



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia

FEHH
Fundación Española de
Hematología y Hemoterapia



SETH
Sociedad Española
de Trombosis y Hemostasia

PROGRAMA EDUCACIONAL

LX CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH

XXXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SETH

11 - 13 OCTUBRE

2018

GRANADA

PALACIO DE EXPOSICIONES Y CONGRESOS

WWW.SEHHSETH.ES



Edita: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) • octubre de 2018

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

Las opiniones aquí publicadas son responsabilidad de sus autores.

PROGRAMA EDUCACIONAL

Coordinadoras

Dra. Dolores Caballero Barrigón

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Dra. Vanessa Roldán Schilling

Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Introducción

Coordinadoras

Dra. Dolores Caballero Barrigón
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

Dra. Vanessa Roldán Schilling
Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

En los últimos años, gracias al empleo de inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) de ABL junto a quimioterapia, seguido en general de alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), el pronóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL)-Ph+ ha mejorado y en la actualidad hasta el 80% de los niños y el 50% de los adultos jóvenes pueden curarse.

En los últimos años la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales biespecíficos (blinatumomab) y las CAR-T cells han cambiado el paradigma de pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA) refractarios a quimioterapia. El impacto de estos nuevos tratamientos tendrá seguro una repercusión en el manejo de estos pacientes con LLA Ph+.

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) ha sido desde hace décadas la quimioterapia seguida en muchos casos de trasplante alogénico y, en menor medida, autólogo. La mediana de edad de los pacientes con LMA es superior a 70 años, por lo que han quedado excluidos de estas terapias. En los últimos años, el conocimiento a nivel molecular de los pacientes con LMA y los nuevos agentes pueden cambiar el paradigma de la enfermedad.

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) y el más común entre los linfomas indolentes. Sigue considerándose una enfermedad incurable a pesar de la supervivencia por encima de 15 años; la inmunoterapia con rituximab ha cambiado el tratamiento de este linfoma indolente. El papel del trasplante autólogo, por su potencial toxicidad, es controvertido.

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación e infiltración por células derivadas del sistema hematopoyético de la familia de las células dendríticas y monocitos-macrófagos con inflamación asociada a nivel de diferentes órganos y tejidos. Su comportamiento biológico y presentación clínica son muy variables y oscilan entre lesiones únicas, que remiten de forma espontánea, a formas multisistémicas muy graves y malignas. Los avances moleculares recientes han permitido aumentar el conocimiento de la patogenia, mejorar el diagnóstico, desarrollar nuevas terapias efectivas y conseguir un mejor pronóstico de los pacientes afectados por este enigmático grupo de enfermedades.

El uso de hierro intravenoso se lleva a cabo por médicos de diferentes especialidades; para su empleo adecuado, son imprescindibles guías como la que se ha realizado en el seno de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) que analiza los aspectos fundamentales en las indicaciones y el uso de este compuesto.

La transfusión de componentes sanguíneos tiene como objeto el tratamiento de procesos específicos en pacientes que requieren esta terapia, cuando no puede ser sustituida por otra alternativa. La seguridad del acto transfusional es fundamental en este procedimiento terapéutico.

En las últimas décadas han aparecido fármacos antineoplásicos que proponen alternativas diferentes a los clásicos agentes citostáticos empleados en quimioterapia, cuyos efectos secundarios derivados de su acción inespecífica constituyen una limitación. Son terapias más selectivas, que reciben el nombre de tratamientos dirigidos o biológicos, y normalmente se basan en el uso de moléculas orgánicas pequeñas o anticuerpos monoclonales, algunos de ellos con capacidad de modificar el sistema hemostático, aumentando el riesgo de aparición de complicaciones hemorrágicas o trombóticas.

En los últimos años se han identificado muchas alteraciones de las plaquetas de origen genético. Muchos de los defectos genéticos responsables de las trombocitopenias hereditarias (TH) más frecuentes también predisponen al desarrollo de otras condiciones médicas; por eso, cada vez se le da más importancia a la caracterización y el seguimiento clínico de aquellos pacientes que presentan trombocitopenias leves o moderadas, sin defectos muy relevantes de la función de las plaquetas y que tienen leve o nula tendencia a la hemorragia. Estamos siendo testigos de cómo van surgiendo datos de que alteraciones plaquetarias, cuanti- y/o cualitativas, pueden preceder a una clara manifestación patológica de la célula *stem*, con la consiguiente aparición de hemopatías dilatadas en el tiempo.

Todos somos conocedores de la existencia del concepto de coagulación intravascular diseminada (CID) desde hace décadas; sin embargo, actualmente podemos indicar que hay numerosas evidencias de que estamos poniendo bajo la misma denominación de CID cuadros muy distintos, con mecanismos de instauración muy distintos y que necesitan una aproximación terapéutica diferente.

SUMARIO

Neoplasias histiocíticas	7
Itziar Astigarraga Aguirre	
Alteraciones en la hemostasia inducidas por los nuevos tratamientos antineoplásicos dirigidos a la inhibición de tirosina cinasas	13
José Ramón González Porras, Fermín Sánchez-Guijo, Marcos González, José María Bastida	
Linfoma folicular. Papel del trasplante autólogo	26
Silvia Montoto	
Ferrotterapia intravenosa	30
Ángel F. Remacha Sevilla	
Trombocitopenias congénitas: cuando lo importante no son las plaquetas	42
María Luisa Lozano, José Rivera	
Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia. Papel del trasplante alogénico	50
José M.ª Ribera Santasusana	
Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation	54
Alessandro Squizzato, Silvia Galliazzo	
Transfusión de plaquetas. Nuevos aspectos en la conservación e indicaciones	59
Olga López Villar	
Acute myeloid leukemia: progress in the diagnosis and management in the last 20 years	64
Francesco Lo Coco	

Neoplasias histiocíticas

Itziar Astigarraga Aguirre

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia;
Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea; Grupo de Oncología Pediátrica. Instituto de Investigaciones Sanitarias Biocruces; Grupo de Histiocitosis. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas

➤ Introducción

Las histiocitosis son un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por la acumulación e infiltración por células derivadas del sistema hematopoyético de la familia de las células dendríticas y monocitos-macrófagos con inflamación asociada a nivel de diferentes órganos y tejidos. Su comportamiento biológico y presentación clínica son muy variables y oscilan entre lesiones únicas, que remiten de forma espontánea, a formas multisistémicas muy graves y malignas.

Durante décadas se ha mantenido la controversia sobre la patogenia inflamatoria o neoplásica de las histiocitosis y sobre el origen de las células histiocíticas. Sin embargo, a partir de 2010 los resultados de los estudios moleculares han permitido descubrir la presencia de mutaciones recurrentes BRAF V600E en aproximadamente el 50% de los pacientes con histiocitosis de células de Langerhans (LCH) y no Langerhans, y en otros genes de la vía MAPK y PIK3, apoyando su clasificación como neoplasias histiocíticas. También se ha avanzado en la identificación de biomarcadores moleculares que establecen el origen celular en los progenitores hematopoyéticos, su clonalidad y su consideración como neoplasias mieloides inflamatorias. Los avances moleculares recientes han permitido aumentar el conocimiento de la patogenia, mejorar el diagnóstico, desarrollar nuevas terapias efectivas y conseguir un mejor pronóstico de los pacientes afectados por este enigmático grupo de enfermedades.

➤ Clasificación

Desde la primera clasificación de la Histiocyte Society (HS) de 1987 como LCH, no Langerhans y malignas, posteriormente se han establecido diferentes clasificaciones en función de la estirpe celular y del

comportamiento biológico como la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (WHO) y la HS en 1997 que establecía 3 grupos: relacionadas con las células dendríticas, macrófagos y malignas. En la clasificación de la WHO de 2008 se incluyeron dentro de los tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Pero en la nueva de 2016 se establecieron algunos cambios dentro las neoplasias linfoides, histiocíticas y dendríticas, entre los que destaca el reconocimiento de la enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) como una entidad separada, aunque con muchos aspectos comunes con la LCH ([Tabla 1](#)). También en 2016 se publicó una revisión de las histiocitosis y neoplasias de células dendríticas-macrófagos, basada en factores clínicos, radiológicos, patológicos, fenotípicos, genéticos y moleculares, que establece 6 grupos: L-histiocitosis (incluye LCH, ECD), C-histiocitosis de células no Langerhans de piel y mucosa, R-enfermedad de Rosai-Dorfman, M-malignas, S-secundarias malignas y H-linfocitosis hemofagocítica (HLH) y síndrome de activación macrofágica (MAS) ([Tabla 2](#)).

Tabla 1. Clasificación de la World Health Organization (WHO) de neoplasias linfoides, histiocíticas y dendríticas (2016)

Sarcoma histiocítico
Histiocitosis de células de Langerhans (LCH)
Sarcoma de células de Langerhans
Tumor de células dendríticas indeterminadas
Sarcoma de células dendríticas interdigitales
Sarcoma de células dendríticas foliculares
Tumor de células reticulares fibroblástico
Xantogranuloma juvenil diseminado
Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) ^a

^a Cambios de la clasificación de 2008

Tabla 2. Clasificación de las histiocitosis (Histiocyte Society, 2016)

Grupo	Entidades incluidas
L	Histiocitosis de células de Langerhans (LCH) Histiocitosis de células indeterminadas Enfermedad de Erdheim-Chester (ECD) Forma mixta LCH/ECD
C	Histiocitosis cutáneas no-LCH Histiocitosis cutáneas no-LCH con componente sistémico
R	Enfermedad de Rosai-Dorfman (RDD)
M	Histiocitosis maligna primaria Histiocitosis maligna secundaria
H	Linfocitosis hemofagocítica (LHF) primaria (herencia mendeliana) LHF secundaria: infecciones, neoplasias, etc. LHF de causa incierta o desconocida

› Epidemiología

Las neoplasias derivadas de los fagocitos mononucleares (macrófagos y células dendríticas) o histiocitos son poco frecuentes. Representan < 1% de los tumores localizados en ganglios linfáticos y partes blandas, pero su incidencia real se desconoce porque su diagnóstico es complejo. Históricamente, algunos tipos de linfomas de células grandes B o T se consideraban histiocíticos por criterios morfológicos, pero era difícil comprobar el origen de células dendríticas o macrófagos. Algunos síndromes hemofagocíticos (SH) o síndromes de activación macrofágica contienen un gran número de histiocitos, pero que no son neoplásicos.

› Origen celular

Las neoplasias histiocíticas derivan de las células progenitoras mieloides (CD34+) y mesenquimales. Los macrófagos y células dendríticas de origen mielóide derivan de precursores de médula ósea. En algunos casos, estas neoplasias están asociadas o precedidas por diferentes tipos de linfomas malignos, lo que hace sospechar que pueden derivar de células progenitoras más precoces. Recientemente, los estudios moleculares y genéticos de secuenciación masiva han detectado alteraciones a nivel de ciertos genes supresores, mutaciones BRAF V600E y NRAS, y en las vías MPAK o PI3K.

Las neoplasias histiocíticas están estrechamente relacionadas con los tumores monocíticos y en algunos casos la diferenciación morfológica puede ser difícil, como ocurre entre el infiltrado de una leucemia mo-

nocítica y un sarcoma histiocítico. Algunas leucemias y linfomas de células grandes que afectan a ganglios linfáticos pueden estar acompañados de una respuesta histiocítica llamativa que puede dificultar la identificación de las células neoplásicas. Las células dendríticas se pueden encontrar en diferentes localizaciones y en distintos grados de activación, pero no existe ningún marcador único que identifique todos los tipos. Se pueden utilizar diferentes marcadores de inmunofenotipo para diferenciar las células de Langerhans (CD1a positivas) de otros tipos de células dendríticas, pero es complejo. Además, será importante la utilización de paneles de marcadores que permitan excluir otros linajes celulares como células T, B, NK o incluso estromales, melanocíticas y epiteliales.

› Tipos de neoplasias

Sarcoma histiocítico

Es una proliferación maligna de células que muestran factores morfológicos e inmunofenotípicos de histiocitos maduros a nivel de diferentes tejidos. También denominada histiocitosis maligna histiocítica. Es una neoplasia rara, que suele afectar a adultos. Suele localizarse a nivel extranodal, principalmente en intestino, piel y tejidos blandos, o en ganglios linfáticos. A nivel histológico destaca una proliferación difusa de células grandes, que en algunos casos se asocia a una infiltrado inflamatorio marcado. Los marcadores histiocíticos (CD163, CD68) y lisozima son positivos, mientras que los de células de Langerhans, dendríticas foliculares o mieloides serán negativos.

La presentación clínica habitual es en forma de masa y puede asociar clínica general de fiebre, pérdida de peso, alteraciones cutáneas, citopenias, hepatoesplenomegalia o lesiones óseas líticas. Generalmente tiene un comportamiento agresivo, con escasa respuesta a la terapia. Las formas localizadas deben extirparse quirúrgicamente y no está claro el papel de la terapia adyuvante. Las formas diseminadas pueden tratarse con quimioterapia (CHOP, ICE...) y trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), pero tienen mal pronóstico.

› Histiocitosis de células de Langerhans

La LCH es una proliferación neoplásica clonal de células de tipo Langerhans que expresan CD1a, langerina

y proteína S100. Es la forma más frecuente de histiocitosis a cualquier edad y se caracteriza por la acumulación de células dendríticas CD1a+ (CD 207 langerina) en diversos tejidos. Puede aparecer en cualquier momento de la vida, aunque es más frecuente en niños entre 1 y 4 años. El diagnóstico definitivo de LCH es histológico y exige la demostración de las células de Langerhans patológicas que se definen por la expresión de CD1a en su membrana citoplasmática o positividad para langerina (CD 207). Este diagnóstico histológico se realiza tras biopsiar la lesión más accesible, generalmente de piel o hueso. Además, se observa un infiltrado inflamatorio granulomatoso que contiene macrófagos, linfocitos y eosinófilos. Aproximadamente el 50% muestra mutaciones BRAF V600E y alrededor del 25% somáticas en MAP2K1.

Los niños y adultos con LCH pueden presentar una gran variedad de síntomas y signos en función de los órganos y sistemas afectados. De acuerdo con el tipo de afectación, los pacientes se estratifican en diferentes categorías de riesgo según la extensión y el grado de disfunción visceral. Se denomina unisistémica si hay afectación en un único órgano o multisistémica si hay compromiso en múltiples sistemas. También las lesiones pueden tener una única localización (unifocal) o en múltiples sitios (multifocal). Cualquier órgano o sistema puede estar afectado, pero las localizaciones más frecuentes son en huesos y piel, seguidos de ganglios, hígado, bazo, médula ósea, pulmón, sistema nervioso central o tubo digestivo. Las formas diseminadas suelen asociar síntomas inespecíficos como fiebre prolongada, pérdida de peso, estancamiento ponderal, irritabilidad o letargia. Se consideran órganos de riesgo el sistema hematopoyético, el hígado y el bazo. El manejo terapéutico de los pacientes con LCH es muy variable y depende del tipo de afectación. Algunas lesiones regresan espontáneamente y con frecuencia se produce una reparación progresiva después de la biopsia. En muchos casos no es preciso ningún tratamiento y la evolución es excelente, mientras que otras formas tienen un curso grave con afectación multiorgánica que puede evolucionar de forma fatal.

Dada la rareza de la LCH, la gran variabilidad de su presentación clínica y curso evolutivo, no existen recomendaciones firmes basadas en la evidencia. Se han utilizado diferentes tipos de terapias locales o sistémicas con quimioterapia, agentes inmunosupresores y antiinflamatorios. Se ha podido comprobar el beneficio de la combinación de prednisona y vinblas-

tina. Los resultados de LCH-III muestran supervivencias cercanas al 100% en los casos de LCH "multisistémicas bajo riesgo" y del 84% en "alto riesgo" a 5 años. Las reactivaciones oscilan entre 27 y 55%. Existen recomendaciones para adultos basadas en opiniones de expertos en las que se plantea la terapia con vinblastina o citarabina en formas multisistémicas. Los descubrimientos sobre el papel de las mutaciones BRAF V600 en LCH han permitido demostrar el beneficio de fármacos inhibidores de BRAF como vemurafenib y dabrafenib.

› *Sarcoma de células de Langerhans*

Es una neoplasia de alto grado con proliferación de células de Langerhans con su inmunofenotipo característico y factores citológicos malignos. También se ha denominado LCH maligna. Es rara y afecta generalmente a adultos. Las localizaciones más frecuentes son los ganglios linfáticos y la piel. Puede ser multifocal, localizada (53%) o diseminada. El tratamiento óptimo es desconocido, salvo la extirpación completa de las formas localizadas. El papel de la radioterapia y la quimioterapia no está claro. En los últimos años, se han publicado algunos casos de respuesta a inhibidores BRAF o MEK.

› *Tumor de células dendríticas indeterminadas o histiocitosis de células indeterminadas*

Es una neoplasia muy rara de células con factores fenotípicos de las células indeterminadas normales, que se consideran presuntas precursoras de las células de Langerhans y expresan positividad a S100, CD1a con langerina (CD207) negativa. Las lesiones suelen localizarse en la dermis y el curso clínico es muy variable, desde regresión espontánea a rápida progresión.

› *Tumor o sarcoma de células dendríticas interdigitantes*

Se caracteriza por la proliferación neoplásica de células con factores inmunofenotípicos de células interdigitantes que expresan S100, vimentina y generalmente fascina, pero son negativas para CD1a, langerina y otros marcadores T, B. Son extremadamente raras, con presentación clínica muy variable en forma de adenopatía asintomática o afectación extranodal, de curso generalmente agresivo.

› *Sarcoma de células dendríticas foliculares*

Esta neoplasia se produce por la proliferación de células que muestran factores morfológicos e inmunofenotípicos de dendríticas foliculares (CDF). Son tumores raros, que suelen aparecer en la edad adulta y en algunos casos de forma concurrente con la enfermedad de Castleman. Pueden localizarse en ganglios linfáticos como adenopatías cervicales, pero generalmente la afectación es extranodal como masas de crecimiento lento a nivel de amígdalas, tracto gastrointestinal, tejidos blandos, mediastino, retroperitoneo, omento o pulmones. Además de los datos morfológicos, el inmunofenotipo es característico de las CDF con positividad para CD21, CD35, CD23, CXCL13, podoplanina y clusterina. Estos sarcomas son negativos para el virus de Epstein-Barr (VEB), a diferencia de la variante similar al pseudotumor inflamatorio, cuyas células neoplásicas suelen ser positivas a VEB. El tratamiento recomendado es la extirpación quirúrgica completa, con radioterapia o quimioterapia en formas localizadas avanzadas o diseminadas.

El sarcoma de células dendríticas foliculares/folicular de tipo pseudotumor inflamatorio es una neoplasia de origen mesenquimal que muestra una asociación consistente con el virus VEB. Suele afectar a mujeres adultas, con masas localizadas a nivel del hígado, bazo o tracto gastrointestinal, generalmente asintomáticas, de lento crecimiento y rara diseminación. Las células neoplásicas muestran plasticidad en el inmunofenotipo y pueden tener o no marcadores de células dendríticas foliculares.

› *Tumor de células reticulares fibroblástico*

También se denomina tumor fibroblástico de células dendríticas o tumor de células reticulares intersticiales citoqueratina positiva. Es una neoplasia rara que comparte características histológicas con otras neoplasias histiocíticas como las foliculares o dendríticas interdigitantes, pero tiene otro perfil inmunofenotípico (positivo a SMA, desmina, citoqueratina y CD68) y suele contener fibras de colágeno. Suelen localizarse en ganglios linfáticos, bazo o tejidos blandos y el curso clínico es variable.

› *Xantogranuloma juvenil diseminado*

Esta neoplasia se caracteriza por una proliferación de histiocitos de aspecto espumoso (xantomatoso) con

células gigantes de tipo Touton. La célula de origen no está clara y, aunque muestra fenotipo similar a los macrófagos, se piensa que puede provenir de células dendríticas intersticiales dérmicas. Los principales órganos afectados son la piel y los tejidos blandos. Aparece con más frecuencia en los primeros años de la vida y en hombres, pero puede ocurrir a cualquier edad. Generalmente se presenta como lesiones cutáneas, únicas o múltiples, nodulares o papulares, del mismo color que la piel o amarillento, rojizo o violáceo, que suelen afectar a cuero cabelludo, extremidades o tronco. En las biopsias se observa un infiltrado mixto de macrófagos espumosos, linfocitos y células gigantes de tipo Touton. Los histiocitos presentan positividad para marcadores de macrófagos con positividad a CD68, vimentina y factor XIIIa, y se diferencia de LCH por la negatividad de S100 y CD1a. Generalmente no es necesario ningún tratamiento, ya que las lesiones regresan espontáneamente. Un cuadro similar es la histiocitosis cefálica benigna que aparece en niños pequeños con lesiones maculares, pequeñas, de color rojo-parduzco en cuero cabelludo, que pueden extenderse a otras localizaciones y que generalmente regresan de forma lenta y espontánea sin precisar tratamiento. Además de las formas típicas cutáneas, esta enfermedad puede llegar a ser sistémica (< 5%) con afectación de múltiples órganos, principalmente hígado, pulmón, pericardio, ojos y cerebro. Estas formas sistémicas más graves suelen tratarse con quimioterapia con pautas similares a LCH (prednisona y vinblastina) o con etopósido, metotrexato o cladribina en las formas refractarias.

› *Enfermedad de Erdheim-Chester*

En la última clasificación WHO 2016 ha quedado incluida dentro del grupo de las neoplasias histiocíticas y de células dendríticas. Presenta diferencias histológicas con la LCH (Cd1a+, CD207+), pero también similitudes en algunas manifestaciones clínicas y en la existencia de mutaciones clonales que afectan a genes de la vía MAPK-ERK, especialmente del gen BRAF. El diagnóstico histológico es complejo en algunos casos, por la marcada heterogeneidad y por la posibilidad de formas mixtas (LCH, ECD).

Este tipo de neoplasia histiocítica se presenta generalmente en adultos entre la 5.ª y la 7.ª décadas de la vida. La etiología es desconocida y su patogenia no está completamente establecida. La existencia de la mutación activadora del gen BRAF V600E en aproxi-

madamente un 60% de los casos sugiere fuertemente la naturaleza clonal, como una neoplasia de estirpe mieloide, cuyo potencial oncogénico se realizaría a través de vía de señalización MAPK o PI3K/AKT.

La clínica es multisistémica, destacando por su frecuencia la afectación ósea, caracterizada por lesiones escleróticas en la diáfisis y epífisis de los huesos largos, muy características de la enfermedad; también son frecuentes la afectación del sistema nervioso central, incluyendo diabetes insípida central y la afectación orbitaria, cardíaca, pulmonar, pleural, vascular de grandes vasos, retroperitoneal y cutánea. El pronóstico viene determinado por la extensión de la afectación orgánica, confirmando una mayor gravedad la afectación cardiovascular y del sistema nervioso central.

El diagnóstico se realiza con la identificación en los tejidos de histiocitos con un patrón inmunohistoquímico característico en el contexto clínico y radiológico adecuados. Los hallazgos histopatológicos más relevantes son la infiltración por histiocitos "espumosos", la presencia de ocasionales células de Touton, fibrosis, linfocitos reactivos, células plasmáticas y neutrófilos. En la inmunohistoquímica se observa expresión de CD68 y CD163, mientras que no se detecta CD1a ni CD207 (característicos de LCH). La histopatología no es específica de la enfermedad. Una vez confirmado el diagnóstico histológico, es aconsejable realizar el estudio molecular de la mutación BRAF V600E. Datos radiológicos como osteoesclerosis (bilateral y simétrica de diáfisis y metáfisis de huesos largos, asociada en ocasiones a lesiones líticas) y manifestaciones extraesqueléticas como infiltración de grasa perirrenal (*hairy kidney*) y la proliferación de tejidos blandos que rodea la aorta (*coated aorta*) son muy características. Los estudios combinados de tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) muestran captaciones patológicas que son útiles para el diagnóstico, guiar las biopsias, valorar la extensión y la respuesta al tratamiento.

Las decisiones terapéuticas son difíciles de establecer de forma general y deben adaptarse a las características de cada paciente y a la gravedad, localización y extensión de las lesiones. En 2014 se publicó un consenso de expertos. En formas leves o poco sintomáticas, se puede plantear una actitud inicial conservadora, mientras que en formas graves con afectación multiorgánica pueden ser necesarios fármacos como interferón alfa o terapias dirigidas con agentes inhibidores como vemurafenib. En los últimos años,

se han utilizado otros fármacos inhibidores de BRAF V600E como dabrafenib o inhibidores de MEK (trametinib o cobimetinib) con buenos resultados.

› Consideraciones finales

- Las neoplasias histiocíticas son un grupo heterogéneo de enfermedades de diagnóstico complejo a nivel clínico, histológico y molecular. Desde 2016 se han introducido cambios en su clasificación.
- El espectro clínico es muy amplio, con localización de las lesiones en diferentes órganos y tejidos, pero destacan la afectación ósea, cutánea y ganglionar.
- El diagnóstico exige una valoración completa de las biopsias con un panel de marcadores específicos para células dendríticas y macrófagos, junto con los datos clínicos y radiológicos de los pacientes.
- La LCH y la ECD comparten alteraciones moleculares a nivel de BRAF V600E y otras mutaciones que pueden responder a nuevas terapias con inhibidores.

› Bibliografía

- Abia O, Weitzman S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):565-70.
- Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26-35.
- Arico M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Gardner H, Glogova E, et al. Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multi-system langerhans cell histiocytosis of childhood. *Br J Haematol*. 2015 Apr;169(2):241-8.
- Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-23.
- Chellapandian D, Shaikh F, van den Bos C, Somers GR, Astigarraga I, Jubran R, et al. Management and Outcome of Patients With Langerhans Cell Histiocytosis and Single-Bone CNS-Risk Lesions: A Multi-Institutional Retrospective Study. *Ped Blood Cancer*. 2015;62(12):2162-6.
- Cohen Aubart F, Emile JF, Carrat F, Charlotte F, Benameur N, Donadieu J. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood*. 2017;130(11):1377-80.
- Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124(4):483-92.
- Durham BH, Roos-Weil D, Baillou C, Cohen-Aubart F, Yoshimi A, Miyara M, et al. Functional evidence for derivation of systemic histiocytic neoplasms from hematopoietic stem/progenitor cells. *Blood*. 2017;130(2):176-80.

- Emile JF, Ablu O, Fraitag S, Horne AC, Haroche J, Donadieu J, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-81.
- Gardner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al.; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2013;121(25):5006-14.
- Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 May 14;8:72.
- Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, Donadieu J, Charlotte F, Idbaih A, et al. Histiocytosis: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):113-25.
- Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, et al.; Euro Histio Network. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):175-84.
- Hunter C, Minkov M. Insights into the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: the development of targeted therapies. *Immunotargets Ther*. 2016 Oct 12;5:81-91.
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015;373(8):726-36.
- Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol*. 2017 Mar;10(3):239-49.
- Milne P, Bigley V, Bacon CM, Neel A, McGovern N, Bomken S, et al. Hematopoietic origin of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease in adults. *Blood*. 2017;130(2):167-75.
- Nakamine H, Yamakawa M, Yoshino T, Fukumoto T, Enomoto Y, Matsamura I. Langerhans cell histiocytosis and Langerhans cell sarcoma: current understanding and differential diagnosis. *J Clin Exp Hematop*. 2016;56(2):109-18.
- Tazi A, Lorillon G, Haroche J, Neel A, Dominique S, Aouba A, et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: a multi-center retrospective study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):95.
- Yeh EA, Greenberg J, Ablu O, Longoni G, Diamond E, Hermiston M, et al. Evaluation and treatment of Langerhans cell histiocytosis patients with central nervous system abnormalities: current views and new vistas. *Ped Blood Cancer*. 2018;65(1).

➤ Ayudas

Telemaratón de Enfermedades Raras de EITB/BIOEF al proyecto de Histiocitosis (BIO16/ER/020/BC).

Alteraciones en la hemostasia inducidas por los nuevos tratamientos antineoplásicos dirigidos a la inhibición de tirosina cinasas

José Ramón González Porras, Fermín Sánchez-Guijo, Marcos González, José María Bastida
 Unidad de Trombosis y Hemostasia. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca.
 Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)-Universidad de Salamanca (USAL)

► Introducción

En las últimas décadas han aparecido fármacos antineoplásicos que proponen alternativas diferentes a los clásicos agentes citostáticos empleados en quimioterapia, cuyos efectos secundarios derivados de su acción inespecífica constituyen una limitación. Son terapias más selectivas, que reciben el nombre de tratamientos dirigidos o biológicos, y normalmente se basan en el uso de moléculas orgánicas pequeñas o anticuerpos monoclonales (Ac Mo). Sus dianas son moléculas con actividad relevante en mecanismos celulares que, aunque también juegan un papel en condiciones no patológicas, son particularmente activos cuando existe transformación neoplásica. Este hecho motiva que, en general, sus efectos secundarios sean menores.

Los tratamientos dirigidos habitualmente actúan en 2 contextos biológicos: la transmisión de señales que, desde el exterior de las células, ponen en marcha una serie de mecanismos de transducción que conducen a su proliferación; y los procesos que estimulan la neoangiogénesis, formación de nuevos vasos que posibilitan la supervivencia de los focos tumorales⁽¹⁾. Algunos fármacos de acción inmunomoduladora también se pueden incluir en la categoría de tratamientos dirigidos⁽²⁾. De todos modos, estas nuevas terapias poseen todavía una limitación relevante: las células cancerosas pueden transformarse en resistentes a su acción, bien porque las moléculas diana experimenten mutaciones que impidan la interacción, bien porque el tumor consiga emplear mecanismos alternativos que garanticen su crecimiento^(1,3,4). Por tal motivo, los tratamientos dirigidos todavía se suelen administrar con, al menos, alguno de los agentes citostáticos habituales.

En el ámbito de la oncohematología, el uso de estas nuevas terapias ha experimentado un auge notable

en la última década. Aunque, como se ha mencionado ya, los efectos secundarios de los tratamientos biológicos suelen ser menos agresivos que los derivados del uso de agentes citostáticos, el hecho de que sus moléculas diana participen con frecuencia en más de un proceso celular en tejidos muy diversos motiva que su administración induzca una serie de alteraciones que en ocasiones sí pueden constituir una amenaza grave para el paciente. El sistema hemostático, particularmente la función plaquetaria, se ve afectado con cierta frecuencia por estos nuevos fármacos^(5,6). Desde hace unos años se han depositado grandes esperanzas en los inhibidores de las tirosina cinasas (ITC) para tratar cánceres hematológicos, en especial los que cursan con proliferación anómala de células B. Uno de ellos, ibrutinib, se autorizó en nuestro país a finales de 2014 y, a raíz de los prometedores resultados obtenidos en los ensayos iniciales, su uso se ha extendido de manera considerable⁽⁷⁾. No obstante, llama la atención la frecuencia con la que se han detectado eventos adversos de índole hemorrágica asociados a esta terapia, motivados por una disfunción plaquetaria relevante en los pacientes tratados. Ibrutinib no es el único ITC que induce disfunción plaquetaria. Por tal motivo, pensamos que existe la necesidad de realizar una revisión exhaustiva de los efectos secundarios, en el ámbito de la hemostasia, derivados del empleo de los ITC en determinadas neoplasias hematológicas. El trabajo se centra sobre todo en ibrutinib, al ser el inhibidor del que se dispone de más evidencias en este contexto, pero aborda también, más sucintamente, los trastornos hemostáticos asociados a otros ITC. La **Tabla 1** recoge los principales ITC con los que se ha documentado este tipo de complicaciones y sugiere pautas para su manejo, incluyéndose también algunos cuyas dianas no son cánceres hematológicos sino tumores sólidos.

