

# HEMATOLOGIA

## ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad clínica de la elevación del dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19

Estrategias de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström

Efecto de nanopartículas arqueolípicas en células endoteliales humanas

## EDITORIAL

Anticoagulación en tiempos de pandemia por COVID-19

## YO OPINO

VITT. Un síndrome bebé de 3 meses de edad con genio asesino

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tratamiento de la Leucemia Linfática Crónica. La Historia se repite.

## ATENEO

Taponamiento cardíaco en Linfoma de Hodgkin asociado a quiste mediastinal

## NUEVAS DROGAS

Inhibidores de BTK de segunda generación: Zanubrutinib. Nuevo agente terapéutico para desórdenes linfoproliferativos B

## COMUNICACIÓN BREVE

Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). Experiencia Personal con Interferón y Comentarios sobre Nuevas Drogas

## PEDIATRIA

Trombocitemia esencial en pediatría: caso clínico

## LABORATORIO

Monitoreo de productos de vida media extendida en pacientes con Hemofilia B

## IN MEMORIAM

Dra. Iparraguirre

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Histiocitos Azul Marino en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Imatinib



# Junto a sus pacientes con **Mieloma Múltiple**



## Carfizol<sup>®</sup>

Carfilzomib 60 mg

NUEVO

## POMALID<sup>®</sup>

Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

## REVIXIL<sup>®</sup>

plerixafor

Siguiendo pautas internacionales, CARFIZOL<sup>®</sup>, POMALID<sup>®</sup> y REVIXIL<sup>®</sup> se encuentran adheridos a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR). Ante cualquier consulta contactar al Departamento de Farmacovigilancia Gador a [farmacovigilancia@gador.com](mailto:farmacovigilancia@gador.com) o al 0-800-220-2273 (CARE). Para más información sobre nuestros productos visite [www.gador.com](http://www.gador.com). Información exclusiva para Profesionales de la Salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

# HEMATOLOGÍA

## ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,  
Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC *Data Bases*)

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ

ISSN: 0329-0379 (versión impresa)

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



### Comisión Directiva

**Presidente:** Dr. Germán Stemmelin - Hospital Británico, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dr. Juan Carlos Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Secretario:** Dra. Ana Basquiera - Hospital Privado de Córdoba, Argentina  
**Secretario de Actas:** Dr. Daniel Gotta - Cemic, CABA, Argentina  
**Tesorera:** Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina

**Director:** Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

**Secretaria de Redacción:** Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

### Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante  
Producción y Comercialización

Glicela Díaz  
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe  
Corrector Gramatical

### Consejo Científico Asesor

Arbelbide Jorge  
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Aversa, Luis  
Hospital de Niños R Gutiérrez,  
CABA, Argentina

Bengiό, Raquel  
Academia Nacional de Medicina,  
CABA, Argentina

Bertolaccini María Laura  
King's College London, UK

Bezares, Raimundo  
Hospital Álvarez, CABA., Argentina

Bullorsky, Eduardo  
Hospital Británico, CABA, Argentina

Casaís, Patricia  
Centro de Hematología Pavlovsky,  
CABA, Argentina

Castro Ríos, Miguel  
Centro de Hematología Clínica  
de San Isidro, Argentina

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

Dibar, Eduardo  
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Di Ghiero, Guillermo  
Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay

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

Dupont, Juan  
CEMIC - CABA, Argentina

Erramouspe, Beatriz  
Hospital César Milstein,  
CABA, Argentina

Feldman, Leonardo  
Fund. Favalaro, CABA, Argentina

Feliu Torres, Aurora  
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Fernández, Isolda  
FUNDALÉU, CABA, Argentina.

Flores, Gabriela  
Hospital Durand, CABA, Argentina.

Foncuberta Cecilia  
Instituto Alexander Fleming,  
CABA, Argentina

Fondevila, Carlos  
Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo  
Fund. Favalaro, CABA, Argentina

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

Heller, Paula  
IDIM E Lanari, CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo  
Sanatorio Sagrado Corazón,  
CABA, Argentina

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

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

Korin, Jorge  
Sanatorio Los Arcos, CABA, Argentina

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

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

Larripa, Irene  
Academia Nacional de Medicina,  
CABA, Argentina

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

Martínez Rolón, Juliana  
FUNDALÉU, CABA, Argentina

Mateos, María Victoria  
Complejo Asistencial Universitario  
de Salamanca/BSAL, España

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

Milone, Jorge  
Hospital Italiano, La Plata, Argentina

Milovic, Vera.  
Hospital Alemán, CABA, Argentina.

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

Neme, Daniela  
Fundación de la Hemofilia.  
CABA, Argentina

Nucifora, Elsa  
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Oleastro Matías  
Hospital Garrahan, CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid  
Centro de Hematología Pavlovsky.  
CABA, Argentina

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

Pizzolato, Marco  
Fac Farmacia y Bioquímica UBA,

CABA, Argentina

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

Prates, Virginia  
Hosp. Italiano, La Plata, Argentina

Quiroga, Luis  
Hospital Churruca, CABA, Argentina

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

Riveros, Dardo  
CEMIC, CABA, Argentina

Sánchez Ávalos, Julio  
Instituto Fleming, CABA, Argentina

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

Shanley, Claudia  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Tartas, Norma  
Instituto Fleming, CABA, Argentina

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

Torres, Oscar  
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano  
Instituto Oncológico della Svizzera Italiana  
Bellinzona, Suiza

Zerga, Marta  
Hospital Roffo, CABA, Argentina

**VOLUMEN 25 N° 2 • Mayo - Agosto 2021 • Publicada en Agosto de 2021 • Buenos Aires, Argentina**

Edición: **Sociedad Argentina de Hematología:** Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

**www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante**

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual N° 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



A photograph of a man and a young girl in a close embrace. The man, on the left, has a beard and is wearing a blue and white striped shirt. The girl, on the right, has blonde hair and is wearing a floral dress with blue, red, and white patterns. They are outdoors, with a blurred green background. The text 'IMPULSADOS POR NUESTRA PROMESA' is overlaid on the right side of the image.

**IMPULSADOS  
POR NUESTRA  
PROMESA**

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

[www.cslbehring.com.ar](http://www.cslbehring.com.ar)

**CSL Behring**  
Bioterapias para la vida™

ARG-NA-0026

# HEMATOLOGÍA

## ARGENTINA

VOLUMEN 25 Nº 2 • Agosto 2021

### CONTENIDO

#### ARTÍCULO ORIGINAL

##### **Utilidad clínica de la elevación del dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19**

*Chuliber F, vanden Ryn R, Schutz N, Barrera L, López M, Raff C, Privitera V, Mezzarobba D, Villagra Iturre M, Viñuales E, Penchasky D, Jimenez G, Rolan M, Oyhamburu J, Arbelbide J, Martinuzzo M.* ..... 8

##### **Estrategias de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström**

*Mulatero G, Pavlove M.*..... 21

##### **Efecto de nanopartículas arqueolípicas en células endoteliales humanas**

*Charó N, Jerez H, Tatti S, Romero E, Schattner M.*..... 33

#### EDITORIAL

##### **Anticoagulación en tiempos de pandemia por COVID-19**

*Korin J.* ..... 41

#### YO OPINO

##### **VITT. Un síndrome bebé de 3 meses de edad con genio asesino**

*Korin J.*..... 49

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

##### **Tratamiento de la leucemia linfática crónica. La historia se repite**

*Bezares Raimundo F; Borge Mercedes; Giordano Mirta* ..... 56

#### ATENEO

##### **Taponamiento cardíaco en linfoma de Hodgkin asociado a quiste mediastinal**

*Reynoso I, D'Alvia N, Salvatierra A, Guazzaroni C, Leal M.* ..... 64

## NUEVAS DROGAS

### **Inhibidores de BTK de segunda generación: zanubrutinib. Nuevo agente terapéutico para desórdenes linfoproliferativos B**

*Cugliari, María Silvana* ..... 68

## COMUNICACIÓN BREVE

### **Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). Experiencia Personal con Interferón y Comentarios sobre Nuevas Drogas**

*Musso, A.* ..... 75

## PEDIATRÍA

### **Trombocitemia esencial en pediatría: caso clínico**

*Lagrotta P, García E.* ..... 85

## LABORATORIO

### **Monitoreo de productos de vida media extendida en pacientes con hemofilia B**

*Arias M, Sueldo E* ..... 90

## IN MEMORIAN

### **Dra. Beatriz Iparraguirre**

*Arias, Mirta* ..... 95

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

### **Histiocitos Azul Marino en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Imatinib**

*Ríos MA, Braxs MC, Salvano ML* ..... 97

# En Mieloma Múltiple, DARZALEX® (daratumumab) ha demostrado eficacia con múltiples esquemas y líneas de tratamiento.<sup>1</sup>



1. Referencia: Prospecto Darzalex®

## Primera Línea Elegibles a trasplante autólogo de células madre

### DARZALEX® + Vtd

daratumumab + bortezomib  
+ talidomida + dexametasona

ESTUDIO CASSIOPEIA

## Primera Línea No Elegibles a trasplante autólogo de células madre

### DARZALEX® + Rd

daratumumab + lenalidomida  
+ dexametasona

ESTUDIO MAIA

### DARZALEX® + VMP

daratumumab + bortezomib  
+ melfalán + prednisona

ESTUDIO ALCYONE

## Después de una terapia previa

### DARZALEX® + Rd

daratumumab + lenalidomida  
+ dexametasona

ESTUDIO POLLUX

### DARZALEX® + Vd

daratumumab + bortezomib  
+ dexametasona

ESTUDIO CASTOR

### DARZALEX® + Pd

daratumumab + pomalidomida  
+ dexametasona

ESTUDIO EQUULEUS

### DARZALEX® monoterapia

daratumumab monoterapia

ESTUDIO SIRIUS



Acceda al prospecto de DARZALEX® para Argentina escaneando el código QR en su dispositivo móvil. Puede también acceder a la información para prescribir en la sección de productos de nuestra página web: [www.janssen.com](http://www.janssen.com)

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reporte de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

**INFO Janssen**  
Información Científica  
[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

ARGENTINA

[infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)  
**0800 122 0238**

**Janssen** Oncology  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*

# Utilidad clínica de la elevación del dímero-D a la admisión en pacientes con sospecha de COVID-19

## Clinical utility of elevated D-dimer on admission in patients with suspected COVID-19

Chuliber F<sup>1</sup>, vanden Ryn R<sup>2</sup>, Schutz N<sup>1,3</sup>, Barrera L<sup>2,3</sup>, López M<sup>2,3</sup>, Raff C<sup>2,3</sup>, Privitera V<sup>1</sup>, Mezzarobba D<sup>1</sup>, Villagra Iturre M<sup>1</sup>, Viñuales E<sup>1,3</sup>, Penchasky D<sup>1,3</sup>, Jimenez G<sup>2,3</sup>, Rolan M<sup>2</sup>, Oyhamburu J<sup>2,3</sup>, Arbelbide J<sup>1,3</sup>, Martinuzzo M<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup> Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Instituto Universitario del Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina.

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 14/4/2021

Fecha aprobación: 9/8/2021



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 8-19

Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** SARS-CoV-2, COVID-19, dímero D, biomarcadores, neumonía.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, D-dimer, biomarkers, pneumonia.

### Resumen

El dímero-D (DD) es un biomarcador que puede elevarse evidenciando estados de hipercoagulabilidad en COVID-19. Estudios previos asociaron su elevación como predictor de infección severa.

Estudio retrospectivo de cohorte de pacientes consecutivos adultos con sospecha de COVID-19 a quienes se les determinó DD. Se registraron los niveles de DD (primera consulta en el servicio de emergencias y pico en la internación) y otros biomarcadores (ferritina, láctico deshidrogenasa-LDH-, proteína C reactiva-ultrasensible -PCRu-). El DD fue expresado en ng/mL FEU y ajustado por edad como razón paciente / valor de DD esperable ajustado por edad (razón P/DD AE). Se compararon los grupos COVID-19 positivos y negativos y se evaluaron los factores asociados a severidad y muerte.

De los 723 pacientes incluidos, en 162 se confirmó

COVID-19. Los pacientes con COVID-19 presentaron menor DD [465(226-880) vs 691(295-1823) ng/mL FEU,  $p < 0.0001$ ] y de P/DD AE [0,76(0,44-1.30) vs 1,21(0,55-2.68) ng/mL FEU,  $p < 0,0001$ ], que los COVID-19 negativos. Los pacientes con neumonía tuvieron mayores niveles de P/DD AE que aquellos con infecciones respiratorias altas en ambos grupos. En los pacientes COVID-19-positivos con neumonía, el DD > 500 ng/mL FEU al diagnóstico se asoció con mayor severidad [OR ajustado 10,73(IC95% 1,1-104,1),  $p = 0,04$ ], sin observarse cuando se utilizó el P/DDAE > 1 [OR crudo 2,29 (IC95% 0,84-6,24),  $p = 0,10$ ]. En ese grupo no hubo diferencias estadísticamente significativas en el DD entre fallecidos y sobrevivientes. Por el contrario, los pacientes COVID-19-negativos fallecidos tuvieron niveles significativamente más altos de DD (admisión y pico en internación).

DD no es un biomarcador específico de infección por SARS-CoV-2, y su incremento es más pronunciado en pacientes que desarrollan neumonías de otras etiologías. Considerar el DD ajustado por edad puede evitar una sobre-estimación en su valor pronóstico en los pacientes con COVID-19 en su evaluación en el departamento de emergencias.

### Abstract

D-Dimer (DD) is a biomarker that may increase in evidence of hypercoagulable states in COVID-19. Previous studies have associated its elevation as a predictor of severe infection.

Retrospective cohort study of patients with suspicion of COVID-19 and DD measurement. Plasma levels of DD at first consultation and the DD peak during hospitalization were recorded (expressed in ng/mL FEU or as patient/age-adjusted expected ratio-P/AA DD-). COVID-19 positive and negative groups were compared. Factors associated with severity and death were evaluated in both groups.

Out of 723 patients included, 162 were diagnosed with SARS-CoV-2 infection. COVID-19 patients had lower levels of DD [465(226-880) vs 691(295-1823) ng/mL FEU,  $p < 0.0001$ ] and P/AA DD [0.76(0.44-1.30) vs 1.21 (0.55-2.68),  $p < 0.0001$ ] than negative ones. Patients with pneumonia had higher P/AA DD than those with upper airways infections in both groups. In COVID-19 patients with pneumonia, DD > 500 ng/mL FEU at diagnosis was associated with an increased risk of severity [ORa 10.73(95%CI 1.1-104.1),  $p = 0.04$ ], however it was not evidenced with P/AA DD > 1 [ORc 2.29 (95%CI 0.84-6.24),  $p = 0.10$ ]. In this group, DD at admission was not different in deaths compared with survivors. Deceased COVID-19-negative patients had higher levels of DD (admission and during hospitalization). DD seems not to be a specific biomarker of COVID-19 infection, and its increase is more pronounced in patients who developed pneumonia from other etiologies, when evaluated in the emergency department considering age-adjusted DD reference values could avoid the overestimation of its prognostic value in COVID-19 patients.

### Introducción

El COVID-19 tiene un amplio espectro de severidad, y aunque la mayoría de los casos son asintomáticos o leves, un grupo de pacientes puede desarrollar una

infección severa<sup>(1)</sup>. Se ha postulado que la hipercoagulabilidad y la respuesta trombo-inflamatoria gatillada por el SARS-CoV-2 juegan un rol clave en el desarrollo de la injuria pulmonar que pueden presentar algunos pacientes<sup>(2)</sup>.

La elevación del dímero D (DD) fue uno de los principales marcadores asociados a los posibles estados de hipercoagulabilidad. Aunque constituye un biomarcador de formación y degradación de fibrina, diferentes condiciones clínicas y la edad pueden incrementar sus niveles plasmáticos<sup>(3)</sup>.

Desde el inicio de la pandemia, muchos estudios publicados asignaron un valor pronóstico a la elevación del DD a la admisión y durante la evolución de la infección, concluyendo que los pacientes con enfermedad severa o muerte presentaban niveles altos de este biomarcador<sup>(4,5)</sup>.

Los objetivos de nuestro estudio fueron 1) evaluar los niveles de DD (y otros biomarcadores como LDH, PCR y ferritina) a la admisión en el departamento de emergencias, en pacientes con sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2, 2) comparar los niveles plasmáticos de esos biomarcadores en las poblaciones con confirmación diagnóstica de COVID-19 versus aquellos en los que se descartó el cuadro clínico, 3) comparar en cada una de las poblaciones mencionadas los biomarcadores según el desarrollo de neumonía o infección respiratoria alta, y 4) analizar si la elevación del DD o su razón DD respecto al límite ajustado a la edad (P/DD AE) estuvo asociado con el desarrollo de neumonía severa o muerte.

### Materiales y métodos

#### Población y colecta de datos

Realizamos un estudio retrospectivo de cohorte entre marzo y junio de 2020 en un Hospital Universitario. Se incluyeron a los pacientes consecutivos con edades mayores de 17 años con sospecha clínica de COVID-19 a quienes se les determinaron los niveles de DD a la admisión. Se utilizaron las guías de Ministerio de Salud de la Nación Argentina para definir los casos sintomáticos con sospecha de COVID-19 (<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>).

Se excluyeron a los pacientes asintomáticos o en tratamiento anticoagulante, mujeres embarazadas o sin datos suficientes en las historias clínicas.

La información fue obtenida mediante la revisión de

las historias clínicas electrónicas y colectadas en reportes estandarizados

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética para los Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires

### Variables clínicas

En los pacientes con sospecha de COVID-19 clasificamos los tipos de infección mediante radiografía o tomografía computada de tórax en neumonía o infección respiratoria alta. La neumonía severa fue definida por falla respiratoria (presión de oxígeno en sangre  $<60$  mmHg y/o de dióxido de carbono  $>45$  mmHg)<sup>(6)</sup> o requerimiento de ventilación mecánica. A su vez se registraron los antecedentes de insuficiencia renal crónica (depuración de creatinina menor de 60 ml/min calculado por Cockcroft-Gault), enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria), enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC- (de acuerdo a las guías GOLD<sup>(7)</sup>), cirrosis hepática (diagnosticada por ultrasonido, elastografía o biopsia), obesidad (IMC  $> 30$ ) y diabetes mellitus (según las guías de la ADA<sup>(8)</sup>). También se definió la presencia de tumores sólidos malignos activos (diagnóstico en los 6 meses previos, o con enfermedad persistente o recurrente) y de enfermedad onco-hematológica activa (sin evidencia de remisión completa).

### Pruebas de laboratorio

- Pruebas de detección de SARS-CoV-2 (COVID-19): los casos confirmados fueron definidos utilizando pruebas de RT-PCR de hisopados naso u orofaríngeos.

