):** $3 \times$ nivel de creatinina sérica basal o $>75\%$ de disminución de la TFG o nivel de creatinina sérica $>4,0$ mg/dl con un rápido aumento de $0,5$ mg/dl a las 48 h. Diuresis: $<0,3$ ml/kg/h durante >24 horas o anuria durante >12 h.
- **Pérdida (RIFLE-L):** Diálisis >4 semanas.
- **ESRD (RIFLE-E):** Diálisis >3 meses.

La severidad de la falla renal y su aparición temprana se asocian directamente con el aumento de la mortalidad a corto plazo.

Elevación de los niveles de creatinina:

Además de las causas de falla renal aguda de los pacientes en cuidados críticos, los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos tienen factores de riesgo para desarrollar falla renal, entre los que se mencionan la enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda, el síndrome de obstrucción sinusoidal hepático, el uso de inhibidores de la calcineurina e infecciones virales.

Para determinar la etiología de la elevación de los niveles de creatinina, debe realizarse un análisis completo de orina, un frotis de sangre periférica, la determinación de la relación albúmina/creatinina en orina, niveles de LDH y haptoglobina y niveles de inhibidores de la calcineurina. Debe investigarse la presencia de ADN de adenovirus y virus BK en sangre y realizarse una ecografía renal. En última instancia puede realizarse una biopsia renal si el cuadro lo amerita (causa no aparente, modificación de conducta terapéutica, riesgo del paciente, estado general, etc.).

Enfermedad renal crónica:

Los factores de riesgo para desarrollar una falla renal crónica incluyen edad mayor a 45 años, más de un año de supervivencia post trasplante, daño renal previo, EICH aguda o crónica y exposición a irradiación corporal total. Es recomendable en el seguimiento a largo plazo monitorear la función renal al menos cada 6 meses. Está descrita la falla renal crónica como manifestación de EICH.

Síndrome nefrótico:

La tríada de hipoalbuminemia, albuminuria y edemas puede aparecer dentro del primer año post trasplante, habitualmente en el contexto de EICH en tratamiento o post tratamiento luego del descenso de dosis de inmunosupresores. Obedece habitualmente a una nefropatía membranosa pero hay casos reportados de cambios mínimos y otras formas histológicas. El sirolimus puede provocar proteinuria o incrementar la proteinuria previa.

Manejo del paciente con falla renal aguda:

Deben suprimirse las drogas nefrotóxicas y ajustarse las dosis de los inhibidores de la calcineurina. Paralelamente deben mantenerse al paciente óptimamente hidratado ya que por diversos motivos puede haber hipovolemia (mucositis, fiebre, vómitos, diarrea, déficit de ingesta, etc.). Puede requerirse terapia de sustitución renal transitoria. El tratamiento será orientado según la causa.

Manejo del paciente con proteinuria:

La albuminuria es un predictor de mortalidad y de falla renal crónica a corto y mediano plazo. Puede ser tanto manifestación de EICH como de daño endotelial o producto del uso de sirolimus. Si el paciente presenta albuminuria e hipertensión debe descartarse microangiopatía trombótica.

Si la causa no es aparente y el cuadro clínico lo justifica puede ser necesaria una biopsia renal para orientar el tratamiento, balanceando siempre riesgos y beneficios.

En el síndrome nefrótico debe realizarse una biopsia renal. El diagnóstico más frecuente es glomerulopatía membranosa como manifestación de EICH. La biopsia es mandatoria si no hubiera evidencia de EICH en otro órgano.

Manejo de la enfermedad renal terminal:

Está indicada la terapia de sustitución renal a largo plazo. El trasplante renal está indicado en esta circunstancia. Si el donante renal es el mismo que el donante de médula, la inmunosupresión puede no ser necesaria.

Ajuste de dosis de inhibidores de calcineurina:

Cuando se altera la función renal elevando la creatinina a 2 mg% o más del doble del valor basal en pediatría, cualquiera sea la causa, debe suspenderse el inhibidor de calcineurina (tacrolimus o ciclosporina). Cuando se normalizan los valores de función renal se debe reiniciar al 50% de la dosis previa y si la función renal se mantiene, ajustar a dosajes deseables.

Bibliografía

- Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(23), 2256-2267.
- Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *ASH Education Program Book*. 2008(1), 125-133.