Tabla 1. Alteraciones hemostáticas asociadas al uso de tratamientos dirigidos frente a cánceres hematológicos

Fármaco	Mecanismo	Indicación	Disfunción hemostática		
			Trastorno (frecuencia) ^a	Manejo	Prevención
Ibrutinib ^(9,17)	Inhibidor de BTK/TEC	<ul style="list-style-type: none"> • LCM si ≥ 1 TP • LLC/LLP con delección 17p • MW • LZM si ≥ 1 TP anti-CD20 • EICHc tras ≥ 1 TS 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (muy frecuente) • Trombocitopenia (muy frecuente) • Hematomas leves (muy frecuente) • Hemorragias: <ul style="list-style-type: none"> – Totales: ~ 19-22/100 p.a. – Mayores/fatales: < 10%/< 1% 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia: si plaquetas < $25 \times 10^9/L$, suspender/modificar dosis según FT^b • Hemorragia mayor: interrumpir temporalmente ibrutinib y transfundir plaquetas ≥ 3 horas tras última dosis, repitiendo si fuera necesario 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Evitar AVK concomitante • Evitar > 1 ACG o/y AP (si irrenunciable, sustituir ibrutinib por otro antineoplásico) • Considerar interacciones con otros fármacos, especialmente antiarrítmicos • Cirugía mayor: interrumpir ibrutinib 7 días antes, hasta 1-3 días después; transfundir plaquetas ante procedimientos no programados
Dasatinib ^(5,27)	Inhibidor de BCR/ABL	<ul style="list-style-type: none"> • LMC Ph+ crónica recién diagnosticada • LMC Ph+ crónica, acelerada o blástica resistente/intolerante a TP, imatinib incluido • LLA Ph+ y crisis blástica linfóide procedente de LMC resistente/intolerante a TP 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (muy frecuente) • Trombocitopenia (muy frecuente) • Hematomas/hemorragias leves (muy frecuente) • Hemorragias grado ≥ 3: <ul style="list-style-type: none"> – Grado 3/4: 5,8% – Grado 5: 0,4% (localización sobre todo GI; en SNC < 1%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia, si LMC crónica y plaquetas < $50 \times 10^9/L$; si LMC acelerada/crisis blástica o LLA Ph+, y plaquetas < $10 \times 10^9/L$: suspender/modificar dosis según FT^b • Hemorragia: <ul style="list-style-type: none"> – Si grado ≥ 3, interrumpir temporalmente dasatinib y transfundir plaquetas y/o hematies 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Si plaquetas < $50 \times 10^9/L$ en fase crónica, < $10 \times 10^9/L$ en fases acelerada o blástica, interrumpir temporalmente dasatinib hasta recuperación y considerar reducción de dosis (FT^b) • Evitar ACG o AP concomitantes • Considerar interacciones con inhibidores de CYP3A4 • Cirugía: interrumpir dasatinib 7 días antes, reanudar cuando se considere que no existe riesgo
Imatinib ⁽²⁹⁾	Inhibidor de BCR/ABL	<ul style="list-style-type: none"> • LMC Ph+ en no candidatos a trasplante, en fase crónica sin respuesta a IFN-α o en fases acelerada o blástica • LLA Ph+ recién diagnosticada, refractaria o en recaída • SMD/SMP si gen PDGFR alterado • SHE avanzado o LEC si genes <i>FIP1L1</i> y <i>PDGFRα</i> alterados • GIST no apto para cirugía, metastásico o en riesgo de recaída tras cirugía • DFSP no apto para cirugía, en recaída o metastásico 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (muy frecuente) • Trombocitopenia (poco frecuente) • Hematomas, hematomas subdurales (poco frecuente) • Hemorragias (frecuente); hemorragias gastrointestinales (poco frecuente), habitualmente en pacientes con GIST, también asociada a EVAG en LMC y LLA (frecuencia desconocida) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia, si SHE/LEC, LMC crónica, SMD/SMP, GIST o DFSP, y plaquetas < $50 \times 10^9/L$; si LMC acelerada/blástica o LLA Ph+, y plaquetas < $10 \times 10^9/L$: suspender/modificar dosis según FT^b • Hemorragia GI, incluida la motivada por EVAG: aplicar procedimientos estándar para esta patología como los ya citados; considerar interrupción del tratamiento 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Si se produce trombocitopenia, aplicar las pautas expuestas en la sección dedicada a su manejo • Evitar el tratamiento concomitante con antiagregantes o anticoagulantes • Cirugía: interrumpir imatinib 7 días antes, reanudar cuando se considere que no existe riesgo
Ponatinib ^(30,31)	Inhibidor de BCR/ABL	<ul style="list-style-type: none"> • LMC en fase crónica, acelerada o blástica resistente/intolerante a dasatinib o nilotinib y no apta para imatinib • LMC en fase crónica, acelerada o blástica con la mutación T315I • LLA Ph+ resistente/intolerante a dasatinib y no apta para imatinib • LLA Ph+ con la mutación T315I 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (muy frecuente) • Trombocitopenia (muy frecuente) • Hemorragias gástricas (frecuente); subdurales (poco frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia: si plaquetas < $50 \times 10^9/L$, suspender/modificar dosis según FT^b • Hemorragias: aplicar procedimientos estándar; considerar interrupción del tratamiento 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Si se produce trombocitopenia, aplicar las pautas expuestas en la sección dedicada a su manejo • Evitar el tratamiento concomitante con antiagregantes o anticoagulantes • Cirugía: interrumpir ponatinib 7 días antes, reanudar cuando se considere que no existe riesgo
Nilotinib ^(29,33)	Inhibidor de BCR/ABL	<ul style="list-style-type: none"> • LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada • LMC Ph+ en fases crónicas (niños y adultos) o acelerada (adultos) con resistencia/intolerancia a TP, imatinib incluido 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (contraversia acerca de si el potencial de adhesión/agregación se reduce o se incrementa) • Trombocitopenia (frecuente) • Hemorragia: ocular (frecuente); intracraneal, GI (poco frecuente) • AE (frecuente) • IAM, EAC (frecuente) • EAP (frecuente) • ACV, AIT (frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia: si LMC crónica recién diagnosticada o resistente/intolerante a imatinib, y plaquetas < $50 \times 10^9/L$; si LMC acelerada y resistente/intolerante a imatinib y plaquetas < $10 \times 10^9/L$: suspender/modificar dosis según FT^b 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Si se produce trombocitopenia, aplicar las pautas expuestas en la sección dedicada a su manejo • Cirugía: interrumpir nilotinib 7 días antes, reanudar cuando se considere que no existe riesgo

Tabla 1. Alteraciones hemostáticas asociadas al uso de tratamientos dirigidos frente a cánceres hematológicos (cont.)

Fármaco	Mecanismo	Indicación	Disfunción hemostática		
			Trastorno (frecuencia) ^a	Manejo	Prevención
Bosutinib ^(35,36)	Inhibidor de BCR/ABL y Src	<ul style="list-style-type: none"> • LMC Ph+ en fase crónica recién diagnosticada • LMC Ph+ en fases crónica, acelerada o blástica con ≥ 1 TP con ITC y no apta para dasatinib, imatinib o nilotinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia (frecuente) • Hemorragia –poco frecuente (grado < 3)– 	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia: si $< 50 \times 10^9/L$: suspender/modificar dosis según FT^b • Hemorragias: aplicar procedimientos estándar 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Si se produce trombocitopenia, aplicar las pautas expuestas en la sección dedicada a su manejo
Sunitinib ^(37,38)	Inhibidor de TCR de los grupos PDGFR, VEGFR y de cinasas RAF	<ul style="list-style-type: none"> • GIST resistente/intolerante a imatinib en adultos • CCRM en adultos • pNET en adultos 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (inhibición de degranulación alfa y de expresión de P-selectina; inhibición de la agregación dependiente de colágeno) • Trombocitopenia (muy frecuente) • Hemorragia^c (especialmente en CCRM): GI, rectal (frecuente); cerebral, pulmonar, tracto urinario, tumoral (poco frecuente, especialmente en GIST) • TVP, EP (frecuente) • ACV, AIT (poco frecuente) • IAM (poco frecuente) • MAT (rara) 	<ul style="list-style-type: none"> • La trombocitopenia no suele requerir interrupción de sunitinib • Si MAT, interrumpir sunitinib y tratar conforme a procedimientos estándar • Hemorragias y eventos isquémicos: aplicar procedimientos estándar 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización periódica si tratamiento concomitante con anticoagulantes • Considerar diagnóstico de MAT ante anemia hemolítica, trombocitopenia, fatiga, manifestaciones neurológicas variables, alteración renal y fiebre • Cirugía: interrumpir sunitinib 7 días antes, reanudar cuando se considere que no existe riesgo
Sorafenib ^(37,38)	Inhibidor de TCR de los grupos PDGFR, VEGFR y Ret	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma hepatocelular • Carcinoma renal avanzado y refractario o inapropiado para IFN-α o IL-2 • Carcinoma diferenciado de tiroides en progresión, localmente avanzado o metastásico, resistente al yodo radiactivo 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (inhibición de expresión de P-selectina; inhibición de la agregación dependiente de colágeno) • Trombocitopenia (frecuente) • Anomalías en INR (poco frecuente; asociado a AVK) • Hemorragia^c, incluidas localizaciones GI, respiratoria y cerebral (muy frecuente) • IAM (frecuente) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias y eventos isquémicos: aplicar procedimientos estándar. Si el episodio hemorrágico requiere intervención médica, considerar la interrupción permanente de sorafenib 	(del sangrado) <ul style="list-style-type: none"> • Monitorización periódica si tratamiento concomitante con anticoagulantes • Cirugía: interrumpir sorafenib 7 días antes, reanudar cuando se considere que no existe riesgo
Gefitinib ⁽³⁹⁻⁴¹⁾	Inhibidor de EGFR (TCR del grupo ErbB)	<ul style="list-style-type: none"> • CPCNP avanzado o metastásico con mutaciones en EGFR 	<ul style="list-style-type: none"> • Disfunción plaquetaria (mayor capacidad de agregación) • Hemorragia leve/moderada (epistaxis, hematuria) (frecuente) • IAM (2 casos clínicos)^(39,40) 	<ul style="list-style-type: none"> • IAM, tratar con arreglo a procedimientos estándar 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización estrecha de los pacientes con historia de trombosis venosa/arterial y de los que presentan factores de riesgo clásicos

^a Muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: entre $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: entre $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$; rara: entre $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$;

^b ficha técnica (FT) de ibrutinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf; FT de dasatinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf; FT de imatinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf; FT de ponatinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf; FT de nilotinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf; FT de bosutinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf; FT de sunitinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf; FT de sorafenib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf; FT de gefitinib: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf;

^c algunas pueden ser severas y potencialmente mortales

ACG: fármaco anticoagulante; ACV: accidente cerebrovascular; AE: angina estable; AIT: accidente isquémico transitorio; AP: fármaco antiagregante plaquetario; AVK: antagonistas de la vitamina K; BTK: tirosina cinasa de Bruton; CCRM: carcinoma de células renales metastásico; CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas; DFSP: dermatofibrosarcoma *protuberans*; EAC: enfermedad arterial coronaria; EAP: enfermedad arterial periférica; EGFR: *epidermal growth factor receptor*; EICH: enfermedad injerto contra huesped crónica; EP: embolismo pulmonar; EVAG: ectasia vascular antral gástrica; FIP1L1: *factor interacting with PAPOLA and CPSP1*; GI: gastrointestinal; GIST: tumores del estroma gastrointestinal; IAM: infarto agudo de miocardio; IFN- α : interferon alfa; IL-2: interleucina 2; INR: *international normalized ratio*; LCM: linfoma del manto; LEC: leucemia eosinofílica crónica; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LLC: leucemia linfocítica crónica; LLP: linfoma de linfocitos pequeños; LMC: leucemia mieloide crónica; LZM: linfoma de zona marginal; MAT: microangiopatía trombótica; MW: macroglobulinemia de Waldenström; p.a.: pacientes-años; PDGFR: *platelet derived growth factor receptor*; pNET: tumores neuroendocrinos pancreáticos; RAF: cinasas serina/treonina; RTX: rituximab; SHE: síndrome hipereosinofílico; SMD: síndrome mielodisplásico; SMP: síndrome mieloproliferativo; SNC: sistema nervioso central; TEC: *tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma*; TP: tratamiento previo; TVP: trombosis venosa profunda; TS: terapias sistémicas; VEGFR: *vascular endothelial growth factor receptor*

➤ Inhibidores de tirosina cinasas

Las tirosina cinasas (TC) son enzimas con capacidad de fosforilar a otras proteínas. Se pueden localizar

como receptores en la superficie celular (TCR) o en el interior de esta (TCNR). En ambos casos, forman parte de mecanismos de señalización celular que controlan aspectos cruciales relacionados con crecimiento,

Tabla 2. Familias de tirosina cinasas

TCR	TCNR
ErbB	Src
Ins	Csk
PDGF	Syk
VEGF	Tec
FGF	Jak
PTK7	Fak
Trk	Abl
Ror	Fes
MuSK	Frk
Met	Ack
Axl	
Tie	
Eph	
Ret	
Ryk	
DDR	
Ros	
LMR	
ALK	
STYK1	

TCR: tirosina cinasas localizadas como receptores en la superficie celular;
TCNR: tirosina cinasas intracelulares

diferenciación y función. Con frecuencia, las TC son productos de protooncogenes, por lo que su expresión aberrante se ha podido relacionar con diversos tipos de cáncer. Existen 20 subfamilias de TCR y 10 de TCNR (Tabla 2). Las TC poseen en común un dominio cinasa que cataliza la transferencia de un grupo fosfato a un residuo Tyr desde una molécula de ATP. La interacción con esta se efectúa a través de la región N-terminal del dominio catalítico, mientras que el dominio C-terminal engloba el *loop* de activación, con residuos Tyr, Thr o Ser susceptibles de ser fosforilados, requisito indispensable para su correcto funcionamiento. Por lo general, el cambio conformacional que se produce a raíz de la fosforilación estabiliza la actividad cinasa y permite la interacción con proteínas adaptadoras o efectores que, en cualquier caso, ponen en marcha mecanismos de señalización celular que en último término alterarán el patrón de expresión génica. Las diferencias entre el resto de los dominios, caracterizados por jugar un papel relevante en la interacción con otras moléculas, determinan la pertenencia de cada TC a una u otra subfamilia⁽⁶⁾. La Figura 1 muestra la

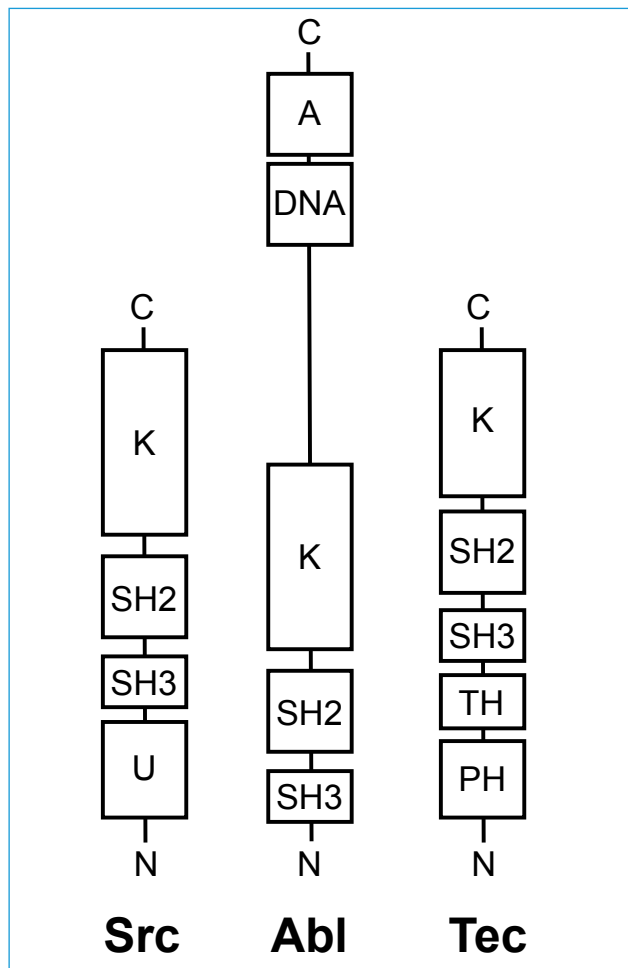


Figura 1. Estructura de las principales subfamilias de tirosina cinasas que son diana de los inhibidores farmacológicos. Tec: N, región N-terminal; PH, *pleckstrin homology*, en el que reside la unión a factores de transcripción e interacción con segundos mensajeros; TH, dominio *Tec homology*, por el que se produce la unión a la proteína cinasa C-beta; SH, dominios *src homology*; K, dominio cinasa, en el que reside la actividad catalítica. Abl: las moléculas de esta subfamilia poseen un número de residuos aminoacídicos mayor que las de Src y Tec. SH: dominios *src homology*; K: dominio cinasa, en el que reside la actividad catalítica; DNA: dominio de unión al ADN; A: dominio de unión a la actina. El cromosoma Filadelfia motiva la translocación del dominio Bcr a la región N-terminal de Abl y la proteína de fusión resultante es responsable de hemopatías malignas como la leucemia mieloide crónica y algunas leucemias linfoblásticas agudas, por lo que Bcr-Abl constituye la diana de varios inhibidores de tirosina cinasas. Src: N, región N-terminal, por la que se produce la interacción con la membrana plasmática; U, dominio "único", exclusivo de cada miembro de la subfamilia; SH, dominios *src homology*; K, dominio cinasa, en el que reside la actividad catalítica; C, región C-terminal, en la que existen regiones con función reguladora.

estructura simplificada de las TC de 3 subfamilias, Tec, Abl y Src, de la familia TCNR, elegidas porque algunos de sus miembros son las dianas principales de los ITC más empleados en hemopatías malignas.

Los mecanismos reguladores de la actividad de las TC se encuentran sometidos a un estrecho control. Sin embargo, en ocasiones este se puede ver comprometido ante la existencia de mutaciones que originan una sobreexpresión de las propias TC o de otras moléculas aguas arriba de estas. En esas circunstancias se produce una transformación neoplásica de las células afectadas, que proliferan a una velocidad anormalmente alta y escapan al control apoptótico. Se ha observado una regulación al alza de la actividad TC en neoplasias como la leucemia mieloide crónica (LMC) o la leucemia linfoblástica aguda (LLA). Algunos ITC son capaces de bloquear con eficacia este tráfico celular anómalo, por lo que están posibilitando grandes avances en los cánceres hematológicos.

› Ibrutinib

› Nombre químico

1 [(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1Hpirazol[3,4-d]pirimidin-1-il]-1-piperidinil]-2-propen-1-one.

› Mecanismo de acción

Ibrutinib es un inhibidor de la TC de Bruton (BTK). La BTK, que pertenece a la familia de cinasas Tec, debe su nombre al pediatra que en 1952 describió la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, una inmunodeficiencia que predispone a infecciones bacterianas recurrentes asociadas a una mutación en esta TC. Esta anomalía genética motivaba la reducción del número de células B y anticuerpos circulantes, observación que permitió concluir que BTK juega un papel esencial en el desarrollo de las células B. No sorprende, por tanto, que también se le atribuya un papel relevante en la supervivencia de las células neoplásicas en una serie de hemopatías malignas de línea linfocito B, lo cual la convierte en una diana atractiva para cualquier tratamiento alternativo a la quimioterapia. La acción de ibrutinib es irreversible porque forma un enlace covalente con el residuo cisteína (Cys) 481 del centro activo de esta. BTK juega un papel central en la vía de señalización

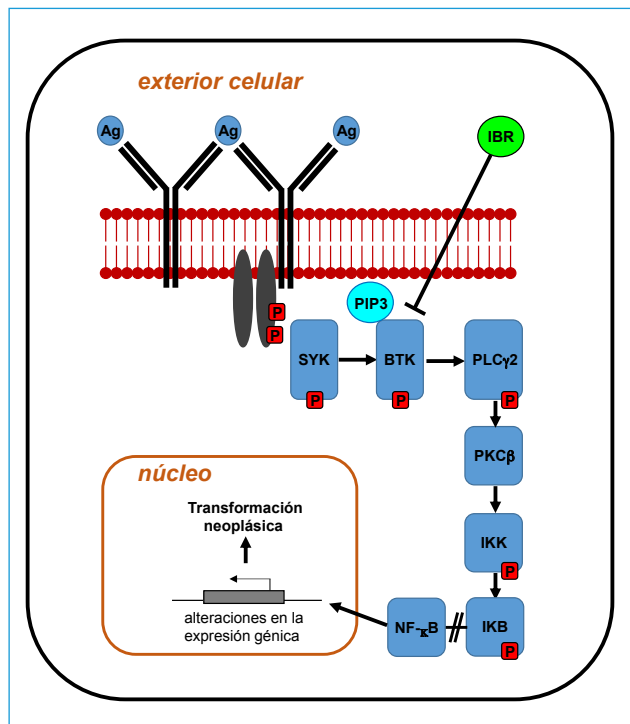


Figura 2. Acción de ibrutinib sobre la vía del receptor del antígeno del linfocito B. Se representa una visión simplificada de los mecanismos que conducen a la alteración neoplásica del linfocito B. La unión de los antígenos a sus receptores desencadena una serie de activaciones en cascada de tirosina cinasas, en las que la tirosina cinasa de Bruton (BTK) juega un papel central. Una vez que es fosforilada por la tirosina cinasa de bazo (SYK) y en presencia de fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3), la BTK fosforila a la fosfolipasa C γ 2 (PLC γ 2). El resultado final es la transformación patológica de la expresión génica como consecuencia de la acción del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), que tras liberarse de la inhibición por parte del inhibidor de kappa B (IKB), puede llegar al núcleo. IKK: cinasa del inhibidor de kappa B; PKC β : proteína cinasa C β .

del receptor del antígeno del linfocito B (BCR). Cuando se une a fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato (PIP3), BTK fosforila a la fosfolipasa C g2 (PLCg2), posibilitando que se ponga un marcha un sistema de transducción de señales que culmina con un incremento de la proliferación de estas células, que además escapan al control apoptótico. Ibrutinib impide estos fenómenos que, cuando se produce una sobreexpresión de BTK o un incremento anormal de su actividad por alteraciones aguas arriba en alguna otra molécula de la vía de BCR, conducen a transformaciones neoplásicas caracterizadas por un incremento anormal de linfocitos B (Figura 2).

› Indicaciones

- Pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños (LLC/LLP).
- Pacientes adultos con linfoma de manto (LCM) que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Pacientes adultos con LLC/LLP con deleción 17p.
- Pacientes adultos con macroglobulinemia de Waldenström (MW).
- Pacientes adultos con linfoma de zona marginal (LZM) que requieran terapia sistémica y hayan recibido al menos un tratamiento anti-CD20 previo.
- Casos de enfermedad injerto contra huésped crónica tras el fracaso de una o más líneas de terapias sistémicas.

› Alteraciones hemostáticas

• **Mecanismos implicados:** ibrutinib induce disfunción plaquetaria (Figura 3). En consecuencia, puede predisponer al paciente a experimentar eventos hemorrágicos. Además de BTK, ibrutinib inhibe a otra TC, *tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma* (TEC). Esta acción es relevante porque tanto BTK como TEC participan en varios de los procesos que, ante una lesión vascular, conducen a una respuesta plaquetaria adecuada en términos de activación, adhesión y agregación. Varios receptores plaquetarios, una vez que interactúan con los estímulos apropiados, ponen en marcha vías de señalización mediadas por BTK y en ocasiones por BTK y TEC⁽⁹⁾:

– La glicoproteína VI (GPVI) es un receptor del colágeno con un papel protagonista en la adhesión plaquetaria a las superficies lesionadas. A través de una cascada de transducción de señales en la que intervienen BTK y TEC, GPVI media la activación de las plaquetas cuando estas entran en contacto con el colágeno subendotelial. El hecho de que el fenotipo hemorrágico de los sujetos carentes de GPVI funcional sea similar al de algunos pacientes tratados con ibrutinib condujo a pensar que el efecto de este sobre la vía colágeno/GPVI es responsable, al menos en parte, de los episodios de sangrado, al facilitar la formación de trombos inestables⁽¹⁰⁾.

– La integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ interacciona con el fibrinógeno, promoviendo la agregación plaquetaria y la retracción posterior del coágulo. BTK interviene en la señalización $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ /fibrinógeno, por lo que se cree que la inhibición de esta vía contribuye a la inestabilidad del trombo.

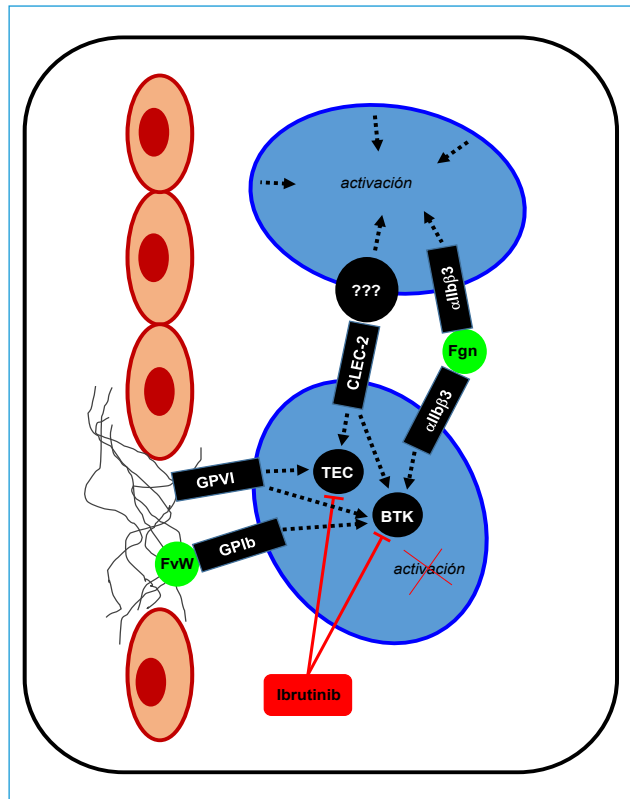


Figura 3. Acciones de ibrutinib sobre la plaqueta. Se exponen las interacciones entre receptores plaquetarios y sus ligandos cuyos mecanismos de señalización intracelular, por depender de BTK o/ y TEC, son inhibidos por ibrutinib. A la izquierda de la imagen se representa el endotelio vascular con un área lesionada de la que emergen fibras de colágeno. $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$: integrina $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$; BTK: tirosina cinasa de Bruton; CLEC-2: *C-type lectin-like receptor 2*; Fgn: fibrinógeno; FvW: factor de von Willebrand; GPIb: glicoproteína Ib; GPVI: glicoproteína VI; TEC: *tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma*.

– La glicoproteína Ib (GPIb) es un componente del complejo GPIb-V-IX, que se une al factor de von Willebrand (FvW) en una interacción relevante para la adhesión y agregación plaquetaria. A través de una vía de señalización que requiere la participación de BTK, la interacción GPIb/FvW pone en marcha una serie de procesos entre los que destacan la colonización, por las plaquetas, del área lesionada del vaso y la reorganización del citoesqueleto de estas⁽¹¹⁾. Ibrutinib disminuye en gran medida la capacidad de adhesión de las plaquetas al FvW, contribuyendo a reducir la capacidad de estas de formar un coágulo estable. Esta acción podría ser, en buena medida, responsable de los sangrados observados en la microvasculatura, donde el estrés de cizalladura es elevado.

– El receptor CLEC-2 (*C-type lectin-like receptor 2*) es un receptor lectina de tipo C que también juega un papel importante en la estabilidad del coágulo. No obstante, su funcionamiento no se conoce con exactitud. Solo se ha identificado a un ligando, la podoplanina, que, sin embargo, no contribuye de modo relevante a la formación del trombo. Sí se conoce que tanto BTK como TEC son mediadores necesarios de CLEC-2 para garantizar la estabilidad del coágulo tras la adhesión de las plaquetas al endotelio lesionado⁽¹²⁾.

Los mecanismos que se acaban de describir son, en mayor o menor medida, responsables del fenotipo hemorrágico de los pacientes tratados con ibrutinib. En cualquier caso, todavía existen aspectos desconocidos acerca de las acciones mediadas por este medicamento, como prueba el hecho de que los individuos con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X no presentan una tendencia al sangrado mayor que las personas no afectadas por esa patología, a pesar de que los primeros carecen de BTK funcional⁽¹³⁾. No obstante, sí se acepta que ibrutinib compromete seriamente la capacidad de generar trombos estables en situaciones de necesidad, por lo que se ha sugerido que la combinación de este fármaco con otros antiplaquetarios como, por ejemplo, los antagonistas de P2Y₁₂ receptor que media la activación plaquetaria por ADP, podría colocar al paciente en riesgo de experimentar hemorragias muy severas⁽¹⁴⁾.

• **Evidencia clínica:** numerosas evidencias clínicas permiten afirmar que el riesgo de hemorragia es una de las 2 grandes limitaciones de la terapia con ibrutinib de los cánceres hematológicos de células B⁽⁹⁾. La otra es la fibrilación auricular (FA). Esta se abordará en la sección dedicada al manejo y la prevención de las complicaciones hemorrágicas ya que, cuando la FA aparece, es aconsejable la adopción de pautas de profilaxis anticoagulante que, sin embargo, pueden entrar en conflicto con la propia administración de ibrutinib. Se ha observado una alta tasa de sangrado asociada al uso concomitante de ibrutinib y antagonistas de la vitamina K, así como en relación con procedimientos invasivos^(15,16). Ambas situaciones también se abordarán en la sección dedicada al manejo y la prevención de las hemorragias. Finalmente, cualquier condición que comprometa la función plaquetaria puede motivar un aumento de las complicaciones en los pacientes tratados con ibrutinib: se han documentado eventos hemorrágicos en presencia de fármacos, o incluso suplementos alimenticios como

el aceite de pescado, que inhiben dicha función, y el propio ibrutinib puede inducir un estado de trombocitopenia⁽¹⁵⁾. En general, se considera que más de la mitad de los pacientes en tratamiento activo con ibrutinib habrá experimentado algún evento hemorrágico antes de 3 años, aunque la mayor parte de estos serán de bajo grado. Hasta ahora, las hemorragias mayores no alcanzan el 10% de los sangrados documentados. De ellas, el hematoma subdural es la presentación más habitual. En cualquier caso, las hemorragias fatales no alcanzan el 1% del total⁽⁹⁾.

Para concluir esta sección, cabe reseñar un reciente metaanálisis con el que, tras integrar los resultados de una serie de ensayos clínicos independientes en los que se documentaron los eventos hemorrágicos asociados al uso de ibrutinib, se volvió a confirmar que las hemorragias producidas a consecuencia de anomalías plaquetarias constituyen el principal efecto adverso asociado a su administración⁽¹⁷⁾. Este estudio recogió, por un lado, los resultados de 13 ensayos en los que se analizaba la tasa de incidencia anual acumulada de sangrado, independientemente de su gravedad, asociada al uso de ibrutinib –9 ensayos en pacientes con LLC/LLP, 2 en LCM y 1 en MW y linfoma folicular (LF), respectivamente–. El análisis incluyó a más de 1.000 pacientes tratados con ibrutinib y mostró una incidencia anual acumulada de cualquier sangrado del 20,8 –intervalo de confianza al 95% (IC 95%): 19,1–22,1– por 100 pacientes-año. Además, 2 de los 13 ensayos incluidos en este análisis habían comparado el riesgo de sangrado entre pacientes cuyo protocolo de tratamiento incluyera, o no, ibrutinib. En uno de ellos se administraron bendamustina y rituximab, con o sin ibrutinib, a un grupo de pacientes con LLC o LLP⁽¹⁸⁾. En el otro se comparaba la eficacia de ibrutinib frente a ofatumumab, un Ac Mo anti-CD20⁽¹⁹⁾, en pacientes con LLC. El análisis conjunto de los 2 ensayos, que incluía a 484 pacientes que habían recibido ibrutinib y 485 que no lo habían hecho, demostró que existía un notable incremento del riesgo hemorrágico asociado a este fármaco –riesgo relativo (RR) acumulado asociado a ibrutinib: 2,72 (IC 95%: 1,62–4,58; p = 0,0002)–.