- Ensayo de DD: los niveles plasmáticos de DD fueron determinados mediante un enzimo inmunoensayo con detección fluorogénica (Vidas D-Dimer Exclusion-II) en instrumento VIDAS (Biomérieux, Francia). Los niveles de DD fueron registrados a la admisión en el departamento de emergencias. En los casos de neumonía, también se registró el mayor valor de DD (pico) de las determinaciones que fueron solicitadas en la internación por los profesionales tratantes. El DD fue expresado en ng/mL FEU y como una razón paciente/límite superior normal (P/LSN). Razones: 1=500 (estándar LSN), 3=1500 y 6=3000 ng/mL FEU. Además, el DD se expresó en razones utilizando el valor esperado según la edad (edad en años  $\times 10$  a partir de los 50 años), P/DD AE. El punto de corte mencionado es una extrapolación de evaluaciones previas en pacientes con eventos tromboembólicos.

ción de evaluaciones previas en pacientes con eventos tromboembólicos.

- Otros parámetros de laboratorio: también se registraron a la admisión los recuentos de linfocitos y neutrófilos ( $\times 10^6/L$ ) y de plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) realizados en instrumentos Hemacell-DXH800 (Beckman-Coulter, USA). Se calculó la razón neutrófilo/linfocito. La ferritina, medida por método inmunoturbidimétrico de Beckman Coulter con reactivos de la misma marca en Autoanalizador AU 5400, se expresó en mg/dL, la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-u) a través de un ensayo inmunológico de alta sensibilidad con reactivos de Beckman Coulter en analizadores AU 5400 de Beckman Coulter y se expresó en mg/L. La actividad de láctico deshidrogenasa (LDH) por un método cinético con reactivos de Beckman Coulter en analizadores AU 5400 de la misma marca. Se consideraron los niveles de ferritina  $>1000$  ng/mL FEU y PCR-u  $>50$  y  $100$  mg/L en el análisis de regresión logística.

### Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo utilizando las medias y los desvíos estándares o las medianas y los rangos inter cuartiles según la distribución de las variables.

Los pacientes con y sin COVID-19 se compararon mediante *Chi2* para variables categóricas y t-test o *Rank sum* test para variables continuas dependiendo de su distribución. En cada grupo (COVID-19 positivo y negativo) se compararon los parámetros de laboratorio entre los pacientes con neumonía y con infecciones respiratorias altas y, además, se evaluaron las variables asociadas al desarrollo de enfermedad severa y muerte. Mediante regresión logística se evaluaron los factores asociados a neumonía severa utilizando análisis uni y multivariados. Se consideró a una  $p < 0,05$  como significativa. Los parámetros de laboratorios se correlacionaron mediante un test de Spearman. Con respecto a *r* y el grado de correlación, se consideró moderado el grado de correlación entre 0.4-0.6, buena correlación  $> 0.7$  y excelente  $> 0.9$ . Se realizaron curvas ROC para valores absolutos de DD y para P/DD AE. Se utilizó Stata 13 como programa estadístico.

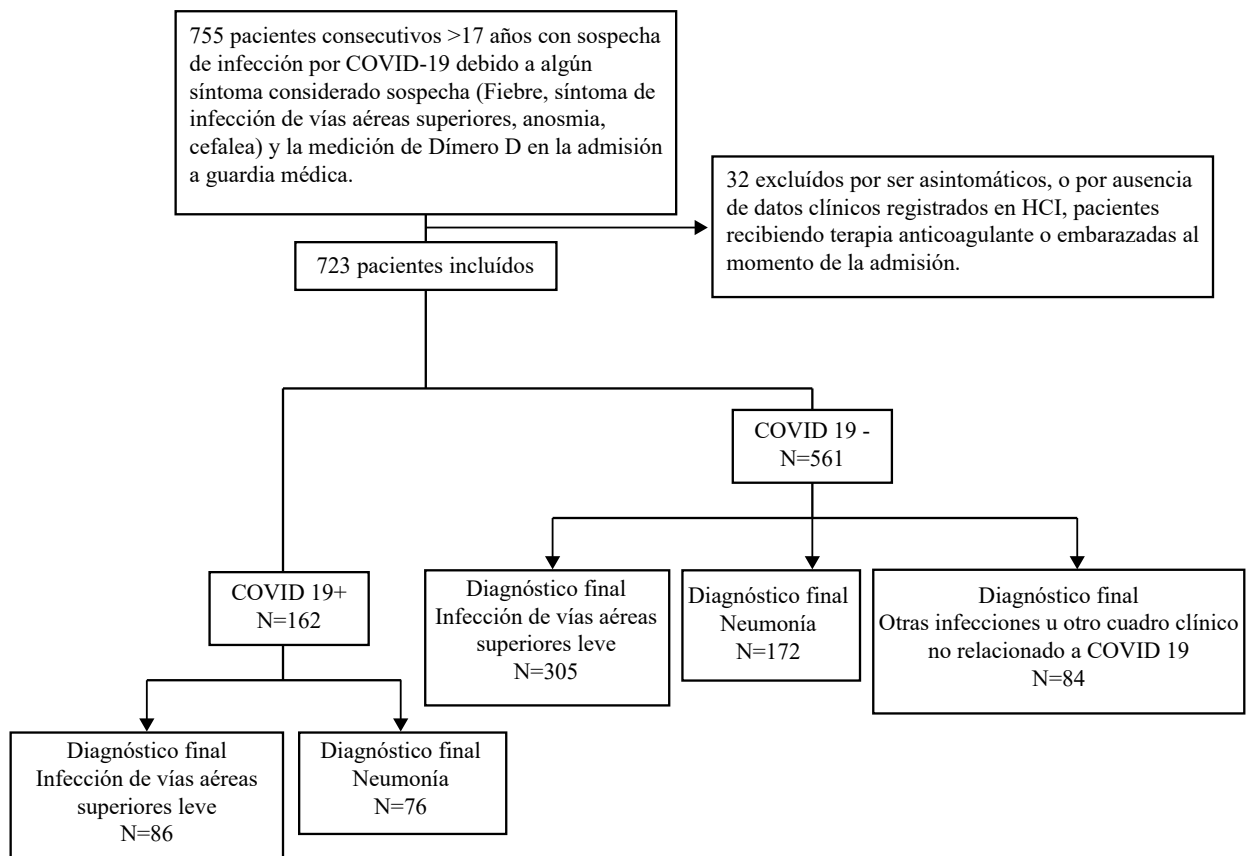
### Resultados

Entre el 20 de marzo y el 1 de junio de 2020, se evaluaron 755 pacientes por sospecha de COVID-19 y

723 fueron incluidos para el análisis. La infección por SARS-CoV-2 se confirmó en 162 casos (Figura 1). La mediana de edad fue de 57 años (RIC 38-77), y 389 (54%) fueron mujeres. Las comorbilidades más frecuentes fueron: obesidad (20%), falla renal (14,5%), enfermedad cardíaca (14,5%), EPOC (11%). Ningún paciente con COVID-19 confirmado desarrolló una complicación trombótica sintomática. Entre los pacientes con y sin COVID-19, la distribución de edad y sexo fue similar, 53 (RIC 35-76) y 57 (RIC 39-77) años, 51 y 55% de mujeres, respectivamente. Los pacientes COVID-19 positivos tuvieron niveles más bajos de DD que los pacientes sin COVID-19: [465 (RIC 226-880) vs 691,5 (RIC 295-1823),  $p=0,0001$ ], [0,92 (RIC 0,45-1,76) vs 1,38 (RIC 0,59-3,65),  $p< 0,0001$ ] y [0,76 (RIC 0,44-1,30) vs 1,21 (RIC 0,55-2,68),  $p= 0,0001$ ], expresados en ng/mL FEU, en P/LSN, y valor P/DD AE, respectivamente. Los pacientes COVID-19 positivos también presentaron menores niveles de PCR-u [7,5 (RIC 2,8-27,8) vs 16,45 (RIC 3-65,1) mg/L,  $p=0,0071$ ], recuento de

neutrófilos [3432 (RIC 2520-4826) vs 5333 (RIC 3285-8853)  $\times 106/L$ ,  $p=0,0001$ ], y razón N/L [3,09 (RIC 1,63-4,41) vs 4,51 (RIC 2,18-9),  $p= 0,0001$ ]. El 34% de la cohorte total presentó neumonía. La tabla 1 muestra los parámetros de laboratorios a la admisión de los pacientes que desarrollaron neumonía y de aquéllos con infección de las vías aéreas altas. En ambos grupos los pacientes con neumonía fueron más añosos y presentaron mayores niveles al diagnóstico de DD, PCR-u, LDH, ferritina y razón N/L. Los niveles de DD correlacionaron significativamente con la PCR-u y LDH tanto en los grupos de pacientes COVID-19 positivos y negativos. El DD se correlacionó con ferritina sólo en COVID-19 positivos, pero no lo hizo con el recuento de linfocitos en ninguna de las dos poblaciones (Figuras 2 a y 2 b). De los 248 pacientes evaluados por neumonía, 76 fueron COVID-19 positivos. La tabla 2 compara los grupos con neumonía secundaria a COVID-19 versus las neumonías de otras etiologías. Los pacientes con neumonía por COVID-19 tuvieron niveles más bajos de DD (expresado en ng/mL FEU, P/LSN

**Figura 1.** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos



y razón P/DD AE), PCR-u y recuento de plaquetas (aunque dentro del rango de referencia) al diagnóstico. Por otro lado, los pacientes con neumonía por COVID-19 tuvieron valores picos de DD menores durante la internación que aquéllos con neumonía de otras etiologías (Tabla 2).

Los factores asociados a severidad en los pacientes con neumonía se muestran en la tabla 3. Los COVID-19 positivos con un DD mayor a 500 ng/mL FEU al diagnóstico tuvieron mayor riesgo de progresión severa [ORa 10,73 (IC 95% 1,1-104,11),p=0.04].

Sin embargo esa asociación no fue significativa cuando se se utilizó P/DD AE [ORc 2,29 (IC 95% 0,84-6,24),p=0,104]. Por el contrario, en los pacientes COVID-19 negativos, el DD mayor a 3000 ng/mL FEU al diagnóstico y durante la internación (nivel pico) se asociaron con neumonía severa en el análisis univariado pero no en el multivariado.

En la figura 3 se observan las curvas ROC para neumonía severa en la cohorte de pacientes COVID-19 positivos (3a) y negativos (3b) para las razones P/LSN y P/DD AE. La sensibilidad fue mayor para

**Tabla 1.** Parámetros de laboratorio al momento de la admisión hospitalaria

Variable	COVID-19 (+)			COVID-19 (-)		
	Infección de vías aéreas respiratorias altas n= 86	Neumonía n=76	p	Infección de vías aéreas respiratorias altas n=305	Neumonía n=172	p
Edad (años) Mediana (RIC)	37,5 (30-50.5)	74,0 (60-86,7)	<0,001	45,0 (33,5-64)	77,0 (64-87,7)	<0,001
Sexo (Masculino, %)	53,5	46,1	0,431	42	46,9	0,338
DD ng/mL FEU Mediana (RIC)	301 (191-472)	819 (489-1263)	<0,001	431 (244-976)	1735 (777-3523)	<0,001
DD razón P/ LSN Mediana (RIC)	0,60 (0,39-0,95)	1,64 (0,98-2,53)	<0,001	0,86 (0,45-1,96)	3,55 (1,47-7,06)	<0,001
P/ DDAE Mediana (RIC)	0,55 (0,38-0,86)	1,06 (0,69-1,62)	<0,001	0,76 (0,44-1,63)	2,23 (1,04-4,56)	<0,001
Linfocitos x10 <sup>6</sup> /L Mediana (RIC)	1314 (918-1775)	1033 (796-1468)	0,010	1099 (725-1672)	1375 (899-1941)	0,001
Razón N/L Mediana (RIC)	2,3 (1,4-4)	3,6 (2,3-6,7)	<0,001	3,5 (1,9-6,6)	7,7 (3,8-14,1)	<0,001
Recuento de plaquetas x10 <sup>9</sup> /L Mediana (RIC)	212 (172-241)	187 (145-225)	0,009	216 (174-263)	238 (180-310)	0,014
PCR mg/L Mediana (RIC)	3,7 (2,1-9,7)	16,4 (7,2-46,5)	<0,001	6,8 (1,4-3,4)	69,3 (17,9-132,9)	<0,001
LDH Mediana (RIC)	165 (136-193)	234 (182-257)	<0,001	174 (151-221)	209 (164-264)	0,006
Ferritina mg/dL Mediana (RIC)	102 (97-292)	290 (148-780)	<0,001	174 (84-327)	279 (111-759)	0,007

RIC: rango intercuartilo, DD: dímero D, P: paciente, LSN: límite superior normal; P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; N/L: neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva; LDH: láctico deshidrogenasa

ambas razones en los pacientes COVID-19 negativos, pero la especificidad mayor para los 3 puntos de corte evaluados (razones= 1, 2 y 3). La sensibilidad disminuyó en los 3 puntos de corte evaluados cuando la razón del DD se ajustó por edad, aumentando notablemente la especificidad solo en los pacientes COVID-19 positivos.

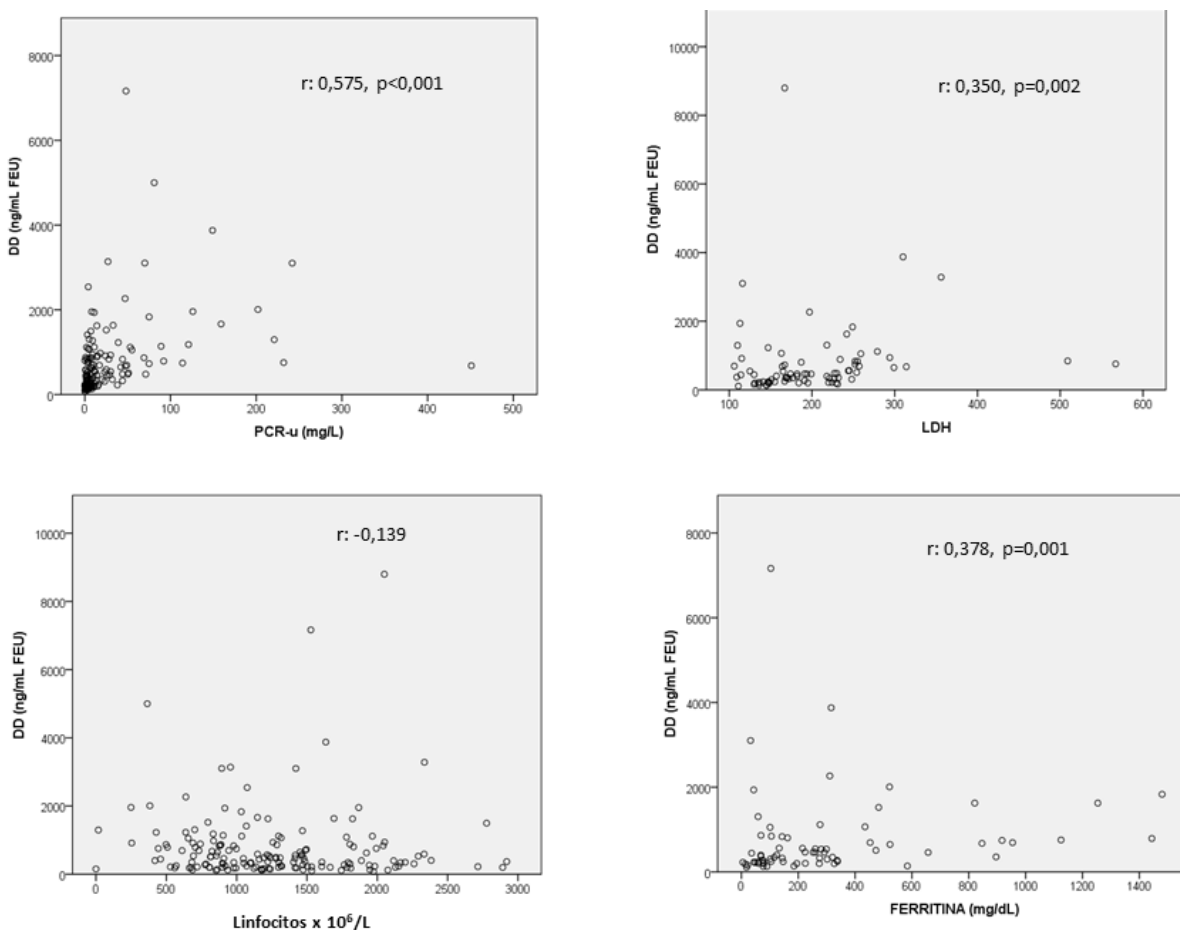
**Discusión**

El presente estudio se enfocó en la utilidad del DD en la evaluación en el departamento de emergencias como marcador de severidad en la infección por SARS-CoV-2. Se incluyeron a todos los pacientes con sospecha clínica de COVID-19 a quienes se les determinó DD, y la población COVID-19 negativa fue utilizada como cohorte control. Es importante remarcar que en nuestro hospital, al inicio de la pandemia, debido a la demora en la obtención del resultado de la PCR para SARS-CoV-2 (>24 horas), los niveles de DD y otros biomarcadores fueron evalua-

dos incluso antes de la confirmación de COVID-19. Además cabe destacar que en esta primera etapa de la pandemia, las neumonías no COVID fueron más frecuentes que en los meses siguientes post aislamiento obligatorio.

En nuestra cohorte, los pacientes COVID-19 negativos tuvieron niveles más altos de DD al momento de la admisión en el departamento de emergencias, incluso en pacientes que desarrollaron neumonía, con picos mayores de DD durante la internación. En ambos grupos (COVID-19 positivo y negativo) los pacientes con neumonía presentaron mayores niveles de DD que los pacientes con infecciones respiratorias altas. A su vez, esas diferencias también fueron observadas en otros marcadores inflamatorios como la PCR-u y ferritina, detectándose una correlación significativa entre DD y PCR-u. Por lo tanto, podríamos inferir que en nuestra cohorte el DD no fue un biomarcador de severidad específico para COVID-19.

**Figura 2 a.** Correlación entre el DD y otros parámetros de laboratorio en pacientes COVID-19 positivos. DD: dímero D; PCR-u: proteína C reactiva ultrasensible; LDH: láctico deshidrogenasa



Estudios publicados al inicio de la pandemia, correlacionaron los altos niveles de DD a la admisión con el desarrollo de infección severa y muerte por COVID-19, e introdujeron un concepto que ha sido cuestionado durante la pandemia y que pretendemos dilucidar en nuestro estudio<sup>(9)</sup>.

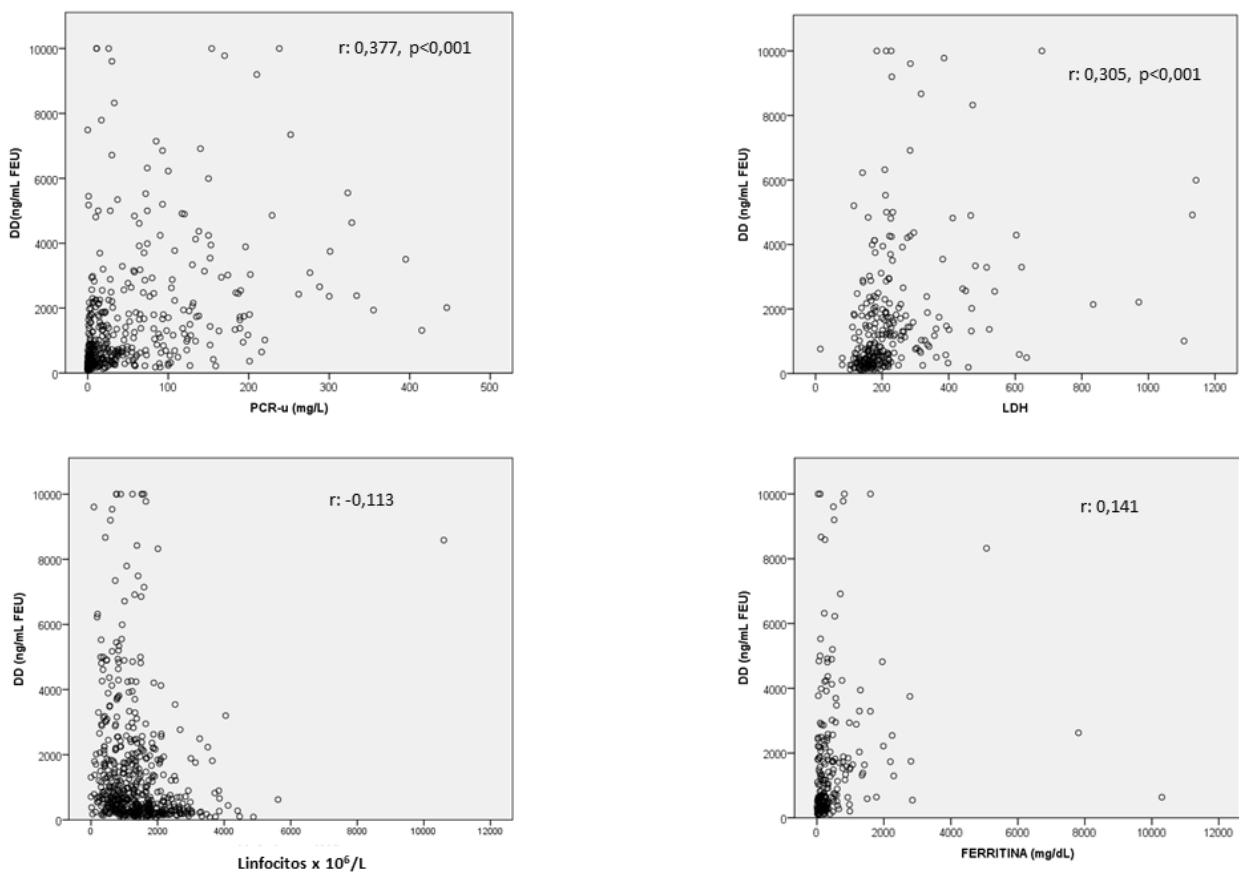
Un meta-análisis de 52 estudios evaluó los marcadores pronósticos en 6320 pacientes con COVID-19, reportando que la admisión a cuidados intensivos y la mortalidad fueron asociadas con los niveles altos de DD, PCR, neutrófilos y leucocitos<sup>(10)</sup>. Nos parece interesante destacar que los resultados de nuestra cohorte estuvieron en concordancia con esos hallazgos, aunque también tuvimos resultados similares en el grupo de pacientes COVID-19 negativos.

Estudios previos al desarrollo de la pandemia evaluaron el rol pronóstico del DD en pacientes con neumonía. En un estudio realizado por Ge y colaboradores, los pacientes con DD elevado tuvieron mayores niveles de marcadores inflamatorios y peores

resultados clínicos<sup>(11)</sup>. Además, otros estudios evaluaron la importancia pronóstica del DD en pacientes con sepsis<sup>(12,13)</sup>.

Por otro lado, algunas publicaciones establecieron valores de 500<sup>(14)</sup> o 1000 ng/mL FEU<sup>(15)</sup> como punto de corte, asociándose con mala evolución clínica, e incluso niveles más elevados de DD, como 2000<sup>(2)</sup> o 3000 ng/mL FEU<sup>(5)</sup>, con un incremento en el riesgo de mortalidad en pacientes COVID-19. A la luz de nuestros hallazgos, es relevante resaltar que esos estudios no consideraron el punto de corte del DD ajustado a la edad. Observamos que en nuestra cohorte los pacientes COVID-19 positivos con neumonía y DD mayor a 500 ng/mL a la admisión tuvieron mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa, así como un valor pico elevado aumentó el riesgo de muerte. Sin embargo, es interesante destacar que cuando consideramos el P/DD AE aquellas diferencias no fueron encontradas. Por el contrario, en los pacientes COVID-19 negativos el DD mayor a 500

**Figura 2 b.** Correlación entre el DD y otros parámetros de laboratorio en pacientes COVID-19 negativos. DD: dimero D; PCR-u: proteína C reactiva ultrasensible; LDH: láctico deshidrogenasa



**Tabla 2.** Parámetros de laboratorio al momento de la admisión en pacientes que desarrollaron neumonía

	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	p
DD ng/mL FEU Mediana (RIC)	819 (495-1251)	1727 (722-3504)	0,0001
Razón DD P/LSN Mediana (RIC)	1,64 (0,99-2,5)	3,45 (1,44-7)	0,00001
P/DD AE Mediana (RIC)	1,06 (0,7-1,61)	2,23 (1,01-4,55)	0,0001
Pacientes con P/DD elevado AE, n (%)	41 (54)	134 (77)	0,0001
Pacientes con P/DD elevado AE >3	13 (17)	69 (39)	0,002
DD pico en internación ng/mL FEU	1180 (695-2295)	1735 (722-3542)	0,039
P/DD AE pico en internación ng/mL FEU	1,61 (0,98-2,79)	2,23 (1,01-4,5)	0,038
Neutrófilos x10 <sup>6</sup> /L Mediana (RIC)	3859 (2976-5535)	8351 (5154-10887)	0,0001
Razón N/L Mediana (RIC)	36 (2,34-6,72)	7,72 (4-7,07)	0,0001
TP (% ACT) Mediana (RIC)	82 (75,5-90,5)	73 (62-83)	0,0001
Recuento de plaquetas x10 <sup>9</sup> /L Mediana (RIC)	187 (145-225)	238 (180-307)	0,0001
PCR mg/L Mediana (RIC)	16,35 (7.3-49.2)	68,9 (18,1-130,4)	0,00001

RIC: rango intercuartilo, DD: dimero D, P: paciente, LSN: límite superior normal; P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; N/L: neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de protrombina

ng/mL a la admisión no se relacionó con severidad. El DD se incrementa naturalmente con la edad. Righini propuso que el punto de corte del DD en los pacientes mayores de 50 años debe incrementarse multiplicando la edad en años x 10<sup>(16)</sup>. Además, en las curvas ROC obtuvimos un AUC similar a la calculada en el meta-análisis mencionado previamente<sup>(10)</sup> para valores de DD expresados en ng/mL FEU, con una alta sensibilidad a 500 ng/mL (razón P/LSN=1), pero marcadamente más baja cuando se evaluó la razón de DD ajustado a la edad=1. En el presente estudio, a diferencia de la mayoría de las publicaciones, analizamos la razón del DD ajustada a la edad sumado al valor absoluto, lo que probablemente nos permitió minimizar el sesgo, particularmente en pacientes mayores a 60 años con comor-

bilidades quienes presentan más frecuentemente enfermedad severa.

Finalmente, la mayoría de las investigaciones que evaluaron el rol pronóstico del DD en la infección por COVID-19 no presentaron grupo control. Yin y colaboradores desarrollaron un estudio de pacientes con neumonía secundaria a COVID-19 e incluyeron una comparación con una cohorte histórica de pacientes con neumonías de etiologías distintas al COVID-19. El grupo sin COVID-19 tuvo niveles más altos de DD (con una mediana mayor a 2000 ng/mL), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>(17)</sup>. En un estudio alemán de pacientes con neumonía severa con requerimiento de asistencia respiratoria mecánica, el grupo con COVID-19 tuvo niveles más bajos de DD que el de

**Tabla 3.** Factores asociados con neumonía severa. Análisis uni y multivariado.

	COVID-19 (+)				COVID-19 (-)			
	OR crudo (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p	OR crudo (IC95%)	p	OR ajustado (IC95%)	p
Sexo femenino	0,58 (0,22-1,5)	0,26	0,47 (0,14-1,56)	0,22	1,10 (0,58-2,09)	0,76	1,22 (0,59-2,51)	0,59
Edad >65 años	2,5 (0,81-7,72)	0,10	0,61 (0,13-2,83)	0,53	1,56 (0,72-3,37)	0,26	0,98 (0,96-1)	0,079
<b>DD al diagnóstico &gt;500 ng/mL FEU</b>	<b>13,81 (1,73-110,4)</b>	<b>0,013</b>	<b>10,73 (1,1-104,1)</b>	<b>0,04</b>	2,37 (0,77-7,35)	0,13		
P/ DD AE al diagnóstico >1	2,29 (0,84-6,24)	0,104	<0,001		2,20 (0,94-5,15)	0,068		
<b>DD al diagnóstico &gt;3000 ng/mL FEU</b>	<b>2,17 (0,29-16,4)</b>	<b>0,45</b>	<b>&lt;0,001</b>		<b>2,63 (1,32-5,23)</b>	<b>0,006</b>	<b>0,25 (0,02-2,80)</b>	<b>0,26</b>
DD al diagnóstico >1500 ng/mL FEU	2,97 (0,81-10,9)	0,10			3,64 (1,84-7,2)	0,0001		
P/ DD AE al diagnóstico >1	1,37 (0,40-4,73)	0,61			1,15 (0,82-1,61)	0,41		
Pico de DD >3000 ng/mL FEU	4,42 (1,27-15,4)	0,02	2,65 (0,64-11)	0,180	3,30 (1,64-6,64)	0,001	10,77 (0,98-118,8)	0,052
Pico de P/DD AE >6	1,64 (0,33-7,94)	0,54			2,01 (0,93-4,34)	0,075		
PCR > 100 mg/L	3,60 (0,73-17,8)	0,11			1,84 (0,88-3,84)	0,10		
PCR > 50 mg/L	0,99 (0,94-1,04)	0,73			1,78 (0,83-3,84)	0,14		
Falla renal	9,43 (2,6-34,2)	0,001	6,20 (1,49-25,8)	0,012	4,20 (2,1-8,37)	0,001	5,28 (2,33-11,9)	0,0001

DD: dimero D, P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; PCR: proteína C reactiva;

las otras etiologías, aun teniendo en cuenta que el total de pacientes incluidos fue bajo<sup>(18)</sup>. En nuestro estudio, el uso de cohorte comparativa aportó valiosa información para ampliar nuestra experiencia.

Con respecto a las limitaciones de nuestro estudio podemos mencionar que fue llevado a cabo en los primeros estadios de la pandemia en nuestro país, por lo que sólo se observaron 25 casos severos de neumonía y 12 muertes en el grupo COVID-19. Además, se debe tener en cuenta que no se hallaron casos con trombosis sintomática, pero no se realizó una investigación sistemática por imágenes para

tromboembolismo no sintomático. Además se utilizó el P/DD AE, el cual está validado para enfermedad trombótica, pero no aún para coagulopatía por COVID-19. Consideramos que nuevos estudios prospectivos más amplios en población son necesarios, particularmente evaluando el DD durante la evolución de los pacientes, así como también al momento de la admisión.

### Conclusiones

Los pacientes con infección por COVID-19 tuvieron niveles más bajos de DD a la admisión que aquellos

con infecciones de otras etiologías. Si bien en los pacientes con neumonía por COVID-19 un DD elevado a la admisión se asoció con mayor severidad, ese hallazgo no persistió cuando se utilizó el DD ajustado por la edad. Por este motivo, no podemos afirmar, como lo han hecho estudios previos, la utilidad pronóstica del DD en COVID-19. En base a nuestros hallazgos, nos preguntamos si el rol pronósti-

co del DD a la admisión puede estar sobreestimado considerando la ausencia de cohorte control en los estudios previos.

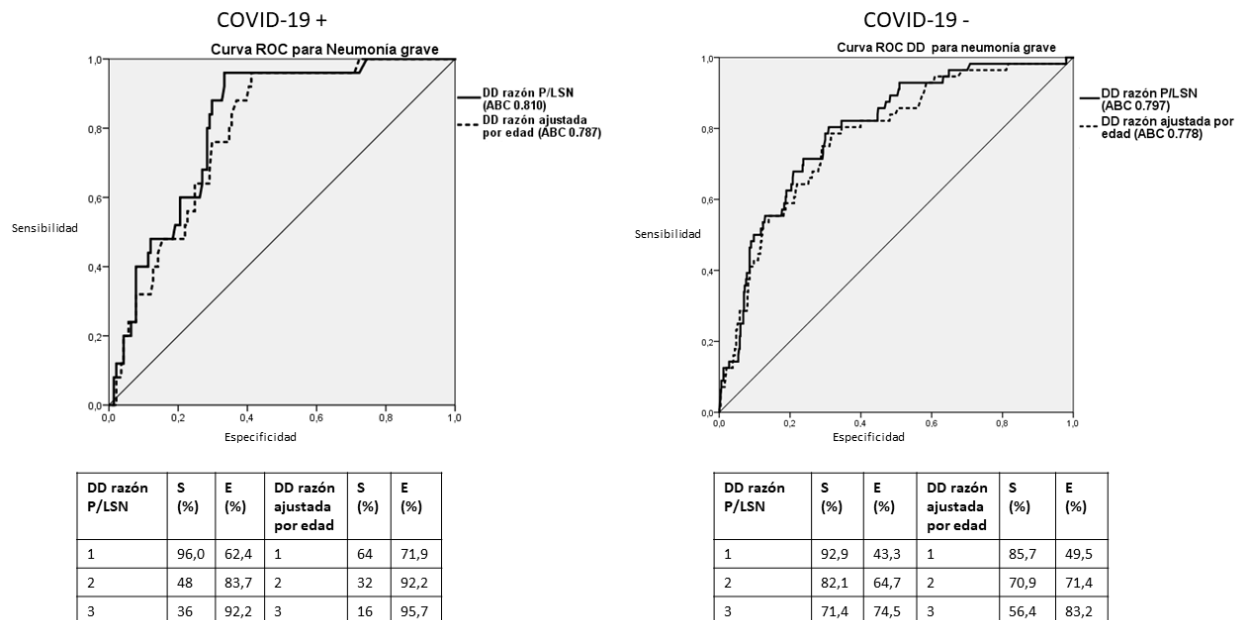
#### Agradecimientos a Anabella B. Smulever

**Tabla 4.** Evaluación de diferentes variables al momento de la consulta en el departamento de emergencias. Comparación entre los sobrevivientes y los fallecidos en los grupos COVID-19 positivos y negativos.

Variables	COVID-19 (+)			COVID-19 (-)		
	Muertos (n=12)	Vivos (n=64)	p	Muertos (n=26)	Vivos (n=146)	p
<b>Edad en años</b> <b>Mediana (RIC)</b>	88,1 (76,8-92,1)	73,5 (60-83,3)	<b>0,015</b>	82,7 (73,7-89,9)	76,5 (62,7-85,8)	0,033
<b>Sexo MASC (%)</b>	50	44,8	0,763	42,3	47,8	0,673
<b>DD ng/mL FEU</b> <b>Mediana (RIC)</b>	892 (678-1515)	756 (460-1228)	0,133	2003 (1452-4352)	1716 (711-3210)	<b>0,017</b>
<b>Razón DD P/LSN&gt;1</b> <b>n (%)</b>	12 (100)	45 (69,2)	0,131	26 (100)	126 (84,5)	0,031
<b>P/DD AE</b> <b>Mediana (RIC)</b>	1,05 (0,92-1,69)	1,06 (0,63-1,63)	0,251	3,41 (1,92-6,60)	2,18 (1,01-4,40)	<b>0,022</b>
<b>Pico DD</b> <b>ng/mL FEU</b> <b>Mediana (RIC)</b>	2058 (881-4779)	1116 (560-1957)	<b>0,026</b>	2003 (1498- 4898)	1637 (716-3182)	<b>0,021</b>
<b>Pico de DD razón P/</b> <b>LSN&gt;1, n (%)</b>	12 (100)	52 (81,25)	0,102	26 (100)	129 (86,5)	<b>0,047</b>
<b>Pico P/DD AE</b> <b>Mediana (RIC)</b>	3,40 (1-5,77)	1,5 (0,98-2,47)	0,113	3,42 (1,94-6,43)	2,16 (1-4,38)	<b>0,027</b>
<b>PCR mg/L</b> <b>Mediana (RIC)</b>	14 (6,5-47,2)	27 (8,1-69)	0,226	93 (37-1459)	67 (17-133)	0,286
<b>Ferritina mg/dL</b> <b>Mediana (RIC)</b>	664,7 (282-927)	278 (135-623)	0,254	359 (143-811)	283 (111-286)	0,526
<b>Linfocitos x10<sup>6</sup>/L</b> <b>Mediana (RIC)</b>	844 (556-943)	1086 (813-1648)	<b>0,035</b>	1231 (757-1728)	1088 (711-1716)	0,810
<b>Razón N/L</b> <b>Mediana (RIC)</b>	4,15 (3,30-10,48)	3,30 (2,0-5,6)	0,104	10,5 (3,5-19,4)	7,4 (4,0-13,4)	0,246
<b>Recuento de plaquetas</b> <b>x10<sup>9</sup>/L</b> <b>Mediana (RIC)</b>	145,5 (121,7-171,7)	194,3 (151,3-226,1)	<b>0,022</b>	255 (190,7-304,6)	235 (186,2-311,1)	0,548
<b>Falla renal n (%)</b>	6(50)	9(13,4)	<b>0,008</b>	13(50)	38(26)	<b>0,019</b>

RIC: rango intercuartilo, DD: dimero D, P: paciente, LSN: límite superior normal; P/ DD AE: paciente/DD ajustado a la edad; N/L: neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva

**Figura 3.** Curvas ROC para neumonía severa en la cohorte de pacientes COVID-19 positivos (3a) y negativos (3b) para las razones P/LSN (razón DD del paciente respecto al límite superior normal) y P/DD AE (razón DD del paciente respecto al límite ajustado a edad)



**Conflictos de interés:** los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

### Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W y col. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733.
- Zhang, Yan X, Fan Q y col. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-1329.
- Weitz JI, Fredenburgh J, Eikelboom J. A Test in Context: D-Dimer. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;70(19):2411-2420.
- Wu C, Chen X, Cai Y y col. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-943.
- Tang N, Bai H, Chen X y col. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
- Mouret U, Rodríguez M, López A y col. Comparación de criterios de Berlín vs Kigali para diagnóstico del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. *Med Crit.* 2019;33(5):221-232.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org) (2020, accessed 12 July 2020).
- Riddle M. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care.* 2020; 43(8): 1980-1980.
- Huan H, Yanga L, Liu R y col. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116-1120.
- Rami M, Elshazli D, Eman A y col. Diagnostic and prognostic value of hematological and immunological

- markers in COVID-19 infection: A meta-analysis of 6320 patients. PLOS ONE. 2020;15(8):e0238160.
11. Ge Y, Liu C, Wang N y col. Elevated Plasma D-Dimer in Adult Community-Acquired Pneumonia Patients is Associated with an Increased Inflammatory Reaction and Lower Survival. Clin Lab. 2019;1: 65.
  12. Zhan ZG, Li CS. Prognostic value of D-dimer in patients with sepsis in emergency department: a prospective study. Chinese Critical Care Medicine. 2012;24:135-9. 21.
  13. Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML y col. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. Am J Emerg Med. 2012;30(9):1991-9.
  14. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-1720.
  15. Zhou F, Yu T, Du R y col. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet- 2020;395:1054-1062.
  16. Righini M, Van Es J, Den Exter PL y col. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. JAMA- 2014;311:1117-1124.
  17. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis- 2020; 3:1-4. doi:10.1007/s11239-020-02105-8. Epub ahead of print-
  18. Hoechter DJ, Becker-Pennrich A, Langrehr J y col. Higher procoagulatory potential but lower DIC score in COVID-19 ARDS patients compared to non-COVID-19 ARDS patients. Thromb Res- 2020;196:186-192.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Cuando el tiempo cuenta,

**Beleodaq**<sup>®</sup>  
(belinostat) para inyección

# Nueva opción de tratamiento disponible **para PTCL** **recaído o refractario**

Primer inhibidor de histona desacetilasa en Argentina (HDAC)  
con demostrada Eficacia en estudio BELIEF

Tasa de respuesta (N=120)

**25,8%**  
TRO

**Tasa de respuesta objetiva**  
(CR + PR) (95% IC: 18,3-34,6; n=31)

**15,0%**  
RP

**Respuesta parcial**  
(95% IC: 9,1-22,7; n=18)

**10,8%**  
RC

**Respuesta completa**  
(95% IC: 5,9-17,8; n=13)

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Tasa de respuesta (porcentaje)

**Considere el tratamiento con BELEODAQ<sup>®</sup> ante la primera recaída**

Para mayor **INFORMACIÓN IMPORTANTE RELATIVA A SEGURIDAD** ver prospecto completo de producto.