Por otro lado, los mismos autores realizaron un análisis conjunto de los resultados de hasta 17 ensayos en los que se estudiaban específicamente los sangrados mayores asociados al tratamiento con ibrutinib (11 LLC/LLP, 3 LCM, 2 MW, 1 LF) en un total de más de 1.200 pacientes. El análisis reveló una tasa de incidencia acumulada de sangrado mayor de 2,76 (IC 95%:

2,07-3,53) por 100 pacientes-año. En este caso, un total de 4 estudios (3 en LLC/LLP y 1 en LCM) compararon también los sangrados mayores entre pacientes que recibían tratamientos que incluían ibrutinib y los que no lo hacían^(16,18-20). La incidencia acumulada de sangrados mayores en los pacientes que no recibieron ibrutinib fue de 1,9 (IC 95%: 1,1-2,8) por 100 pacientes-años, es decir, inferior a la observada en el conjunto de sujetos que sí fueron tratados con este fármaco. En consecuencia, el riesgo de sangrado mayor asociado a los protocolos que incluían ibrutinib fue superior, aunque la diferencia no llegara a ser significativa -1,66 (IC 95%: 0,96-2,85; p = 0,07)-.

► *Prevención y tratamiento de las alteraciones hemostáticas*

El abanico de situaciones que pueden requerir el uso concomitante de antiagregantes o anticoagulantes es amplio. Sin embargo, como ibrutinib es un medicamento que se ha autorizado hace poco tiempo, son escasos los datos existentes tanto acerca del riesgo que suponen determinados protocolos terapéuticos que incluyan el uso conjunto de ibrutinib y otros fármacos, como acerca de las pautas idóneas de prevención y manejo de las complicaciones hemorrágicas asociadas al tratamiento. A la espera de que las guías internacionales reflejen medidas de consenso, conviene conocer las evidencias de las que se dispone hasta este momento.

• **Prevención:**

- Uso concomitante de ibrutinib con otros fármacos. Aunque los protocolos iniciales no contemplaban limitaciones relativas al tratamiento concomitante con otros agentes anticoagulantes o antiagregantes, pronto dejó de permitirse el empleo simultáneo de antagonistas de la vitamina K, a la vista de la tasa de sangrados observada en esas condiciones. No se desaconseja el uso de otros anticoagulantes o antiagregantes, aunque conviene no olvidar que los resultados de un estudio que incluía a más de 100 pacientes revelaron la existencia de una frecuencia de sangrado del 69% en los que eran tratados con ibrutinib más uno de estos fármacos, netamente mayor que el 28% observado en los que no recibieron ese tratamiento adicional⁽¹⁵⁾.

Una terapia que incluya el uso simultáneo de 2 o 3 antiagregantes o/y anticoagulantes sí expondría al paciente a un riesgo de sangrado inasumible, por lo

que en estos casos debe optarse por administrar un tratamiento antineoplásico alternativo⁽²¹⁾.

- Cirugía. Las hemorragias posteriores a procedimientos invasivos que se comenzaron a observar al poco tiempo de que se comenzara a emplear ibrutinib obligaron a modificar sus pautas de uso en este contexto. Hoy por hoy, los protocolos de trabajo aconsejan suspender su administración desde 7 días antes de una cirugía mayor y no reanudarla hasta entre 1 y 3 días después⁽⁹⁾, aunque en algunos casos se aconseja prolongar este periodo hasta 7 días⁽¹⁶⁾. Asimismo, debe considerarse el uso de transfusión de plaquetas para evitar episodios de sangrado en el contexto de intervenciones o procedimientos urgentes y no planificados⁽⁹⁾.

- FA. Ibrutinib incrementa el riesgo de FA. En un metaanálisis que integraba resultados de 4 ensayos con una mediana de seguimiento de 26 meses, se observó una incidencia de FA de 3,3 casos por 100 pacientes-años⁽²²⁾. De todos modos, como no se dispone de evidencias que demuestren que la suspensión de ibrutinib modifica el curso de la FA, no existen motivos que justifiquen la interrupción del tratamiento. Por otra parte, si la magnitud del riesgo de ictus isquémico aconsejara la administración de terapia antitrombótica, esta podría implementarse, aunque con las limitaciones expuestas más arriba: se debería emplear uno de los anticoagulantes orales directos (ACOD) disponibles en lugar de inhibidores de la vitamina K y, si se requiriera la adición de otro agente antitrombótico más, entonces sí sería aconsejable la sustitución de ibrutinib por otro tratamiento antineoplásico alternativo. Finalmente, cabe añadir que en estos escenarios se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre ibrutinib y algunos fármacos antiarrítmicos (verapamilo, amiodarona) o algunos ACOD (dabigatrán, apixabán, rivaroxabán)⁽²²⁾.

• **Tratamiento:**

- Sangrados poco relevantes. Los hematomas leves (grado 1) aparecen con mucha frecuencia en los pacientes tratados con ibrutinib. No obstante, estos no suelen constituir el preámbulo de eventos de mayor gravedad y desaparecen espontáneamente en la mayor parte de los casos. En consecuencia, en estas circunstancias el paciente puede continuar con el tratamiento⁽²¹⁾.

- Sangrados clínicamente relevantes. En caso de sangrado mayor debe interrumpirse temporalmente el uso de ibrutinib, aun cuando hoy por hoy no existan datos suficientes que avalen la eficacia de dicha medida. La transfusión de plaquetas constituye una

opción terapéutica interesante en estos casos, aun en ausencia de trombocitopenia. Se ha propuesto una pauta que consiste en la administración repetida de concentrados de plaquetas a partir de, al menos, 3 horas después de la última dosis de ibrutinib, aunque la eficacia de esta medida tampoco ha podido ser refrendada en estudios clínicos robustos⁽²¹⁾.

› ¿Acalabrutinib podría constituir la alternativa a ibrutinib?

Acalabrutinib es un nuevo ITC más selectivo, ya que su acción se ciñe a BTK y no inhibe a TEC. Este hecho ha permitido formular la hipótesis de que con este fármaco se podría mantener la eficacia de ibrutinib pero reduciendo la incidencia de eventos adversos de índole hemorrágica. Será interesante conocer los resultados de un ensayo de fase 3, actualmente en marcha, que compara ambos ITC⁽⁹⁾.

› La disfunción plaquetaria inducida por la inhibición de tirosina cinasa de Bruton puede acarrear beneficios en otros escenarios clínicos

Un reciente trabajo sugiere que se puede extraer un beneficio de la que, en el contexto de esta revisión, constituye la principal limitación de estos medicamentos. Los autores del mismo han demostrado que ibrutinib, acalabrutinib y ONO/GS-4059, otro nuevo inhibidor de BTK, gracias a sus propiedades antiplaquetarias, bloquean selectivamente la formación de los trombos que se generan a consecuencia de la ruptura de la placa aterosclerótica, característica que podría hacerlos útiles en situaciones como, por ejemplo, la revascularización mecánica percutánea, que acarrea un alto riesgo de ruptura iatrogénica de la placa aterosclerótica⁽²³⁾.

› Dasatinib

› Nombre químico

Monohidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolecarboxamida.

› Mecanismo de acción

Dasatinib inhibe a BCR-ABL, la TC producida por el cromosoma Filadelfia, mediante inhibición competi-

va de su lugar de unión al ATP, impidiéndole de este modo que fosforile a las proteínas que participan en los mecanismos de transducción responsables de la transformación neoplásica que origina la LMC y algunas LLA. Su uso ha conocido un auge por ser más potente que otro ITC, imatinib, y eludir los mecanismos de la enfermedad que la hacen resistente a este último⁽⁶⁾. No obstante, como sucede con otros ITC, inhibe también a otras TC además de a BCR-ABL, hecho que es clave para la génesis de algunos de sus efectos adversos.

› Indicaciones

- Adultos recién diagnosticados de LMC con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) en fase crónica.
- Adultos con LMC Ph+ en fase crónica, acelerada o blástica mieloide o linfóide con resistencia/intolerancia a terapia previa (imatinib incluido).
- Adultos con LLA Ph+ con resistencia/intolerancia a terapia previa.
- Niños con LMC en fase crónica.

› Alteraciones hemostáticas

• **Mecanismos implicados:** dasatinib causa trombocitopenia debido a que, aunque favorece la diferenciación de los megacariocitos, impide su migración y la formación de proplaquetas; además, induce disfunción plaquetaria. Se ha demostrado que dasatinib inhibe *in vitro* la formación de plaquetas, así como los mecanismos de señalización dependientes de colágeno y de FcγRIIA, lo cual motiva que los trombos formados *ex vivo* sobre matriz de colágeno sean más lábiles. Además, dasatinib incrementa de modo dosis-dependiente el tiempo de sangrado caudal en ratones^(24,25).

• **Evidencia clínica:** la trombocitopenia es la causa de la mayor parte de los problemas de sangrado asociados al uso de dasatinib y motiva que las hemorragias constituyan uno de los efectos adversos de este fármaco. La experiencia clínica con dasatinib incluye una serie de ensayos clínicos como CA180-034, DASISION, DARIA-01, OPTIM DASATINIB o DIRECT⁽²⁶⁾. Se ha constatado que la mayor parte de los eventos hemorrágicos son leves o moderados, aunque en ocasiones pueden llegar a ser graves e incluso mortales. En los ensayos clínicos con pacientes con LMC o LLA Ph+ se han documentado episodios de grado 3/4 en

el 5,8% de los pacientes y de grado 5 en el 0,4%. La localización más habitual es la gastrointestinal. Se han observado episodios de grado ≥ 3 que afectan al sistema nervioso central, aunque esto sucede en $< 1\%$ de los pacientes⁽²⁷⁾.

› Prevención y manejo de las alteraciones hemostáticas

- **Prevención:** la trombocitopenia ($< 50 \times 10^9/L$ en fase crónica, $< 10 \times 10^9/L$ en fases acelerada o blástica) puede obligar a la suspensión temporal del tratamiento o a la reducción de la dosis hasta la recuperación de los recuentos plaquetarios. Además, el uso concomitante de otros antiagregantes o/y anticoagulantes puede incrementar el riesgo de sangrado a niveles inaceptables y debe evitarse en la medida de lo posible. Conviene vigilar la ingesta de fármacos o alimentos que induzcan la inhibición del citocromo CYP3A4, ya que podrían originar un aumento excesivo de los niveles circulantes de dasatinib. Finalmente, si se va a llevar a cabo un procedimiento invasivo se debe interrumpir el tratamiento desde 7 días antes y reanularlo cuando el riesgo de sangrado sea mínimo^(5,27).

- **Tratamiento:** las hemorragias, especialmente las de grado ≥ 3 , requieren la interrupción temporal del tratamiento y transfusiones de plaquetas y/o hemafés junto con las medidas de soporte habituales. Cuando la localización es gastrointestinal se pueden emplear también inhibidores de la bomba de protones, aunque esto puede comprometer la eficacia al disminuir la biodisponibilidad del fármaco, por lo que el cambio de ITC sería la opción más adecuada. Finalmente, en circunstancias de particular gravedad podría ser necesaria la cauterización endoscópica de la lesión⁽²⁸⁾.

› Otros inhibidores de las tirosinas cinasas empleados en hemopatías malignas

› Imatinib

Imatinib es un inhibidor de BCR-ABL que en el ámbito del cáncer hematológico se emplea en LMC Ph+, LLA Ph+ y determinados síndromes mielodisplásicos (SMD). Imatinib también se asocia en un 18% de los pacientes con trombocitopenia y, también, con disfunción plaquetaria, por lo que su uso acarrea en ocasiones problemas de sangrado. En un estudio con una cohorte de 56 pacientes con LMC se demostró que,

en más de la mitad de estos, la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico, colágeno o epinefrina se reducía en más del 40%⁽²⁹⁾. En concordancia con estas observaciones, con cierta frecuencia se han documentado casos clínicos de pacientes que reciben imatinib y que experimentan episodios de sangrado, especialmente de localización gastrointestinal. Este hecho puede constituir una limitación relevante, particularmente para una indicación fuera del contexto oncohematológico, ya que imatinib se emplea para tratar tumores estromales gastrointestinales. El manejo de la trombocitopenia varía según la enfermedad de base y el recuento plaquetario, y puede requerir reducción de la dosis o interrupción temporal de la terapia. En cuanto al tratamiento de las hemorragias, no difiere del descrito para las asociadas a dasatinib.

› Ponatinib

Ponatinib es un inhibidor de BCR-ABL indicado para todos los estadios de la LMC y para la LLA Ph+ en pacientes resistentes y/o intolerantes o con mutación T315I. Aunque resulta atractivo por su eficacia frente a variantes de BCR-ABL que eluden la acción de otros ITC y por ser con frecuencia tolerado por pacientes en los que se contraindican otros ITC como imatinib, no carece de los problemas asociados a los otros ITC que se han descrito hasta ahora. Aunque la mayor preocupación clínica tiene que ver con una alta incidencia de eventos isquémicos cardiovasculares, que de hecho llevó a la interrupción temporal de su programa de desarrollo clínico en 2013. Ponatinib induce trombocitopenia y disfunción plaquetaria, algo que se ha atribuido a su efecto sobre otras TC, particularmente las pertenecientes a la familia Src⁽³⁰⁾. La trombocitopenia puede requerir interrupción temporal y reducción de la dosis o incluso plantear la suspensión de la terapia. El tratamiento de los eventos hemorrágicos, cuya localización más frecuente es gastrointestinal o subdural, no difiere del descrito más arriba para otros ITC. En cualquier caso, algunos autores consideran que ponatinib es un fármaco seguro incluso para pacientes con historia de sangrados, siempre que el recuento de plaquetas sea el apropiado y se evite en lo posible el uso concomitante de antitrombóticos⁽³¹⁾ y antiagregantes. Esto último es relevante, porque algunos grupos están recomendando el empleo sistemático de ácido acetilsalicílico (AAS) en pacientes tratados con ponatinib por el riesgo isquémico⁽³²⁾.

› Nilotinib

Nilotinib es otro inhibidor de BCR-ABL que se emplea en pacientes con LMC Ph+, en fase crónica o acelerada (no está aprobado en crisis blástica), cuando no toleran imatinib o no responden a otros ITC. Aunque se acepta que la trombocitopenia es, también en este caso, uno de los efectos adversos más habituales asociados a su uso, la literatura recoge hallazgos contradictorios con respecto al efecto de nilotinib sobre la hemostasia. Por un lado, se han descrito anomalías en la agregación plaquetaria en la sangre de los pacientes tratados que, si bien no parecen tan acusadas como las observadas con imatinib, podrían, al menos en teoría, propiciar la aparición de episodios de sangrado⁽²⁹⁾. Sin embargo, otros autores no solo contradicen tal aseveración, sino que afirman que nilotinib podría asociarse a trastornos plaquetarios de índole protrombótica, ya que en modelos murinos de oclusión vascular mediada por FeCl₃, los ratones tratados con nilotinib exhiben trombos mayores y más estables, además de que las plaquetas de los pacientes tratados con este medicamento muestran mayor adhesividad *ex vivo* y los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión o citocinas proinflamatorias se encuentran anormalmente elevados, al punto de que también lo está el potencial endógeno de formación de trombina. Al menos en parte, la explicación radicaría en que nilotinib induce la degranulación de los gránulos alfa mediada por el *protease activated receptor-1* (PAR-1)⁽³³⁾. Es bien conocida la incidencia elevada de eventos isquémicos cardiovasculares (especialmente isquemia arterial periférica) con nilotinib, que se sitúa globalmente entre el 5 y el 25% de los casos según las series publicadas. De producirse casos como estos, su manejo no debería diferir del que se lleva a cabo cuando estas complicaciones aparecen en otros contextos de enfermedad y la prevención mediante el control de los factores de riesgo cardiovascular es clave⁽³⁴⁾.

› Bosutinib

Bosutinib inhibe a BCR-ABL y a miembros de la familia Src, y también está aprobado para el tratamiento de la LMC Ph+ en pacientes resistentes o intolerantes a otros ITC. Aunque su experiencia clínica es menor que con otros ITC y a pesar de su acción sobre otras cinasas, la función plaquetaria parece verse menos alte-

rada como con los inhibidores citados más arriba y, a pesar de inducir una trombocitopenia equiparable a la que se produce con imatinib (tanto mayor cuanto mayor sea el número de ITC previos empleados), la frecuencia de complicaciones hemorrágicas asociadas a su uso es notablemente menor que la observada con otros ITC^(35,36), con las reservas mencionadas de su menor utilización clínica.

› Conclusiones

Los ITC constituyen una alternativa prometedora para el tratamiento del cáncer y serán más atractivos en la medida en que puedan desplazar a los agentes quimioterápicos clásicos. No obstante, como el número de TC celulares es elevado y las diferencias estructurales entre unas y otras son sutiles, es habitual que los ITC compartan más de una diana dentro de ese grupo de moléculas, lo cual posibilita la aparición de efectos adversos, entre los que destacan la trombocitopenia y los defectos funcionales plaquetarios. Como en estas circunstancias pueden producirse sangrados, en ocasiones en localizaciones que ponen en riesgo la vida del paciente, la búsqueda de ITC más selectivos constituye una necesidad de primer orden. El desarrollo de moléculas como acalabrutinib marca el camino a seguir, a la espera de los resultados de los ensayos en curso. Hasta entonces, se debe seguir una observancia estricta de las pautas de manejo de los pacientes en tratamiento con ITC para evitar los sangrados o, en su caso, para tratarlos correctamente.

› Bibliografía

1. Ke X, Shen L. Molecular targeted therapy of cancer: The progress and future prospect. *Front Lab Med.* 2017;1:69-75.
2. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13:273-90.
3. Guri Y, Hall MN. mTOR signaling confers resistance to targeted cancer drugs. *Trends Cancer.* 2016;2:688-97.
4. Azzariti A, Porcelli L, Simone GM, Quatrone AE, Colabufo NA, Berardi F, et al. Tyrosine kinase inhibitors and multidrug resistance proteins: interactions and biological consequences. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65:335-46.
5. Levade M, Severin S, Gratacap MP, Ysebaert L, Payrastra B. Targeting Kinases in Cancer Therapies: Adverse Effects on Blood Platelets. *Curr Pharm Des.* 2016;22:2315-22.

6. Elice F, Jacob J, Rickles FR, Falanga A, Rodeghiero F. Hemostatic complications of angiogenesis inhibitors in cancer patients. *Am J Hematol.* 2008;83:862-70.
7. Ponader S, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase: from X-linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies. *J Clin Oncol.* 2014;32:1830-9.
8. Tsygankov AY. Non-receptor protein tyrosine kinases. *Front Biosci.* 2003;8:s595-635.
9. Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, McCarty OJT, Danilov AV, DeLoughery TG. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies. *J Thromb Haemost.* 2017;15:835-47.
10. Arthur JF, Dunkley S, Andrews RK. Platelet glycoprotein VI-related clinical defects. *Br J Haematol.* 2007;139:363-72.
11. Liu J, Fitzgerald ME, Berndt MC, Jackson CW, Gartner TK. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIb-dependent thrombus formation in vivo. *Blood.* 2006;108:2596-603.
12. Navarro-Núñez L, Langan SA, Nash GB, Watson SP. The physiological and pathophysiological roles of platelet CLEC-2. *Thromb Haemost.* 2013;109:991-8.
13. Oda A, Ikeda Y, Ochs HD, Druker BJ, Ozaki K, Handa M, et al. Rapid tyrosine phosphorylation and activation of Bruton's tyrosine/Tec kinases in platelets induced by collagen binding or CD32 cross-linking. *Blood.* 2000;95:1663-70.
14. Bye AP, Unsworth AJ, Vaiyapuri S, Stainer AR, Fry MJ, Gibbins JM. Ibrutinib Inhibits Platelet Integrin α IIb β 3 Outside-In Signaling and Thrombus Stability But Not Adhesion to Collagen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015;35:2326-35.
15. Wang ML, Blum KA, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood.* 2015;126:739-45.
16. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al.; RESONATE-2 Investigators. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373:2425-37.
17. Caron F, Leong DP, Hillis C, Fraser G, Siegal D. Current understanding of bleeding with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2017;1:772-8.
18. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al.; HELIOS investigators. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:200-11.
19. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al.; RESONATE Investigators. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:213-23.
20. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. [Erratum appears in *Lancet.* 2016;387(10020):750.] *Lancet.* 2016;387:770-8.
21. De Weerd I, Koopmans SM, Kater AP, van Gelder M. Incidence and management of toxicity associated with ibrutinib and idelalisib: a practical approach. *Haematologica.* 2017;102:1629-39.
22. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016;128:138-40.
23. Busygina K, Jamasbi J, Seiler T, Deckmyn H, Weber C, Brandl R, et al. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors selectively block atherosclerotic plaque-triggered thrombus formation in humans. *Blood.* 2018;131:2605-16.
24. Mazharian A, Ghevaert C, Zhang L, Massberg S, Watson SP. Dasatinib enhances megakaryocyte differentiation but inhibits platelet formation. *Blood.* 2011;117:5198-206.
25. Gratacap MP, Martin V, Valera MC, Allart S, Garcia C, Sié P, et al. The new tyrosine-kinase inhibitor and anticancer drug dasatinib reversibly affects platelet activation in vitro and in vivo. *Blood.* 2009;114:1884-92.
26. Talpaz M, Saglio G, Atallah E, Rousselot P. Dasatinib dose management for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Cancer.* 2018;124:1660-72.
27. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, Casado LF, García-Gutiérrez V, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2016;30:1648-71.
28. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidan-Senmache G, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer.* 2009;115:2482-90.
29. Warit W, Norasetthada L, Tantiworawit A, Rattarittamrong E, Chai-adisaksopha C, Hantrakool S, et al. High prevalence of platelet dysfunction among patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2014;124:2781.
30. Neelakantan P, Marin D, Laffan M, Goldman J, Apperley J, Milojkovic D. Platelet dysfunction associated with ponatinib, a new pan BCR-ABL inhibitor with efficacy for chronic myeloid leukemia resistant to multiple tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica.* 2012;97:1444.
31. Nazha A, Romo CG, Kantarjian H, Cortes J. The clinical impact of ponatinib on the risk of bleeding in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2013;98:e131.
32. Breccia M. Identification, prevention and management of cardiovascular risk in chronic myeloid leukaemia patients candidate to ponatinib: an expert opinion. *Ann Hematol.* 2017;96:549-58.
33. Alhawiti N, Burbury KL, Kwa FA, O'Malley CJ, Shuttleworth P, Alzard M, et al. The tyrosine kinase inhibitor, nilotinib potentiates a prothrombotic state. *Thromb Res.* 2016;145:54-64.
34. Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, Levato L, D'Adda M, Stagno F, et al.; GIMEMA CML Working Party. Long-term outcome of a phase 2 trial with nilotinib 400 mg twice daily in first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica.* 2015;100:1146-50.
35. Amsberg GK, Schafhausen P. Bosutinib in the management of chronic myelogenous leukemia. *Biologics.* 2013;7:115-22.
36. Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011;118:4567-76.

37. Walraven M, Homs MV, van der Veldt AAM, Dekker H, Koldenhof J, Honeywell R, et al. Platelet function is disturbed by the angiogenesis inhibitors sunitinib and sorafenib, but unaffected by bevacizumab. *Angiogenesis*. 2018;21:325-34.
38. Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10:967-74.
39. Kanazawa S, Yamaguchi K, Kinoshita Y, Muramatsu M, Komiyama Y, Nomura S. Gefitinib affects functions of platelets and blood vessels via changes in prostanoids balance. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11:429-34.
40. Yamaguchi K, Kanazawa S, Kinoshita Y, Muramatsu M, Nomura S. Acute myocardial infarction with lung cancer during treatment with gefitinib: the possibility of gefitinib-induced thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2005;34:48-50.
41. Lynch DR Jr, Kickler TS, Rade JJ. Recurrent myocardial infarction associated with gefitinib therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2011;32:120-4.

Linfoma folicular. Papel del trasplante autólogo

Silvia Montoto

Departamento de Hemato-Oncología. St. Bartholomew's Hospital. Barts Health NHS Trust. Londres (Reino Unido)

› Introducción

El linfoma folicular (LF) es el segundo subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) y el más común entre los linfomas indolentes. Su historia natural y su curso clínico se caracterizan por una supervivencia prolongada con una tendencia a la recaída⁽¹⁾. El LF habitualmente se considera incurable con tratamientos convencionales e invariablemente mortal para la mayoría de los pacientes. La combinación de un pronóstico fatal y una supervivencia prolongada ha hecho siempre difícil delimitar el papel del trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TAPH) en el manejo de los pacientes con LF, un tratamiento intensivo que es, cuando menos, inconveniente. El pronóstico de los pacientes con LF ha mejorado significativamente en los últimos 15 años⁽²⁻⁴⁾, de manera que en los pacientes diagnosticados más recientemente la mediana de supervivencia se sitúa alrededor de 15 años. Este hecho, junto con la introducción de nuevas modalidades terapéuticas que ofrecen unos resultados muy prometedores con un perfil tóxico más tolerable que el de la quimioterapia convencional, ha dificultado aún más, si cabe, la definición de las indicaciones del TAPH en pacientes con LF. Esta presentación revisará el papel del TAPH en el manejo del LF en la era de la inmunoterapia y de los nuevos fármacos.

› Historia natural y curso clínico del linfoma folicular en el siglo XXI

Hasta principios de este siglo toda presentación sobre el manejo y el pronóstico de los pacientes con LF hacía hincapié en los datos de la universidad de Stanford, demostrando que el pronóstico de los pacientes con LF no había mejorado en el espacio de 40 años⁽⁵⁾. Afortunadamente, el pronóstico de los pacientes diagnosticados de LF en la actualidad ha mejorado sustan-

cialmente en comparación con el pronóstico de pacientes diagnosticados en las décadas previas y varios estudios publicados a principios de los años 2000 así lo demuestran⁽²⁻⁴⁾. Sin embargo, pese a la prolongada supervivencia, la causa de muerte más frecuente en pacientes diagnosticados de LF sigue siendo el linfoma o su tratamiento⁽⁶⁾, y el diagnóstico de LF supone un acortamiento en la esperanza de vida⁽⁷⁾. Por otra parte, aunque el LF es un linfoma "fácilmente tratable", en el sentido de que la mayoría de los pacientes responden a las diferentes modalidades de tratamiento empleadas, es un linfoma que se sigue considerando incurable con el tratamiento convencional, con una tendencia a recaer tras cada respuesta. En los últimos años se ha identificado una población de pacientes con LF con un pronóstico infausto: aquellos que recaen o progresan en 24 meses tras el tratamiento de primera línea con inmunoterapia⁽⁸⁾. Estos pacientes, que representan alrededor del 20% de los pacientes con LF, presentan una supervivencia global (SG) a los 5 años del 50%, en comparación con la SG a los 5 años del 90% en pacientes sin progresión temprana. Por último, hay que destacar un grupo de pacientes al que no se le presta mucha atención al ser un grupo pequeño: el de los pacientes menores de 40 años diagnosticados de LF. Este grupo constituye alrededor del 15-20% de los pacientes con LF y, aunque su SG y su "supervivencia específica de causa" son mejores que las de los pacientes mayores, su mediana de SG de 24 años es significativamente más corta que la de una población control (42 años)⁽⁹⁾.

› Resultados del trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos en pacientes con linfoma folicular

De los datos mencionados en el apartado anterior sobre la historia natural y el pronóstico de los pacientes

Tabla 1. Estudios aleatorizados comparando trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TAPH) con quimioterapia convencional

Estudio	SLP	SG
Primera línea		
GLSG (Lenz <i>et al.</i> , 2004)	Quimio < TAPH	NR
GOELAMS (Deconinck <i>et al.</i> , 2006; Gyan <i>et al.</i> , 2009)	Quimio < TAPH	Quimio = TAPH
GELA (Sebban <i>et al.</i> , 2006)	Quimio = TAPH	Quimio = TAPH
GITMO/III (Ladetto <i>et al.</i> , 2008)	R-quimio < R-TAPH	R-quimio = R-TAPH
Recaída		
CUP (Schouten <i>et al.</i> , 2003)	Quimio < TAPH	Quimio < TAPH

NR: no reportado; quimio: quimioterapia; R-quimio: rituximab-quimioterapia; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión

con LF se desprende que el TAPH no es, probablemente, la mejor opción como integrante del tratamiento de primera línea. Pese a esto, y de forma algo sorprendente, varios estudios aleatorizados han analizado el papel del TAPH como consolidación en primera línea frente al tratamiento convencional⁽¹⁰⁻¹³⁾. En la mayoría de estos estudios, el TAPH resulta en una prolongación de la supervivencia libre de progresión (SLP) (Tabla 1), sin que ello se traduzca en una mejoría de la SG. El único estudio realizado en la era rituximab⁽¹³⁾ reporta resultados similares y ofrece una explicación para ellos: los pacientes que reciben tratamiento convencional con inmunoterapia y progresan se pueden rescatar con un TAPH en segunda línea y de ahí la ausencia de diferencias en la SG. De acuerdo con estos resultados, el TAPH no se considera una opción adecuada como parte del tratamiento de primera línea, fuera del contexto de un ensayo clínico.

En contraste, únicamente un estudio aleatorizado ha comparado el papel del TAPH con el de la quimioterapia convencional en pacientes con LF en recaída⁽¹⁴⁾. El estudio CUP publicado en el año 2003 comparó el TAPH con o sin purgado *ex vivo* y con quimioterapia convencional. Este estudio se tuvo que cerrar antes de lo previsto debido a falta de reclutamiento pero, aun así, los autores demostraron la superioridad del TAPH frente a la quimioterapia convencional en cuanto a la SLP y, en este caso también, la SG. Este estudio, aunque es el único aleatorizado en este contexto, ha sido fuertemente criticado y los resultados desestimados, entre otras razones, porque los pacientes incluidos no habían sido expuestos al rituximab, ya que el estudio se llevó a cabo en la era pre-rituximab. El impacto del tratamiento previo con rituximab en los resultados del

TAPH en pacientes con LF fue analizado por la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)⁽¹⁵⁾. Dos mil trescientos treinta y tres pacientes que recibieron un TAPH entre 1995 y 2007 fueron incluidos en el estudio. De ellos, casi un tercio había recibido tratamiento con anticuerpos monoclonales previo al trasplante. El análisis multivariado demostró que el tratamiento previo con anticuerpos monoclonales resultaba en una mejoría del pronóstico en cuanto a la toxicidad relacionada con el trasplante, la incidencia de recaída, la supervivencia libre de evento y la SG.

Uno de los argumentos principales que esgrimen los detractores del TAPH para pacientes con LF es que, aunque prolonga la SLP, la mayoría de los pacientes acaba recayendo, por lo que no se trata de un tratamiento curativo y resulta demasiado tóxico como tratamiento paliativo. Este argumento se basa en estudios con corto seguimiento que demuestran una caída progresiva en las curvas de SLP. Sin embargo, 3 estudios con un seguimiento prolongado han demostrado un aplanamiento en las curvas de SLP, sugiriendo que existe una población de pacientes con LF que se puede curar con un TAPH⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Más recientemente, otro estudio aleatorizado de la EBMT, el estudio *Lym1*, ha mostrado resultados similares. En este estudio se analizó el papel del purgado *in vivo* con rituximab y el efecto del mantenimiento con rituximab tras el TAPH. Una actualización reciente demuestra que, tras una mediana de seguimiento de 12 años, la SLP a los 10 años es del 44%.