Este medicamento se encuentra registrado bajo el régimen de "Condiciones Especiales" lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

**FARMACOVIGILANCIA, RECLAMOS Y CONSULTAS MÉDICAS:**

consultas.ar@pint-pharma.com - Línea Farmacovigilancia: (11) 5160-2777



BEL012.v2

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT). Certificado N° 59.128 Titular del certificado: Pint Pharma International S.A., Suiza. Elaborado por: Cenexi-Laboratories Thissen S.A., Rue de la papyrée 2-6, Braine L'Alleud 1420, Bélgica. Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos. Importado y distribuido por: Pint Pharma Argentina S.A. Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina. Director Técnico: Verónica Padin - Farmacéutica M.N. 14.702



# Estrategias de tratamiento en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström

## Treatment strategies in patients with Waldenström disease

Mulatero G, Pavlove M.

*Hospital Militar Central*

gaby1834@hotmail.com

Fecha recepción: 2/7/2021

Fecha aprobación: 2/8/2021

*TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2017 - 2020*



**ARTICULO ORIGINAL**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 21-30  
Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** enfermedad de Waldenström  
tratamiento  
linfoma no Hodgkin.

**Keywords:** Waldenström disease,  
treatment,  
non Hodgkin lymphoma.

### Resumen

La macroglobulinemia de Waldenström (MW) o enfermedad de Waldenström es una neoplasia que representa entre el 1 y 2% de los linfomas no Hodgkin. Se define como un linfoma linfoplasmocítico asociado a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal del subtipo IgM que afecta con mayor frecuencia a individuos entre 63 y 75 años<sup>(1)</sup>. Se manifiesta a través de los signos y síntomas causados tanto por la presencia de la proteína monoclonal como por la infiltración producida por el tumor. Anemia y fatiga son los hallazgos más frecuentes al momento del diagnóstico. No obstante, la mayor parte de los pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos, dando cuenta del carácter crónico e indolente de esta afección.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica con el fin de evaluar cuáles son las estrategias de tratamiento, para intentar determinar los esquemas que logren los mejores resultados. A

su vez se realiza un análisis retrospectivo observacional de un grupo de pacientes con diagnóstico de MW que han realizado tratamiento, con el fin de comparar los resultados obtenidos con la bibliografía disponible.

### Abstract

Waldenström's macroglobulinemia (WM) or Waldenström's disease is a neoplasm that represents between 1 and 2% of non-Hodgkin's lymphomas. It is defined as a lymphoplasmacytic lymphoma associated with the presence of a monoclonal immunoglobulin of the IgM subtype that most frequently affects individuals between 63 and 75 years of age<sup>(1)</sup>. It manifests itself through the signs and symptoms caused both by the presence of the monoclonal protein and by the infiltration produced by the tumor. Anemia and fatigue are the most frequent findings at the time of diagnosis. However, most patients remain asymptomatic for long periods, accounting

for the chronic and indolent nature of this condition. The objective of this work is to carry out a bibliographic review in order to evaluate which are the treatment strategies and to try to determine the schemes that achieve the best results. In turn, a retrospective observational analysis is carried out on a group of patients with a diagnosis of WM who have undergone treatment, in order to compare the results obtained with the available bibliography.

## Introducción

La incidencia de la patología a nivel mundial es de entre 3 y 4 casos cada 1.000.000 personas/año, con mayor afectación entre pacientes mayores de 60 años de sexo masculino y de raza blanca(2). Predisponen al desarrollo de la enfermedad la presencia de gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) del tipo IgM, el antecedente personal de enfermedades autoinmunes y el antecedente de un trastorno de células B en familiares de primer grado, dato que aparece en 1 de cada 5 pacientes, siendo los más frecuentes: macroglobulinemia de Waldenström (5,1%), linfoma no Hodgkin (3,5%) y mieloma múltiple (3,1%). En particular, aquellos pacientes con historia familiar de MW o discrasias plasmáticas son diagnosticados en edades más tempranas y presentan mayor compromiso en médula ósea (3). Con respecto a la biología de la célula tumoral se sabe que ésta, generalmente, es incapaz de realizar cambio de isotipo y presenta mutación en IgVH. Además, presenta características inmunofenotípicas que remedan a la célula B de memoria, sugiriendo a ésta como origen de la enfermedad. Existen casos infrecuentes en los cuales las células de la MW presentan otras características como CD27-, MYD88<sup>WT</sup> o cambio de isotipo, sugiriendo un origen diferente (4).

Las manifestaciones clínicas se relacionan con la infiltración medular (anemia, trombocitopenia, leucopenia), con las propiedades de la inmunoglobulina monoclonal y otros como síntomas B, fatiga, organomegalias (hepatoesplenomegalia) y adenopatías (5). Con respecto a los valores de IgM, cifras por encima de 3 gr/dl incrementan el riesgo de síndrome de hiperviscosidad, entendido como los signos y síntomas provocados por la resistencia de la sangre al paso por los vasos sanguíneos, en este caso causado por el incremento de una inmunoglobulina monoclonal de gran tamaño cuya localización es principalmente intravascular. Si fuese posible la me-

dición de la viscosidad a través de un viscosímetro, se debería considerar que los valores normales están entre 1,4 y 1,8 cP. En general, por encima de los 4 cP aparecen los síntomas asociados a hiperviscosidad, principalmente sangrado mucocutáneo, cefalea, visión borrosa, mareos, alteración de la conciencia, vértigo, ataxia o nistagmus y tinnitus, además de las alteraciones que se visualizan en el fondo de ojo como son la dilatación venosa, las hemorragias y los exudados. La presencia de estos síntomas hace necesario indicar al paciente la realización de un tratamiento en forma urgente (6).

El diagnóstico de MW requiere demostrar la presencia de una proteína monoclonal del subtipo IgM asociada a infiltración de la médula ósea mayor o igual al 10% por linfoplasmocitos clonales con un patrón de infiltración difuso, intersticial o nodular, excluyendo otras entidades. Dicha población deberá presentar las características inmunofenotípicas y genéticas ya comentadas.

Según las recomendaciones del segundo Taller Internacional en macroglobulinemia de Waldenström, llevado a cabo en septiembre del 2002(7), las indicaciones de tratamiento pueden dividirse en clínicas y de laboratorio, la presencia de alguna de ellas sugiere el inicio del tratamiento, mientras que en caso contrario se propone optar por una conducta expectante.

### Clínicas:

- Presencia de síntomas de hiperviscosidad.
- Neuropatía periférica atribuible a la enfermedad.
- Síntomas B.
- Linfadenopatía sintomática o mayor a 5 cm.
- Hepatomegalia, esplenomegalia u otra organomegalia sintomática y/o infiltración de tejidos u órganos.

### De laboratorio:

- Nefropatía o amiloidosis atribuible a la enfermedad.
- Valores de hemoglobina  $\leq 10$  gr/dL y/o plaquetas  $\leq 100.000$   $10^9/L$  debidas a la infiltración de la médula ósea.
- Valores de IgM  $> 6$  gr/dL.
- Trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmunes.
- Crioglobulinemia sintomática.
- Anemia por aglutininas frías.

Para el tratamiento de la enfermedad, las recomendaciones actuales sugieren los siguientes esquemas(5,8).

- Rituximab + ciclofosfamida (VO o EV) + dexametasona (RCD)
- Rituximab + bendamustina (BR)
- Rituximab + bortezomib + dexametasona (BDR)
- Rituximab + bortezomib (VR)
- Ibrutinib
- Rituximab/fludarabina / clorambucilo (en mono-terapia)

El objetivo de este trabajo es evaluar cuáles son las estrategias de tratamiento actuales para intentar determinar cuáles son los esquemas que logran los mejores resultados.

### Materiales y métodos

Se realizó un análisis descriptivo, observacional, de corte longitudinal y retrospectivo realizado a partir de la revisión de los datos de los pacientes con diagnóstico de MW tratados entre los años 2000 y 2018. Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años candidatos a tratamiento. Se excluyeron aquellos pacientes que no realizaron ningún tipo de tratamiento. Se recopilieron los datos a través de la lectura de historias clínicas.

En total se analizaron 14 pacientes con una edad promedio de 66 años DS ( $\pm 12,18$ ), 8 eran hombres y 6 mujeres, la relación entre ambos fue 1,3:1. Se evaluaron las características de la presentación clínica, las variables biológicas cuantitativas, correlacionadas con el índice IPSSWM, el tiempo hasta el inicio del tratamiento, el esquema instaurado, la respuesta al mismo, la aparición de infecciones y toxicidades asociadas y las recaídas, junto con la sobrevida libre de progresión. Para la evaluación de la respuesta a los tratamientos se tomaron las categorías de respuesta publicadas en el 2012 en el *British Journal of Haematology* basadas en el 6to. Taller Internacional. Para el análisis se tuvieron en cuenta todas las infecciones reportadas por los pacientes que requirieron tratamiento antibiótico. Para definir pronóstico clínico se tomó en consideración el modelo IPSSWM.

### Resultados

Con el fin de evaluar a la población respecto al tratamiento recibido ésta se dividió en dos grupos según su esquema de primera línea.

En el grupo 1, el régimen utilizado con más frecuencia en nuestra cohorte, la asociación de Rituximab, Dexametasona y Ciclofosfamida (RCD), con un total de 5 pacientes. La edad media fue de 73 años. Un

paciente requirió plasmaféresis como abordaje inicial para prevenir el incremento de IgM posterior al tratamiento con Rituximab. La mediana de tiempo hasta inicio del tratamiento en este grupo fue de 375 días [rango intercuartil 92-2211,5]. Los resultados que se obtuvieron fueron principalmente respuestas parciales en 4/5 pacientes, mientras que el restante alcanzó una muy buena respuesta parcial. La sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 755 días. El esquema presentó un perfil de toxicidad bajo, los eventos reportados fueron principalmente infecciosos, dos a foco respiratorio y uno a nivel cutáneo. Sólo éste último requirió internación. También se presentó toxicidad gastrointestinal leve en el 50% del grupo.

En el grupo 2 se reunieron 9 pacientes. Ellos recibieron diversos esquemas de tratamiento.

Los utilizados fueron:

- 3/14 pacientes R-CHOP
- 1/14 pacientes R-CVP
- 1/14 pacientes FCR
- 1/14 R-bortezomib dexametasona.
- 1/14 Clorambucilo
- 1/14 R-bendamustina
- 1/14 Rituximab en monoterapia.

El tiempo hasta el inicio del tratamiento fue de 439 días [rango intercuartil 187-2139] y la media de edad fue de 61 años. Un paciente requirió plasmaféresis por neuropatía grave asociada a la presencia de anticuerpo anti glucoproteína asociada a la mielina (anti-MAG) elevado. Respecto a los esquemas elegidos, se observa que primeramente se escogieron regímenes de poliquimioterapia, hasta la incorporación de nuevos agentes como Bortezomib y Bendamustina. La mayoría de los pacientes realizaron 6 ciclos. De ellos dos debieron suspender el tratamiento, uno por toxicidad y otro por progresión. Las tasas de respuesta fueron mayoritariamente parciales, independientemente del esquema utilizado, a excepción de un paciente que logró una respuesta completa al tratamiento con FCR y otro con enfermedad progresiva en tratamiento con Clorambucilo. Un solo paciente realizó un ciclo de R CHOP a dosis ajustadas que, por mala tolerancia, citopenias profundas y complicaciones infecciosas, suspendió, continuando en cuidados paliativos, por lo cual se lo excluyó del análisis de los resultados. La sobrevida libre de progresión fue de 570 días. Con respecto a la toxicidad, durante el tratamiento de primera línea,

3 de 9 pacientes presentaron infecciones a foco respiratorio. Una de ellas requirió internación.

En este último grupo, tres pacientes presentaron complicaciones con el uso de Rituximab. Uno de ellos presentó incremento paradójico de IgM tras el inicio del tratamiento, lo que llevó a la suspensión temporal de la droga. Dos pacientes presentaron reacciones infusionales, lo que en uno de ellos motivó el posterior cambio a Obinotuzumab, y en el segundo la suspensión de la droga.

De los 13 pacientes analizados, 7 debieron realizar un esquema de segunda línea, 6/7 por recaída y 1/7 por progresión de enfermedad. En 3 de 7 casos fueron recaídas tempranas (en 12 meses o antes), requiriendo la rotación del esquema terapéutico, mientras que en los 4 restantes fueron posteriores a los 12 meses, por lo cual 2 recibieron el mismo esquema y 2 rotaron a otro esquema diferente por fragilidad clínica que impidió mantener el mismo. La mediana de tiempo de recaída en días fue de 422,5 [rango intercuartil 168,7- 1290]. En esta segunda línea destaca la incorporación de Bortezomib. Los dos pacientes en quienes se utilizó alcanzaron la remisión completa. Ambos presentaron efectos adversos, uno neuropatía grado 2 y otro infección por virus de Herpes Zóster.

Del total de pacientes, 4/13 recibieron una tercera línea de tratamiento. La mediana de tiempo hasta la segunda recaída fue de 422,5 días [rango intercuartil 180-901,2]. Luego del tercer esquema todos los pacientes presentaron una respuesta parcial. De ellos tres presentaron una recaída posterior y requirieron un tratamiento de cuarta línea. La mediana de tiempo hasta la tercera recaída fue de 1398 días [rango intercuartil 370-1460]. Todos los pacientes recayeron en forma tardía. Dos mantuvieron el mismo esquema, mientras que el restante rotó debido a progresión por enfermedad agresiva. Este paciente, luego del esquema BDR, presentó nuevamente progresión de enfermedad por lo que comenzó tratamiento con Ibrutinib en monoterapia con el que continúa hasta la actualidad. Como efecto adverso presentó toxicidad gastrointestinal grado 2 que cedió con tratamiento farmacológico.

Al momento, del total de la serie 4 pacientes fallecieron. Dos a causa de infecciones diseminadas, ambos durante periodos de neutropenia secundarios al tratamiento quimioterápico. Uno de los pacientes por cáncer de colon y otro de ellos en cuidados

paliativos. De nuestra muestra, ninguno de los pacientes obitó por progresión de la enfermedad.

## Discusión

Dado el diagnóstico de MW es preciso determinar si el paciente requiere o no tratamiento. No existe evidencia que avale el inicio del mismo en quienes se encuentran asintomáticos y teniendo en cuenta que la mediana de tiempo para la aparición de los síntomas es de 5 a 10 años, la estrategia en ellos es el seguimiento y la observación cada 3 a 6 meses para pesquisar la aparición de síntomas atribuibles a la enfermedad. Acorde a la literatura revisada que reporta una edad al diagnóstico entre los 63 y 75 años, la mediana de edad de nuestros pacientes fue de 66 años<sup>(1)</sup> y la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento fue de aproximadamente 13 meses. El paciente con mayor tiempo de observación permaneció asintomático durante 9,8 años.

En nuestra población, principalmente el desarrollo de astenia y anemia durante el seguimiento fue lo que condujo al inicio del tratamiento y que se identificó en más de un tercio de la cohorte, en coincidencia con lo ya reportado por Dimopoulos en el año 2000<sup>(9)</sup>, que coincidió con lo publicado más recientemente en un ensayo fase 3 por el mismo autor en el cual se evaluaron 150 pacientes y los motivos de inicio de tratamiento más frecuentes fueron la presencia de anemia, fatiga y síntomas constitucionales<sup>(10)</sup>. Si bien el valor promedio de la IgM fue de 2,8 g/dL, no se consideró a este parámetro como una indicación de inicio de tratamiento. Sin embargo, en un estudio retrospectivo publicado en el año 2017 se observó que un valor de IgM sérico > a 6 gr/dL otorgaba 370 veces más probabilidades de desarrollar hiperviscosidad en relación a valores menores, apoyando la indicación de inicio de tratamiento en estos casos<sup>(11)</sup>.

Existen también otros parámetros que requieren especial atención, como los valores elevados de  $\beta$ 2 microglobulina y el porcentaje de infiltración en médula ósea, que predicen la aparición de enfermedad sintomática<sup>(8)</sup>. En nuestra revisión el 30% de los pacientes que recibieron tratamiento tenían una infiltración mayor al 50%, mientras que el valor de  $\beta$ 2 microglobulina fue mayor a 2,5 en el 64% de la población, lo que sugiere un impacto de este parámetro en el inicio del tratamiento.

En aquellos pacientes que requieren iniciar tratamiento debe observarse en primer lugar la presencia de síntomas de hiperviscosidad, lo que supone un riesgo inminente y hace necesario el comienzo del tratamiento con plasmaféresis para un descenso rápido de los valores de IgM y el inicio del tratamiento sistémico. En nuestro grupo dos pacientes requirieron este abordaje con buena respuesta a su instauración.

En segunda instancia para la elección del esquema más apropiado debe determinarse si el paciente está en condiciones clínicas para realizar tratamientos intensivos y las características de la presentación de la enfermedad.

Según las recomendaciones de tratamiento del 8vo. Taller Internacional sobre Macroglobulinemia de Waldenström (IWWM-8), el Rituximab continúa siendo uno de los pilares en el tratamiento de la enfermedad, pero la combinación con análogos de purinas no se recomienda en primera línea debido al riesgo que suponen las citopenias prologadas y la posible aparición de segundas neoplasias<sup>(12)</sup>. En nuestro grupo de pacientes se utilizó el Rituximab en el 100% de los casos, ya sea en primera línea o en líneas sucesivas, en monoterapia o asociado a otros agentes. Sin embargo, y en coincidencia con lo reportado<sup>(13)</sup>, se observó una incidencia alta de efectos adversos, sobre todo caracterizados por su severidad, ya que sólo uno de tres pacientes pudo continuar con su utilización.

En nuestra experiencia el uso de Rituximab en monoterapia tuvo lugar en un caso con neuropatía periférica y en otro por fragilidad del paciente. En esta modalidad presenta una sobrevida libre de progresión de 16 a 29 meses con una tasa de respuesta global que oscila entre el 25 al 40% cuando se administra en forma semanal durante un mes y del 65% cuando se extiende a dos meses de tratamiento. Sin embargo, es considerada una terapia subóptima en quienes requieren un control inmediato de la masa tumoral. Por lo tanto, se recomienda su asociación con otros agentes<sup>(14)</sup>.

Uno de los pacientes evaluados realizó terapia de mantenimiento con rituximab luego de recibir el esquema RCD como primera línea y el paciente continúa aún con una sobrevida libre de progresión prolongada. Dada la experiencia favorable con el uso de Rituximab en esta modalidad frente a pacientes con otras neoplasias de estirpe B, se realizaron estudios

para evaluar su eficacia frente a pacientes con MW, como el publicado en el *British Journal of Haematology* en el año 2018 por Castillo y colaboradores. En este estudio retrospectivo se evaluaron 182 pacientes que habían recibido tratamientos de primera línea basados en Rituximab y posteriormente mantenimiento con el mismo versus aquéllos que no lo recibieron. El primer grupo constituyó el 64% de la muestra y reflejó una mayor tasa de respuesta mayor (98% vs 68%), mejor mediana de sobrevida libre de progresión (6,8 años vs 2,8 años) y tasa de sobrevida global a 10 años (84% vs 66%)<sup>(15)</sup>. Sin embargo, aún no hay resultados de estudios que permitan avalar la recomendación frente a pacientes con MW.

En nuestra cohorte el régimen más utilizado fue el RCD. En todos los casos la elección se basó fundamentalmente en la edad avanzada de los pacientes (promedio 73 años), considerando la baja toxicidad del esquema y el modo conveniente de empleo. En un estudio de fase II, publicado en el 2015, con 72 pacientes y un seguimiento mínimo de 7 años, el 83% logró una respuesta global y en un 67% fue parcial. La mediana de SLP fue de 35 meses, el intervalo libre de tratamiento mayor a 4 años y una mediana de sobrevida global de 8 años con un buen perfil de toxicidad a corto y largo plazo<sup>(16)</sup>. En nuestra cohorte la respuesta global fue del 100% y aunque fue parcial en todos los casos, éstos aún se mantienen sin progresión con una SLP de 5 años, lo cual coincide con la bibliografía.

En lo que se refiere a la utilización de Bendamustina, sólo 2 pacientes accedieron al tratamiento por dificultad en el acceso a la medicación a causa de su aprobación reciente y por las características de los pacientes. De todas maneras, es el agente indicado en aquellos que presentan una gran masa tumoral, citopenias severas (hemoglobina <10 gr/dL o plaquetas < 100.000/ $\mu$ L) y síntomas constitucionales<sup>(5)</sup>. En el año 2018 se comparó el esquema R- Bendamustina con RCD en un ensayo fase II, tanto en primera línea como en enfermedad recaída. Los resultados de tasa de respuesta global fueron del 93% para el grupo con BR y 96% para el grupo RCD con (p=0,55). La mediana de SLP con BR fue de 58 meses y 32 en la rama con RCD. Respecto a la seguridad de los esquemas, se tomaron en consideración los efectos adversos grado 3 o más. En ambos grupos el efecto adverso más frecuente fue neutropenia (11% en el grupo BR y 20% en el RCD). En el estudio,

los autores concluyen que existe una superioridad leve del esquema BR frente a RCD en primera línea de tratamiento considerando la tasa de respuesta global, SLP, las respuestas y el perfil de seguridad. Además, se evaluaron los resultados en relación al estado mutacional de *MYD88*, el cual no impresionó afectar la efectividad de ambos esquemas<sup>(17)</sup>. Sin embargo, no se realizó un seguimiento a largo plazo lo cual sí se había hecho en el estudio de Kastritis y colaboradores<sup>(16)</sup>.

Respecto al uso de Rituximab + Bendamustina en comparación con R-CHOP se realizó un estudio de fase 3 en pacientes con linfomas no Hodgkin indolentes, incluyendo pacientes con MW. Si bien la tasa de respuesta global fue similar, con el esquema BR se observó una mayor sobrevida libre de progresión (65,9 meses para BR y 31,2 meses en la rama de R-CHOP) y una mejor tolerancia con tasas más bajas de alopecia, toxicidad hematológica, infecciones, neuropatía periférica y estomatitis<sup>(18)</sup>.

En el grupo analizado, sólo 3 pacientes recibieron tratamiento con Bortezomib, uno de ellos en primera línea, tras lo cual obtuvo una sobrevida libre de progresión de 3 años, por lo cual recibió el mismo esquema tras la recaída. En todas las oportunidades Bortezomib fue asociado con dexametasona y un anticuerpo monoclonal anti CD20. Actualmente dos pacientes se encuentran en remisión completa y uno presentó enfermedad progresiva tras recibir la combinación en cuarta línea de tratamiento. En el 2009 el grupo de Treon y colaboradores publicó los resultados de un ensayo clínico con 23 pacientes con criterio de tratamiento que no habían recibido ningún esquema, en quienes se utilizó la combinación de Bortezomib + Dexametasona + Rituximab (BDR). En el análisis se puso en evidencia que el esquema combinado, obtuvo una tasa de respuesta global del 96% y una tasa de respuesta mayor de 83%. Se observó una disminución significativa en los niveles de IgM (>25% en 1,4 meses en promedio) y en la infiltración de las células tumorales en la médula ósea. Las respuestas tuvieron lugar en una mediana de 1,4 meses y luego de un seguimiento de 22,8 meses, 18 de los 23 pacientes permanecían libres de progresión. Como conclusión se infiere que el uso de esta combinación provee una alta tasa de respuestas rápidas con un bajo impacto medular, con las ventajas que provee un régimen libre de alquilantes<sup>(19)</sup>. Otro de los agentes incorporados recientemente al

tratamiento de la MW es el Ibrutinib. En nuestra experiencia, sólo un paciente tuvo la oportunidad de recibir este tratamiento. Se le indicó en quinta línea como monoterapia y aún continúa con él. Respecto al uso de ésta droga con dicha modalidad, en el año 2015 Treon y colaboradores publicaron los resultados de un ensayo prospectivo que analizaba la actividad del Ibrutinib en pacientes con macroglobulinemia de Waldenström previamente tratados. Los resultados demostraron que Ibrutinib continúa siendo efectivo aún en pacientes que ya recibieron tratamiento, y en el 2017 el mismo grupo publicó nuevamente en la revista *Blood* los resultados del seguimiento a largo plazo de ese estudio. Los pacientes evaluados fueron 63 con una mediana de edad de 63 años, el 43% con una puntuación intermedia en el índice IPSSWM. En promedio estos pacientes habían recibido 2 tratamientos previos y el 40% era refractario a su terapia previa. Los pacientes recibieron Ibrutinib hasta progresión o intolerancia. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 46,6 meses y se reportó que la mejoría en las respuestas ocurrió con la prolongación del mismo. La tasa de respuesta global fue del 90,4% y la tasa de respuesta mayor del 77,7% y si bien no se observaron respuestas completas, el 27% de los pacientes alcanzó una muy buena respuesta parcial. Los pacientes que alcanzaron una sobrevida libre de progresión mayor fueron aquéllos que presentaban *MYD88*<sup>L265L</sup> y *CXCR4*<sup>WT</sup>. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia fueron la aparición de neutropenia, trombocitopenia y fibrilación auricular. Finalmente, los autores concluyen que el uso del Ibrutinib es altamente efectivo aún en pacientes con enfermedad recaída/refractaria<sup>(20)</sup>. No obstante, se observa que su efectividad decrece cuando el paciente presenta *MYD88*<sup>WT</sup> y *CXCR4*<sup>WT</sup>, pero aún continúa siendo una herramienta de gran valor para el tratamiento de esta enfermedad para la gran mayoría de los pacientes. En nuestro caso, se realizó el estudio molecular y no se hallaron mutaciones en *MYD88*. En 2018 Treon y colaboradores publicaron los resultados del uso de Ibrutinib en monoterapia, pero en esta oportunidad en pacientes sin tratamiento previo. Los 30 pacientes incluidos en el estudio presentaban mutaciones en *MYD88* y *CXCR4*. La droga se administró hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se reportaron reducciones significativas de los niveles de IgM e infiltración medular junto con incremento de los

niveles de hemoglobina. La tasa de respuesta global fue del 100% con un 63% de respuestas parciales. La SLP a los 18 meses fue del 92%. Respecto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron la hipertensión arterial (13%) y la fibrilación auricular (10%). De tres pacientes que debieron suspender el fármaco, dos lo hicieron por toxicidad cardíaca y uno por hepatitis medicamentosa que resolvió dos meses después de la suspensión del Ibrutinib. No se reportaron efectos adversos grado 4<sup>(21)</sup>. En nuestro paciente se reportó toxicidad gastrointestinal como único efecto adverso al uso de la droga, y resolvió favorablemente sin necesidad de suspender el tratamiento.

Más aún, en el año 2018, el grupo iNNOVATE y el Consorcio Europeo para la Macroglobulinemia de Waldenström publicaron en *The New England Journal Of Medicine* los resultados de un ensayo de fase 3 en el que se reclutaron 150 pacientes a quienes se les asignó al azar un tratamiento con Ibrutinib + Rituximab o Rituximab + placebo con el objetivo principal de evaluar sobrevida libre de progresión. Se evaluaron tanto pacientes recibiendo tratamiento por primera vez como recaídos y se excluyeron aquéllos con resistencia al Rituximab. La mediana de edad fue de 69 años. Entre los pacientes que recibieron Ibrutinib + Rituximab la tasa de sobrevida libre de progresión a los 30 meses fue del 82%, y en aquellos pacientes de la rama Rituximab + placebo fue del 28%, concluyendo que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado tuvieron un 80% menos de progresión o muerte. Resultados similares se obtuvieron cuando se analizaron los subgrupos en base al estado mutacional de *MYD88* y *CXCR4*, pero la respuesta a la adición de Ibrutinib fue ligeramente menor entre los pacientes que no presentaban la mutación en *MYD88*. La tasa de respuesta mayor fue superior con Ibrutinib + Rituximab con un 72% en relación a Rituximab + placebo, que sólo se presentó en un 32%. Respecto a la tasa de supervivencia global los resultados fueron similares. Otros parámetros evaluados fueron los niveles de IgM que en el grupo de tratamiento combinado presentaron un descenso rápido y significativo en relación a la administración de Rituximab en monoterapia. Así mismo, los aumentos transitorios o brote de IgM fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab + placebo. Respecto a los niveles de hemoglobina, el incremento en los niveles fue mayor

en el grupo de tratamiento combinado con un porcentaje del 73% versus un 41% en la otra rama. En el 60% de los pacientes de cada grupo se reportó un efecto adverso de grado 3 o 4, con mayor frecuencia en la rama Ibrutinib + Rituximab. Entre los más severos observados en este grupo están la aparición de neumonía y fibrilación auricular. No obstante, los autores reportaron que el uso de la combinación presentó el mismo perfil de seguridad que el reportado con el uso de dichas drogas individualmente. Es más, según el análisis la adición de Ibrutinib disminuyó la aparición de algunos de los efectos tóxicos relacionados con el uso de Rituximab, efecto que se atribuyó a la inhibición de la liberación de citoquinas mediada por el Ibrutinib<sup>(11)</sup>. Por lo tanto, los resultados presentados en este ensayo permiten observar la superioridad del esquema Ibrutinib + Rituximab frente al uso de Rituximab en monoterapia, principalmente en relación a los datos de sobrevida libre de progresión. No obstante, el seguimiento de los pacientes fue breve y un análisis posterior permitiría también evaluar la aparición de toxicidades tardías y riesgo de presentación de trastornos linfoproliferativos. Sin embargo, parece ser claro el beneficio del uso de Ibrutinib en pacientes con MW, en quienes presentó respuestas rápidas y prolongadas. Respecto al uso de otros regímenes, un análisis publicado en el año 2009 evaluó los resultados de 58 pacientes que recibieron como primera línea los esquemas: Rituximab+ Doxorubicina + Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona (R-CHOP- 23 pacientes), Rituximab+ Ciclofosfamida + Vincristina + Prednisona (R-CVP- 16 pacientes) y Rituximab + Ciclofosfamida + Prednisona (R-CP- 19 pacientes). Las tasas de respuesta global fueron de 96%, 88% y 95% respectivamente, con un porcentaje de respuestas completas de 17% para R-CHOP, 12% con R-CVP y 0% para R-CP, pero las complicaciones relacionadas al tratamiento como neutropenia febril y neuropatía, fueron mayores con R-CHOP y R-CVP. Del análisis los autores sugieren que el uso de R-CP provee respuestas similares con menores efectos adversos<sup>(22)</sup>. En nuestra cohorte, 3 pacientes recibieron tratamiento con R CHOP y uno con R CVP, dos de ellos presentaron recaídas tempranas. La complicación principal con el uso de estos esquemas fue la aparición de infecciones relacionadas a la neutropenia en el nadir de quimioterapia. Uno de los pacientes que recibió R CHOP, aun con dosis

ajustadas, debió suspender el tratamiento en forma permanente por dicha causa.

En relación al empleo de alquilantes y análogos de purina, el estudio WM1, multicéntrico y aleatorizado, llevado a cabo entre los años 2001 y 2009, comparó la tasa de respuesta global al tratamiento con Clorambucilo versus Fludarabina en 414 pacientes con linfomas indolentes, de los cuales 339 presentaban diagnóstico de MW. Luego del análisis se demostró superioridad de la Fludarabina en tasa de respuesta global, sobrevida libre de progresión y duración de respuesta, no obstante, con Fludarabina se observó una mayor incidencia de neutropenia grado 3-4, pero en la rama de Clorambucilo hubo mayores reportes de segundas neoplasias. Sin embargo, ambos tratamientos no superan la eficacia de las combinaciones de quimio e inmunoterapia (23). En nuestros pacientes se empleó Clorambucilo, tanto en primera línea como en segunda, tercera y cuarta línea asociado a dexametasona. En todos los casos las respuestas fueron parciales y presentaron recaídas tardías. En el único caso en el que se usó la droga en primera línea fue como monoterapia y el paciente fue refractario a la misma.

Respecto al esquema FCR, en el año 2016 Souchet y col. publicaron los resultados de un estudio con 82 pacientes que recibieron dicho tratamiento, en el cual se observó una tasa de respuesta global del 85,4% y una sobrevida global a 3 años del 90%, no obstante, se reportó una alta tasa de citopenias prolongadas y la aparición de síndrome mielodisplásico, leucemia mieloblástica aguda y transformación a linfoma de alto grado en 5 pacientes (24). En nuestra experiencia, el único paciente que recibió este esquema lo hizo en primera línea y presentó una respuesta completa, con una posterior recaída tardía a los 55 meses. Al momento el paciente no presentó segundas neoplasias.

### Conclusión

El tratamiento de la MW es un desafío y la enfermedad continúa siendo incurable, aún con las terapias

actuales. Es importante al momento de iniciar el tratamiento definir un esquema acorde a las características de la presentación clínica del paciente, teniendo en cuenta los resultados de los ensayos clínicos y la opinión de los expertos.

Pese a que la supervivencia se ha incrementado en los últimos años desde la incorporación de nuevas drogas como Bortezomib e Ibrutinib, que han logrado avances importantes en el tratamiento de esta patología, las recaídas y la toxicidad a largo plazo continúan siendo un obstáculo para lograr una sobrevida libre de progresión prolongada, con una buena calidad de vida para los pacientes diagnosticados con esta enfermedad. La evaluación de nuestra cohorte permitió observar la amplia heterogeneidad en el tratamiento de esta patología y la eficacia y seguridad del esquema RDC en pacientes candidatos y no candidatos a tratamientos intensivos. Y en aquellos pacientes en los que se empleó el esquema y presentaban una carga tumoral alta, el mismo también logró buenos resultados. Con RCD los pacientes lograron tasas de respuesta y sobrevidas comparables a la bibliografía, con la ventaja de ser un esquema accesible en términos de costo y simple a la hora de administrarse. Por lo que, acorde a las recomendaciones de la guía ESMO y el consenso de *Mayo Clinic*, concluimos que el esquema RDC continúa siendo una alternativa válida al momento de tratar a nuestros pacientes. En el grupo 2 de nuestra población observamos la evolución desde los esquemas tradicionales de quimioterapia hasta la incorporación de los nuevos agentes como Bortezomib e Ibrutinib, con buenos resultados terapéuticos, pero también con nuevos desafíos a la hora de manejar la toxicidad relacionada. Pero el número de pacientes que realizaron cada esquema no permite realizar conclusiones representativas.

Es necesario continuar con el estudio de la MW para emplear dicho conocimiento en la búsqueda de estrategias de tratamiento que permitan mejores resultados en nuestros pacientes, con menor toxicidad y una sobrevida libre de progresión más prolongada hasta llegar quizás un día a la curación de la enfermedad.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Teras L, DeSantis C, Cerhan J et al. US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA: Cancer Journal Clinical*. 2016; 66: 443-459.
2. Brandefors L, Melin B, Lindh J et al. Prognostic factors and primary treatment for Waldenström macroglobulinemia - a Swedish Lymphoma Registry study. *British Journal of Haematology*. 2018; 183: 1-14.
3. Treon S, Hunter Z, Aggarwal A et al. Characterization of familial Waldenström's macroglobulinemia. *Annals of Oncology*. 2006;17: 488-494.
4. García Sanz R, Jimenez C, Puig N et al. Origin of Waldenström's macroglobulinaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2016; 29: 136-147.
5. Kastritis E, Leblond V, Dismopoulos A et al. Waldenström's macroglobulinaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*. 2018;29: 1-10.
6. Gertz M. Waldenström macroglobulinemia: 2018 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2018; 94:1-11.
7. Kyle R, Treon S, Alexanian R et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*. 2003;3: 116-120.
8. Kyle R, Benson J, Larson D et al. Progression in smoldering Waldenström macroglobulinemia: long-term results. *Blood*. 2012; 119: 4462-4466.
9. Dimopoulos M, Panayiotidis P, Mouloupoulos L et al. Waldenström's Macroglobulinemia: Clinical Features, Complications, and Management. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18: 214-214.
10. Dimopoulos M, Tedeschi A, Trotman J et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *The New England Journal of Medicine*. 2018;378:2399-2410.
11. Gustine J, Meid K, Dubeau T et al. Serum IgM level as predictor of symptomatic hyperviscosity in patients with Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*. 2017;177: 717-725.
12. Leblond V, Kastritis E, Advani R et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Blood*. 2016; 128:1321-1328.
13. Dominguez A, Kastritis E, Castillo J. Monoclonal Antibodies for Waldenström Macroglobulinemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2018;32: 841-852.
14. Kapoor P, Ansell S, Fonseca R et al. Diagnosis and management of Waldenström macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016. *JAMA Oncology*. 2017; 3:1257- 1265.
15. Castillo J, Gustine J, Meid K et al. Response and survival for primary therapy combination regimens and maintenance rituximab in Waldenström macroglobulinaemia. *British Journal of Haematology*. 2018; 181:77-85.
16. Kastritis E, Gavriatopoulou M, Kyrtonis M et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood*. 2015;126: 1392-1394.
17. Paludo J, Abeykoon J, Shreders A et al. Bendamustine and rituximab (BR) versus dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC) in patients with Waldenström macroglobulinemia. *Annals of Hematology*. 2018;97: 1417-1425.
18. Rummel M, Niederle N, Maschmeyer G et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 2013; 381: 1203-1206.
19. Treon S, Ioakimidis L, Soumerai J et al. Primary Therapy of Waldenström Macroglobulinemia With Bortezomib, Dexamethasone, and Rituximab: WMCTG Clinical Trial 05-180. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27: 3830-3835.
20. Treon S, Meid K, Gustine J et al. Long Term Follow up of Previously Treated Patients Who Received Ibrutinib for Symptomatic Waldenström's Macroglobulinemia: Update of Pivotal Clinical Trial. *Blood*. 2017;130: 2766.
21. Treon S, Gustine J, Meid K et al. Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Treatment-Naïve Patients With Waldenström Macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36: 2755-2761.