El papel del TAPH en el LF ha sido siempre controvertido y difícil de definir. Debido en parte a la oposición de muchos expertos a esta opción terapéutica y, en parte, a las obvias dificultades prácticas y económi-

Tabla 2. Indicaciones para trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TAPH) en pacientes con linfoma folicular (LF). European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) proyecto de consenso

Consenso a favor

El TAPH no es una opción apropiada para consolidar la respuesta al tratamiento de primera línea en pacientes con LF que responden a inmunoterapia, 'fuera' de ensayos clínicos

El TAPH es una opción apropiada para consolidar la respuesta en pacientes en primera recaída con enfermedad quimiosensible

La consolidación de la respuesta con TAPH es una opción de tratamiento apropiada en pacientes en primera recaída con una duración de la respuesta a inmunoterapia corta (< 3 años)

La consolidación de la respuesta con TAPH es una opción de tratamiento apropiada en pacientes en primera recaída con LF IPI de riesgo alto en la recaída

La consolidación de la respuesta con TAPH es una opción de tratamiento apropiada en pacientes en primera recaída previamente tratados con rituximab

La consolidación de la respuesta con TAPH es una opción de tratamiento apropiada en pacientes en segunda o siguientes recaídas con enfermedad quimiosensible

Consenso en contra

El TAPH es una opción de tratamiento adecuada para consolidar la primera remisión en pacientes con LF IPI de riesgo alto al diagnóstico

El TAPH es una opción de tratamiento adecuada para consolidar la primera remisión en pacientes con LF de grado 3^a

El TAPH es una opción de tratamiento adecuada para consolidar la primera remisión en pacientes en respuesta parcial tras inmunoterapia

IPI: Índice Pronóstico Internacional

cas, se han realizado pocos estudios aleatorizados en este sentido. Por este motivo, la EBMT decidió llevar a cabo un proyecto para definir las indicaciones de TAPH en pacientes con LF siguiendo un método "de consenso"⁽¹⁹⁾. En resumen, un panel internacional de expertos en LF y en trasplante llegó al consenso de que el TAPH no está indicado en el tratamiento de primera línea (ni siquiera en subgrupos de alto riesgo), pero que es una opción adecuada en pacientes en primera y siguientes recaídas (Tabla 2).

➤ Nuevos fármacos diana: ¿alternativa al trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos?

En los últimos años se ha asistido a un avance considerable en el desarrollo y la investigación de nuevos fármacos diana con un fuerte fundamento biológico, basados en la explotación de los mecanismos mo-

leculares que utilizan las células linfomatosas para sobrevivir. Las principales familias de fármacos en las que la investigación está más avanzada son los inhibidores del receptor de células B, los inhibidores de PI3K y los antagonistas de BCL-2. Probablemente el fármaco que está más desarrollado y ofrece resultados más prometedores es idelalisib, un inhibidor de PI3K. El estudio que llevó a la aprobación de este fármaco por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de pacientes con LF en recaída fue un estudio en fase 2 para pacientes con LNH indolente refractario a tratamiento alquilante y a rituximab⁽²⁰⁾. En este estudio se definió la refractariedad como recaída en menos de 6 meses tras tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 9 meses, un tercio de los pacientes seguía en tratamiento con una mediana de SLP de 11 meses. Los resultados del TAPH en una población de similar alto riesgo, la de pacientes con progresión precoz tras inmunoterapia, son más prometedores. Un estudio conjunto del estudio *LymphoCare* y del *CL-BMTR* demostró que, entre los pacientes que progresan en menos de 24 meses tras inmunoterapia, aquellos que reciben un TAPH tras la progresión tienen una SG a los 5 años del 73%, significativamente mejor que la de los pacientes que no reciben un TAPH⁽²¹⁾. Un estudio alemán muestra una SG a los 5 años similar, del 77%, para los pacientes que reciben TAPH por una progresión precoz, frente a la SG a los 5 años del 59% para los pacientes no trasplantados⁽²²⁾.

➤ Conclusiones

Pese a que el pronóstico de los pacientes con LF ha mejorado significativamente en los últimos años con una prolongación considerable de la SG, este se sigue considerando aún una enfermedad incurable con tratamiento convencional y existen grupos específicos de pacientes que presentan un pronóstico infausto. Nuevos fármacos con un fuerte fundamento biológico están en desarrollo, pero el seguimiento aún es corto para valorar su eficacia real a largo término. Por el contrario, el TAPH es una modalidad de tratamiento consolidada, con estudios con largo seguimiento que sugieren que una proporción de pacientes se puede curar con este procedimiento. Asimismo, el TAPH es una opción eficaz para el tratamiento de pacientes de alto riesgo, como aquellos que presentan una progresión temprana tras la inmunoterapia. El reto

consiste en cómo combinar los nuevos fármacos y el TAPH en el algoritmo terapéutico de los pacientes con LF para continuar mejorando su pronóstico.

► Bibliografía

- Johnson PW, Rohatiner AZ, Whelan JS, Price CG, Love S, Lim J, et al. Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):140-7.
- Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(33):8447-52.
- Liu Q, Fayad L, Cabanillas F, Hagemester FB, Ayers GD, Hess M, et al. Improvement of overall and failure-free survival in stage IV follicular lymphoma: 25 years of treatment experience at The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1582-9.
- Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2005;23(22):5019-26.
- Horning SJ, Rosenberg SA. The natural history of initially untreated low-grade non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med*. 1984;311(23):1471-5.
- Nicolas-Virelizier E, Segura-Ferlay C, Ghesquieres H, Chassagne-Clement C, Gargi T, Biron P, et al. Impact of the introduction of rituximab in first-line follicular lymphoma: a retrospective study of 247 unselected patients referred to a single institution with a long-term follow-up. *Hematol Oncol*. 2015;33(1):1-8.
- Santi M, Minicozzi P, Mounier M, Anderson LA, Brenner H, Holleccek B, et al. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO-CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):931-42.
- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, Zhou X, Farber CM, Flowers CR, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: an Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-22.
- Conconi A, Lobetti-Bodoni C, Montoto S, Lopez-Guillermo A, Coutinho R, Matthews J, et al. Life expectancy of young adults with follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2015 Nov;26(11):2317-22.
- Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104(9):2667-74.
- Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005;105(10):3817-23.
- Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006;108(8):2540-4.
- Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood*. 2008;111(8):4004-13.
- Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3918-27.
- El-Najjar I, Boumendil A, Luan JJ, Thieblemont C, Blaise D, Thomson K, et al. The role of total body irradiation (TBI) in the high-dose regimen of patients with follicular lymphoma (FL) treated with autologous stem cell transplant (ASCT) in the rituximab era. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. *Blood*. 2011;118:502.
- Montoto S, Canals C, Rohatiner AZ, Taghipour G, Sureda A, Schmitz N, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study. *Leukemia*. 2007;21(11):2324-31.
- Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, 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):2554-9.
- Kornacker M, Stumm J, Pott C, Dietrich S, Sussmilch S, Hensel M, et al. Characteristics of relapse after autologous stem-cell transplantation for follicular lymphoma: a long-term follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(4):722-8.
- Montoto S, Corradini P, Dreyling M, Ghielmini M, Kimby E, Lopez-Guillermo A, et al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Haematologica*. 2013;98(7):1014-21.
- Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3Kdelta inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1008-18.
- Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A National LymphoCare Study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1163-71.
- Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, Schmitz N, Wandt H, Keller U, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1172-9.

Ferroterapia intravenosa

Ángel F. Remacha Sevilla

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

› Introducción

El uso del hierro intravenoso (Fe i.v.) en especialidades médico-quirúrgicas indujo al Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), a elaborar una monografía sobre este tema. Es el proyecto DeHemato.

Esta ponencia del programa educativo conjunto del LX congreso nacional de la SEHH y el XXXIV congreso nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) es el fruto de este trabajo. En esta ponencia se pretende resumir los aspectos más importantes de la monografía *Manejo del déficit de hierro en distintas situaciones clínicas. Papel del hierro intravenoso*. Su publicación ha sido posible gracias al esfuerzo de los coordinadores de las distintas secciones, doctores Albert Altés, José Antonio García Erce y Montserrat López Rubio, y al mío propio como coordinador general.

También hay que felicitar, por su dedicación y esfuerzo, a todos y cada uno de los autores de los capítulos. Evidentemente, este proyecto contó con el apoyo de los hematólogos del Grupo de Eritropatología de la SEHH. Es importante agradecer y poner de manifiesto el soporte de ViforFarma y el magnífico soporte técnico de los profesionales de la editorial médica Ambos Marketing Services.

A continuación, se resumen los principales puntos de dicha monografía.

› La homeostasis férrica

La regulación del Fe se produce a nivel de la absorción intestinal y no existe en los humanos ningún mecanismo fisiológico para excretar el Fe acumulado⁽¹⁻³⁾.

La hepcidina es una proteína reactante de fase aguda de producción hepática⁽¹⁻³⁾. Un aspecto frecuentemente olvidado de la hepcidina es que es una proteína de una función pleiotrópica. Dentro de sus

múltiples efectos/funciones están la antiinflamatoria/inmunitaria, la reguladora del metabolismo férrico, la patofisiología de la neurocognición (la astrogliosis produce) y, muy probablemente, otras^(4,5). En el contexto de la hematología nos interesan los 2 primeros:

- **Papel antiinflamatorio/inmunitario.** La hepcidina aumenta ante un estímulo inflamatorio (efecto mediado por la interleucina 6 -IL-6- y la vía JAK-STAT). Su aumento provoca un control negativo en los macrófagos de la producción de citocinas inflamatorias. Es decir, frenará la respuesta inflamatoria inducida por la propia IL-6 (mecanismo de retroalimentación negativo)⁽³⁻⁵⁾.

Además, la hepcidina es un componente mayor de la inmunidad innata^(4,6). La hepcidina provoca hipoferrremia, factor limitante de la replicación microbiana extracelular, y un secuestro de Fe por el macrófago. En estudios en macrófagos de modelos murinos, la hepcidina es protectora contra la infección de patógenos siderofílicos extracelulares (por ejemplo, *Yersinia enterocolitica*, patógeno al que son muy susceptibles las personas con sobrecarga férrica), regulando el Fe no unido a la transferrina (NTBI)⁽⁶⁾.

- **Papel en la homeostasis férrica⁽¹⁻³⁾ (Figura 1).** Además, la hepcidina se une a la ferroportina. La ferroportina es la proteína de transporte transmembrana de Fe, permite que el Fe del interior de las células (macrófagos, enterocitos, hepatocitos) se excrete a la sangre, donde se une la transferrina. Un incremento de la hepcidina se une a la ferroportina, impidiendo la captación de Fe por la ferroportina, su ubiquitinación y su degradación. Es decir, provoca la disminución de la excreción de Fe (menos liberación del hierro de depósito macrófagico y menor absorción intestinal). La disminución de la hepcidina ejerce un efecto contrario.

Es decir, las patologías que disminuyen la hepcidina tienden a acumular Fe (hemocromatosis, anemias con sobrecarga férrica). En el extremo contrario, si aumenta, disminuye la disponibilidad de Fe e induce anemia. Este tipo de anemia responde mal al Fe oral.

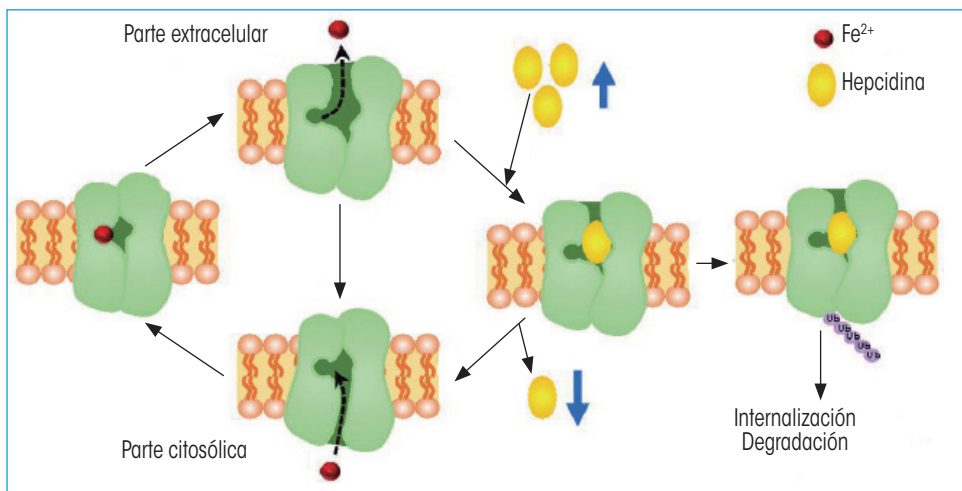


Figura 1. Interacción hepcidina-ferroportina. Los iones Fe^{2+} intracelulares se unen al lóbulo N terminal de la ferroportina (Fpn), allí permanece internalizado (*inward-facing state*); el cambio de conformación de la Fpn (*outward-facing state*) permite exportar hierro. Una vez sin hierro, la Apo-Fpn retorna a la conformación inicial. La hepcidina se une y ocluye la cavidad central de la Fpn, impidiendo su cambio conformacional y la exportación de Fe. Si la hepcidina disminuye, como en la ferropenia, no ocupa la cavidad central y se permite la liberación de Fe. Además, la unión de la hepcidina a la Fpn la expone a la ubiquitinación. Esto origina su internalización y degradación. Aschemeyer S, Qiao B, Stefanova D, et al. Structure-function analysis of ferroportin defines the binding site and an alternative mechanism of action of hepcidin. *Blood*. 2018;131:899-910. Zhang DL, Rouault TA. How does hepcidin hinder ferroportin activity? *Blood*. 2018;131:840-2.

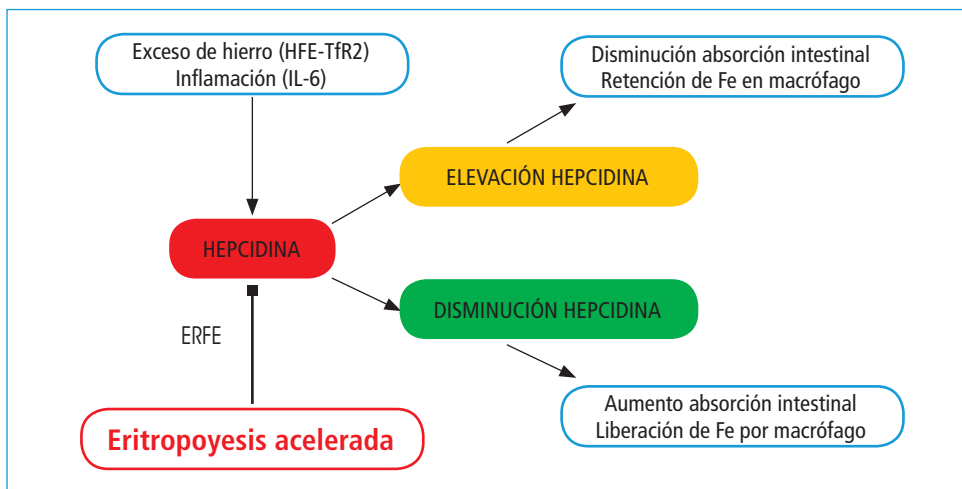


Figura 2. La hepcidina y la homeostasis férrica. ERFE: eritroferona; HFE: proteína de la hemocromatosis humana; IL-6: interleucina 6; TfR2: receptor de la transferrina 2.

El control de la hepcidina en el hepatocito es muy complejo (Figura 2). La vía preferente es la vía BMP-BMPr-HJV-SMAD, con sus reguladores negativos la matriptasa 2 (TMPRSS) y la forma soluble de la HJV (hemojuvelina). Esta vía tiene un control local a nivel hepático mediante la producción de BMP (*bone mor-*

phogenic proteins) y una serie de señales externas que condicionarán la producción o no de hepcidina.

La señal inflamatoria mediada por la IL-6, ya comentada, activa la síntesis de hepcidina.

La señal del contenido férrico es fisiológicamente muy importante. Es mediada por el papel del sensor del complejo HFE-TFR2 (receptor de tipo 2 de la transferrina). Este complejo en condiciones de atesoramiento férrico estabiliza al BMPr (receptor de proteínas BMP). Es decir, en caso de exceso de Fe se eleva la producción de hepcidina como mecanismo de compensación. Además, el TFR2 en los eritroblastos se une al receptor de la eritropoyetina (Epo), inhibiéndolo. De esta manera, el TFR2 equilibra la eritropoyesis a la disponibilidad de Fe. En caso de disrupción de estas proteínas (como sucede en la hemocromatosis hereditaria de tipo I ligada al gen HFE y en la de tipo III ligada al TFR2), el BMPr se desestabiliza y, a pesar de la sobrecarga férrica, no se produce hepcidina que compense esa sobrecarga.

La señal eritropoyética es la más potente

y es mediada por los eritroblastos medulares. Los eritroblastos producen eritroferona (ERFE), que inhibe la producción de hepcidina; de esta manera, aumenta el suministro de Fe necesario para la eritropoyesis acelerada. Este Fe es necesario en caso de sangrado o del tratamiento con Epo. Sin embargo, en situaciones con

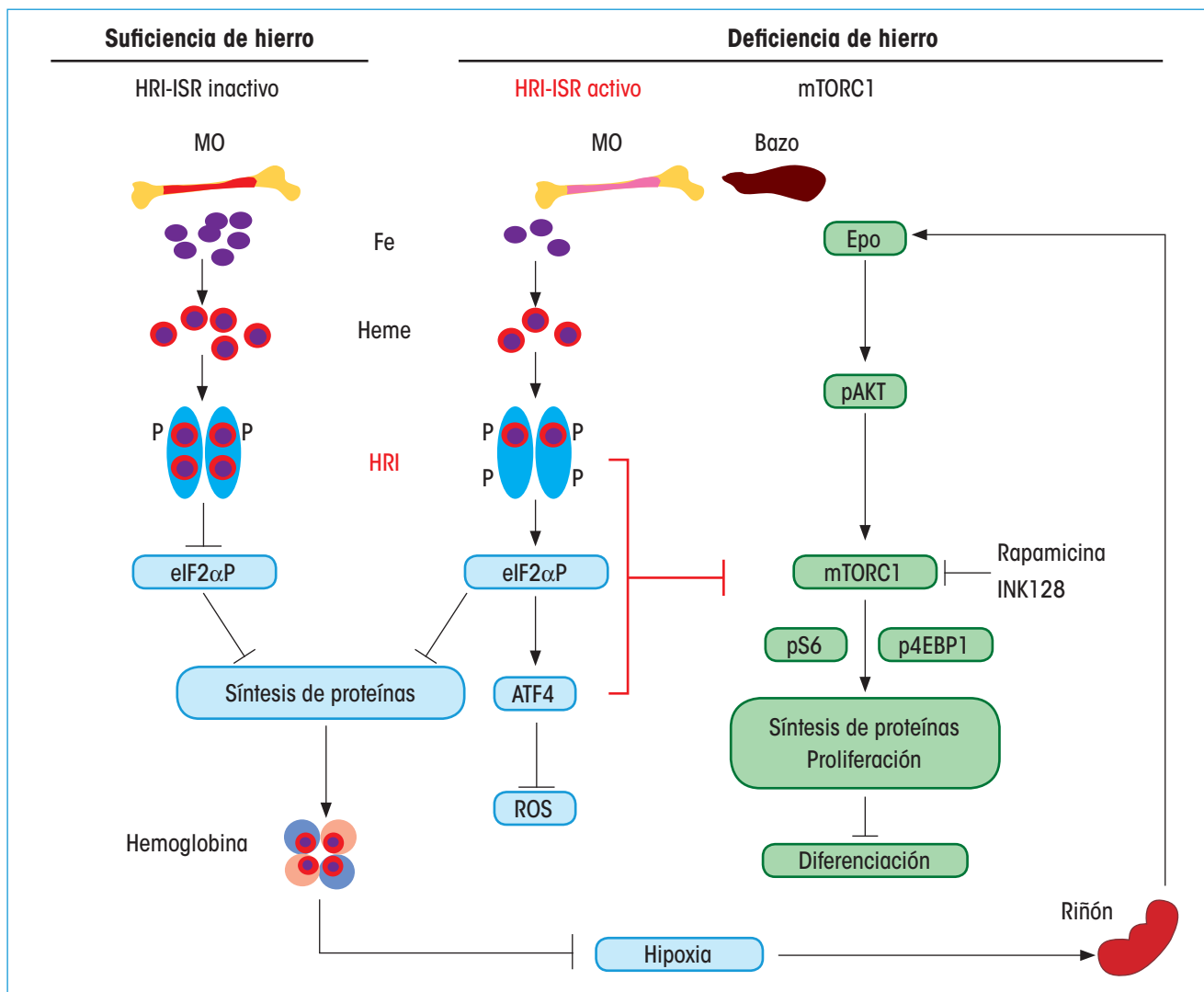


Figura 3. Modelo de regulación de la eritropoyesis mediada por el contenido de heme intracelular durante la ferropenia. El HRI coordina la señal traslacional de eIF2 α P y mTORC1. Izquierda: situación basal (Fe suficiencia), el homodímero HRI está inactivo, pues el heme ocupa los 4 dominios de HRI, impidiendo la fosforilación de eIF2 α (ISR), permitiendo la síntesis de cadenas de globina; medio y derecha: en la ferropenia, la activación de HRI-ISR mitiga la eritropoyesis ineficaz. En la ferropenia (o déficit de heme), HRI se activa induciendo la fosforilación de eIF2 α , que inhibe la producción de cadenas de globina y de hemoglobina, lo que implica hipoxia y estrés oxidativo. Para aliviar esto, eIF2 α P selectivamente aumenta ATF4 con capacidad antioxidante. Además, el eje HRI-ISR inhibe la señal mTORC1, disminuyendo la eritropoyesis ineficaz. MO: médula ósea. Zhang S, Macias-Garcia A, Velazquez J, Paltrinieri E, Kaufman RJ, Chen JJ. HRI coordinates translation by eIF2 α P and mTORC1 to mitigate ineffective erythropoiesis in mice during iron deficiency. *Blood*. 2018;131:450-461

eritropoyesis aumentada (diseritropoyesis, anemias hemolíticas) provoca las anemias con sobrecarga férrica.

› Hierro intracelular y anemia ferropénica (AF) (Figura 3)

A nivel intracelular, el contenido de Fe regula la producción de las proteínas involucradas en el meta-

bolismo férrico (vía complejo IRP-IRE de las regiones 3' o 5' de los ARN-m). Así, se eleva el receptor de la transferrina y disminuye la ferritina en caso de ferropenia. El contenido de heme regula el eje HRI-eIF2 α P (*heme-regulated eIF2 kinase*), responsable de la anemia microcítica hipocroma que se observa en la AF. La HRI es una hemoproteína clave en los eritroblastos y es el sensor del contenido de heme intracelular, balanceando la síntesis de cadenas de globina con el

Tabla 1. Anemia y ferropenia: criterios 2015 de la Organización Mundial de la Salud

Población	Valores normales (g/L)	Anemia		
		Leve (g/L)	Moderada (g/L)	Grave (g/L)
Niños 6-59 meses	≥ 110	100-109	70-99	< 70
Niños 6 a 11 años	≥ 115	110-114	80-109	< 80
Niños 12 a 14 años	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Mujeres no embarazadas	≥ 120	110-119	80-109	< 80
Mujeres embarazadas	≥ 110	100-109	70-99	< 70
Hombres	≥ 130	110-129	80-109	< 80

	Ferritina sérica (µg/L) < 5 años de edad	Ferritina sérica (µg/L) > 5 años de edad
Déficit de Fe	< 12	< 15
Déficit de Fe con infección	< 30	–

Adaptado de WHO. Concentraciones de hemoglobina. http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. WHO/NMH/NHD/MNM/11.2. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/ferritin/es/>; WHO. Review of evidence to inform WHO/CDC recommendations on the use of ferritin concentrations to assess iron status in populations. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/events/2015_meeting_ferritin_concentrations_6to8may/en/; Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:1585-94

El *cutoff* más recomendado para el diagnóstico de ferropenia es el de ferritina sérica de 100 µg/L y el de la saturación del 20%, incluyendo mujeres jóvenes con hipermenorrea

contenido de heme. En caso de ferropenia (déficit de heme) o en situaciones de estrés oxidativo, aumenta el HRI que fosforila eIF2 α , lo que provoca la inhibición de la traslación del ARN-m de las cadenas de globina. Además, el HRI ejerce un efecto protector sobre la eritropoyesis ineficaz que genera la ferropenia. Este efecto se debe al aumento de la actividad antioxidante de la proteína ATF4 (*activating transcription factor 4*), ya que HRI eleva la traslación del ARN-m de ATF4. Con ello aumenta la actividad antioxidante de la proteína ATF4 durante la ferropenia. Además, la vía HRI-eIF2 α P provoca una inhibición de la señal mTORC1 específicamente en la línea eritroide, con lo que mejora la diferenciación eritroide. Ambos mecanismos mitigan la eritropoyesis ineficaz en la AF.

› Definición de anemia ferropénica (Tabla 1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la anemia en 2011, con diferencias en cuanto al sexo, la edad, el periodo de la vida y la situación geográfica. La ferropenia ha sido definida también por la OMS

en 2015⁽⁷⁾, señalando diferencias en los niños y en los adultos, y con la presencia de rasgos inflamatorios (Tabla 1).

Sin embargo, diferentes protocolos diseñados para el tratamiento de la ferropenia en diferentes contextos clínicos no usan esos valores. Usan valores más altos; el valor más usado en esos protocolos es el de una ferritina sérica < 100 µ/L para definir la ferropenia.

› Diagnóstico de anemia ferropénica

El diagnóstico de una anemia es muy complejo, especialmente en determinados contextos (pacientes hospitalizados, con patología crónica, ancianos, etc.). Los servicios de hematología deben disponer de un estudio de la anemia mediante una serie de pruebas encadenadas para llegar a su diagnóstico correcto.

En cuanto a la AF, la definición de la OMS se adapta a la AF pura. Se basa en la evaluación del hemograma del metabolismo férrico (sideremia, capacidad total de transporte de hierro, índice de saturación) y la ferritina sérica⁽⁷⁾.

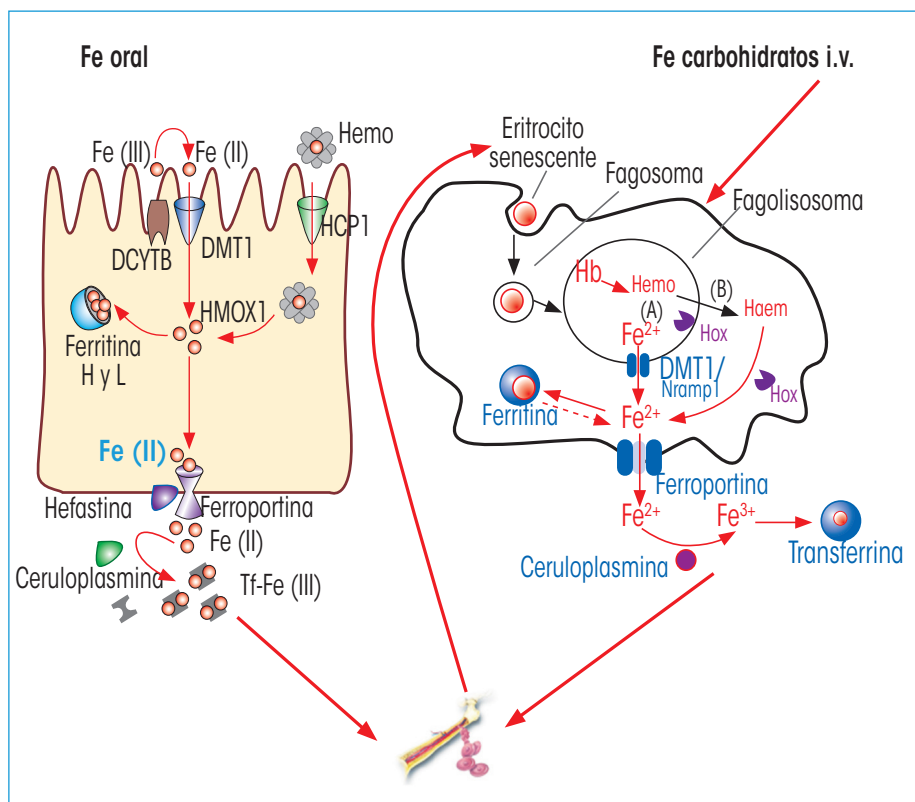


Figura 4. Farmacocinética del hierro (Fe) oral vs. Fe intravenoso (i.v.). Hox: oxigenasa hemo.

Sin embargo, cuando hay una AF asociada a otras formas de anemia, lo que es la regla en los contextos anteriores, el diagnóstico se complica bastante. Son las AF mixtas.

Las AF mixtas se observan en 2 situaciones muy comunes:

1. Las AF asociadas a inflamación o insuficiencia renal, es decir, situaciones en que el metabolismo férrico y la ferritina se alteran. Con la inflamación, estos parámetros férricos son menos eficientes que el receptor soluble de la transferrina o su cociente con la ferritina, que es el que presenta mejor correlación diagnóstica con el estándar que es el Fe medular. Otros índices eritrocitarios como los que reflejan el contenido de hemoglobina (Hb) en los reticulocitos o en los hematíes (Hb corpuscular media -HCM-, equivalente de Hb de los reticulocitos -Ret-He- o contenido de Hb reticulocitaria -CHR-) también son útiles en algunas situaciones⁽⁸⁾.

2. Las AF asociadas a otras deficiencias. Es común en personas mayores -a toda persona de más de 60 años se le debe estudiar la vitamina B₁₂ y/o el folato⁽⁹⁾-, en personas sometidas a cirugía gástrica (gastrectomía/gastroplastia) se puede asociar a múltiples deficiencias

que pueden provocar anemia (vitamina B₁₂, folato, Cu, Zn). Lo mismo puede suceder en la infección por *Helicobacter pylori*, celiacía o fármacos (omeprazol, metformina)⁽¹⁰⁾.

➤ Déficit funcional de hierro

Se ha definido ligado al uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE, es decir, las diferentes formas farmacológicas de Epo).

Para que estos agentes produzcan una estimulación adecuada de la eritropoyesis, tanto en las situaciones de anemia secundaria a la falta de producción de Epo (insuficiencia renal) como al bloqueo de su producción (anemia inflamatoria o de tipo crónico), es necesario

que tanto la disponibilidad de Fe para la eritropoyesis (medida por la saturación de la transferrina) como los depósitos de Fe sean adecuados (medidos por la ferritina sérica).

En los casos con falta de disponibilidad de Fe (saturación de transferrina < 20%) o depósitos insuficientes (ferritina < 100 µg/L) se debe suplementar con Fe i.v. para que los AEE puedan ser efectivos^(3,10).

➤ Tratamiento de la anemia ferropénica. Papel del hierro intravenoso (Figura 4 y Tablas 2 y 3)

El fármaco de elección es el Fe elemental por vía oral en forma de sales ferrosas. Sin embargo, es un fármaco con problemas de tolerancia derivados de sus efectos adversos digestivos, que sobre todo se observan a dosis altas, cuya posología clásica se ha cuestionado recientemente y con posibles efectos sobre la microbiota intestinal (Tabla 2)^(10,11).

El Fe i.v. posee una farmacología diferente del Fe oral. Este aspecto es fundamental, pues el mecanismo de regulación del Fe se efectúa a nivel de la absorción intestinal, ya que los humanos carecemos

Tabla 2. Tratamiento con hierro (Fe) oral de la ferropenia**Tradicional y recomendado**

- Sales ferrosas entre 60 y 200 mg de Fe elemental
- Dosis divididas
- Entre comidas
- La dosis se puede individualizar

Problemas

- Efectos secundarios (intolerancia digestiva)
- Tratamiento prolongado
- Toxicidad gastrointestinal del Fe no absorbido
 - Microbiota
 - Cáncer de colon

Novedades

- Dosis única vs. dosis divididas
- Tratamiento a días alternos o cada 3 días (inducción de hepcidina)
- Nuevas formulaciones (ferroglicina sulfato, Fe liposomal)
- Diferentes mecanismos de absorción

Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17):1981-9; Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouravdos I, Walker A, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut*. 2017;66(5):863-71; Ng O. Iron, microbiota and colorectal cancer. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13-14):431-6

de un mecanismo fisiológico de excreción de Fe (Figura 4). Sin embargo, a pesar de la posibilidad de sobrecarga férrica, existen unas situaciones clínicas donde el uso de Fe i.v. está justificado. Las dividimos en situaciones en que el Fe i.v. está indicado (intolerancia al Fe oral, malabsorción, etc.) y otras indicaciones potenciales que han aparecido en los últimos años y que requieren más estudios antes de ser definitivamente indicaciones^(1,3,11) (Tabla 3).

► Tipos de hierro intravenoso

La historia del Fe i.v. comienza a finales de los años cuarenta con la aparición del Fe sacárido, posteriormente del Fe dextrano de alto peso molecular, después del de bajo peso molecular y del Fe sacarosa y, por fin, las formas más modernas de Fe (Fe carboximaltosa, Fe isomaltósido y ferumoxitol). Todas ellas se basan en un núcleo de Fe y una cubierta de carbohidratos. Lo que condiciona su uso es su capacidad de inducir reacciones de hipersensibilidad y la estabilidad del complejo, es decir, la generación de Fe libre. Las formas más modernas son más estables y pueden usarse a dosis altas (1.000 a 1.500 mg en una sola dosis) (Figura 5). Debido a que casi todas las reaccio-

nes más graves se han debido al uso de Fe dextrano de alto peso molecular, este fármaco se retiró del mercado⁽¹²⁾. El ferumoxitol no está comercializado en España.

Las formulaciones y las dosis de las diferentes formas de Fe i.v. están reflejadas en la Tabla 4. Hay que destacar que no todos están autorizados en todos los países.

► Posología del hierro intravenoso

Para calcular la dosis de Fe i.v. en las AF puras se suelen seguir 2 estrategias (Tabla 5 y Figura 6):

- La fórmula de Ganzoni. Presenta algunos problemas. En

las AF puras suele infraestimar el Fe necesario para corregirla (por ejemplo, no tiene en cuenta las pérdidas). Se ha de tener cuidado con su uso en situaciones especiales (embarazo, niños) y en las AF mixtas donde hay más de un componente aparte de la ferropenia.

- Tabla simplificada. Solo disponible con algunos tipos de Fe i.v. Son más fáciles de manejar y la dosis depende de la Hb y del peso del paciente. Desde un punto de vista práctico, su uso es muy sencillo. Tiene casi los mismos inconvenientes que la fórmula de Ganzoni, es decir, su uso en situaciones especiales y en AF mixtas.

- Dosificar y ajustar según controles usando el hemograma (Hb) y el metabolismo férrico (saturación de transferrina y ferritina). Se usan dosis más bajas (entre 100 y 500 mg) y se repiten según los controles analíticos. Es la forma de evitar sobrecargas férricas y se sugiere su uso en caso de anemias mixtas⁽¹³⁾.

► Efectos adversos

En un reciente estudio multicéntrico se ha observado que los efectos adversos del Fe i.v. son escasos y similares a los grupos controles. El Fe i.v. tenía menos efectos adversos digestivos (OR: 0,55) y más reacciones adver-

Tabla 3. Indicaciones de hierro (Fe) intravenoso (i.v.): establecidas y potenciales (extendidas)

Establecidas	Ejemplos	Potenciales	Ejemplos
Fallo del Fe oral	No adherencia, efectos adversos	FD/IDA ancianos	No adherencia, comorbilidades, polifarmacia
Malabsorción	CEL, GI, HP, IRIDA, GT/GP (cirugía bariátrica)	Anemia perioperatoria	PBM <i>strategies</i>
AF grave	Hb < 80 g/L	AF en cáncer	(± Epo)
IRC	(+ Epo)	Síndrome de piernas inquietas*	
EII	AF en enfermedad activa	Enfermedad de las alturas*	Prevención
Embarazo	AF grave (2-3 trimestre)	Pérdidas uterinas severas*	
ICC*	IC sistólica (LVEF < 45%)		

* FD (incluso sin anemia) Ft < 100 o < 300 µg/L si Sat < 20%

AF: anemia ferropénica; CEL: celiacía; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; Epo: eritropoyetina; FD/IDA: déficit de hierro/anemia por déficit de hierro; Ft: ferritina; GI: gastrointestinal; GT/GP: gastrectomía total/gastroplastia; Hb: hemoglobina; HP: *Helicobacter pylori*; IC: insuficiencia cardíaca; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; IRC: insuficiencia renal crónica; IRIDA: anemia por déficit de hierro refractaria al hierro; LVEF: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PBM: Patient Blood Management

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015;372:1832-43; Bhandari S. Update of a comparative analysis of cost minimization following the introduction of newly available intravenous iron therapies in hospital practice. *Ther Clin Risk Management.* 2011;7:501-9; Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood.* 2016;127:2809-13; Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016(1):57-66

sas relacionadas con la infusión (OR: 2,47), aunque eran inferiores a las observadas después de las transfusiones (transfusiones: 1 en 21.413 infusiones; Fe i.v.: < 1/200.000 infusiones)^(14,15).

Con el uso de Fe i.v. se ha descrito una serie de efectos adversos derivados de la hipersensibilidad, la hipofosfatemia y la sobrecarga férrica:

1. Hipersensibilidad. El Fe i.v. puede provocar hipersensibilidad. Estas reacciones se deben a la presencia de Fe libre por los diferentes compuestos. Este Fe libre es capaz de actuar sobre determinadas fracciones del C circulantes, inducir la activación de basófilos-mastocitos y liberación de sustancias que condicionarán la reacción de hipersensibilidad (pseudialergia) (Figura 7)^(14,15).

Esto ha llevado a que las autoridades sanitarias reco-

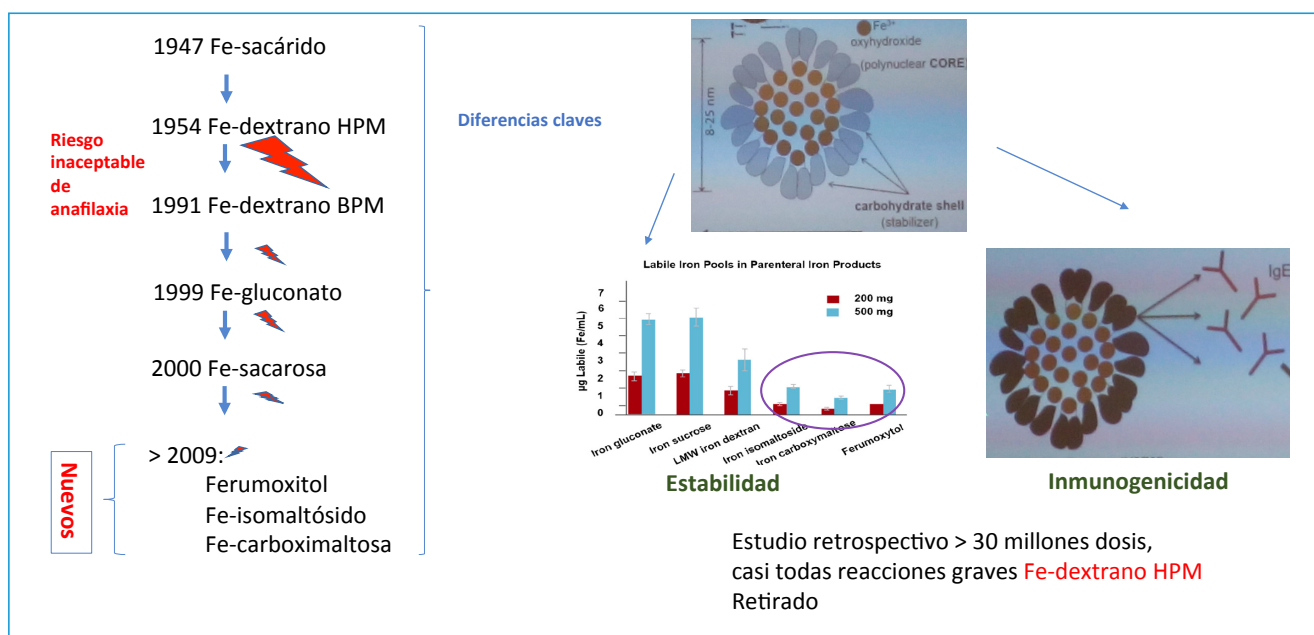


Figura 5. Historia del hierro (Fe) intravenoso (i.v.). Jahn MR, Andreasen HB, Fütterer S, et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;78(3):480-91; Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:378-82

Tabla 4. Las diferentes formas de Fe intravenoso

Fármaco	Fe gluconato	Fe sucrosa	Fe dextrano BPN	Fe carboximaltosa	Fe dextrano APM	Fe isomaltósido 1.000	Ferumoxitol
Nombre	Ferlecit®	Venofer®	Cosmofer®	Ferrinject®	Dexferrum®	Monofer®	Feraheme®
Carbohidrato	Monosacárido	Disacárido	Polisacárido ramificado	Polisacárido ramificado	Polisacárido ramificado	Oligosacárido lineal	Polisacárido ramificado
Complejo	III Lábil y débil	II Semirrobusto y moderadamente lábil	I Robusto y fuerte	I Robusto y fuerte	I Robusto y fuerte	I Robusto y fuerte	I Robusto y fuerte
Pm (kd)	285-440	30-60	165	150	265	150	750
Vm (h)	1	6	20	16	60	20	15
Fe lábil	3 + (3,3%)	± (3,4%)	- (1,9%)	- (0,6%)	-	- (1%)	- (1%)
Fe donado a Tf (%)	5-6	4-5	1-2	1-2	1-2	< 1	< 1
Test	No	No	Sí	No	Sí	No	No
Contenido en Fe mg/mL	12,5	20	50	50	50	100	30
Dosis máxima mg (DIT)	125 (no)	200 (no)	20 mg/kg (no)	20 mg/kg máx. 1.000 (sí)	20 mg/kg (sí)	20 mg/kg máx. 1.500 (sí)	510 (no)
EA x 10 ⁹	0,9	0,6	3,3	Raros	11,3	Raros	Raros
Dosis recomendada	125-187,5 mg varias veces, 1 h	100-200 mg varias veces 15-30 min	Múltiplos de 100 1.000 mg infusión única 1-4 h	· < 35 kg 500 mg · 35-70 kg Hb < 10: 1.500 mg (1.000 + 500 a los 7 d) Hb > 10: 1.000 mg · > 70 kg Hb < 10: 2.000 mg (1.000 + 1.000 a los 7 d) Hb > 10: 1.500 mg (1.000 + 500 a los 7 d)	Múltiplos de 100 1.000 mg infusión única 1-4 h	Una infusión 20 mg/kg hasta 1.500 mg o hasta 3 veces 500 mg cada 7 d	2 infusiones 510 mg cada 3-8 d o dosis única de 1.020 mg

Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood*. 2017;129(8):940-9; Rostoker G, Vaziri ND, Fishbane S. Iatrogenic Iron Overload in Dialysis Patients at the Beginning of the 21st Century. *Drugs*. 2016;76(7):741-57; Del Vecchio L, Longhi S, Locatelli F. Safety concerns about intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2016;9(2):260-7; Cançado R, Muñoz M. Iron replacement options: oral and intravenous formulations. *TATM*. 2012;12;3-4:103-14

mienden su administración con estrictas medidas de control (directivas de la European Medicines Agency –EMA– y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios –AEMPS–).

Estas reacciones son poco frecuentes (prevalencia < 0,1% o < 0,01%), situándose entre las menos frecuentes⁽¹³⁾. Además, la mayoría son reacciones muy moderadas. Se ha implementado un algoritmo de actuación dependiendo de la gravedad de la reacción^(11,16,17) (Figura 8).

2. Hipofosfatemia. Es un efecto adverso observado con una prevalencia variable según el tipo de Fe i.v. utilizado. Todos los Fe i.v. pueden inducir hipofosfatemia. En general, es leve y transitoria. Se ha atribuido a la pérdida de fosfato vía excreción de fosfato inducida por el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (iFGF23)⁽¹⁸⁾. En algunos casos puede requerir trata-

miento específico. Es más frecuente con Fe carboximaltosa, pero sin relevancia clínica importante⁽¹⁹⁾.

3. Sobrecarga férrica. Hay que tener en cuenta que la regulación del Fe se produce a nivel de la absorción intestinal y que la terapia con Fe i.v. se salta este control. Además, no existe en los humanos ningún mecanismo fisiológico para excretar ese Fe acumulado. El exceso de Fe genera radicales libres que provoca daño radicalario, afectando a múltiples órganos.

La sobrecarga férrica iatrogénica derivada de la terapia con Fe i.v. es un problema perfectamente evitable con una indicación precisa, una posología prudente y un control adecuado.

Desde el Grupo de Eritropatología de la SEHH pretendemos poner de manifiesto este problema, además de liderar y concienciar sobre el buen uso del Fe i.v., en unos momentos en que disponemos de

A) Fórmula de Ganzoni

$$\text{Dosis de hierro total} = \text{peso corporal (kg)} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) (\text{g/dL}) \times 2,4 \div \text{hierro para los depósitos (500 mg)}$$

- ^a Se recomienda utilizar el peso corporal ideal del paciente o el peso antes del embarazo
- ^b Para convertir Hb (mM) en Hb (g/dL) se debe multiplicar Hb (mM) por el factor 1,61145
- ^c Factor 2,4 = 0,0034 × 0,07 × 10.000; donde:
0,0034 es el contenido en hierro de la Hb (0,34%)
0,07 el volumen sanguíneo (70 mL/kg de peso corporal ≈ 7% del peso corporal)
10.000: factor de conversión de g/dL a mg/L
- ^d Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, los depósitos de hierro son de 500 mg o más. Un defecto de esta fórmula es que no tiene en cuenta ni la ingesta de hierro ni las pérdidas de hierro; tampoco tiene en cuenta un tratamiento de mantenimiento

B) Tabla simplificada

Peso corporal	35 kg a < 70 kg		≥ 70 kg	
	≥ 10	< 10	≥ 10	< 10
Hb (g/dL)				
Dosis total de hierro	1.000 mg	1.500 mg	1.500 mg	2.000 mg
Administración semana 1	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg
Administración semana 2	–	500 mg	500 mg	1.000 mg

C) Alternativa (AF mixtas):

Ajustar por cifra de Hb, saturación y ferritina sérica

Controles a las 4-8 semanas y valorar nueva administración, generalmente a dosis más bajas (100 a 500 mg)

Si AF crónica, realizar un tratamiento de mantenimiento. Ajustar para Hb normal y una ferritina de 100 µg/L; nunca debería sobrepasar una ferritina de 500 µg/L

Figura 6. Dosificación del hierro (Fe) intravenoso (i.v.).

unas presentaciones de Fe i.v. seguras y muy eficaces.

Hasta ahora, los estudios realizados sobre sobrecarga férrica postinfusión de Fe i.v. se han realizado en pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis. Estos pacientes reciben de forma continuada Fe i.v. junto con el tratamiento con AEE. Se ha observado sobrecarga férrica con todas las formas de Fe i.v.^(13,16,18,20,21). En una serie de 700 pacientes en hemodiálisis se objetivan unos cambios medios de la ferritina de 320 a 642 µg/L a los 9 meses de tratamiento. Sin embargo, es llamativo que los valores extremos de ferritina eran muy elevados tanto a los 3 como a los 9 meses, respectivamente⁽²⁰⁾.

En este colectivo de pacientes, hay una creciente inquietud sobre el problema y se han reportado altas prevalencias de sobrecarga férrica (medidas tanto por ferritina sérica como por resonancia magnética hepática)^(15,22), destacando que en un 36% la sobrecarga férrica iatrogénica era severa (> 201 micromol/g)⁽¹⁵⁾.

Un aspecto positivo es que estos niveles disminuyeron al dejar el tratamiento con Fe i.v., manteniéndose la cifra de Hb y el consumo de AEE⁽¹⁷⁾. Se ha propuesto usar esquemas basados en la medición seriada

de parámetros férricos (administrar Fe i.v. si saturación < 20% y ferritina < 200 µg/L, y mantener AEE según pauta habitual); de esta manera, se previene la sobrecarga⁽¹³⁾, que puede conducir a una cirrosis hepática y a necesitar tratamiento de la sobrecarga con flebotomías⁽²²⁾.

De manera que se propone disminuir la diana de ferritina recomendada (actualmente es de 500 y 800 µg/L en las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes -KDIGO-*, *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative -KDOQI-*, *National Institute for Health and Care Excellence -NICE-*)⁽¹⁷⁾.

No hay estudios similares con Fe i.v. en otros tipos de patologías. Sin embargo, esta posibilidad existe, especialmente en las patologías en que se reúne la tríada: recibir el Fe i.v. de forma continuada, la causa de la anemia es casi siempre mixta (ferropenia + inflamación con/sin insuficiencia renal) y las guías sugieren valores de ferritina similares a los pacientes renales (500 o 800 µg/mL de ferritina).

Un colectivo con estas características son los pacientes con insuficiencia cardiaca. En estos pacientes, si el Fe i.v. se usa correctamente se pueden conseguir importantes beneficios clínicos^(23,24).

➤ Propuesta de uso de hierro intravenoso

1. Diagnóstico de la anemia. Diferenciar la AF de otras anemias. Distinguir entre AF puras y AF mixtas, distinguiendo las formas mixtas por asociación a otros déficits y las formas mixtas por asociación con inflamación (anemia de tipo crónico) y/o insuficiencia renal. Dada la complejidad del diagnóstico de las anemias, se recomienda que este estudio de anemia se realice en el Servicio de Hematología.

2. Evaluar las indicaciones de Fe oral vs. Fe i.v. Una vez se ha llegado al diagnóstico, se ha de evaluar qué tipo de Fe debe usarse para su corrección. En la mayoría de las AF se debe usar Fe oral y el Fe i.v. quedaría para las situaciones en que esté indicado o en caso de AF intolerante o no respondedora al Fe oral.

3. Posología de Fe i.v. (**Figura 9**):

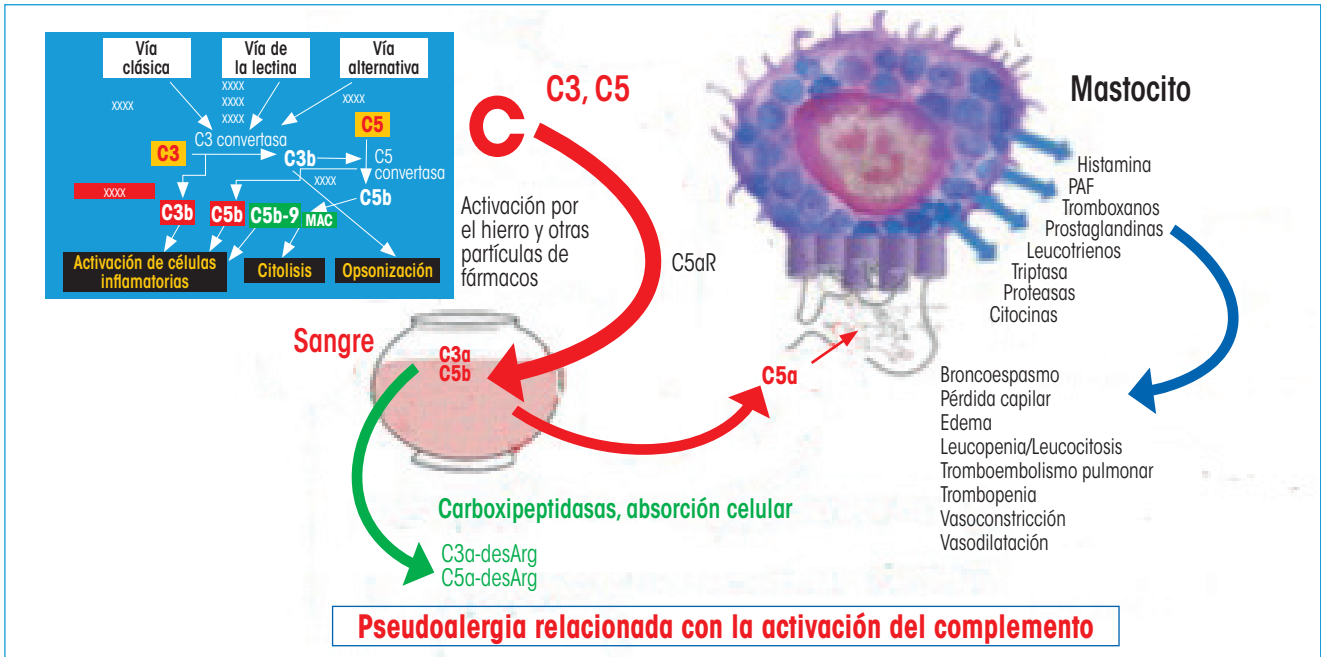


Figura 7. Reacciones de hipersensibilidad del hierro (Fe) intravenoso (i.v.). Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. Br J Pharmacol. 2015;172:5025-36.

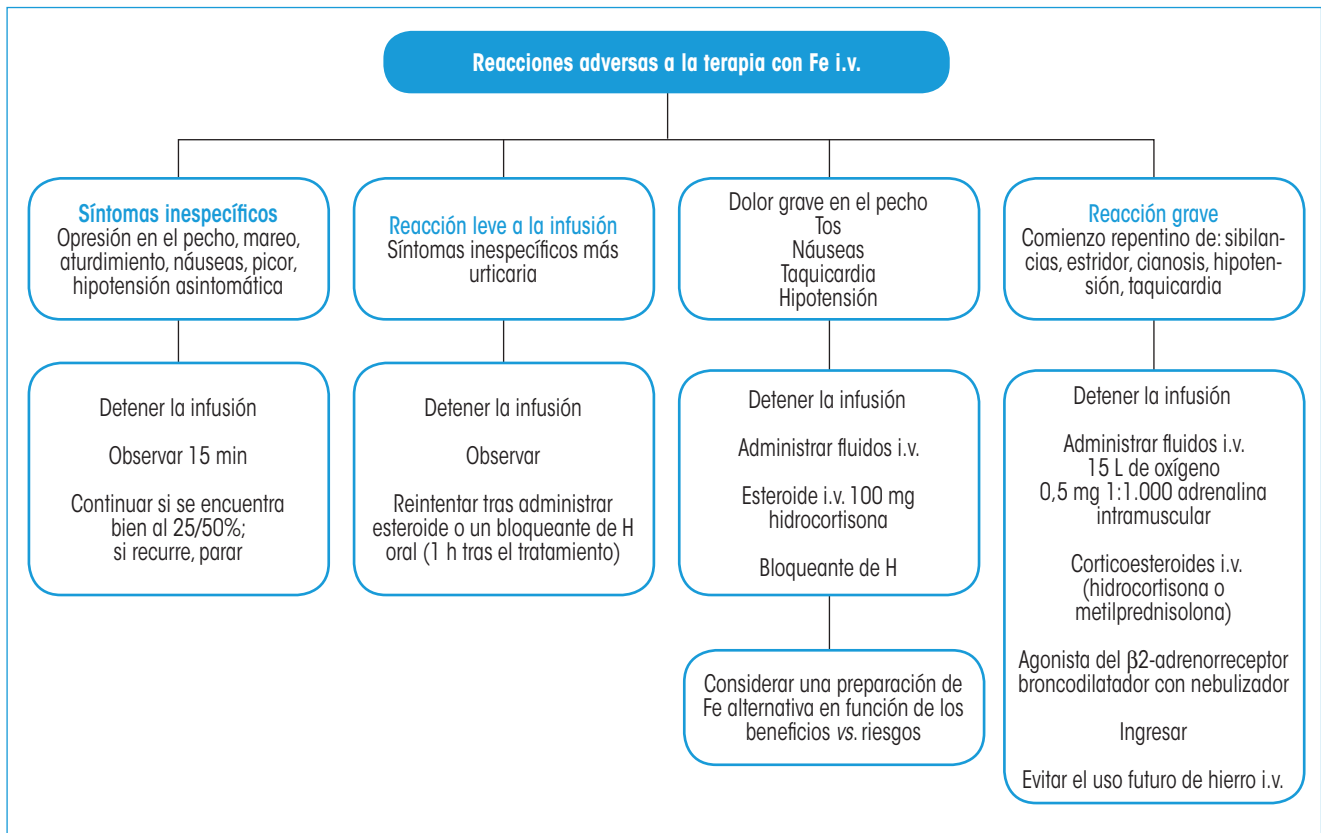


Figura 8. Manejo de las reacciones de hipersensibilidad en fármacos intravenosos (i.v.), incluido el hierro (Fe) i.v. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al.; Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016;89:28-39.

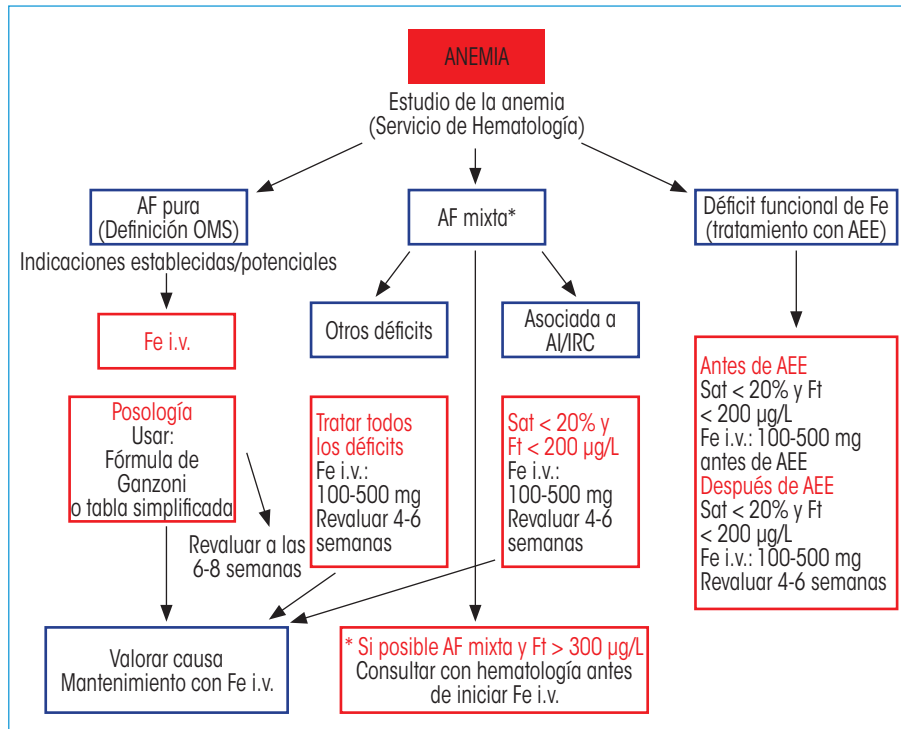


Figura 9. Algoritmo de tratamiento con hierro (Fe) intravenoso (i.v.). AEE: agentes estimulantes de la eritropoyesis (epo); AF: anemia ferropénica; AI: anemia inflamatoria; Ft: ferritina; IRC: insuficiencia renal crónica; OMS: Organización Mundial de la Salud.

a) En las AF puras se puede administrar el Fe usando la fórmula de Ganzoni o la tabla simplificada por Hb y peso del paciente. A las 6-8 semanas se debe controlar al paciente mediante un hemograma y metabolismo férrico para adaptar el tratamiento.

b) En las anemias ferropénicas mixtas, dado que la anemia tiene otros componentes, la administración debería ser más prudente, usando dosis adaptadas a los controles hematológicos periódicos.

c) En caso de AF mixtas asociadas a déficit de otros factores, han de tratarse con Fe y con los otros factores al mismo tiempo. En las asociadas a inflamación y/o insuficiencia renal, además de Fe i.v., pueden usarse AEE. Se recomienda usar inicialmente solo Fe i.v. si la saturación es $< 20\%$ y/o la ferritina es $< 200 \mu\text{g/L}$. La dosis oscilará entre 100 y 500 mg, y deben realizarse controles cada 4-6 semanas. Si persiste una anemia moderada-importante ($\text{Hb} < 100 \text{ g/L}$) y el metabolismo férrico se ha corregido, valorar entonces tratamiento con AEE (si la ratio de Epo sérica observada/prevista es $< 0,8$).

d) En caso de anemias con saturaciones de la transferrina $< 20\%$ y/o ferritina sérica $> 200 \mu\text{g/L}$ solo debe usarse Fe i.v. cuando se hayan descartado

cuidadosamente otras formas de anemia. Algunas guías recomiendan evaluar el receptor soluble de la transferrina y, si está elevado, considerar como AF y tratar. Sin embargo, este receptor se eleva en otros tipos de anemia (talasemias, síndromes mielodisplásicos, anemias hemolíticas, etc.) o proliferaciones celulares de otro origen (leucemias agudas, síndromes linfoproliferativos). Estos casos deberían ser estudiados exhaustivamente por el Servicio de Hematología antes de iniciar tratamiento con Fe i.v. En todo caso, si el Fe i.v. ha de administrarse, se hará a dosis bajas entre 100 y 200 mg y con controles cada 4-6 semanas. Nunca se debe sobrepasar una ferritina de $500 \mu\text{g/L}$. En estos casos, se han de considerar otras opciones terapéuticas, como los AEE.

e) Déficit funcional de Fe. En caso de tener que iniciar un tratamiento con AEE, antes ha de evaluarse el metabolismo férrico (y otros factores). Si la saturación de transferrina es $< 20\%$ y/o la ferritina es < 200 , iniciar Fe i.v. (100 a 500 mg) antes del AEE y reevaluar a las 4-6 semanas. Si se inicia tratamiento con AEE, a las 4-6 semanas hay que reevaluar el metabolismo férrico y, si la saturación es $< 20\%$ y/o la ferritina es $< 200 \mu\text{g/L}$, iniciar de nuevo Fe i.v. Posteriormente, reevaluar cada 4-6 semanas hasta conseguir la respuesta adecuada. La cifra de ferritina se ha de mantener $> 100 \mu\text{g/L}$ y nunca superar $500 \mu\text{g/L}$.

4. Controles postratamiento. Los pacientes bajo tratamiento con Fe i.v. se han de controlar periódicamente para valorar si precisan más tratamiento u otro tipo de tratamiento, así como para evitar la sobrecarga férrica. Al principio estos controles han de ser cada 4-8 semanas y, después, si precisan tratamiento de mantenimiento, cada varios meses.

Una vez conseguida la respuesta adecuada, si la causa de la AF persiste (hipermenorrea, sangrados crónicos digestivos, renales, etc.), se debe realizar un tratamiento de mantenimiento con Fe i.v. para evi-

tar recaídas de la AF. El objetivo será mantener una cifra de Hb normal y una ferritina sérica objetivo de 100 µg/L, nunca sobrepasar la ferritina de 500. Se deben intentar implementar terapias de administración cada varios meses para evitar sobrecargar los servicios y molestias a los pacientes. Las pautas han de adaptarse individualmente.