22. Ioakimidis L, Patterson C, Hunter Z et al. Comparative Outcomes Following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's Macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2009;9: 62-66.
23. Leblond V, Johnson S, Chevret S et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31: 301- 307.
24. Souchet L, Levy V, Ouzegdoh M et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab + fludarabine + cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*. 2016;91: 782-786.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



HAGA DE  
**imbruvica**<sup>®</sup>  
SU PRIMER PASO

**DESAFIANDO LOS LÍMITES  
DE LA TERAPIA ACTUAL**

1. Referencia: Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study  
Jan A. Burger Leukemia (2020) 34:787-798

**7 de cada 10 pacientes con LLC tratados  
con IMBRUVICA<sup>®</sup> en primera línea están vivos  
y libres de enfermedad a 5 años de haber  
iniciado tratamiento<sup>1</sup>**



Acceda al prospecto de IMBRUVICA<sup>®</sup> para Argentina escaneando el código QR en su dispositivo móvil. Puede también acceder a la información para prescribir en la sección de productos de nuestra página web: [www.janssen.com](http://www.janssen.com)

Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reporte de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

**INFO Janssen**  
**Información Científica**  
[www.janssen.com](http://www.janssen.com)

**ARGENTINA**

[infojanssen@janar.jnj.com](mailto:infojanssen@janar.jnj.com)  
**0800 122 0238**

**janssen**  **Oncology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

EN EL TRATAMIENTO DEL  
MIELOMA MÚLTIPLE, MYVITLA®  
OFRECE RESISTENCIA DE

# LARGA DURACIÓN

EFICACIA PROLONGADA • TOLERABILIDAD MANEJABLE • RÉGIMEN CONVENIENTE BASADO EN IP COMPLETAMENTE ORAL



**MYVITLA® está indicado en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron al menos un tratamiento previo.**

**La SLP extendida con MYVITLA® + Rd vs. placebo + Rd (mSLP 20,6 vs. 14,7 HR=0,742, P=0,012; pacientes con citogenética de alto riesgo mSLP 21,4 vs. 9,7 HR=0,54) fue demostrada en un estudio clínico fase 3.<sup>1-3</sup>**

**MYVITLA® + Rd fue generalmente bien tolerado, con efectos adversos manejables.<sup>1,2</sup>**

- La mayoría de los pacientes (76 %) continuaron con la dosis inicial de MYVITLA® sin reducción de la dosis<sup>1,2</sup>
- Los eventos adversos más frecuentes fueron trastornos gastrointestinales, erupción cutánea, trombocitopenia, edema periférico, neuropatía periférica y dolor de espalda. No se observaron señales de seguridad cardiovascular ni renal en el estudio<sup>1,2</sup>

Resultados del estudio pivotal fase 3 TOURMALINE MMI, un estudio clínico internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar la superioridad de MYVITLA®+len/dex sobre placebo+len/dex por vía oral una vez por semana en 722 pacientes adultos con mieloma múltiple recaído/refractario que recibieron de 1 a 3 tratamientos previos. Este fue el análisis estadístico final del criterio de valoración primario, la SLP.<sup>1,2</sup> Para obtener información adicional, consulte el Prospecto del producto.

**ABREVIATURAS:** HR = cociente de riesgo; IP = inhibidor de proteosoma; len/dex = lenalidomida/dexametasona; MM = mieloma múltiple; mSLP = mediana de la SLP; Rd = Revlimid (lenalidomida) + dexametasona; SLP = sobrevida libre de progresión.

**REFERENCIAS:** 1. N.P. Moreau P ym. N Engl J Med. 2016; 374: 1621-1634 (v0.2). 2. Myvitla®. Resumen de las características del producto. Fecha de última revisión 22-12-2020 - Disposición N°:9205/20. 3. Avet-Loiseau 2017, (v0.1).



Takeda Argentina S.A.  
Av. del Libertador 7208, Piso 14 • Ciudad de Buenos Aires, Argentina  
Línea de atención al cliente: 0800-266-5287 • [www.takedaargentina.com](http://www.takedaargentina.com)  
C-APROM/AR/MVT/0199 Fecha de elaboración: Junio 2021



Información para  
prescribir  
disponible en el  
código QR



# Efecto de nanopartículas arqueolípicas en células endoteliales humanas

## Effect of archaeolipid nanoparticles on human endothelial cells

Charó N1, Jerez H2, Tatti S3, Romero2\* E, Schattner M1\*.

<sup>1</sup> Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET-ANM),  
Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Centro de Investigación y Desarrollo en Nanomedicinas (CIDEN), Universidad  
Nacional de Quilmes, Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Clínicas,  
Buenos Aires Argentina.

*\*Equally Contributed*

mschattner@hotmail.com  
eder19lilia@gmail.com

Fecha recepción: 6/8/2021

Fecha aprobación: 12/8/2021

MEJOR TRABAJO INVESTIGACIÓN BÁSICA CONGRESO CAHT 2021



ARTICULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 33-40  
Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** nanopartículas,  
arqueosomas,  
células endoteliales,  
antiinflamatorio.

**Keywords:** nanoparticles,  
archaeosomes,  
endothelial cells,  
antiinflammatory.

### Resumen

Igual que los liposomas, los arqueosomas son nanopartículas (NPs), utilizadas como sistemas de liberación de fármacos. Los arqueosomas son liposomas preparados con arqueolípidos; sin embargo, su efecto sobre el endotelio vascular, datos cruciales para su ingreso en la clínica, es desconocido. En este estudio analizamos el efecto de nuevos arqueosomas preparados a partir de una cepa hiperhalófila de la Patagonia Argentina en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVECs) en condiciones fisiológicas e inflamatorias y lo comparamos con el de liposomas convencionales. Si bien ninguna de las NPs afectó la viabilidad y expresión de ICAM-1 y E-selectina en condiciones basales, los arqueosomas redujeron la expresión de ambas moléculas y la secreción de IL-6 inducida por LPS y Pam3CSK4, efecto no observado con TNF- $\alpha$  y asociado a una inhibición en la activación de la vía NF- $\kappa$ B y ERK1/2.

Ninguno de estos parámetros fue modificado por los liposomas. En forma similar, solamente los arqueosomas fueron endocitados por HUVECs.

Nuestros datos revelan una importante capacidad de estos arqueosomas para disminuir la activación endotelial y sugieren que, cargados con drogas antiinflamatorias, podrían magnificar su actividad sobre el endotelio inflamado siendo de especial interés su investigación en vasculopatías.

### Abstract

The same as liposomes, archaeosomes are nanoparticles (NPs), made of archaeolipids employed as drug delivery systems. Up to date, the effect of archaeosomes on the vascular endothelium, critical data for its admission to the clinic, remains largely unknown. In this study we analyzed the effect of new archaeosomes prepared from a hyperhalophilic strain from Patagonia Argentina on human umbilical

vein endothelial cells (HUVECs) under physiological and inflammatory conditions and compare it with that of conventional liposomes. Although none of the NPs affected the viability and expression of ICAM-1 and E-selectin under basal conditions, the archaeosomes reduced the expression of both molecules and the secretion of IL-6 induced by LPS and Pam3CSK4, an effect not observed with TNF- $\alpha$  and associated with an inhibition in the activation of the NF- $\kappa$ B and ERK1/2 pathway. None of these parameters were modified by the liposomes. Similarly, only archaeosomes were endocytosed by HUVECs.

Our data reveal an important capacity of these archaeosomes to decrease endothelial activation and suggest that loaded with anti-inflammatory drugs, they could magnify their activity on inflamed endothelium, their research in vasculopathies being of special interest.

### Introducción

La nanomedicina ha desarrollado una gran variedad de nanopartículas (NPs) como sistemas de liberación dirigida de fármacos o sustancias bioactivas siendo los liposomas los de mayor éxito comercial, ya que poseen ciertas ventajas como ser biocompatibles, biodegradables y no inmunogénicos<sup>(1,2)</sup>.

Los arqueosomas son una nueva familia de NPs, que consisten en nanovesículas preparadas con lípidos extraídos de diferentes géneros del dominio Arquea, que poseen una mayor estabilidad respecto a los liposomas convencionales en ambientes fisicoquímica y enzimáticamente hostiles<sup>(3,4)</sup>. Por lo tanto, los arqueosomas están siendo extensamente estudiados para aplicaciones potenciales como sistemas de administración de fármacos/genes y antígenos<sup>(5,6)</sup>.

La administración terapéutica de NPs se lleva a cabo principalmente por vía endovenosa, donde inevitablemente hay un estrecho contacto entre NPs y la pared vascular. El endotelio no sólo es una barrera física que separa los microambientes intra y extravascular, sino que también es fundamental para el mantenimiento de la función vascular y la homeostasis. Además, la lesión o disfunción endotelial es la causa inicial de aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares<sup>(7)</sup>. En este contexto, el conocimiento sobre la seguridad y toxicidad así como el posible efecto regulador de las NPs sobre las células endoteliales es crucial para su eventual uso clínico.

Nuestro grupo reportó el diseño de arqueosomas

preparados a partir de una nueva cepa hiperhalófila, *Halorubrum tebenquinchense*, aislada de la Patagonia Argentina<sup>(8)</sup>. Estos arqueosomas mostraron ser vehículos efectivos para la administración de dexametasona en potenciales terapias inhalatorias para el asma persistente<sup>(9)</sup>, así como en la administración oral para la mucosa inflamada en trastornos gastrointestinales<sup>(10)</sup>. Teniendo en cuenta su uso potencial en condiciones inflamatorias y que no existen reportes sobre su efecto sobre el endotelio, en este estudio investigamos la interacción y el efecto de estos arqueosomas en células endoteliales humanas en condiciones fisiológicas e inflamatorias.

### Materiales y métodos

El estudio se realizó siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y contó con el aval del Comité de Ética Institucional. Se utilizaron cordones umbilicales obtenidos de partos normales a término en el Servicio de Obstetricia del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, previa obtención del consentimiento informado de las madres.

Las células endoteliales se aislaron de la vena del cordón umbilical humano (HUVECs) por digestión con colagenasa tipo I, siguiendo procedimientos descritos anteriormente<sup>(11)</sup> y fueron cultivadas en medio de crecimiento endotelial EGM2 utilizándose células hasta el cuarto pasaje.

Se prepararon arqueosomas con arqueolípidos polares totales (APT) extraídos de la arqueobacteria hiperhalófila *Halorubrum tebenquichense* y colesterol APT:colesterol 7:3 m:m y liposomas convencionales conteniendo L- $\alpha$ -fosfatidilcolina 1,2-hidrogenada:colesterol 7,5:2,5 m:m. Las formulaciones se prepararon por el método de resuspensión de la película lipídica. La caracterización estructural se determinó mediante dispersión de luz dinámica y de análisis de fases usando un equipo nanoZsizer.

La viabilidad celular y la presencia de apoptosis se analizaron por microscopía de fluorescencia marcando las células con naranja de acridina y bromuro de etidio. La expresión de ICAM-1 y E-selectina se evaluó por citometría de flujo y la secreción de IL-6 por ensayos de ELISA. Para analizar la captación de NPs por las HUVECs se utilizaron NPs marcadas con un fosfolípido conjugado a rodamina (RhPE) y se analizaron por citometría y microscopía confocal. Las vías de señalización se evaluaron por citometría y *Western blot*.

La activación endotelial se realizó estimulando con ligandos de los receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4; como agonista del TLR2 se utilizó el lipopéptido mimético de componentes de la pared de las bacterias Gram positivas Pam3CysSerLys4 (Pam3CSK4) adquirido en *InvivoGen*, y para el TLR4 el lipopolisacárido (LPS) componente de las Gram negativas adquirido en *Sigma-Aldrich*. También se utilizó la citoquina proinflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) de *Cell Signaling Technology*.

**Análisis estadístico**

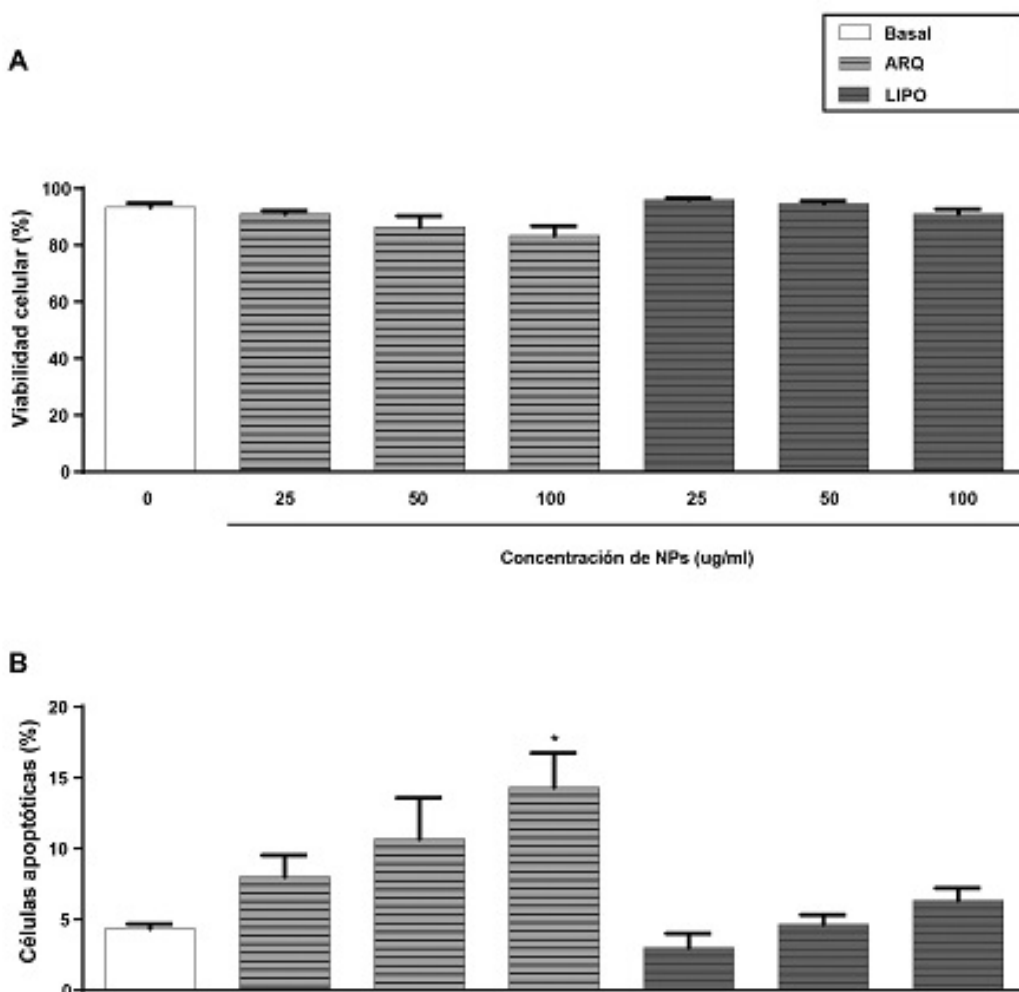
Los resultados se expresaron como la media  $\pm$  ESM (error standard de la media) de 4 a 5 experimentos independientes y se analizaron por ANOVA de una vía, post-test Bonferroni. Valores de  $p < 0.05$  fueron

considerados estadísticamente significativos.

**Resultados**

**Efecto de las NPs sobre sobre viabilidad celular y apoptosis en HUVECs**

Como se muestra en la Figura 1A, la exposición de arqueosomas y liposomas a células endoteliales durante 24 horas no modificó la viabilidad de las HUVECs, sugiriendo que los arqueosomas, al igual que los liposomas, son biocompatibles con las HUVECs. La presencia de células apoptóticas fue detectada sólo en presencia de arqueosomas a una concentración de 100  $\mu\text{g/ml}$ , en consecuencia, en el resto de los experimentos, las NPs fueron utilizados a una concentración de 50  $\mu\text{g/ml}$  (Figura 1B).

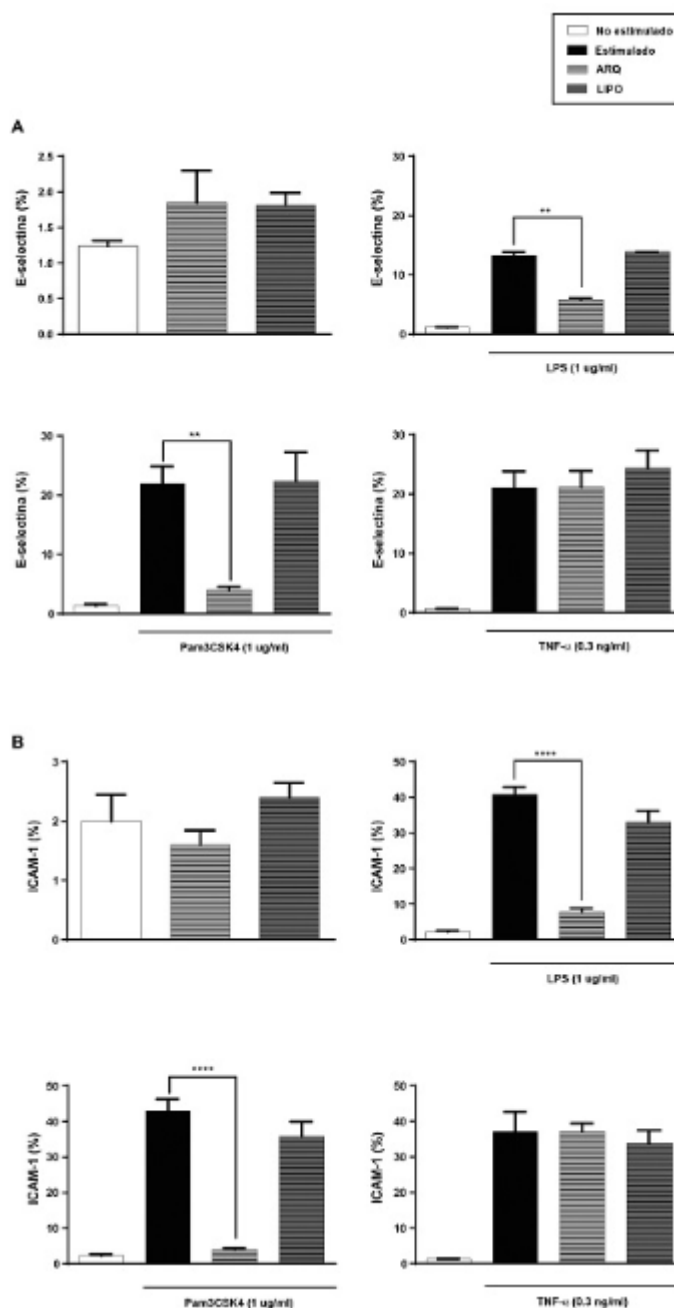


**Figura 1. Efecto de las NPs sobre viabilidad celular y apoptosis en HUVECs.** Las HUVECs fueron incubadas durante 24 horas en presencia de arqueosomas (ARQ) o liposomas (LIPO). Luego se analizó por microscopía de fluorescencia A) viabilidad celular y B) apoptosis, marcando las células con naranja de acridina y bromuro de etidio. \* $p < 0.05$  vs basal.