► Bibliografía

- Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;127:2809-13.
- Camaschella C, Pagani A, Nai A, Silvestri L. The mutual control of iron and erythropoiesis. *Int J Lab Hematol*. 2016 May;38 Suppl 1:20-6.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015; 372:1832-43.
- Prchal JT. Ironing out the role of hepcidin in infection. *Blood*. 2017;130:233-234.
- Michels K, Nemeth E, Ganz T, Mehrad B. Hepcidin and Host Defense against Infectious Diseases. *PLoS Pathog*. 2015;11(8):e1004998.
- Stefanova D, Raychev A, Arezes J, Ruchala P, Gabayan V, Skurnik M, et al. Endogenous hepcidin and its agonist mediate resistance to selected infections by clearing non-transferrin-bound iron. *Blood*. 2017;130:245-57.
- WHO. Review of evidence to inform WHO/CDC recommendations on the use of ferritin concentrations to assess iron status in populations. Disponible en: http://www.who.int/nutrition/events/2015_meeting_ferritin_concentrations_6to8may/en/.
- Buttarelo M. Laboratory diagnosis of anemia: are the old and new red cell parameters useful in classification and treatment, how? *Int J Lab Hematol*. 2016;38(Suppl 1):123-32.
- Remacha AF, Sardà MP, Canals C, Queraltó JM, Zapico E, Remacha J, et al. Combined cobalamin and iron deficiency anemia: a diagnostic approach using a model based on age and homocysteine assessment. *Ann Hematol*. 2013;92:527-31.
- Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. *Blood*. 2014;123:326-33.
- Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):57-66.
- Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:378-82.
- Peters NO, Jay N, Cridlig J, Rostoker G, Frimat L. Targets for adapting intravenous iron dose in hemodialysis: a proof of concept study. *BMC Nephrol*. 2017 Mar 20;18(1):97.
- Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90:12-23.
- Low MS, Speedy J, Styles CE, De-Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 18;4:CD009747.
- Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, Patni S, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br J Pharmacol*. 2015;172:5025-36.
- Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al.; for Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2016;89:28-39.
- Koduru P, Abraham BP. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:76-85.
- Schaefer B, Würtinger P, Finkenstedt A, Braithwaite V, Viveiros A, Effenberger M, et al. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167146.
- Biggar P, Leistikow F, Walper A. A prospective observational study of effectiveness and safety of iron isomaltoside in patients with chronic renal failure and iron deficiency anemia. *Clin Nephrol*. 2016 Dec;86 (2016)(12):310-8.
- Ghoti H, Rachmilewitz EA, Simon-Lopez R, Gaber R, Katzir Z, Konen E, et al. Evidence for tissue iron overload in long-term hemodialysis patients and the impact of withdrawing parenteral iron. *Eur J Haematol*. 2012 Jul;89(1):87-93.
- Yaprak M, Çeltik A, Turan I, Nart D, Turan MN, Sezer TÖ, et al. Rare cause of weight loss in a kidney transplant recipient: iron overload. *Ren Fail*. 2014 Feb;36(1):119-22.
- Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, von Haehling S, Doehner W, et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:786-95.
- Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Rev Clin Esp*. 2017;217:35-45.

Trombocitopenias congénitas: cuando lo importante no son las plaquetas

María Luisa Lozano, José Rivera

Unidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Universitario Morales Meseguer. Centro Regional de Hemodonación. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Murcia

› Introducción

La visión de las trombocitopenias hereditarias (TH) ha cambiado de manera sustancial en los últimos 20 años. Hasta el final del último siglo, éramos conscientes de un número limitado de trastornos, todos ellos caracterizados por una tendencia hemorrágica severa y a veces asociados con otros defectos congénitos. Ahora conocemos más de 30 de estas enfermedades causadas por mutaciones en diferentes genes, con más de la mitad de estos trastornos identificados en los últimos 5 años⁽¹⁾. En este momento sabemos que muchos de los defectos genéticos responsables de las TH más frecuentes también predisponen al desarrollo de otras condiciones médicas, que pueden afectar negativamente a los enfermos mucho más que la trombocitopenia en sí misma⁽²⁾. Por eso, cada vez se le da más importancia a la caracterización y seguimiento clínico de aquellos pacientes que presentan trombocitopenias leves o moderadas, sin defectos muy relevantes de la función de las plaquetas y que tienen leve o nula tendencia a la hemorragia⁽³⁾. Sin duda, los avances diagnósticos en el campo de las TH, sobre todo con la aplicación de la secuenciación de alto rendimiento (HTS), han sido mucho mayores que en el caso de los defectos congénitos de la función plaquetaria. Nuestro conocimiento de estas condiciones todavía es en muchos casos limitado e insatisfactorio. Muchos pacientes con trombocitopatías aún reciben diagnósticos genéricos, como 'defectos primarios de secreción' o 'trastorno de gránulos', pues los defectos genéticos subyacentes, así como los mecanismos patogénicos, son desconocidos.

Actualmente, está claro que se debe hacer un esfuerzo para caracterizar de forma correcta a los pacientes con TH, considerando que casi el 50% de ellos está en riesgo de desarrollar enfermedades adicionales durante la vida, como aplasia medular, insuficiencia renal o neoplasias hematológicas⁽⁴⁾. Conviene

destacar que en la revisión de 2016 de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de neoplasias mieloides y leucemias agudas se introdujo una nueva categoría de enfermedades definidas como 'neoplasias mieloides con mutaciones de línea germinal y trastornos plaquetarios preexistentes', que incluye aquellas que cursan con variantes en los genes *RUNX1*, *ANKRD26* y *ETV6*⁽⁵⁾. Otra razón es que los sujetos afectados podrían beneficiarse de tratamientos que ya se han mostrado efectivos en algunas formas de TH, como los agonistas del receptor de la trombopoietina (TPO-RA), fundamentalmente en la preparación de los pacientes para la cirugía, y con ello evitar transfusiones en patologías como el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), en la enfermedad relacionada con MYH9 y potencialmente en otras trombocitopenias con funcionalidad plaquetaria adecuada y sin predisposición leucémica.

› Cuadro clínico

El sangrado suele ser mucocutáneo y la gravedad de la tendencia hemorrágica no necesariamente se correlaciona con el recuento de plaquetas, siendo más grave de lo esperado en las formas que asocian alteración de la función plaquetaria. Aunque el grado de trombocitopenia suele permanecer estable durante la vida, los recuentos, sin embargo, tienden a aumentar con el tiempo en el síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio (TAR) y en algunos pacientes con trombocitopenia asociada a síndrome de Paris-Trousseau/Jacobsen. Por el contrario, la trombocitopenia empeora con los años en el síndrome de plaqueta gris.

› Formas sindrómicas

En algunos pacientes, los defectos moleculares responsables de la trombocitopenia pueden inducir fenotipos

sindrómicos complejos, que pueden incluir deformidades esqueléticas, miopatías, deterioro cognitivo, malformaciones del sistema nervioso central o sistema cardiovascular, inmunodeficiencia y anomalías cutáneas.

› Síndromes cromosómicos

Una alteración en la distribución de cromosomas durante la división celular conduce a aneuploidía, que puede estar asociada con trombocitopenia, aunque rara vez esta es grave. Estos defectos también pueden producirse por microdeleciones cromosómicas⁽⁶⁾. El diagnóstico de estos cuadros suele establecerse pronto tras el nacimiento, por las manifestaciones extrahematológicas. Reconocer precozmente la trombocitopenia es importante para evitar el sangrado periorbitario, ya que estas condiciones suelen asociarse a anomalías cardíacas, respiratorias y craneofaciales que pueden necesitar de cirugías correctivas o paliativas. Las alteraciones típicas de las formas sindrómicas derivadas de defectos cromosómicos se enumeran en la **Tabla 1**.

› Formas sindrómicas asociadas a mutaciones puntuales

Recientemente y sobre todo gracias a la aplicación de las técnicas de HTS, se han identificado pacientes con trombocitopenia que son portadores de mutaciones en genes que hasta ahora no habían sido relacionados con anomalías plaquetarias y cuyo papel

en la megacariopoyesis es en muchos casos todavía desconocido (**Tabla 2**).

Algunas de estas alteraciones moleculares se asocian a alteraciones en el sistema musculoesquelético o con fibrosis medular. Por ejemplo, se ha descrito recientemente una familia con TH familiar causada por una mutación dominante que ocasiona una ganancia de función en la tirosina cinasa SRC. Las plaquetas de los 9 enfermos en esta familia son dismórficas y muy variables en tamaño, con escasez de gránulos. Los pacientes presentan defectos óseos y pérdida temprana de dientes. Además, la mayor parte de ellos desarrollaron mielofibrosis de inicio temprano, con hiperplasia medular y displasia trilineal, lo que lleva a considerar esta entidad como una nueva causa de mielofibrosis juvenil⁽⁷⁾. De manera similar, la mielofibrosis puede ser consecuencia de variantes recesivas en *MP1G6B* (o *G6B*), que también causan trombocitopenia y anemia⁽⁸⁾. Mutaciones autosómicas dominantes de ganancia de función en *ORAI1* y *STIM1* dan como resultado la activación constitutiva de canales de calcio que se asocian con un espectro de enfermedades superpuestas, incluida la miopatía tubular no sindrómica y los síndromes de Stormorken y de York. Estos se definen, además de por la miopatía, por trombocitopenia, trombopatía y diátesis hemorrágica⁽⁹⁾. Otro tipo de miopatía asociada a trombocitopenia es la ligada a *GNE*; se trata de un trastorno muscular autosómico recesivo causado por mutaciones en este gen, el cual codifica una enzima clave en la biosíntesis de ácido siálico. Esta pérdida del contenido de ácido siálico en plaquetas puede así contribuir a la trombocitopenia de los pa-

Tabla 1. Características de los principales síndromes cromosómicos asociados a trombocitopenia

Alteración cromosómica	Incidenia	Rasgos clínicos	Incidenia de trombocitopenia
Trisomía 21	1 en 660	Retraso cognitivo, problemas auditivos, tiroideos, defectos cardíacos, atresias gastrointestinales, cataratas	7-28%
Trisomía 13	1 en 5.000	Labio leporino y paladar hendido; polidactilia, malformaciones en pies; hernia umbilical; defectos del septo cardíaco; <i>ductus</i> arterioso; defectos del tubo neural	54%
Trisomía 18	1 en 5.000	Dolicocefalia, micrognatia, alteraciones en dedos, defectos del septo cardíaco, renales, retraso psicomotor y en ingesta	86%
Síndrome de Turner (45, X)	1 en 2.500	Coartación de aorta, estenosis, baja estatura, fallo ovárico, riñón en herradura, cúbito valgo, línea capilar posterior baja, cuello alado	31%
Síndrome de DiGeorge (22q11.2 del) (AD)	1 en 4.000	<i>Facies</i> típica, anomalías tímicas, hipocalcemia, insuficiencia velofaríngea, defectos cardíacos	30%
Síndrome de Jacobsen/Paris Trousseau (Del(11)(q23.3)) (AD)	1 en 100.000	Dismorfogénesis de las manos y los pies, defectos cardíacos y retraso cognitivo	88%

AD: autosómica dominante

Tabla 2. Formas sindrómicas de trombocitopenias congénitas

Enfermedad	Herencia	Gen/es	Rasgos clínicos	Características adicionales en células sanguíneas	Tamaño plaquetario
Trombocitopenia asociada a filaminopatía	LX	<i>FLNA</i>	Heterotopenia nodular periventricular. También pacientes que solo presentan trombocitopenia	Función plaquetaria alterada	↑
Trombocitopenia con ausencia de radio	AR	<i>RBM8A</i>	Aplasia bilateral de radio, anomalías adicionales de miembros superiores o inferiores, malformaciones posibles renales, cardíaca y/o de SNC. Posible intolerancia a leche de vaca que puede asociarse con exacerbación de trombocitopenia	Número de megacariocitos en médula reducido. La cifra de plaquetas puede aumentar con la edad	N
Síndrome de Stormorken o de York	AD	<i>STIM1</i>	Miopatía, miosis congénita, asplenia funcional o anatómica, ictiosis, cefalea, dismorfia facial, defectos en crecimiento y retraso cognitivo	Disminución gránulos alfa en plaquetas, incremento en vacuolas, cuerpos gigantes electrodensos	–
Enfermedad relacionada con <i>GATA1</i>	LX	<i>GATA-1</i>	Anemia diseritropoyética con anomalías de laboratorio que recuerdan a la beta-talasemia; esplenomegalia	Defectos funcionales plaquetarios	N/↑
Síndrome de plaqueta gris	AR	<i>NBEAL2</i>	Desarrollo de fibrosis medular progresiva y esplenomegalia. Niveles séricos de vitamina B ₁₂ elevados	Función plaquetaria alterada. Los recuentos plaquetarios suelen reducirse con el tiempo	↑
Trombocitopenia relacionada con <i>GFI1b</i>	AD	<i>GFI1b</i>	Similar a síndrome de plaqueta gris	Puede cursar con anisocitosis en serie roja. Reducción en gránulos alfa plaquetarios e incremento de CD34 en plaquetas	↑
Síndrome de Wiskott-Aldrich	LX	<i>WAS</i>	Inmunodeficiencia, eccema, enfermedad autoinmune; incremento de riesgo de tumores sólidos y linfomas	Distribución linfocitaria anómala	↓
Trombocitopenia ligada a X	LX	<i>WAS</i>	Clínica asociada menos manifiesta	–	↓
Trombocitopenia asociada a <i>DIAPH-1</i>	AD	<i>DIAPH1</i>	Hipoacusia neurosensorial desde la infancia	Trombocitopenia y neutropenia variables	↑
Trombocitopenia ligada a <i>SRC</i>	AD	<i>SRC</i>	Dismorfismo facial congénito, mielofibrosis juvenil y esplenomegalia, osteoporosis grave, edentulismo prematuro	Plaquetas hipogranulares o agranulares. Vacuolas abundantes	↑
Trombocitopenia asociada a alteraciones en queratinización	AR	<i>KDSR</i>	Alteraciones cutáneas que van desde hiperqueratosis a ictiosis	Disfunción plaquetaria moderada	N/↑
Sitosterolemia A	AR	<i>ABCG5; ABCG8</i>	Xantomas en localizaciones atípicas, complicaciones vasculares a edades tempranas, anemia hemolítica, artralgia, esplenomegalia	Estomatocitos	↑
Trombocitopenia ligada a <i>GNE</i>	AR	<i>GNE</i>	Miopatía	Disminución en vida media de plaquetas	N
Trombocitopenia ligada a <i>G6B</i>	AR	<i>G6B</i>	Mielofibrosis	Anemia	↑

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LX: ligada a X; SNC: sistema nervioso central

cientes no tanto por defecto de síntesis sino por aumento de destrucción⁽¹⁰⁾. La TAR es un trastorno autosómico recesivo descrito en más de 50 familias. Tiene una base genética compleja, derivada de la herencia compuesta de un alelo nulo raro y 1 de 2 SNP de baja frecuencia en

las regiones reguladoras del gen *RBM8A*⁽¹¹⁾. El sello distintivo de la enfermedad es la aplasia bilateral de radios, pero se pueden encontrar defectos físicos adicionales en la mayoría de los sujetos. La TAR se caracteriza por una trombocitopenia hipomegacariocítica y un recuen-

Tabla 3. Trombocitopenias congénitas que predisponen al desarrollo de otros cuadros

Enfermedad	Herencia	Gen/es	Rasgos clínicos	Tamaño plaquetario
Enfermedad relacionada con <i>MYH9</i>	AD	<i>MYH9</i>	Posible desarrollo de hipoacusia neurosensorial, nefropatía y/o cataratas. La mitad de los pacientes se presentan con elevación de enzimas hepáticas que no progresan	↑
Trombocitopenia amegacariocítica congénita	AR	<i>CAMT</i> <i>MPL</i>	Disminución o ausencia de megacariocitos y evolución a aplasia medular durante la infancia	N
Trombocitopenia familiar con predisposición a leucemia mieloide aguda (FPD/AML)	AD	<i>RUNX1</i>	Un 40% de los pacientes desarrollan LMA o SMD. También aumenta el riesgo de LLA-T. Anomalías en función plaquetaria	N/↑
Trombocitopenia ligada a <i>ETV6</i>	AD	<i>ETV6</i>	Aproximadamente un 25% de los pacientes desarrollará LLA y otras neoplasias hematológicas	N/↑
Trombocitopenia ligada a <i>ANKRD26</i>	AD	<i>ANKRD26</i>	Aproximadamente el 8% de los enfermos presentará neoplasias mieloides	N/↑
Sinostosis radiocubital con trombocitopenia amegacariocítica (AD/AR)	AD/AR	<i>HOXA11</i> <i>MECOM</i>	Sinostosis radiocubital bilateral. Posible progresión a aplasia medular. El fenotipo hematológico es más grave en las formas AR asociadas a mutaciones en <i>MECOM</i> . Megacariocitos reducidos/ausentes en médula ósea	N/↑

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; LLA: leucemia linfoblástica aguda; LMA: leucemia mieloblástica aguda; SMD: síndrome mielodisplásico

to de plaquetas con una tendencia a aumentar con el tiempo, que a menudo alcanza valores normales o casi normales en la edad adulta. Se ha descrito que algunos de estos individuos también desarrollará leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfocítica aguda (LLA) en la infancia o en la edad adulta^(3,11).

Recientemente, también se han descrito casos raros con trombocitopenia y cierto grado de disfunción plaquetaria, relacionada con una alteración de la biosíntesis lipídica y asociada bien a defectos a nivel de la piel o bien a la presencia de depósitos de lípidos anormales. Dentro de estas "nuevas" patologías, nuestro grupo ha colaborado en la descripción por primera vez de un síndrome plaquetario sindrómico causado por mutaciones recesivas en el gen *KDSR* (o *FVT1*). Este gen codifica la enzima ketodihidroesfingosina reductasa, que es esencial en la ruta de esfingolípidos y en la generación de ceramidas, que se asocia a trombocitopenia, hiperqueratosis e ictiosis cutánea⁽¹²⁾. La sitosterolemia es otro raro trastorno del metabolismo lipídico, causado por herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por elevación extrema en el suero de esteroides vegetales causada por mutaciones en *ABCG5* o *ABCG8*. Aunque las principales características clínicas de la sitosterolemia son los xantomas y la aterosclerosis prematura, los pacientes pueden presentar artralgias, anemia hemolítica y esplenomegalia, aunque ocasionalmente en los enfermos la macrotrombocitopenia puede ser la primera manifestación de la enfermedad⁽¹³⁾.

La trombocitopenia relacionada con *DIAPH1* (*DIAPH1-RT*) es un defecto autosómico dominante caracterizado por macrotrombocitopenia con o sin neutropenia, y sordera neurosensorial de presentación en la primera década de vida, que afecta a todas las frecuencias⁽¹⁴⁾. *DIAPH1* es un gen involucrado en la organización del citoesqueleto, en el órgano de Corti y en la extensión de proplaquetas. De manera similar a lo que puede suceder en *MYH9-RD* (véase más adelante), estos individuos desarrollarán sordera neurosensorial, aunque característicamente a edades mucho más tempranas. Destacamos que, de entre las raras (menos de 10) familias con este nuevo tipo de TH sindrómica causada por mutaciones en *DIAPH1*, 2 han sido identificadas en nuestra serie de TH⁽³⁾.

► Formas predisponentes

Como se ha comentado previamente, el desarrollo de neoplasias hematológicas y de aplasia medular o la enfermedad renal en etapa terminal pueden ser mucho más determinantes en la calidad y la cantidad de vida de un paciente que las propias hemorragias asociadas a trombocitopenia⁽²⁾. Las principales formas predisponentes se muestran en la **Tabla 3** y se discuten brevemente a continuación.

► Enfermedad ligada a *MYH9* (*MYH9-RD*)

Esta patología (*MYH9-RD*) es la TH más prevalente en el mundo, con más de 300 familias identificadas. El

cuadro está causado por mutaciones monoalélicas en *MYH9*, el gen de la cadena pesada de la miosina IIA no muscular (NMMHC-IIA). Todos los pacientes presentan desde el nacimiento trombocitopenia con plaquetas gigantes. A pesar de que en estos enfermos los episodios de sangrado son generalmente raros y leves, o incluso ausentes, este no es un trastorno trivial porque el 25% de los pacientes desarrollan una nefropatía proteinúrica que en la mayoría de los casos evoluciona a insuficiencia renal terminal y requiere diálisis o trasplante de riñón. Además, cerca del 50% de los enfermos padecerán sordera neurosensorial y el 18% cataratas preseniles. Por lo tanto, el curso clínico de MYH9-RD es bastante heterogéneo y varía desde una trombocitopenia aislada y asintomática hasta un trastorno complejo que afecta severamente la calidad de vida. Hay que destacar que en esta patología se ha descrito una alta correlación genotipo-fenotipo, lo que permite la predicción de la evolución de la enfermedad en aproximadamente el 85% de los casos; en general, las mutaciones que afectan el dominio "cabeza" N-terminal de NMMHC-IIA se asocian con un peor pronóstico que aquellas localizadas en el dominio "cola C-terminal". Se ha mostrado que solo 7 genotipos explican la mayoría de los fenotipos clínicos de la MYH9-RD⁽¹⁵⁾.

► *Aplasia medular secundaria a trombocitopenia amegacariocítica congénita o a sinostosis radiocubital con trombocitopenia amegacariocítica*

Las mutaciones bialélicas en *MPL*, el gen que codifica el receptor de trombopoyetina (TPO), ocasionan la trombocitopenia amegacariocítica congénita (CAMT), que se presenta al nacer como trombocitopenia hipomegacariocítica aislada sin otras anomalías fenotípicas. Los pacientes con CAMT desarrollan durante la infancia citopenias adicionales hasta que finalmente progresan a aplasia de médula ósea⁽¹⁶⁾. Adicionalmente, las mutaciones bialélicas el gen *TPO*, que ocasionan una pérdida de función de la TPO, tienen un curso clínico similar a las que afectan al gen *MPL*. Sin embargo, los individuos con patología molecular en *TPO* no muestran respuestas hematopoyéticas adecuadas al trasplante alogénico debido a un defecto extrínseco a dichos progenitores⁽¹⁷⁾. En estos casos, la administración de agentes trombopoyéticos como el romiplostim, un TPO-RA, sí induce respuestas hematopoyéticas trilineales, la remisión del sangrado y de las infecciones, y la independencia transfusional⁽¹⁸⁾.

La sinostosis radioulnar con trombocitopenia amegacariocítica (RUSAT) es un trastorno genéticamente heterogéneo que puede ser causado por mutaciones que causan pérdida de función en *HOXA11* o ganancias de función en *MECOM*. Pacientes con variantes en ambos genes pueden desarrollar insuficiencia medular, aunque las mutaciones en *MECOM* parecen tener una evolución más grave. Ahora se conoce que el espectro de fenotipos de pacientes con mutaciones en *MECOM* es muy amplio, con casos familiares y esporádicos, con presentaciones clínicas que varían desde la sinostosis radiocubital aislada, con ausencia o leve afectación hematológica, hasta insuficiencia grave de la médula ósea sin obvias anomalías esqueléticas. El cuadro clínico incluye no solo sinostosis radiocubital e insuficiencia medular, sino también clinodactilia, malformaciones cardíacas y renales, deficiencia de células B y pérdida auditiva presenil⁽¹⁹⁾. Recientemente, se ha descrito que mutaciones germinales autosómicas dominantes en *MECOM* también predisponen al desarrollo de neoplasias mieloides⁽²⁰⁾.

► *Trastorno plaquetario familiar con predisposición a leucemia (FPD/AML), trombocitopenia relacionada con ETV6 (ETV6-RT) y trombocitopenia relacionada con ANKRD26 (ANKRD26-RT)*

Se trata de 3 trastornos autosómicos dominantes, con una prevalencia bastante diferente entre las TH (3, 5 y 18%, respectivamente), que están causados por patología molecular en los genes que codifican 3 factores de transcripción. Estas 3 enfermedades se presentan con trombocitopenia aislada, no sindrómica y generalmente leve a moderada. Hay incluso algunos pacientes que tienen un recuento de plaquetas en el límite inferior del rango normal. Por lo tanto, la trombocitopenia evidente no es un criterio imprescindible para el diagnóstico de estas condiciones, sobre todo el caso de FPD/AML⁽²¹⁾. El tamaño plaquetario suele ser normal y el sangrado a menudo está ausente o es leve, especialmente en pacientes con ANKRD26-RT o ETV6-RT. Los pacientes con FPD/AML, sin embargo, suelen presentar ciertas anomalías de la función plaquetaria, lo que se puede asociar con grados variables de tendencia a la hemorragia. De cualquier manera, y de forma relevante, la característica común de estas condiciones es el mayor riesgo de neoplasias hematológicas. El desarrollo de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloblástica aguda (LMA) sucede en aproximadamente

el 40% de los pacientes con FPD/AML y en el 8% de los pacientes con ANKRD26-RT; un 10% de los pacientes con ETV6-RT desarrollará leucemia linfoblástica aguda, mientras que el 14% restante sufrirá LMA, SMD, mieloma múltiple o policitemia vera⁽²²⁾.

› Diagnóstico

El diagnóstico clínico de TH puede ser sencillo cuando existen varios miembros de una familia afectados o si la disminución en el recuento de plaquetas ha sido documentada desde el nacimiento. Sin embargo, el reconocimiento del origen genético de la trombocitopenia es a menudo difícil, como lo demuestra el hecho de que muchos de los pacientes con TH son diagnosticados erróneamente con trombocitopenias adquiridas. En muchos casos, la trombocitopenia puede ser un hallazgo incidental descubierto en la edad adulta y se puede haber atribuido un diagnóstico erróneo de trombocitopenia inmune (PTI), causando que el paciente se someta durante años a tratamientos innecesarios⁽²³⁾.

El origen genético de una trombocitopenia puede no sospecharse cuando no existe historia familiar, bien porque la herencia del cuadro es recesiva o por aparición de mutaciones *de novo*, como se ha documentado hasta en el 40% de los pacientes con MYH9-RD. Aunque la historia de sangrado de toda la vida debe poner en alerta, en muchos casos la trombocitopenia es a menudo descubierta solo en la edad adulta debido a una tendencia hemorrágica leve o ausente. Además, la penetrancia de la mutación causal puede ser incompleta y hay casos en los que el tamaño plaquetario no es el característico del defecto específico⁽²⁴⁾. La evaluación del tamaño de las plaquetas en el frotis de sangre periférica y un adecuado examen físico del enfermo, que indique si nos encontramos ante un cuadro sindrómico, son elementos fundamentales para guiar el diagnóstico. El análisis molecular es necesario para confirmar el diagnóstico y proporcionar a los pacientes asesoramiento genético y adecuado seguimiento clínico. Las plataformas HTS de paneles de genes empiezan a ser la primera opción en el diagnóstico de rutina de las TH^(1,3,20). Frente la estrategia clásica de secuenciación de Sanger de un gen candidato, estas plataformas ofrecen la enorme ventaja de evaluar simultáneamente el elevado número de genes potencialmente causantes de TH y su coste

es cada vez más competitivo. Sin embargo, a pesar de la aplicación de estas plataformas que criban los múltiples genes ya conocidos como causa de TH, en una proporción relevante de pacientes no se identifica el gen causante. E

En estos casos, se puede recurrir a estrategias de cribado molecular no dirigido como el análisis del todo el exoma o genoma (WES o WGS). Un aspecto aún controvertido es la asignación de patogenicidad cuando se identifican variantes genéticas nuevas, en genes conocidos o nuevos, pues una incorrecta consideración de una variante como patogénica también puede exponer al paciente a un manejo clínico incorrecto. En estos casos, el carácter patogénico de las nuevas variantes debe estar apoyado en aproximaciones como la segregación familiar y/o estudios funcionales específicos.

› Manejo de pacientes con herencia de trombocitopenias que predisponen a otras enfermedades

Además de llevar a cabo las medidas generales para la prevención o el tratamiento de hemorragias, en ciertos casos pueden adoptarse otras para incrementar el recuento plaquetario. Así, la mayoría de los pacientes con MYH9-RD o con síndrome de Wiskott-Aldrich responden adecuadamente a eltrombopag, un TPO-RA, lo que hay que considerar frente a cirugía u otros procedimientos invasivos⁽²⁵⁾. Romiplostim, otro agente trombopoyético, ha mostrado tener respuestas óptimas en pacientes con TH por mutaciones bialélicas en TPO⁽¹⁸⁾. En pacientes con MYH9-RD, especialmente aquellos con mutaciones más frecuentemente asociadas con insuficiencia renal, se aconseja análisis de orina anuales, con especial atención a la aparición de proteinuria, lo que podría indicar la necesidad de tratamiento. Los bloqueantes del receptor de angiotensina y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ejercer un efecto favorable, aunque no parecen prevenir o retrasar el deterioro de la función renal y en ocasiones los enfermos desarrollan enfermedad terminal precisando diálisis o trasplante renal. En caso de sordera y/o cataratas, se aconseja una evaluación anual auditiva y visual para evitar retrasos terapéuticos y tanto el implante coclear como la cirugía estándar de cataratas suelen restablecer la función de ambos órganos.

En caso de identificar mutaciones en *RUNX1*, *ANKRD26* o *ETV6*, puede estar recomendado el examen de médula ósea que incluya citogenética en el momento de la identificación de individuos portadores de mutaciones patogénicas. Posteriormente, se deben realizar hemogramas y evaluaciones clínicas anuales para identificar signos tempranos de neoplasias hematológicas y el inicio de la terapia oportuna que incluya la búsqueda precisa de un donante compatible en caso de que se plantee la realización de un trasplante de progenitores alogénico (alo-TPH). Siempre que se disponga de un donante relacionado, es fundamental excluir que esté afectado por la misma alteración molecular, para evitar el desarrollo de la neoplasia en las células procedentes del donante.

De manera similar, la búsqueda de un donante compatible para alo-TPH comenzará tan pronto como se confirme el diagnóstico de trastornos que predisponen a una insuficiencia medular (CAMT, RUSAT), al igual que en síndrome de Wiskott-Aldrich. Pacientes con RUSAT con trombocitopenia aislada tienen un menor riesgo de aplasia medular, aunque también requieren de una vigilancia cuidadosa.

› Consideraciones finales

En los últimos años, el concepto de las TH ha cambiado significativamente. La principal preocupación para muchos pacientes ya no es el sangrado, sino trastornos adicionales que pueden desarrollarse y tener más impacto en la vida del enfermo que el propio sangrado. Puede requerirse de un enfoque multidisciplinar para alcanzar un diagnóstico correcto de estos cuadros y organizar el tratamiento y el seguimiento más adecuados. La mejor comprensión de las consecuencias funcionales de las alteraciones genéticas de las TH que cursan con –o predisponen a– otras condiciones médicas ofrece una oportunidad única para avanzar en nuestro conocimiento no solo en el campo de los trastornos plaquetarios, sino también en otras áreas como en neoplasias hematológicas, insuficiencias medulares, defectos osteomusculares, renales, cutáneos, auditivos y visuales.

Por último, dada la rareza de estas patologías, su identificación, caracterización y mejor manejo clínico se verán favorecidos por la puesta en marcha de proyectos multicéntricos y la colaboración entre clínicos

e investigadores del campo a nivel nacional e internacional, y por la existencia de registros de pacientes con estas patologías. Estos son los objetivos básicos de Proyecto de “Caracterización funcional y molecular de pacientes con trastornos plaquetarios congénitos” que coordinamos desde hace más de 10 años bajo la cobertura científica de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH), y de la puesta en marcha este mismo año del Registro Español de Pacientes con Trastornos Plaquetarios Congénitos (RETPLAQ).