### Disminución en la expresión de E-selectina e ICAM-1 y la secreción de IL-6 en HUVECs mediada por arqueosomas

Para evaluar el efecto de los arqueosomas sobre respuestas efectoras del endotelio, inicialmente analizamos la expresión de moléculas de adhesión celular.

La presencia de NPs no modificó los niveles basales de E-selectina o ICAM-1. Sin embargo, la incubación con los arqueosomas redujo notablemente la expresión de ambas moléculas de adhesión inducida por LPS y Pam3CSK4, pero no por TNF- $\alpha$  (Figura 2A-B). Por otro lado, la expresión de E-selectina o



**Figura 2. Efecto de las NPs sobre los niveles de expresión de E-selectina e ICAM-1 en HUVECs.** Las HUVECs en condiciones basales o estimuladas con LPS, Pam3CSK4 o TNF- $\alpha$  se incubaron en ausencia o presencia de arqueosomas (ARQ) o liposomas (LIPO) y luego se evaluó por citometría de flujo la expresión de (A) E-selectina y (B) ICAM-1 luego de 4 y 18 horas post-estimulación, respectivamente. \*\* $p < 0.01$  y \*\*\*\* $p < 0.0001$  entre los grupos seleccionados.

ICAM-1 inducidas por cualquiera de los estímulos no se modificó en presencia de los liposomas. Entre las diferentes citoquinas liberadas por el endotelio, la IL-6 es una de las principales moléculas proinflamatorias. Los niveles de IL-6 gatillados por LPS o Pam3CSK4 en presencia de los arqueosomas se redujeron significativamente, efecto que no se observó con TNF- $\alpha$ . La formulación liposomal no ejerció efecto sobre los niveles de IL-6 (Figura 3).

**Los arqueosomas inhiben la activación de las vías MAPK y NF- $\kappa$ B en HUVECs**

Las vías de señalización MAPK y NF- $\kappa$ B están involucradas en la respuesta inflamatoria de HUVECs<sup>(12)</sup>. En la Figura 4A se observa que los arqueosomas atenúan la activación de la vía NF- $\kappa$ B inducida por LPS, reflejándose en una disminución de la degradación de su inhibidor I $\kappa$ B $\alpha$ , y disminuyen la fosforilación de ERK (vía de las MAPK). Este último resultado también se evidenció por citometría (Figura 4B).

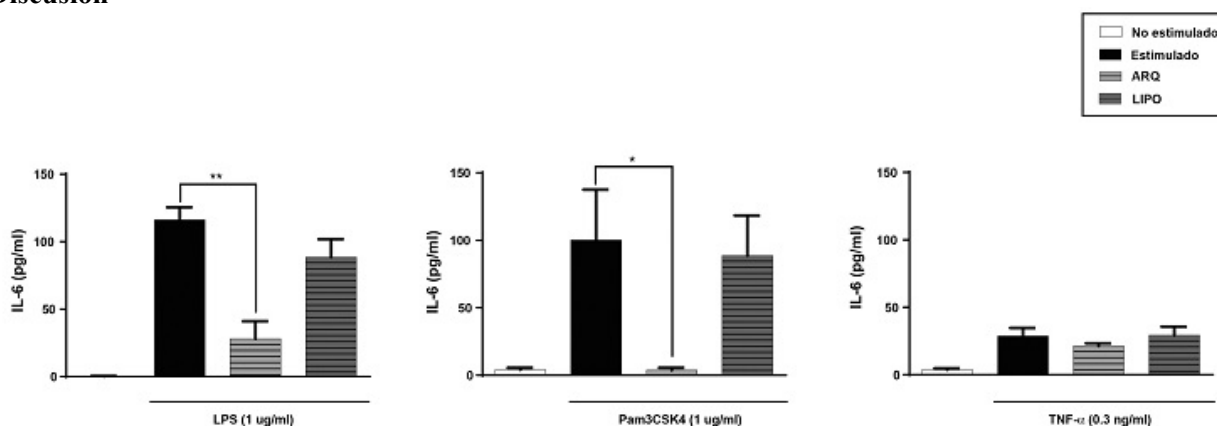
**Captación celular de NPs por HUVECs**

Considerando que el efecto de las NPs generalmente está determinado en parte por cómo son procesadas por las células, se investigó el destino de los arqueosomas durante su interacción con las HUVECs utilizando nanopartículas marcadas con RhPE. En condiciones basales, la captación fue significativamente mayor para los arqueosomas que para los liposomas luego de la incubación durante 1 o 4 horas (Figura 5A). La internalización de los arqueosomas también se observó mediante microscopía confocal (Figura 5B).

**Discusión**

Los resultados obtenidos revelan que, a diferencia de los liposomas convencionales que no mostraron efecto alguno sobre el endotelio, los arqueosomas derivados de arqueolípidos de *H. tebenquichense* no son citotóxicos para el endotelio y ejercen un efecto antiinflamatorio asociado a una mayor internalización de los arqueosomas y a una inhibición de las vías NF- $\kappa$ B y ERK1/2.

La acción inhibitoria selectiva de los arqueosomas en las respuestas de activación endotelial inducida por agonistas del TLR4 o TLR2, pero no por citoquinas inflamatorias, aún no está esclarecida. Sin embargo, el hecho de que este efecto no se observó al estimular las HUVECs con TNF- $\alpha$ , que actúa a través del TNFR1 y TNFR2, sugiere una posible interacción de los arqueosomas con los TLRs. En este sentido, previamente reportamos que, en macrófagos, los arqueosomas son reconocidos por el receptor *scavenger* tipo A (SRA)<sup>(9)</sup>. El SRA también se expresa en células endoteliales<sup>(13)</sup> junto con el SREC-I que se expresa abundantemente<sup>(14,15)</sup>. Llamativamente, SREC-I puede asociarse con TLR2 y TLR4. Murshid y col. demostraron que el LPS además de ser ligando del TLR4 también es reconocido por el SREC-I, el cual induce la translocación del TLR4 en microdominios lipídicos formando un complejo LPS-TLR4-SREC-I que aumenta la señalización gatillada por el TLR4<sup>(16)</sup>. En el contexto de nuestro trabajo, se podría hipotetizar que, en presencia de LPS y arqueosomas, se formaría un complejo constituido por LPS-TLR4-SREC-I-arqueosomas y esto

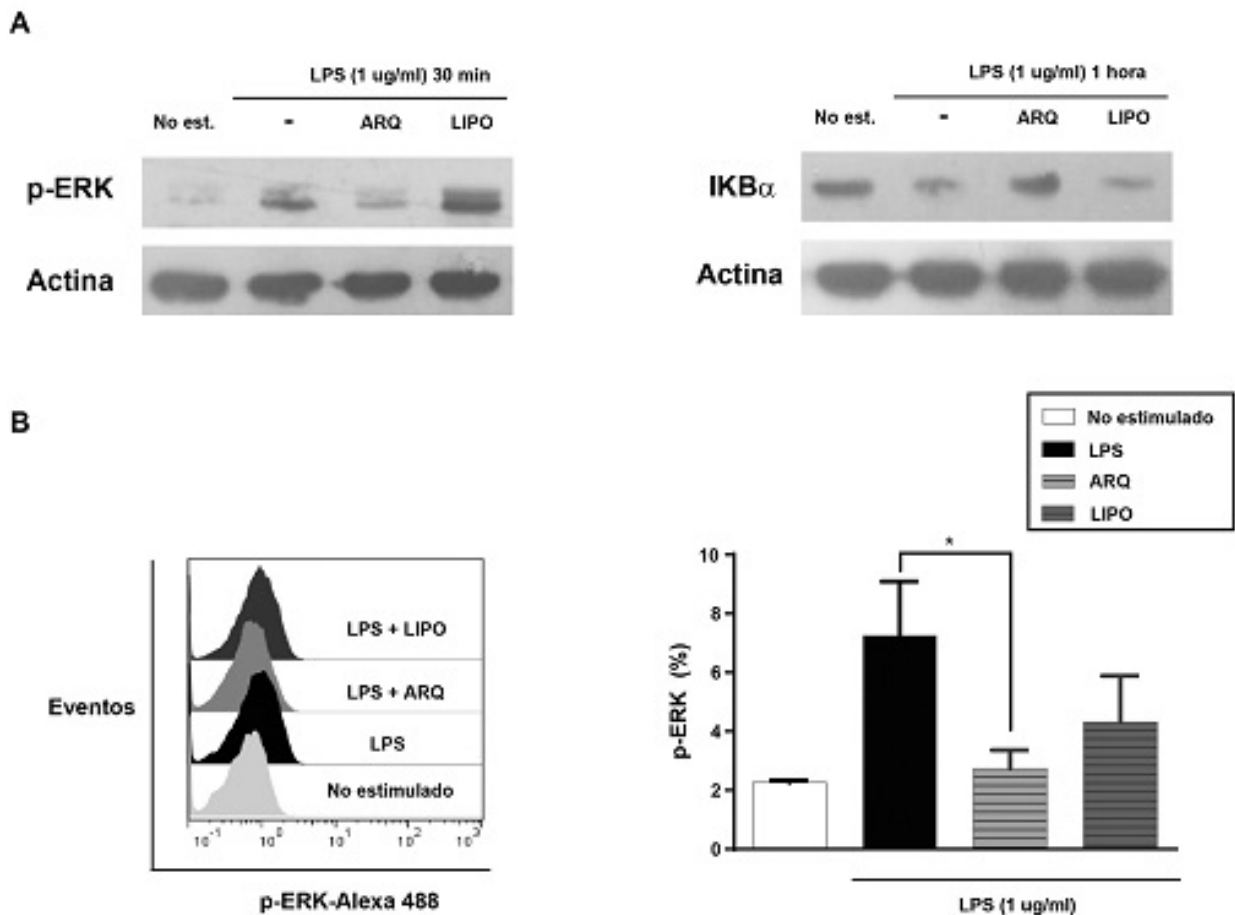


**Figura 3. Efecto de NPs sobre la secreción de IL-6 en HUVECs.** Las HUVECs se estimularon con LPS, Pam3CSK4 o TNF- $\alpha$  en ausencia o presencia de arqueosomas (ARQ) o liposomas (LIPO) durante 18 horas. La liberación de IL-6 se determinó en los sobrenadantes mediante ELISA. \*p < 0.05 y \*\*p < 0.01 entre los grupos seleccionados.

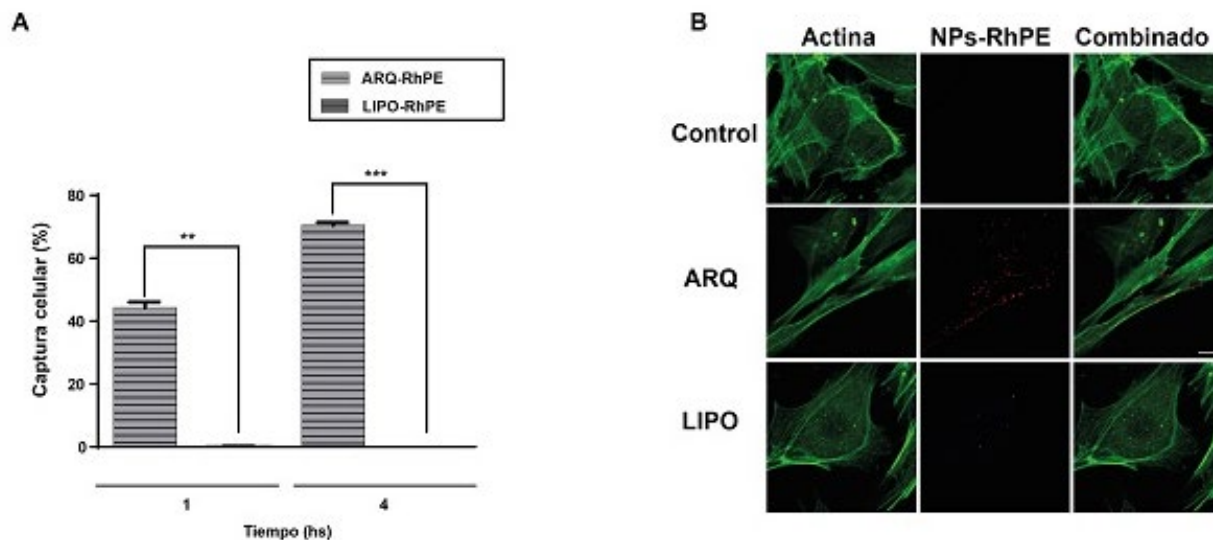
conllevaría, contrariamente, a la inhibición de la señalización del TLR4 por la presencia de los arqueosomas. Son necesarios futuros experimentos para esclarecer las bases moleculares del efecto inhibitorio de los arqueosomas sobre respuestas de activación endotelial.

Nuestros datos revelan, por primera vez, una capaci-

dad importante de los arqueosomas para disminuir marcadamente la activación endotelial. Arqueosomas cargados con drogas antiinflamatorias, podrían magnificar su actividad antiinflamatoria sobre endotelio inflamado, siendo de especial interés su investigación en vasculopatías.



**Figura 4. Efecto de las NPs sobre la activación de las vías de señalización inducidas por LPS en HUVECs.** A) Las HUVECs se estimularon con LPS en ausencia o presencia de arqueosomas (ARQ) o liposomas (LIPO) durante 30 minutos o 1 hora. Los extractos celulares se analizaron por *Western Blot* para IKB $\alpha$ , p-ERK y actina como control de carga. B) Las HUVECs se estimularon con LPS en ausencia o presencia de nanopartículas durante 30 minutos, se marcaron con anti-p-ERK y analizaron por citometría de flujo. Las imágenes representan tres experimentos independientes. \* $p < 0.05$  entre los grupos seleccionados.



**Figura 5. Captación celular de nanopartículas por HUVECs.** Las HUVECs se incubaron durante 1 y 4 horas con arqueosomas (ARQ) o liposomas (LIPO) (ARQ-RhPE y LIPO-RhPE). Los ensayos de captación se realizaron mediante (A) citometría de flujo y (B) microscopía confocal. Imágenes representativas muestran nanopartículas-RhPE (rojo) y actina en el citoplasma (verde, tinción con faloidina-FITC). Barras de escala: 10  $\mu$ m. \*\* $p < 0.01$  y \*\*\* $p < 0.001$  entre los grupos seleccionados.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Lechuga Laura. Nanomedicina: aplicacion de la nanotecnología en la salud. Curso Biotecnol Apl a la Salud Humana [Internet]. 2011;15van. Available from: [http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7\\_Nanomedicina.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7_Nanomedicina.pdf)
2. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:975-99.
3. Jose Morilla M, Mengual Gomez D, Cabral P y col. M Cells Prefer Archaeosomes: An In Vitro/In Vivo Snapshot Upon Oral Gavage in Rats. *Curr Drug Deliv*. 2012;8(3):320-9.
4. Kaur G, Garg T, Rath G, Goyal AK. Archaeosomes: an excellent carrier for drug and cell delivery. *Drug Deliv [Internet]*. 2016;23(7):2497-512. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/10717544.2015.1019653>
5. Benvegnu T, Lemiegre L, Cammas-Marion S. New Generation of Liposomes Called Archaeosomes Based on Natural or Synthetic Archaeal Lipids as Innovative Formulations for Drug Delivery. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2009;3(3):206-20.
6. Moghimipour E, Kargar M, Handali S. Archaeosomes as means of nano-drug delivery. *Rev Med Microbiol*. 2014;25(2):40-5.
7. Michael A. GJ, Guillermo G-C. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;176(1):139-48.
8. Gonzalez RO, Higa LH, Cutrullis RA y col. Archaeosomes made of Halorubrum tebenquichense total polar lipids: A new source of adjuvancy. *BMC Biotechnol*. 2009;9:71.
9. Altube MJ, Selzer SM, De Farias MA, Portugal RV, Morilla MJ, Romero EL. Surviving nebulization-induced stress: Dexamethasone in pH-sensitive archaeosomes. *Nanomedicine*. 2016;11(16):2103-17.
10. Higa LH, Jerez HE, De Farias MA, Portugal RV, Romero EL, Morilla MJ. Ultra-small solid archaeolipid nanoparticles for active targeting to macrophages of the inflamed mucosa. *Nanomedicine*. 2017;12(10):1165-75.
11. Mena HA, Carestia A, Scotti L, Parborell F, Schattner M, Negrotto S. Extracellular histones reduce survival and angiogenic responses of late outgrowth progenitor and mature endothelial cells. *J Thromb Haemost*. 2016;14(2):397-410.
12. Joyce DE, Grinnell BW. Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor- $\kappa$ B. *Crit Care Med*. 2002;30(5 SUPPL.).
13. Ben J, Zhu X, Zhang H, Chen Q. Class A1 scavenger receptors in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2015;172(23):5523-30.
14. Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inouel K. Expression cloning of a novel scavenger receptor from human endothelial cells. *J Biol Chem*. 1997;272(50):31217-20.
15. Adachi H, Tsujimoto M. Characterization of the human gene encoding the scavenger receptor expressed by endothelial cell and its regulation by a novel transcription factor, endothelial zinc finger protein-2. *J Biol Chem*. 2002;277(27):24014-21.
16. Murshid A, Borges TJ, Lang BJ, Calderwood SK. The scavenger receptor SREC-I cooperates with toll-like receptors to trigger inflammatory innate immune responses. *Front Immunol*. 2016;7(JUN).



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# Anticoagulación en tiempos de pandemia por COVID-19

## Anticoagulation in times of COVID-19 pandemia

Korin J.