› Bibliografía

1. Heremans J, Freson K. High-throughput sequencing for diagnosing platelet disorders: lessons learned from exploring the causes of bleeding disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018;40 Suppl 1:89-96.
2. Melazzini F, Zaninetti C, Balduini CL. Bleeding is not the main clinical issue in many patients with inherited thrombocytopaenias. *Haemophilia*. 2017;23(5):673-81.
3. Bastida JM, Lozano ML, Benito R, Janusz K, Palma-Barqueros V, Del Rey M, et al. Introducing high-throughput sequencing into mainstream genetic diagnosis practice in inherited platelet disorders. *Haematologica*. 2018;103(1):148-62.
4. Noris P, Pecci A. Hereditary thrombocytopenias: a growing list of disorders. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):385-99.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405.
6. Sarangi SN, Acharya SS. Bleeding Disorders in Congenital Syndromes. *Pediatrics*. 2017;139(2).
7. Turro E, Greene D, Wijgaerts A, Thys C, Lentaingne C, Bariana TK, et al. A dominant gain-of-function mutation in universal tyrosine kinase SRC causes thrombocytopenia, myelofibrosis, bleeding, and bone pathologies. *Sci Transl Med*. 2016;8(328):328ra30.
8. Melhem M, Abu-Farha M, Antony D, Madhoun AA, Bacchelli C, Alkayal F, et al. Novel G6B gene variant causes familial autosomal recessive thrombocytopenia and anemia. *Eur J Haematol*. 2017;98(3):218-27.
9. Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. *Ann NY Acad Sci*. 2015;1356:45-79.
10. Izumi R, Niihori T, Suzuki N, Sasahara Y, Rikiishi T, Nishiyama A, et al. GNE myopathy associated with congenital thrombocytopenia: a report of two siblings. *Neuromuscul Disord*. 2014;24(12):1068-72.
11. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet*. 2012;44(4):435-9, S1-2.
12. Takeichi T, Torrelo A, Lee JYW, Ohno Y, Lozano ML, Kihara A, et al. Biallelic Mutations in KDSR Disrupt Ceramide Synthesis and Result in a Spectrum of Ke-

- ratization Disorders Associated with Thrombocytopenia. *J Invest Dermatol.* 2017;137(11):2344-53.
13. Bastida JM, Benito R, Janusz K, Diez-Campelo M, Hernandez-Sanchez JM, Marcellini S, et al. Two novel variants of the ABCG5 gene cause xanthelasma and macrothrombocytopenia: a brief review of hematologic abnormalities of sitosterolemia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(9):1859-66.
 14. Striff S, Nurden P, Turro E, Greene D, Jansen SB, Westbury SK, et al. A gain-of-function variant in DIAPH1 causes dominant macrothrombocytopenia and hearing loss. *Blood.* 2016;127(23):2903-14.
 15. Pecci A, Ma X, Savoia A, Adelstein RS. MYH9: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene.* 2018 Jul 20;664:152-67.
 16. Ballmaier M, Germeshausen M. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(6):673-81.
 17. Seo A, Ben-Harosh M, Sirin M, Stein J, Dgany O, Kaplelushnik J, et al. Bone marrow failure unresponsive to bone marrow transplant is caused by mutations in thrombopoietin. *Blood.* 2017;130(7):875-80.
 18. Pecci A, Ragab I, Bozzi V, De Rocco D, Barozzi S, Giangregorio T, et al. Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim. *EMBO Mol Med.* 2018;10(1):63-75.
 19. Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J, Metzler M, Ponstingl E, Rutschle H, et al. MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(6):586-96.
 20. Ripperger T, Hofmann W, Koch JC, Shirmeshan K, Haase D, Wulf G, et al. MDS1 and EVI1 complex locus (MECOM): a novel candidate gene for hereditary hematological malignancies. *Haematologica.* 2018;103(2):e55-e8.
 21. Hayashi Y, Harada Y, Huang G, Harada H. Myeloid neoplasms with germ line RUNX1 mutation. *Int J Hematol.* 2017;106(2):183-8.
 22. Feurstein S, Godley LA. Germline ETV6 mutations and predisposition to hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2017;106(2):189-95.
 23. Fiore M, Pillois X, Lorrain S, Bernard MA, Moore N, Sie P, et al. A diagnostic approach that may help to discriminate inherited thrombocytopenia from chronic immune thrombocytopenia in adult patients. *Platelets.* 2016;27(6):555-62.
 24. Bastida JM, Del Rey M, Revilla N, Benito R, Perez-Andres M, Gonzalez B, et al. Wiskott-Aldrich syndrome in a child presenting with macrothrombocytopenia. *Platelets.* 2017;28(4):417-20.
 25. Rodeghiero F, Carli G. Beyond immune thrombocytopenia: the evolving role of thrombopoietin receptor agonists. *Ann Hematol.* 2017;96(9):1421-34.

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia. Papel del trasplante alogénico

José M.^a Ribera Santasusana

Servicio de Hematología Clínica. ICO-Hospital Germans Trias i Pujol. Institut de Recerca Josep Carreras. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona

› Introducción

El cromosoma Filadelfia (Ph) y su correspondiente gen de fusión *BCR-ABL* constituye la alteración genética más frecuente en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica (LAL), ya que afecta al 25% de los enfermos de más de 21 años, frecuencia que alcanza el 40-50% en individuos de edad superior a 50 años. En la mayoría de los casos (80%) el gen *BCR-ABL* codifica una proteína conocida como p190. Tradicionalmente, la LAL Ph-positiva (LAL-Ph+) se consideraba como una de las variedades de peor pronóstico y solo una minoría de pacientes (inferior al 20%) lograba la curación mediante quimioterapia estándar seguida de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH)⁽¹⁾.

Merced al empleo de inhibidores de la tirosina cinasa (ITK) de ABL junto a quimioterapia, seguido en general de alo-TPH, el pronóstico de los pacientes con LAL-Ph+ ha mejorado ostensiblemente y en la actualidad se considera que el 80% de los niños y el 50% de los adultos jóvenes pueden curarse^(2,3). Con todo, siguen abiertos muchos interrogantes en el tratamiento de esta enfermedad, uno de los cuales es la necesidad de efectuar un TPH a todos los pacientes con LAL-Ph+ en primera remisión completa (RC), aspecto que se analizará en la presente ponencia.

› Resultados del tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica Ph+ y empleo del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Al tratar de abordar este tema, llama la atención la ausencia de estudios aleatorizados dirigidos a analizar la utilidad del TPH en pacientes con LAL-Ph+, por lo que la evaluación de la necesidad de efectuar un TPH se basa en evidencias indirectas. Con todo, el TPH todavía se emplea en la gran mayoría de los estudios,

si bien en todos se ha demostrado que la LAL-Ph+ también es curable en una fracción de los enfermos que no han recibido TPH.

› Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes tratados con imatinib y quimioterapia

El empleo concomitante de quimioterapia e imatinib desde el diagnóstico de la LAL-Ph+ ha determinado una tasa muy elevada de RC, en general superior al 95%, con respuestas moleculares del 30-40%, que ascienden al 50-70% tras la consolidación⁽⁴⁾. La tasa de realización del TPH (en general alo-TPH) es muy elevada (superior al 70%) debido a que las recaídas precoces y la mortalidad debida al tratamiento de inducción y consolidación son muy bajas. Con todo, estudios aleatorizados⁽⁵⁾ o con controles históricos⁽⁶⁾ han demostrado que es factible la reducción, incluso hasta la mínima expresión, de la intensidad de la quimioterapia previa al TPH sin perder eficacia antileucémica. Se ha demostrado que la intensidad de dosis de imatinib es un factor de primer orden en los resultados del tratamiento, tanto en pacientes trasplantados como no⁽⁷⁾.

En varios protocolos prospectivos de grupos cooperativos se ha demostrado que los pacientes que reciben un alo-TPH presentan una menor incidencia acumulada de recaídas y una mayor probabilidad de supervivencia global (SG) que los no trasplantados⁽⁶⁾. Esta demostración en favor del alo-TPH debe interpretarse con reservas, ya que el alo-TPH formaba parte de su diseño para todos los pacientes y, por tanto, hay un sesgo de selección negativo para los pacientes no trasplantados. En la experiencia del grupo PETHEMA las incidencias acumuladas de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) y de recaída a 4 años fueron del 25 y el 22%, respectivamente. Con todo, cabe señalar que el beneficio del alo-TPH en términos de SG no ha sido estadísticamente significativo en algún

estudio⁽⁶⁾. Por su parte, en los pacientes pediátricos cada vez existen más evidencias de que el alo-TH podría no ser necesario si se administra concomitantemente imatinib y quimioterapia⁽²⁾.

› *Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes tratados con dasatinib y quimioterapia*

En un estudio multicéntrico efectuado en EE.UU. se analizó la aplicabilidad y los resultados de la combinación de dasatinib y quimioterapia (hiperCVAD) seguida de alo-TPH en adultos jóvenes (18-60 años). El alo-TPH se realizó en 41 de los 83 pacientes que lograron la RC. La supervivencia libre de recidiva (SLR) y la SG después del TPH fueron del 71 y el 87%, respectivamente. El análisis *landmark* a 175 días desde la RC (el tiempo más prolongado hasta el TPH) demostró una ventaja en SLR y SG en favor de los pacientes trasplantados⁽⁹⁾. El grupo italiano GIMEMA demostró que el tratamiento con dasatinib y mínima quimioterapia (glucocorticoides) era muy eficaz y poco tóxico para obtener la RC (100% de los casos). Sin embargo, las recaídas fueron más frecuentes en los pacientes que continuaron con dasatinib y mínima o nula quimioterapia (16 de 21) que en los que recibieron quimioterapia sistémica o TPH autogénico (5 de 14) o bien alo-TPH (2 de 18), lo que confirma la necesidad de efectuar un TPH a estos enfermos⁽¹⁰⁾. Por el contrario, en un estudio efectuado en el MD Anderson en pacientes tratados con hiperCVAD y dasatinib, los pacientes trasplantados (12/72) no presentaron una mayor SG que los no trasplantados (probabilidades a 5 años del 33 frente al 49%, respectivamente)⁽¹¹⁾.

› *Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes tratados con ponatinib y quimioterapia*

La información disponible se limita a un solo estudio, fase II, con la combinación de hiperCVAD y ponatinib, a dosis inicial de 45 mg/día, que se redujo a 30 mg/día por un exceso de eventos tromboembólicos cardiovasculares⁽¹²⁾. En la publicación original del estudio, que incluía 37 pacientes, las probabilidades de supervivencia libre de evento (SLE) y de SG a 2 años fueron del 81 y el 80%, respectivamente, sin diferencias en la SG si se censuraba el seguimiento en el momento del alo-TPH o no. En la última actualización del estudio, que incluía 58 pacientes, tampoco se observaron diferencias entre los pacientes trasplantados (n = 11) y

no trasplantados al efectuar un análisis *landmark* a 4 meses desde la RC.

› *La enfermedad residual medible como posible indicador de trasplante de progenitores hematopoyéticos*

La enfermedad residual medible (ERM) después de la consolidación (en general alrededor de 3 meses desde el diagnóstico) tiene un significado pronóstico en diversos estudios en pacientes con LAL-Ph+ tratados con quimioterapia y cualquier ITK, seguida de alo-TPH o no^(13,14). Por el contrario, el valor pronóstico de la ERM al final de la inducción es más discutible. De hecho, actualmente se considera que la obtención de una respuesta molecular completa (RMC) tras la consolidación debe ser el objetivo terapéutico en todos los pacientes con LAL-Ph+. Los enfermos con RMC previa al alo-TPH tienen unas probabilidades de SLE y SG significativamente mayores tras el mismo y, de hecho, la RMC previa al mismo es el principal factor pronóstico para la SLE post-TPH^(14,15). Con todo, la indicación de alo-TPH a todos los pacientes en RMC tras la consolidación es discutible. En un estudio del grupo franco-belga-suizo GRAALL se constató que la SG fue idéntica en los pacientes en RMC en función de que se trasplantaran o no⁽⁶⁾. En otro estudio en 145 pacientes de la Universidad de Pekín se identificaron 2 factores predictivos de SG tras alo-TPH: la cifra de leucocitos $< 30 \times 10^9/L$ y la reducción en 3 o más logaritmos de la carga de *BCR-ABL*⁽¹⁶⁾. Así, en los pacientes que cumplían ambos criterios no hubo diferencia en la SG en función de que se trasplantaran o no, mientras que para el resto la SG fue más favorable en el grupo de enfermos trasplantados.

› *Otros factores pronósticos biológicos en pacientes con leucemia aguda linfoblástica Ph+*

En diversos estudios se ha demostrado el significado pronóstico desfavorable de la existencia de ciertas anomalías citogenéticas asociadas a la t(9;22), sobre todo monosomías, de modo que el pronóstico de estos pacientes, aun siendo trasplantados, es peor^(17,18). Por otra parte, ciertas lesiones moleculares como las deleciones de *IKZF1* y, más recientemente, de *CDKN2A/B* comportan un mal pronóstico, también independiente del TPH⁽¹⁹⁾. Para estos pacientes se deben buscar alternativas adicionales de tratamiento para aumentar

la tasa de RMC, como la inmunoterapia (véase más adelante).

› *El trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico en la leucemia aguda linfoblástica Ph+*

Es un hecho conocido que el TPH autogénico (TAPH) se asocia a una elevada tasa de recaídas en pacientes con LAL, lo que hace que muchos grupos apenas lo empleen. Sin embargo, diversos estudios en pacientes con LAL-Ph+, ya sean a partir de registros o prospectivos, han demostrado que los pacientes en los que el TAPH se ha efectuado en situación de RMC y se ha seguido de tratamiento de mantenimiento que incluya ITK (en general asociados a mercaptopurina y metotrexato) gozan de una supervivencia idéntica a los que han recibido un alo-TPH^(5,20,21). En la actualidad hay ensayos clínicos que investigan el papel del TAPH en pacientes tratados con ITK e inmunoterapia, con el objetivo de lograr RMC profundas previas al mismo.

› *Nuevos tratamientos en la leucemia aguda linfoblástica Ph+ y su posible impacto en la indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos*

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales in-munoconjugados o biespecíficos y el tratamiento con linfocitos T quiméricos modificados genéticamente (células T CAR) constituyen tratamientos muy prometedores, tanto en pacientes con LAL refractaria o en recaída (R/R), como formando parte del tratamiento de primera línea de la LAL. En el caso de la LAL-Ph+, en un ensayo fase II en 45 pacientes en situación de R/R se logró la RC en 16 (36%), incluyendo a 4 de 10 pacientes con mutación T315I, lo que permitió efectuar a continuación un alo-TPH a 4 de los 16 pacientes que lograron la RC⁽²²⁾. La combinación de ITK y blinatumomab en pacientes con LAL-Ph+ R/R se está evaluando en ensayos clínicos. Por su parte, el inotuzumab ozogamicina también presenta eficacia en pacientes con LAL-Ph+ R/R⁽²³⁾. Por su parte, el pronóstico de los pacientes adultos con LAL Ph+ R/R tratados con células T CAR es idéntico al de las LAL Ph-negativas⁽²⁴⁾.

En definitiva, es probable que con la introducción de estos nuevos tratamientos combinados con ITK de mayor potencia y espectro más amplio en fases tempranas de la enfermedad se pueda reducir todavía

más la necesidad de quimioterapia y se revise en un futuro próximo el papel del aloTPH en la LAL-Ph+.

Trabajo financiado en parte con las becas PI10/01417 y PI14/01971 del Fondo de Investigaciones Sanitarias, RD12/0036/0029 y RD/0036/044 RTICC-FEDER, Instituto de Salud Carlos III, y 2017 SGR 288 GRC, Generalitat de Catalunya, y Obra Social "La Caixa".

› Bibliografía

1. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014;123:843-50.
2. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Children's Oncology Group. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. *Leukemia*. 2014;28:1467-71.
3. Ravandi F. Current management of Philadelphia chromosome positive ALL and the role of stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;22-7.
4. Ribera JM. Optimal approach to treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: how to best use all the available tools. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:21-7.
5. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al.; Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL). Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125:3711-9.
6. Ribera JM, García O, Montesinos P, Brunet S, Abella E, Barrios M, et al. Treatment of young patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia using increased dose of imatinib and deintensified chemotherapy before allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2012;159:78-81.
7. Lim SN, Joo YD, Lee KH, Kim DY, Lee JH, Lee JH, et al. Long-term follow-up of imatinib plus combination chemotherapy in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2015;90:1013-20.
8. Daver N, Thomas D, Ravandi F, Cortes J, Garris R, Jabbour E, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015;100:653-61.
9. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1:250-9.
10. Foà R, Vitale A, Vignetti M, Meloni G, Guarini A, De Propriis MS, et al. GIMEMA Acute Leukemia Working Party. Dasatinib as first-line treatment for adult pa-

- tients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2011;118:6521-8.
11. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garriss R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015; 121:4158-64.
 12. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16:1547-55.
 13. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128:504-7.
 14. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Working Party of the Korean Society of Hematology. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126:746-56.
 15. Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, et al.; GMALL Study Group. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:1254-62.
 16. Wang J, Jiang Q, Xu L, Zhang XH, Chen H, Qin YZ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Versus Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Bone Marrow Transplant*. 2018;24:741-50.
 17. Motlló C, Ribera JM, Morgades M, Granada I, Montesinos P, Mercadal S, et al.; PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. Frequency and prognostic significance of additional cytogenetic abnormalities to the Philadelphia chromosome in young and older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:146-54.
 18. Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, Ravandi F, Ko H, Cameron Yin C, et al. Poor outcomes associated with +der(22)t(9;22) and -9/9p in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy plus a tyrosine kinase inhibitor. *Am J Hematol*. 2017;92:238-43.
 19. Pfeifer H, Raum K, Markovic S, Nowak V, Fey S, Obländer J, et al. Genomic CDKN2A/2B deletions in adult Ph(+) ALL are adverse despite allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2018;131:1464-75.
 20. Wetzler M, Watson D, Stock W, Koval G, Mulkey FA, Hoke EE, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance). *Haematologica*. 2014;99:111-5.
 21. Giebel S, Labopin M, Potter M, Poiré X, Sengeloev H, Socié G, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: an analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Eur J Cancer*. 2018;96:73-81.
 22. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuğet N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017;35:1795-802.
 23. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-53.
 24. Park JH, Riviere I, Gonen M, Wang X, Senechal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378:449-59.

Diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation

Alessandro Squizzato, Silvia Galliazzo

Research Center on Thromboembolic Disorders and Antithrombotic Therapies.
Department of Medicine and Surgery. School of Medicine. University of Insubria. Varese (Italy)

Disseminated intravascular coagulation (DIC) was defined as a dynamic 'intermediary mechanism'⁽¹⁾ that severely complicates many critical illnesses. As stated by the International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), it is an acquired syndrome characterized by the intravascular activation of coagulation with loss of localization arising from different causes. It can originate from and cause damage to the microvasculature, which, if it is sufficiently severe, can produce organ dysfunction⁽²⁾. Our knowledge about DIC derives mainly from studies carried out in patients affected by sepsis, the most common setting of DIC occurrence. Indeed, DIC jeopardize up to 35-50% of patients treated in intensive care unit because of sepsis⁽³⁻⁵⁾.

It is essential to bear in mind that DIC does not exist as primary disorder, but it is always a complication of an underlying pathological process able to trigger a massive and systemic coagulation activation. The spectrum of DIC precipitating conditions encompasses sepsis, solid and haematologic malignancy, obstetric complications, major surgery and severe toxic or immunological reactions⁽³⁾. Some lists improperly include also cirrhosis and vascular abnormalities. Actually, these conditions do not completely fit with a strict definition of DIC. Laboratory findings in end-stage liver disease overlap with those reported in DIC, but they stem from different mechanisms. Conversely, in vascular abnormalities, such as giant aneurysms, active intravascular coagulation generally remains localized into the lesion region.

In clinical practice DIC still remains a major concern for physicians. The recognition of true DIC demands a careful and rapid differential diagnosis. The same acronym DIC tersely specifies its poor prognosis that can be spelt out by the sentence 'Death Is Coming'. A recent survey carried out among experts in thrombosis and haemostasis showed a widely heterogeneous awareness about diagnosis and management of this clinical pathological syndrome⁽⁶⁾. Given potential adverse clin-

ical outcomes of DIC, deepening its pathogenesis is a paramount research topic in the attempt to provide high-quality evidences to assist physician in a timely diagnosis and in an effective management.

› New insights in disseminated intravascular coagulation pathogenesis

Modern evidence suggests that some DIC forms, in particular sepsis-associated DIC, are not only a merely haemostatic and coagulation dysfunction. In the wake of the modern concept of 'immunothrombosis' coined by Engelmann in 2013⁽⁷⁾, also endothelial cells and neutrophils might play a pivotal role in sustaining a disseminated thrombin generation. In particular, sepsis-associated DIC exemplifies a multifaceted interaction among coagulation pathway, innate immunity cells, inflammatory mediators and endothelial surface. Some authors have also suggested to reinterpret DIC has as an endotheliopathy-associated disseminated intravascular microthrombosis⁽⁸⁾. Vascular endothelium is the major target of various circulating inflammatory and cytotoxic mediators that damage glycocalyx, endothelial protein C receptor and thrombomodulin. Accordingly, the physiological antithrombin and protein C pathways are damaged and unchecked coagulation goes ahead. In addition, injured endothelial cells actively fuel coagulation by expressing surface adhesion molecules such as E-selectin, by exposing negatively charged phospholipid, by releasing ultra large von Willebrand factor multimer and microparticles⁽⁹⁻¹¹⁾. Among innate immunity cells, neutrophils are a current key research topic. The thrombophilic state created by neutrophils extracellular traps (NETs) is particularly attractive in sepsis-associated DIC pathogenesis. These "natural foreign surfaces" offer a new circulating scaffold to promote coagulation both through intrinsic and TF-related pathway activation as well as through pro-

teolytic degradation of physiological anticoagulants by specific neutrophilic proteases. Moreover, NETs high levels hinder clot fibrinolysis by forming webs within fibrin meshwork. At the same time, NETs cross-talk with platelets and endothelial cells amplifying their procoagulant properties⁽¹²⁻¹⁴⁾. Of interest, NETs seem to be an independent prognostic marker for mortality in DIC⁽¹⁵⁾. Ultimately, the thrombin generation is the hallmark of DIC resulting from an impaired coagulation, fibrinolysis and inflammation response. New insights into DIC biological complexity might be of clinical value to detect new potential biomarkers and targets for its early diagnosis and treatment.

› Clinical aspects and diagnostic perspectives

On clinical ground, acute DIC is a life-threatening syndrome that may represent a medical emergency characterized by organ failure due to disseminated thrombosis of small to medium sized vessels and/or bleeding events. We can distinguish 3 clinical types of DIC on the basis of the most remarkable and dominant haemostatic derangement. The type called 'organ failure DIC' is sustained by a haywire active coagulation along with a relative hypofibrinolysis, such as it may occur in septic patients. Conversely, the type called 'bleeding DIC' is characterized by an exaggerated hyperfibrinolysis such as that may occur in acute promyelocytic leukaemia. Between these two opposite forms there is the third type called 'consumptive DIC' in which both coagulation and fibrinolysis are remarkably active and clinical picture is dominated by massive haemorrhage, such as the catastrophic Weterhouse-Friderichsen syndrome. Of note, this classification should not be read as a static categorization, since DIC is, by definition, a dynamic phenomenon that can unpredictably shift its clinical phenotype. Finally, some DIC patients are clinically silent: these forms are so called 'non-overt DIC' or 'pre-DIC'. end the sentence after "pre-DIC". They may stand as be a chronic asymptomatic DIC or an early phase of a systemic phenomenon that can rapidly decompensate with clinical symptoms⁽²⁾.

In this complex pathophysiological and dynamic scenario, DIC diagnosis remains controversial. In the lack of a pathognomonic clinical picture and a gold-standard test, DIC diagnosis should rely on multiparametric validated scoring systems that should be regularly reassessed. The most accurate diagnostic score

is still an arguable matter. Up to 20% of experts in thrombosis and haemostasis declared to make DIC diagnosis according to their expertise, without implementing any score and after DIC diagnosis DIC global coagulation test surveillance is generally performed at heterogeneous different intervals⁽⁶⁾. These findings prove that DIC diagnostic approach in clinical practice is still far to be standardized. To date, two leading different sets of diagnostic criteria are variably recommended: the ISTH criteria and the Japanese Ministry of Health and Welfare's (JMHW) diagnostic criteria^(2,16). To properly use these score systems some flaws of methodological nature deserve to be quoted. Firstly, their diagnostic accuracy varies according to DIC type and the adopted diagnostic reference. In most cases blinded experts' opinion was employed as gold standard reference to evaluate the different score systems. Secondly, each scoring model succeeds in better identifying only some DIC forms. Thus, it is not possible to establish the best algorithm to detect all presentations of DIC. The Japanese Ministry of Health and Welfare (JMHW) introduced the first score for DIC diagnosis in 1987 from compiling different cases of DIC⁽¹⁶⁾. It represents the core from which over time other diagnostic scores were built on. JMWH score encompasses both clinical features and global coagulation tests. Bleeding and thrombosis-related organ failure are the two clinical items. The algorithm develops two different scores on the basis of the presence of an underlying haematological malignancy. A score ≥ 4 is indicative of overt DIC in patients with haematological disorders. In presence of other disorders DIC is diagnosed when total score is ≥ 7 . It was validated in a small study including 125 newly diagnosed acute leukaemia patients. In this setting JMHW showed a positive-predictive value of 80% (67-93%) and a negative predictive value of 90% (84-96%). JMHW scoring system allows room for many objections for the inclusion of non-specific clinical symptoms, for a common trend to misdiagnose liver disease and for hindering a DIC early diagnosis in the fields of emergency medicine and surgery⁽¹⁷⁾.

To overcome some flaws of JMWH score, in 2001 the Scientific and Standardization Committee of the ISTH Subcommittee on DIC proposed a new diagnostic criteria set. The ISTH scoring system consists of 5 steps algorithm rooted on objective laboratory parameters. It proceeds from the compulsory DIC risk assessment by searching for a potential underlying disorder known to be associated with overt DIC. The priority identifica-

tion of an underlying disorder potentially associated with DIC increases the score specificity. Once fulfilled the first step, determination of routinely available coagulation tests (i.e. platelet count, elevated fibrin-related markers, prolonged prothrombin time –PT– and fibrinogen level) is required. A total score equal or major than 5 is compatible with overt DIC diagnosis. Its prospective validation in intensive care unit patients provides accurate performance measure represented by a positive and negative predictive value of 96% and 97%, respectively⁽¹⁸⁾. In acute leukaemia, setting ISTH score showed a DIC positive and negative predictive value of 95% and 80% respectively⁽¹⁹⁾. In order to simplify ISTH score implementation in clinical practice, the Italian Society for Thrombosis and Haemostasis (SISET) suggested, the use of D-dimer value with pre-defined thresholds as fibrin-related marker and the determination of PT as ratio rather than absolute duration measured in seconds⁽²⁰⁾.

More recently in the attempt to properly catch all overt DIC presentations, the Japanese Society of Thrombosis and Haemostasis proposed a draft of new diagnostic criteria. This innovative proposal consists in a selective algorithm according to the nature of underlying disease. Thus, three specific algorithms are proposed: the haematopoietic, the infectious and the basic one. Coagulation biomarkers used to set up these criteria are platelets count (not considered in presence of a haematopoietic disorder), absolute levels of fibrin degradation products (FDP) and fibrinogen, PT ratio and antithrombin activity $\leq 70\%$. Of interest liver failure is added as a marker with an associated negative score in order to limit misdiagnosis⁽¹⁷⁾.

A topic even more challenging is the diagnosis of non-overt DIC/pre-DIC that is crucial to improve in good time the poor prognosis of these patients. In order to address this unmet clinical need, some research groups committed to accomplish dynamic scores able to capture coagulation shift towards DIC before the appearance of clinical manifestations. Subcommittee of ISTH proposed a template of coagulation biomarkers to be investigated for this purpose encompassing various markers reflecting coagulation activation such as thrombin-antithrombin complexes (TAT), soluble fibrin (SF), antithrombin (AT) and C-protein⁽²⁾. In septic patients a score including baseline AT and change from baseline to day 1 in PT, AT and D-dimer values showed a significantly association with increased risk of organ failure development and 28-day mortality⁽²¹⁾. In the

same clinical setting an easier simple evolving DIC score was proposed taking into account rapidly available and round-the-clock parameters represented by absolute value and worsening trend of platelet count and PT value⁽²²⁾. Other haemostasis tests could play a role in patient's non-overt DIC risk assessment. For instance, interesting information could be derived from the current ongoing investigation about the role of thromboelastography in septic shock (NCT 03095625). Finally, the scant available background on this topic calls for new scientific projects and registries to better inform clinical practice.

› Disseminated intravascular coagulation management strategies

The cornerstone of DIC management is the treatment of the underlying disorder. This is the only validated therapeutic approach that may effectively influence patient's prognosis. Till now, no anticoagulant drug has been clearly demonstrated to impact on patient prognosis.

Supportive treatment is useful to reduce DIC complications while waiting the effect of the underlying disorder treatment, e.g. chemotherapy or antibiotic drugs. Once again, the best supportive treatment approach remains uncertain given the variety of dynamic clinical scenarios and the lack of strong evidence. In this scant background, we often rely on experts' opinion: it is advisable, therefore, a patient's tailored approach with a reassessment of risk-benefit ratio many times a day by combining clinical and laboratory information⁽²³⁾. Transfusion practice with platelets and/or fresh frozen plasma (FFP) is warranted in case of active bleeding, invasive procedure or risk for bleeding complications. There is a general agreement on maintaining a platelets count $> 50 \times 10^9/L$ in patients with active major bleeding and a lower threshold set up at $20-30 \times 10^9/L$ for patients with minor or without bleeding. If hypofibrinogenemia ($< 1 \text{ g/L}$) persists despite FFP replacement, fibrinogen concentrate or cryoprecipitate can be considered a further option. Prophylactic dose of unfractionated heparin or low molecular weight heparin is recommended when thrombotic risk outweighs bleeding risk; the administration of therapeutic doses of heparin (preferably unfractionated heparin) is suggested when large vessel arterial or venous thrombosis occurs⁽²³⁾.

Other anticoagulant options have been tested mainly in severe sepsis context with disappointing clinical outcomes. In particular, administration of antithrombin and protein C is not routinely recommended as large randomized clinical trials proved that they entail laboratory data restoration without a concurrent patient's clinical benefit in term of short-term mortality⁽²⁴⁻²⁶⁾. Nowadays, recombinant soluble thrombomodulin (ART-123) represents a promising anticoagulant support that seems able to clinically impact on patients' prognosis. Of interest, ART-123 effects are due to both its anticoagulant and anti-inflammatory properties⁽²⁷⁾. This latter aspect is of interest for sepsis-associated DIC as it is also a hyperinflammatory condition.

Understanding the involved innate immunity molecular pathways is of paramount importance to pinpoint the better supportive treatment strategy, as coagulation impairment is only the final step of a life-threatening cascade process. NETs and endothelial cells represent emerging therapeutic targets at least for sepsis-associated DIC. New insights derived from mice models support the role of DNase 1, peptidylarginine deaminase 4 (PAD4), non-anticoagulant heparin and non-anticoagulant activated protein C as effective therapeutic agents to turn-off the cytotoxic and pro-thrombotic effects of NETs⁽²⁸⁻³⁰⁾. The restoration of physiological coagulation by arresting NETosis and inhibiting circulating NETs represents an attractive therapeutic strategy potentially free from an intrinsic bleeding risk. Finally, a potential therapeutic target may be endothelial glycocalyx: it actively interplays by simultaneous mechanisms between inflammation and coagulation⁽³¹⁾.

► References

1. Mc Kay DG. Disseminated intravascular coagulation. Pathology, diagnosis and therapy of disseminated intravascular coagulation. *Proc R Soc Med.* 1968;61(11 Part 1):1129-34.
2. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M; Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86(5):1327-30.
3. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Jun 2;2:16037.
4. Levi M. Thrombosis and Haemostasis issues in critical ill patients. *Semin Thromb Hemost.* 2015;51(1):7-8.
5. Hayakawa M. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *J Intensive Care.* 2017 Jan 31;5:14.
6. Squizzato A, Rancan E, Tachil J, Di Nisio M. Diagnosis of overt and non-overt disseminated intravascular coagulation. A survey among experts and a call for actions from the ISTH. *Thromb Res.* 2017 Apr;152:74-6.
7. Engelmann B, Massenberg S. Thrombosis as an intravascular effect of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
8. Chang JC. Disseminated intravascular coagulation: is it fact or fancy? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2018 Apr;29(3):330-7.
9. Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:286-91.
10. Alhamdi Y, Toh CH. Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation: the role of circulating histones and neutrophil extracellular traps. *F1000Res.* 2017 Dec 18;6:2143.
11. Iba T, Levi JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombosis formation during sepsis. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):231-41.
12. Noubouossie DF, Whelihan MF, Yu YB, Sparkenbaugh E, Pawlinski R, Monroe DM, Key NS. In vitro activation of coagulation by human neutrophil DNA and histone proteins but not neutrophil extracellular traps. *Blood.* 2017;129(8):1021-9.
13. Gould TJ, Lysov Z, Liaw PC. Extracellular DNA and histones: double-edged swords in immunothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2015;13 Suppl 1:S82-91.
14. Martinod K, Wagner DD. Thrombosis: tangled up in NETs. *Blood.* 2014;123(18):2768-76.
15. Kim JE, Lee N, Gu JY, Yoo HJ, Kim HK. Circulating levels of DNA-histone complex and dsDNA are independent prognostic factors of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2015;135(6):1064-9.
16. Kobayashi N, Maegawa K, Takada M, Tanaka H, Gonmori H. Criteria for diagnosis of DIC based on yje analysis of clinical and laboratory findings in 345 DIC patients collected by the Research Committee on DIC in Japan. *Bibl Haematol.* 1983;(49):265-75.
17. Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, et al.; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2016;28:14-42.
18. Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E, Levi M. Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004;32(12):2416-21.
19. Yanada M, Matsushita T, Suzuki M, Kiyoi H, Yamamoto K, Kinoshita T, et al. Disseminated intravascular coagulation in acute leukemia: clinical and laboratory features at presentation. *Eur J Haematol.* 2006;77(4):282-7.
20. Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, D'Angelo A, De Gasperi A, Malato A, et al.; Italian Society for Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISST). *Thromb Res.* 2012;129(5):e177-184.

21. Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S481-9.
22. Kinasewitz GT, Zein JG, Lee GL, Nazir SA, Taylor FB Jr. Prognostic value of a simple evolving disseminated intravascular coagulation score in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2214-21
23. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost*. 2016;115(5):896-904.
24. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al.; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
25. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al.; KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;286(15):1869-78.
26. Dhainaut JF, Yan SB, Joyce DE, Pettilä V, Basson B, Brandt JT, et al. Treatment effects of drotrecogin alfa (activated) in patients with severe sepsis with or without overt disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2004;2(11):1924-33.
27. Vincent JL, Ramesh MK, Ernest D, LaRosa SP, Pachi J, Aikawa N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2b study to evaluate the safety and efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin, ART-123, in patients with sepsis and suspected disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2069-79.
28. Von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012 Apr 9;209(4):819-35.
29. Wildhagen KC, García de Frutos P, Reutelingsperger CP, Schrijver R, Aresté C, Ortega-Gómez A, et al. Nonanticoagulant heparin prevents histone-mediated cytotoxicity in vitro and improves survival in sepsis. *Blood*. 2014;123(7):1098-101.
30. Kerschen EJ, Fernandez JA, Cooley BC, Yang XV, Sood R, Mosnier LO, et al. Endotoxemia and sepsis mortality reduction by non-anticoagulant activated protein C. *J Exp Med*. 2007;204(10):2439-48.
31. Nieuwdorp M, Meuwese MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Hayden A, Levi M, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibition protects against endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation. *Atherosclerosis*. 2009;202(1):296-303.

Transfusión de plaquetas. Nuevos aspectos en la conservación e indicaciones

Olga López Villar

Servicio de Hematología y Hemoterapia. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

› Medicina transfusional: generalidades

La transfusión de componentes sanguíneos tiene como objeto el tratamiento de procesos específicos en pacientes que requieren esta terapia, cuando no puede ser sustituida por otra alternativa. De manera general, sabemos que la indicación de la transfusión de hematíes, plaquetas y plasma obedece a unos objetivos básicos como mantener o aumentar el transporte de oxígeno a los tejidos, corregir una hemorragia debida a trombopenia y normalizar trastornos de la coagulación, si bien la transfusión de plasma tiene cada vez unas indicaciones más restringidas.

La seguridad del acto transfusional se apoya en 3 pilares fundamentales: la correcta indicación, la elección del componente sanguíneo más idóneo y la elección de una dosis correcta. Dicho de otra forma, el uso óptimo se basa en transfundir al paciente que lo necesite, en el momento que lo necesite y solo el componente que necesite. No hay que olvidar que en este tratamiento el hecho de partir de un componente seguro es igualmente necesario para el devenir de nuestros pacientes.

Estos conceptos generales de uso óptimo se aplican también a la transfusión de plaquetas.

› Plaquetas: generalidades

Las plaquetas son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos. Tienen un tamaño pequeño, entre 0,5 y 3 μm , y también una vida media corta, de unos 10 días. En torno al 20% de las plaquetas se encuentran retenidas en el bazo.

Las plaquetas están implicadas en la hemostasia primaria. Forman agregados en torno a la solución de continuidad del endotelio. La estabilización del trombo precisa de los factores de coagulación o hemostasia secundaria. En los últimos años, cada vez más

trabajos apoyan el papel de las plaquetas en inflamación e inmunidad y trastornos relacionados con estas.

La cifra normal de plaquetas en sangre oscila entre 150 y 450 $\times 10^3/\text{mL}$. Parece que en la población española el recuento es algo menor, por lo que el umbral mínimo estaría en 125 $\times 10^3/\mu\text{L}$. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS), el umbral para la trombopenia a estudio se encontraría por debajo de 100 $\times 10^3/\mu\text{L}$.

Las causas más frecuentes de trombopenia de origen central son la infiltración neoplásica, la secundaria al tratamiento de quimioterapia y, menos frecuentemente, la aplasia medular.

La trombopenia periférica puede deberse al consumo, a causas inmunes o por hiperesplenismo. La transfusión masiva es una situación especial dentro de las trombopenias periféricas con función medular normal.

En algunas circunstancias, una disfunción plaquetaria puede ser subsidiaria de transfusión. Lo más frecuente es que la disfunción plaquetaria sea el efecto terapéutico de los fármacos antiagregantes administrados al paciente. Los trastornos congénitos son mucho menos frecuentes.

No es infrecuente que, en la valoración de la eficacia de la transfusión de plaquetas, nos encontremos con escalas de sangrado. Diferentes sociedades han propuesto sus escalas, si bien la más empleada continúa siendo la de la OMS (Tabla 1).

› Descripción de aspectos clásicos en conservación y transfusión de plaquetas

Desde los años setenta comenzó a generalizarse el fraccionamiento de la sangre total. La separación de hematíes, plaquetas y plasma se realizaba, y se realiza, por centrifugación. De forma clásica, la separación de plaquetas para transfusión se ha realizado centrifu-

Tabla 1. Grados de sangrado de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Grado	Sangrado
0	Ninguno
1	Petequias, equimosis de menos de 2,5 cm, sangre oculta en heces u orina, leves pérdidas vaginales
2	Hemorragia evidente que no requiera de transfusión de concentrado de hematíes aparte de las necesidades rutinarias: epistaxis, hematuria, hematemesis, melenas
3	Hemorragia que requiera la transfusión de 1 o más concentrados de hematíes
4	Hemorragia con amenaza vital, definida como una hemorragia masiva que causa un compromiso hemodinámico o hemorragia dentro de un órgano vital (por ejemplo, hemorragia intracranial, pericárdica, pulmonar)

gando a bajas revoluciones la unidad de sangre total. De esta forma, las plaquetas quedaban resuspendidas en el plasma. A este componente se le llama plasma rico en plaquetas (PRP). En una centrifugación posterior, este PRP se separaba en el plasma pobre en plaquetas y en el concentrado de plaquetas. Cada unidad de plaquetas obtenida de este modo queda resuspendida en 50-70 mL de plasma. Para transfundir a un paciente adulto, se mezclan 4-6 unidades para formar una unidad de plaquetas mezcla o *pool*. Antes de que el sellado en estéril estuviese disponible, esta mezcla se realizaba en sistemas abiertos, que reducían el tiempo hasta la transfusión a solo 6 horas. La conservación de las plaquetas se realizaba, y se realiza, en agitación y a una temperatura de 22°C ($\pm 2^\circ\text{C}$) para disminuir la agregación plaquetaria. La caducidad, realizando la unión en estéril, es de 5 días.

A finales de esa misma década comenzó a expandirse la tecnología de colecta por aféresis para plaquetas. Una década antes se había iniciado para plasma. Inicialmente, las plaquetas de aféresis se mantenían también en plasma. Las condiciones de conservación y la caducidad son las mismas que las indicadas anteriormente.

Las indicaciones clásicas de la transfusión de plaquetas han sido la profiláctica, para prevenir el sangrado en pacientes con trombopenia grave, y la terapéutica, para tratar el sangrado debido a trombopenia.

Los umbrales indicados en la guía española para la transfusión profiláctica son los siguientes:

- Se recomienda la transfusión si las plaquetas $< 10 \times 10^3/\text{mL}$ en adultos estables con trombopenia aguda de origen central, ya que este nivel se asocia a hemorragia de grado 2 de la OMS.

- Se sugiere la transfusión si las plaquetas $< 5 \times 10^3/\text{mL}$ en adultos estables con trombopenia crónica de origen central.

- Se recomienda la transfusión si las plaquetas $< 20 \times 10^3/\text{mL}$ en niños estables con trombopenia aguda de origen central.

- Se sugiere la transfusión si las plaquetas $< 20 \times 10^3/\text{mL}$ en pacientes no estables (fiebre $> 38^\circ\text{C}$, hemorragia ≥ 2 de la OMS, alteraciones de la coagulación) con trombopenia aguda o crónica.

De forma clásica, se ha empleado la fórmula del incremento del recuento corregido (CCI) para valorar el rendimiento de la transfusión profiláctica de plaquetas:

$$\text{CCI} = [(\text{recuento postransfusión} - \text{recuento pretransfusión}) (\times 10^3/\mu\text{L}) \times \text{superficie corporal (m}^2)] / \text{plaquetas trasfundidas} (\times 10^{11}).$$

Si el CCI a la hora es repetidamente $< 7,5$, se considera al paciente refractario a las transfusiones de plaquetas.

Respecto a la transfusión terapéutica, se recomienda transfundir plaquetas si existe hemorragia (de grado 3 o 4) y el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$. En hemorragia masiva, la recomendación es mantener una cifra de plaquetas $> 75 \times 10^3/\mu\text{L}$.

› Nuevos aspectos en conservación

El desarrollo de nuevas bolsas para la extracción de componentes y de fraccionadores automatizados permitió la obtención de plaquetas a través de la capa leucoplaquetaria o *buffy coat*. De esta forma, con una centrifugación única, se obtienen hematíes, plasma y *buffy coat*.

La desleucocitación de los hemocomponentes supuso una ventaja en el proceso de producción de los hemocomponentes, ya que de esta forma se disminuye la aloinmunización por anticuerpos leucocitarios, disminuye el número de reacciones febriles y es una alternativa a los productos procedentes de donantes citomegalovirus negativos. La desleucocitación no es suficiente para prevenir la enfermedad injerto contra huésped (EICH) postransfusional, por lo que los productos leucorreducidos que se van a administrar a pacientes en riesgo de esta enfermedad precisan la irradiación gamma con 25 Gy.

En el procesamiento específico de las plaquetas, tanto obtenidas por mezcla como obtenidas por aféresis, la sustitución del plasma por una solución aditiva

Tabla 2. Reducción de patógenos con Intercept® en plaquetas en solución aditiva

Germen	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) intracelular	VIH sin células	Hepatitis C	Hepatitis B	Virus del Nilo occidental	Leishmania mexicana	Malaria
Reducción Log/mL	> 6,1	> 6,2	> 4,5	> 5,5	> 6	≥ 5,0	≥ 6

específica también constituye una ventaja. Al reducir hasta en un 65% el plasma residual, el título de isohe-maglutininas y hemolisinas se ha reducido hasta hacer posible transfundir plaquetas con independencia del grupo sanguíneo del donante. La segunda ventaja ha sido el disminuir también las reacciones transfusionales asociadas al plasma.

A pesar de las mejoras en las técnicas de despista-je de infecciones en los donantes y de los controles de los productos, el riesgo de transmisión de infección viral o de contaminación bacteriana persiste. Una solución para disminuir este riesgo es el siguiente hito. El empleo de plaquetas tratadas con sustancias capaces de inactivar los patógenos presentes en este componente. Este proceso tiene 2 beneficios secundarios, que son el aumento de la caducidad de las plaquetas de 5 a 7 días y el hecho de que la inactivación sustituye a la irradiación gamma en términos de prevención de la EICH postransfusional.

El sistema Intercept® consiste en la adición de amotosalen a las plaquetas y la posterior activación del mismo con luz UVA. El principio activo se intercala en las hebras de los ácidos nucleicos y al activarse con la luz UVA impide la replicación de estas células (véase la [Tabla 2](#) para la reducción de patógenos con Intercept®).

El sistema Mirasol® consiste en la adición de riboflavina a las plaquetas, con efecto fotosensibilizador, que daña los ácidos nucleicos tras la activación con luz UVB (véase la [Tabla 3](#) para la reducción de patógenos con Mirasol®).

La Guía del Consejo de Europa de 2017 considera adecuado un contenido en plaquetas de estas uni-

dades ya sean de mezcla o de aféresis de, mínimo, 2×10^{11} .

En nuestro país se ha generalizado el empleo de la solución aditiva para las plaquetas. Sin embargo, hay variabilidad en si se emplea, o no, alguna de las 2 técnicas disponibles para la inactivación de patógenos.

› Nuevos aspectos en indicaciones

La indicación de plaquetas continúa dividiéndose en profiláctica y terapéutica. El mejor tratamiento de soporte de nuestros pacientes hace que los umbrales de transfusión se modifiquen, aunque lentamente.

Las guías internacionales mantienen el umbral para la transfusión profiláctica en pacientes con trombopenia secundaria a quimioterapia en $< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$. De forma general, también se eleva este umbral a $< 20 \times 10^3/\mu\text{L}$ en casos en los que se asocian otros factores de riesgo como fiebre, colocación de catéter o coagulopatía. Respecto a los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, de forma general el umbral y las recomendaciones son las mismas que para estos pacientes. Sin embargo, ya hay algunos trabajos que apoyan que en el trasplante autólogo en adultos tan solo se realicen transfusiones terapéuticas.

En aquellos casos en que el fallo medular es crónico, por ejemplo en pacientes con síndrome mielodisplásico, y que no presentan síntomas debidos a la trombopenia, las guías recomiendan no realizar transfusión profiláctica. Esto constituye una política más restrictiva que lo incluido hasta el momento en la guía española.

Tabla 3. Reducción de patógenos con Mirasol®

Germen	Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) latente	VIH activo	Hepatitis C	Hepatitis B	Virus del Nilo occidental	Leishmania	Malaria
Reducción Log/mL	4,5	5,9	3,2	2,5	≥ 5,1	≥ 4,0	≥ 3,2

Respecto a la dosis de plaquetas en transfusión profiláctica, de forma general se indica una unidad terapéutica como una unidad mezcla o una aféresis; dosis mayores no aportan mayor beneficio e incluso con dosis equivalentes a media unidad terapéutica se ha observado el mismo beneficio.

En la transfusión terapéutica, de forma general el umbral de $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ se mantiene y se aumenta hasta $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$ en casos de hemorragia intracranial.

El empleo de la transfusión de plaquetas en aquellos trastornos funcionales adquiridos, pacientes antiagregados, es un campo de gran interés y controversia debido entre otros a ensayos recientes en los que la transfusión de plaquetas en pacientes antiagregados con hemorragia intracranial no aportaba beneficio clínico.

› Problemas y áreas de mejora

Desde el punto de vista clínico, una de las preocupaciones es la refractariedad plaquetaria. Pacientes que no incrementan el recuento de plaquetas tras la transfusión, con CCI repetidamente bajos... constituyen un reto en su manejo. Hasta en un 80% de los casos, la refractariedad tiene una causa no-inmune: fiebre, sepsis, esplenomegalia, enfermedad venooclusiva, EICH, etc.

El 20% restante es de origen inmune, siendo los anticuerpos anti-HLA de clase I los implicados en un mayor número de casos. Los factores que se asocian con más frecuencia con esta complicación son el número de transfusiones y el trasplante alogénico. No se encontró relación con otros factores como la fuente de plaquetas (aféresis vs. mezcla) o la compatibilidad ABO.

El manejo de la refractariedad inmune incluye la selección de plaquetas carentes del antígeno correspondiente, hecho no siempre sencillo. También se recomienda disminuir el riesgo de nuevas aloinmunizaciones con una política transfusional restrictiva.

Los beneficios de la inactivación de patógenos en las plaquetas son claros: menor riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, aumento de la caducidad de las plaquetas de 5 a 7 días y eliminar la necesidad de irradiación gamma para prevenir la EICH. Sin embargo, se ha observado que el CCI es menor que con las plaquetas conservadas en plasma, aunque el efecto hemostático se mantiene. Este hallazgo plantea si el CCI mantiene su utilidad cuando se transfunden este tipo de plaquetas. También se ha encontrado

que los pacientes reciben mayor número de transfusiones de plaquetas cuando estas son inactivadas. Respecto al riesgo de refractariedad plaquetaria, los datos aún no son concluyentes.

El fenómeno Choosing Wisely se ha hecho eco de diferentes medidas que no aportan beneficio clínico. En lo relativo a la transfusión de plaquetas, por el momento, ha sido la Sociedad Canadiense de Hematología la que ya ha recogido una recomendación relativa a la transfusión de plaquetas: "no transfundir de rutina plaquetas a pacientes con trombocitopenia secundaria a quimioterapia si el recuento de plaquetas es superior a $10 \times 10^3/\mu\text{L}$ en ausencia de sangrado". Esta recomendación ya ha sido recogida en este resumen al revisar las diferentes guías. La inclusión de recomendaciones respecto a la transfusión de plaquetas en las recomendaciones de Choosing Wisely de otras sociedades científicas podría contribuir al uso óptimo de este componente.

No conviene olvidar que, en determinados casos, otras medidas de soporte pueden ser un tratamiento coadyuvante en los pacientes con trombocitopenia: empleo de agentes trombopoyéticos y antifibrinolíticos en los casos indicados y también mantener un hematocrito adecuado.

› Mensajes para recordar:

El empleo de una solución de conservación específica y la inactivación de patógenos son 2 grandes hitos a destacar en la conservación de las plaquetas. El mayor número de transfusiones y el posible riesgo mayor de refractariedad al emplear plaquetas reducidas en patógenos nos indican que aún hay campo de mejora en esta área.

El uso óptimo de la transfusión de plaquetas se inicia con una valoración individualizada del paciente, siendo recomendable ajustarse a las guías más actualizadas. El umbral para la transfusión profiláctica disminuye, dejando cada vez más paso a la transfusión terapéutica.

› Bibliografía

- Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al.; PATCH Investigators. 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. *Lancet*. 2016 Jun 25;387(10038):2605-13.
- Barbolla L. Manual Práctico de Medicina Transfusional. Acción Médica; 2002.
 - Bercovitz RS, O'Brien SH. Measuring bleeding as an outcome in clinical trials of prophylactic platelet transfusion. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:157-60.
 - Castrillo A, Jimenez-Marco T, Arroyo JL, Jurado ML, Larrea L, Maymo RM, et al.; Spanish Society of Blood Transfusion and Cellular Therapy (SETS) blood component production and processing workgroup. Collection, storage, inspection and quality control of platelet concentrates obtained by apheresis: the situation in Spain. *Transfus Apher Sci*. 2017 Jun;56(3):357-61.
 - Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al.; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):365-94.
 - Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Stanworth SJ, Murphy MF. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 30;7:CD009072.
 - Estcourt LJ, Stanworth S, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Blanco P, Murphy MF. Different doses of prophylactic platelet transfusion for preventing bleeding in people with haematological disorders after myelosuppressive chemotherapy or stem cell transplant (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD010984.
 - European Committee (Partial Agreement) on Blood Transfusion (CD-P-TS). Guide to the preparation, use and quality assurance of Blood Components. 19th edition. EDQM; 2017. Council of Europe. ISBN: 978-92-871-8415-3.
 - Hess JR, Trachtenberg FL, Assmann SF, Triulzi DJ, Kaufman RM, Strauss RG, et al. Clinical and laboratory correlates of platelet alloimmunization and refractoriness in the PLADO trial. *Vox Sang*. 2016 Oct;111(3):281-91.
 - Juskewitch JE, Norgan AP, De Goey SR, Duellman PM, Wakefield LL, Gandhi MJ, et al. How do I... manage the platelet transfusion-refractory patient? *Transfusion*. 2017 Dec;57(12):2828-35.
 - Kaiser-Guignard J, Canellini G, Lion N, Abonnenc M, Osselaer JC, Tissot JD. The clinical and biological impact of new pathogen inactivation technologies on platelet concentrates. *Blood Rev*. 2014 Nov;28(6):235-41.
 - Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Timmouth AT, Capocelli KE, et al.; AABB. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205-13.
 - Linkins LA. Therapeutic instead of prophylactic platelet transfusions for autologous stem cell transplant patients: ready for prime time? *The Hematologist*. 2018;15(3):11.
 - Lozano M, Narváez J, Faúndez A, Mazzara R, Cid J, Jou JM, et al. Recuento de plaquetas y volumen plaquetario medio en la población española. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:774-7.
 - Marschner S, Goodrich R. Pathogen reduction technology treatment of platelets plasma and white blood using Riboflavin and UV light. *Transfus Med Hemother*. 2011 Feb;38(1):8-18.
 - Plaquetas Intercept. Ficha técnica. CERUS.
 - Questions and answers about pathogen-reduced apheresis platelet components. AABB; 2017.
 - Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):283-99.
 - Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5.ª edición. SETS; 2015. ISBN: 978-84-606-8950-8.
 - Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. 4th edition. WHO; 2017. ISBN 9789283244943.
 - Weyrich AS. Platelets: more than a sack of glue. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2014 Dec 5;2014(1):400-3.

Acute myeloid leukemia: progress in the diagnosis and management in the last 20 years

Francesco Lo Coco

Department of Biomedicine and Prevention, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma (Italia)

Treatment of acute myeloid leukemia (AML) has long since relied on conventional chemotherapy approaches (e.g.: 7 + 3) frequently followed in younger patients by allogeneic or autologous hematopoietic cell transplantation. While this strategy may result in prolonged remission and potential cure in a high fraction of cases, AML is mainly a disease of the elderly (median age: 70 yrs) and the vast majority of patients cannot afford the toxicity of intensive treatment. Main causes of exclusion of AML patients from conventional intensive treatment include their performance status (PS), comorbidities and advanced age. Therefore, elderly AML patients are conventionally being treated with low-intensity regimens (e.g.: azacitidine) or best supportive care (low-dose cytarabine -Ara-C-, hydroxyurea -HU-) and their prognostic outcome is still very poor, with no more than 10% of elderly patients with AML surviving beyond 1 year after diagnosis. Compared to low dose Ara-C (LDAC) or best supportive care (BSC), demethylating agents such as azacitidine provide a survival benefit in elderly patients (aged > 65). It is worth noting that other factors not usually reported in the literature might heavily influence the treatment choice in AML. For example, both in common practice and in clinical trials the choice is influenced also by logistic and practical issues. In this respect, patient/family compliance level, economic status, their distance from the hospital are equally important factors, and we all know that they might impact as well in treatment decisions. Finally, physicians' attitude and scientific interest is another variant, which should not be ignored.

Also in the context of standard management of AML, a modern, state-of-the-art diagnostic work-up is one of the most important factors for the choice of treatment. Recommending referral of patient diagnostic samples to a reference well experienced laboratory is fundamental in order to get a reliable and comprehensive diagnostic characterization. Molecular studies have recently led to the identification of genetic lesions which

not only define AML subsets with distinct characteristics and response to conventional therapy, but also represent in several instances ideal targets for tailored treatments. This has considerably changed our diagnostic approach to the disease which nowadays necessitates mandatorily of an integrated variety of laboratory tests including flow-cytometry (for lineage and maturation step definition) conventional and molecular (fluorescence *in situ* hybridization -FISH-) cytogenetics, polymerase chain reaction (PCR) and advanced (through modern next generation sequencing -NGS-) molecular genetic tests. The combination of this integrated diagnostic approach allows the identification of discrete AML categories (recently re-defined by the World Health Organization -WHO- and European Leukemia Net -ELN- classification systems)^(1,2). Drugs that target recurrent molecular alterations in AML which have reached advanced development and may become new standard of care in the near future include the FLT3 tyrosine kinase inhibitors, IDH2 inhibitors and the all-trans retinoic acid/arsenic trioxide (ATRA/ATO) combination for acute promyelocytic leukaemia (APL). Both FLT3 and IDH2 inhibitors however do not result in leukemic stem cell eradication and patient cure when used as single agents, and their use is recommended in combination with conventional chemotherapy⁽²⁾. In non-high risk APL (e.g.: WBC < 10 × 10⁹/L at diagnosis) strong evidence derived from 2 large independent randomized studies indicates that an entirely chemo-free approach consisting of ATRA and ATO results in long-term molecular remission rates above 90% and is potentially curative in these patients. Thus, APL provides a paradigm of targeted therapy⁽³⁾.

For other presumed targeted agents such as farnesyl transferase inhibitors, laromustine and clofarabine there has been a lack of success which relies on multiple factors. These agents have been shown to convey considerable toxicity and have proven to be poorly specific. AML pathogenesis and its genetic features

shows a level of complexity that renders these and several other agents poorly effective or with limited efficacy. Some of the mutations/pathways that are targeted (e.g.: RAS) might be only part of a landscape including multiple alterations in the disease and may not be sufficient. It is not surprising that targeting a single molecular lesion or pathway is not sufficient to cure this disease. Besides excessive myelosuppression and hematopoietic toxicity, the above agents have proved harmful to other organ and districts (liver, gastrointestinal –GI–, pulmonary toxicity) more than what expected. These considerations also apply to gemtuzumab ozogamicin (GO) which is, however, a better agent amongst the so-called targeted therapies. In fact, while carrying important toxicity in terms of myelosuppression, fractionated GO given at low doses (3 mg/m²) clearly provides clinical advantage in patients with good risk karyotype⁽⁴⁾.

Finally, an important recent advance in treatment of AML relies on the improved assessment of response through minimal residual disease (MRD) monitoring. Of note, MRD status after initial treatment might even abrogate the negative prognostic impact of some presenting features as shown by analysing longitudinally patients with NPM1+ve AML⁽⁵⁾. Thus, several investigators have suggested that modern treatment of AML should be MRD-oriented.

MRD detection by multi-parametric flow cytometry (MPFC) provides a quick method for MRD detection, which is applicable to the vast majority of patients with AML, since over 85% of cases exhibit an aberrant phenotype, defined "leukemia-associated immunophenotype" (LAIP). One of the critical issues is the timing of MPFC assessment⁽⁶⁾. We observed that in patients who achieved complete response (CR) after intensive induction, MRD studied between day 16 and 18 post-induction was significantly associated with outcome. Using a cutoff of 0.15% to define MRD-positivity, 5-year RFS was 16% for MRD-positive patients and 43% for patients with no evidence of residual disease ($p < 0.001$)⁽⁷⁾.

Thus, a rapid decline in MRD levels after induction therapy may reflect a highly chemo-sensitive disease with a *per se* favorable prognosis. The prognostic impact of flow MRD determined post-induction and post-consolidation has been confirmed by several studies⁽⁸⁾. Selecting an early time-point as post-induction may prove useful to soon identify high-risk patients for whom allocation to intensive treatments is required. For these patients, approaches such as dose-dense

schedules and/or autologous stem cell transplantation (ASCT) could be incorporated into the upfront treatment strategy^(9,10). On the other hand, slow blast clearance in patients with MRD still positive after induction, achieving MRD-negativity after consolidation, is against this strategy and raise concerns of potential over-treatment. In our experience, approximately 30% MRD-positive patients after induction become negative at the end of consolidation. The clinical outcome of these "slow responders" is not significantly different from that of patients who test MRD-negative soon after induction. Based on these observations, it is conceivable that the final patients' outcome relies on the overall debulking effect induced by induction-consolidation upfront therapy⁽¹¹⁾.

In light of the prognostic relevance of MRD detection by MPFC, risk-assessment of patients with AML may be optimized by the integration of genetic pre-treatment prognosticators and MRD assessment at the post-consolidation time-point⁽⁶⁾.

► References

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
2. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, 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):424-47.
3. Lo-Coco F, Di Donato L; GIMEMA, Schlenk RF; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and Study Alliance Leukemia. Targeted therapy alone for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Mar 24;374(12):1197-8.
4. Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb 1;29(4):369-77.
5. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, et al.; UK National Cancer Research Institute AML Working Group. Assessment of minimal residual disease in standard risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374:422-33.
6. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, Del Poeta G, Sconocchia G, Lo-Coco F, Arcese W, Amadori S, Venditti A. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2012; 119:332-341.
7. Elliott MA, Litzow MR, Letendre LL, Wolf RC, Hanson CA, Tefferi A, Tallman MS. Early peripheral blood blast clearance during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia predicts superior relapse-free survival. *Blood*. 2007;110:4172-74.

8. Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G, Maurillo L, Tamburini A, Cox C, et al. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96:3948-52.
9. Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The use of receiver operating characteristic analysis for detection of minimal residual disease using five-color multiparameter flow cytometry in acute myeloid leukemia identifies patients with high risk of relapse. *Cytometry B Clin Cytom*. 2009;76:91-101.
10. Braess J, Spiekermann K, Staib P, Grüneisen A, Wörmann B, Ludwig WD, et al. Dose-dense induction with sequential high-dose cytarabine and mitoxantone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. *Blood*. 2009;113:3903-10.
11. Chen X, Xie H, Wood BL, Walter RB, Pagel JM, Becker PS, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(11):1258-64.

The logo features a red line-art silhouette of the Granada skyline. The word "Granada" is written in a large, black, cursive font across the center. To the left of the word is a blue square logo with "SE" over "HH". Below that is a red square logo with a white stylized figure and the text "SETH" underneath. To the right of the word "Granada" is the text "LX CONGRESO NACIONAL DE LA SEHH" and "XXXIV CONGRESO NACIONAL DE LA SETH" in red and black. Below this is the date "11-13 octubre 2018" in black cursive. At the bottom right is the website "WWW.SEHHSETH.ES" in red.

WWW.SEHHSETH.ES