*Consultorios Hematológicos. Buenos Aires. Argentina*

jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 16/6/2021

Fecha aprobación: 16/6/2021



**EDITORIAL**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 41-48  
Mayo - Julio 2021

**Palabras claves:** COVID-19,  
anticoagulación,  
guías de profilaxis y tratamiento

**Keywords:** COVID-19,  
anticoagulation,  
prophylaxis and therapeutic guidelines

La pandemia de COVID-19 ha producido un cambio drástico en nuestros estilos de vida, perspectivas y preocupaciones. En el campo de la Hemostasia y Trombosis se ha publicado información en forma abundante y, sin embargo, la incertidumbre invadió nuestra tarea médica diaria, incluyendo la certeza sobre prácticas de anticoagulación bien establecidas previamente. Este artículo describe someramente la nueva información recogida, algunas recomendaciones preliminares de las Sociedades Científicas Internacionales y opiniones personales producto de la batalla diaria con el virus SARS-COV2.

COVID 19 pandemia produced a drastic change in our lifestyles, perspectives and concerns. In the field of Thrombosis and Haemostasis, a great amount of information was published; however, a loss of certainty invaded our medical daily work, including well-established practices for anticoagulation. This

article describes some of the new information gathered as well as early provisional recommendations of International Scientific Societies and personal opinions taking into account the first 18 months of dealing with the SARS-COV2 virus.

### ¿Qué aprendí yo de la pandemia?

- 1) A tolerar la incertidumbre en las conductas médicas.
- 2) A desconfiar de la solvencia técnica de las autoridades sanitarias.
- 3) A resignar mis libertades de circulación, relación familiar y social.
- 4) A tratar de evitar el temor a la calle o a mi prójimo.
- 5) A comprobar una vez más que los políticos, sin importar su ubicación oficialista u opositora, buscan ante todo su rédito personal o partidario.
- 6) Que el mérito y las instituciones se desprecian en

nombre de la salud de la población.

- 7) Que mis remuneraciones se han ido a pique y las condiciones de trabajo no son garantía suficiente de protección.
- 8) Que las vacunas nunca llegan con la prontitud necesaria.
- 9) Que la educación médica virtual será la única posible para este tiempo, pero es notablemente inferior a la presencial.
- 10) Que mi tarea docente está más dependiente del soporte técnico de la plataforma que de la comprensión del auditorio de lo que se expone.

### ¿Qué aprendimos los hematólogos de la pandemia?

- 1) La increíble capacidad de realizar un trabajo enorme en asistencia médica en condiciones de brutal sobrecarga y a la vez de producir multi-plataformas de evaluación de terapéuticas en forma prospectiva y randomizada, con colaboración de cientos de hospitales en todo el mundo. Esto no puede más que despertar orgullo y admiración por formar parte de la profesión médica.
- 2) No menos admirable fue la labor de investigadores de Ciencia Básica que caracterizaron rápidamente la cepa responsable, su blanco terapéutico y la dis-regulación inmune del huésped. Esto se logró en pocos meses y fue seguido al poco tiempo por la confección de vacunas disponibles para estudios clínicos, otra proeza de la biología molecular y de la industria farmacéutica.
- 3) En la vida diaria, la decepción por el retraso de los programas de vacunación en nuestros países y sus consecuencias en mortalidad (85000

en Argentina al momento de escribir este artículo), calidad de vida y de muerte (duplicación de la soledad propia del tránsito hacia lo desconocido), pobreza, pérdidas de empleo y retrasos educativos.

- 4) Las distintas sociedades “madres” tuvieron dificultad para elaborar guías por falta de evidencia y el escaso mérito otorgado a los datos observacionales. Se asimiló una enfermedad aparentemente pulmonar y sin embargo multisistémica nueva, masiva, de mortalidad influenciada por la trombosis, con patologías no quirúrgicas de curso predecible y carga trombótica mucho menor.

### ¿Qué aprendimos sobre anticoagulación en la pandemia?

- 1) En pocos meses se describieron los mecanismos de activación de coagulación en los casos moderados y severos de la enfermedad que se describen en la tabla 1. En el pulmón la combinación de daño epitelial alveolar, invasión del espacio aéreo por células inflamatorias, plaquetas y coagulación extravascular más inmunotrombosis y endotelitis en territorio arterial pulmonar y bronquial produce un daño tricompartmental. Éste es el responsable de la imagen de infiltrados en vidrio esmerilado periféricos que son verdaderos infartos pulmonares responsables de la desaturación de O<sub>2</sub> típica de la enfermedad<sup>(1)</sup>. Similar combinación de efecto directo viral más daño celular por hiper-respuesta inflamatoria del huésped explica el potencial compromiso extrapulmonar en miocardio, riñón, SNC y complicaciones autoinmunes como trombocitopenia y miastenia gravis secundaria.
- 2) La mal denominada coagulopatía del COVID-19

**Tabla 1.** Mecanismos descriptos para activación de coagulación en COVID-19

Estasis venosa por reposo
Disregulación de inflamación/coagulación
Daño endotelial
Netosis
Activación plaquetaria
Activación de coagulación por factor tisular
Activación de coagulación por factor XIIa
Disbalance entre FvW, HMWM y ADAMTS -13
Aumento de PAI-1 y disbalance fibrinolítico
Anticuerpos antifosfolípidos
Activación de complemento

constituye una trombofilia adquirida de curso agudo con potencial efecto en territorios venosos, arteriales y en microcirculación. Deberíamos haber intuido que solamente tratamientos combinados que interfirieran en varios mecanismos constituirían un régimen terapéutico eficaz.

- 3) Deberíamos también haber supuesto que, si bien recursos útiles a bajas dosis como las heparinas de bajo PM (HBPM) fueron efectivos en complicaciones trombóticas de patologías no quirúrgicas, en COVID 19 podrían no haber sido igualmente efectivas por los múltiples impactos que deterioran la hemostasia, y que el recurso no era aumentar las dosis porque la consecuencia iba a ser el aumento de hemorragias mayores en pacientes frecuentemente sometidos a procedimientos invasivos.

**¿Cuáles son los estadios del COVID-19 en que se analizaron conductas antitrombóticas?**

El estadio inicial, considerado de bajo riesgo, puede sin embargo producir movilidad reducida y el paciente tener antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV) o trombofilias de alto riesgo ya conocidas, que justifiquen profilaxis primaria. Un estudio en California<sup>(2)</sup> compara la incidencia de TEV a 30 días según que el testeo inicial de sospecha haya sido positivo o negativo para COVID-19. La tasa de positividad de los tests fue 11.8%. Tuvieron TEV el 0.8% de los pacientes positivos versus 0.5% de los negativos. La diferencia se limita a los pacientes que luego debieron internarse. Estos datos no parecen justificar planes masivos de profilaxis de TEV si no hay necesidad de internación. El tiempo en hospitalización es el período de mayor riesgo, proporcional a la

severidad de la infección. Una revisión sistemática y meta-análisis<sup>(3)</sup> revela que los pacientes en sala general tienen en promedio 8% de prevalencia de TEV (5% sintomáticos y 21% si se buscan con ultrasonido en asintomáticos) y, en cambio, los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), 25%. (19% sintomáticos y 45% en asintomáticos estudiados por rutina). Considerando todos los pacientes internados, 20% tienen TEV siendo sintomáticos el 12% y 40% si son detectados por chequeo). En la tabla 3 se exponen los resultados de los trabajos Multiplataforma REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV- 4A en sala general y en UCI, aún no publicados pero sí presentados, comparando dosis profilácticas y terapéuticas de HBPM. Dosis terapéuticas de HBPM o HNF por 14 días o hasta cese de requerimiento de O2 o vasotónicos, en pacientes internados en Clínica Médica, con COVID-19 moderado reducen el requerimiento de soporte de órganos vitales y muestran una tendencia a reducir mortalidad, respecto de dosis profilácticas. En cambio, el empleo rutinario en UCI de dosis terapéuticas en pacientes con COVID-19 crítico, no es beneficioso y puede ser perjudicial en algunos pacientes por el efecto adverso de sangrado. El estudio ACTION, NCT04394377<sup>(4)</sup>, randomizó 615 pacientes de riesgo moderado con dímeros DD elevados y COVID-19 en internación clínica a recibir rivaroxabán 20 mg diarios por 30 días vs profilaxis convencional con HBPM o HNF. El punto primario de eficacia fue mortalidad, duración de internación y de necesidad de O2 durante 30 días. El anticoagulante oral de acción directa (DOAC) tuvo resultados inferiores a la profilaxis convencional. Trombosis ocurrió en rivaroxabán en 7.4% vs 9.9%, mortalidad en 11.3% vs 7.6% y sangrado mayor en 8.4% vs 2.3%. Los resultados, aparentemente

**Tabla 3.** Resultados de los ensayos Multiplataforma REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV- 4A comparando dosis terapéuticas y profilácticas de HBPM en salas de internación general y en UCI

<b>Ensayos Multiplataforma REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV-4A HBPM dosis terapéuticas vs profilácticas</b>				
	INTERNACION	GENERAL	INTERNACION	EN UCI
	Dosis Terapéuticas	Profilaxis	Dosis terapéuticas	Profilaxis
Días con soporte de órganos	16%	23%	---	---
Mortalidad	5.7%	7.7%	35.3%	32.6%
Trombosis (TVP, TEP, IAM, ACV)	1.9%	3.2%	6.7%	11.8%
Sangrado mayor	1.6%	0.9%	3.7%	1.8%

opuestos a lo hallado comparando diferentes dosis de HBPM pueden explicarse por la diferente gravedad de los pacientes incluidos o por efectos pleiotrópicos de las heparinas respecto de un DOAC.

Sin embargo hay acuerdo en que todo paciente con COVID-19 debe recibir profilaxis con HBPM o heparina no fraccionada (HNF) en las primeras horas de internación. Ésta es el área donde mayor número de estudios evalúan cuál es la dosis adecuada de profilaxis, aún no completamente establecida, aunque estudios observacionales han resaltado la necesidad del empleo precoz de profilaxis farmacológica. Por ejemplo, un estudio realizado en Mount Sinai, NYC<sup>(5)</sup> sobre 2773 internados, previo al empleo de corticoides y tocilizumab, muestra que la mortalidad intrahospitalaria con heparina fue del 29% y sin heparina del 63%. Si se inició HBPM en las primeras 48 horas no hubo diferencias de mortalidad intrahospitalaria entre dosis terapéuticas y profilácticas. Otro trabajo realizado en Michigan<sup>(6)</sup> sobre 1351 pacientes internados por COVID-19, muestra que el recibir heparina en cualquier dosis produce una reducción de riesgo de mortalidad intrahospitalaria con un *aHR* de 0.36 y que la dosis profiláctica reduce inclusive la mortalidad a 60 días con un *aHR* de 0.71.

El período post-alta tiene un riesgo intermedio que en algunos pacientes, sobre bases individuales, justifica continuar con profilaxis por al menos un mes. Para este período pueden utilizarse DOACs.

La incidencia de TEV luego de internación por

COVID depende de las secuelas que haya dejado la enfermedad, del grado de inmovilidad y de la persistencia del estado de hipercoagulabilidad de la hospitalización. El registro CORE-19<sup>(7)</sup> estudió tres meses post alta a 4906 pacientes, de los cuales 13.2% recibieron profilaxis prolongada (rivaroxabán, apixabán o enoxaparina). Encontró TEV en 1.55%, trombosis arteriales en 1.71%, mortalidad en 4.8% y sangrado mayor en 1.83%. Fueron factores de riesgo para estos efectos adversos: edad avanzada, internación previa en UCI, TEV previo, insuficiencia renal crónica, enfermedad coronaria, carotídea o arterial periférica e índice IMPROVE-VTE >4. Se observó una reducción de riesgo con profilaxis del 46%.

Otro estudio<sup>(6)</sup> encuentra un OR para TEV durante 42 días luego del alta de 1.6 con valores más bajos que en el registro CORE: 4.8 por 1000 altas (n: 1877) contra 3.1 por 1000 altas en un grupo comparable de altas en 18.159 pacientes no quirúrgicos.

La tabla 2 muestra algunos de los estudios en curso en los estadios iniciales, en los casos moderados con internación general, en los casos severos internados en UCI y luego del alta. Una lista más completa de la impresionante cantidad de estudios en marcha en el tema puede leerse en esta cita bibliográfica<sup>(9)</sup>.

### Qué aportaron como guías de conducta en anticoagulación en pandemia las sociedades “madres”?

En febrero de 2021, ASH emitió una contestación a preguntas frecuentemente enviadas:

**Tabla 2.** Conductas antitrombóticas en pacientes con COVID-19

<b>Conductas antitrombóticas en pacientes con COVID -19</b>	
<b>Lugar de estadía del paciente con COVID19</b>	<b>Conducta antitrombótica a evaluar</b>
Su residencia (primeros días de enfermedad leve o contacto estrecho)	Sin conducta vs Aspirina vs Apixaban dosis profiláctica o terapéutica (NCT04498273) Sin conducta vs Rivaroxaban 10 mg (NCT04757857) CARE
Sala de internación general	Profilaxis vs Dosis terapéutica Heparinas REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV-4A Rivaroxaban 20 mg x 30 días vs Dosis terapéutica Heparina o Profilaxis habitual (NCT 04394377) ACTION
Cuidados intensivos	Profilaxis vs Dosis terapéutica Heparinas REMAP-CAP, ATTACC y ACTIV-4A
Post alta (al menos dos semanas luego de internación –sala general vs UCI- Comorbilidades, DD al alta, Secuelas por COVID)	Sin conducta vs Profilaxis apixaban (NCT 04650087)

Dexametasona es un inductor de CYP3A4 con capacidad potencial de disminuir las concentraciones de DOAC.

Sarilumab (KEVZARA) y tocilizumab (ACTEMRA) pueden aumentar la actividad de citocromo P450 y no deben administrarse junto con apixabán o rivaroxabán. También pueden incrementar las dosis de warfarina necesarias para rango terapéutico.

Atazanavir y lopinavir/ritonavir aumentan las concentraciones de apixabán y rivaroxabán y disminuyen el metabolito activo de clopidogrel y prasugrel. HBPM o HNF son preferibles en pacientes críticos por la vida media más corta y las menores interacciones con otras drogas comparados con los DOAC. Los pacientes previamente anticoagulados con dicumarínicos que no puedan monitorearse adecuadamente el RIN durante el confinamiento pueden rotar a DOAC.

No deben rotar a DOAC aquellos pacientes con válvulas mecánicas, dispositivos de asistencia ventricular, fibrilación auricular valvular, SAF o en lactancia. HBPM o HNF siguen siendo los anticoagulantes de elección en el embarazo.

Estas sugerencias son especialmente pertinentes a un momento evolutivo en el trabajo de las plataformas de estudios randomizados en que se evaluaban actividad de los antivirales en COVID-19, lo que lamentablemente no mostró efectividad. Autores italianos habían demostrado un marcado incremento en las concentraciones de los DOAC en el valle, en pacientes tratados con antivirales<sup>(10)</sup>.

El Servicio Nacional de Salud Británico<sup>(11)</sup> ha publicado guías para el manejo de la anticoagulación oral durante la pandemia, que se vuelcan a continuación:

Revise si continúa la indicación para continuar con dicumarínicos y si el riesgo de recurrencia no ha bajado. Los pacientes con TTR > 60% pueden prolongar a 8 semanas o más su intervalo de control.

El paciente que esté en aislamiento por COVID y que viene anticoagulado en forma estable con dicumarínicos no debe realizar control hasta que pase el período de confinamiento.

Se ha comunicado un mayor número de pacientes con RIN elevado durante la pandemia. Las razones son probablemente multifactoriales: efecto de una enfermedad aguda, empleo de antibióticos, menor acceso a vegetales verdes por el confinamiento, abuso de alcohol e impacto psicológico que resulta en menor adherencia.

Considere si no es posible rotar a DOAC o en su defecto a HBPM, teniendo en cuenta la limitada provisión de estos últimos y la incomodidad del empleo parenteral. La aspirina no es un sustituto aceptable en FA.

Considere priorizar el cambio para pacientes con RIN inestables por requerir controles más frecuentes. Evalúe si la razón no es la escasa adherencia.

Considere si el paciente puede hacer controles en su domicilio con CoaguCheck.

En última instancia plantéese la suspensión de dicumarínicos hasta que los controles puedan volver a realizarse regularmente. Esto no aplica para reemplazos valvulares.

En caso de emplear DOAC tenga en cuenta su potenciación con antivirales. Se han comunicado casos de empleo simultáneo de DOAC y warfarina por mala información sobre la necesidad de suspensión del dicumarínico al rotar a DOAC.

El tratamiento del accidente cerebro vascular isquémico sigue siendo trombolisis precoz, y en la hemorragia intracraneana, la rápida reversión de la anticoagulación y de la hipertensión.

Los pacientes que requieren endarterectomía carotídea deben postergarla en lo posible y darles el alta con doble antiagregación carotídea hasta el procedimiento.

En el caso de reemplazar anticoagulación oral con DOAC o dicumarínicos por heparina durante la pandemia, la tabla 4 resulta práctica para el manejo asistencial

Nuevamente las Guías del Servicio Nacional de Salud Británico son útiles señalando la escasez de HBPM durante la pandemia por aumento de demanda y menor producción por una zoonosis en cerdos y se explicitan a continuación:

Internación obligatoria para pacientes con sangrado mayor o con ACV bajo anticoagulación.

El hematólogo puede ser necesario para pacientes COVID-19 con coagulopatía.

En lo posible anticoagular con DOAC al que inicia anticoagulación para evitar sobrecargas de mediciones de RIN.

Cuando haya más de un producto disponible, indique el más económico.

El paciente con válvulas mecánicas debe iniciar tratamiento con warfarina.

Cuando el DOAC no sea una opción, considere HBPM si se le puede enseñar al paciente a auto-inyectarse.

**Tabla 4.** Cómo reemplazar DOAC o dicumarínicos con heparina

<b>Reemplazo de DOAC y AVK por heparina en COVID-19</b>			
<b>Droga</b>	<b>TEV</b>	<b>FA</b>	<b>RV o biológico reciente</b>
Dicumarínicos	Suspender; con RIN < 2 iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	Suspender; con RIN <2 iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	No suspender. Control diario de RIN . Si es imposible seguir con AVK, HBPM 1 mg/kg cada 12 h o HNF con anti Xa en L sup Normal
DOAC	Suspender; después de 12-24 h iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	Suspender; después de 12-24 h iniciar con dosis terapéuticas HBPM o HNF si CLCr < 15 ml/min	--

Dada la dificultad en la provisión de HBPM sólo indíquela si no hay otras opciones apropiadas.

En el paciente con warfarina trate de que él o un familiar sea entrenado para medir el RIN con Coagu-Chek y luego se comunique por teléfono para ajustar la dosis.

Con RIN estable estire los controles hasta un máximo de 12 semanas.

En lo posible que sea telefónica la consulta de inicio de anticoagulación y manejo de complicaciones.

Es probable que la infección viral tenga un efecto negativo sobre el control del RIN.

No prescriba DOAC en caso de: válvula prostética mecánica, estenosis mitral moderada o severa, con anticuerpos antifosfolípidos, en embarazo, lactancia o plan de embarazo inmediato,

requerimiento de RIN por encima de 3, en insuficiencia renal con depuración de creatinina menor de 15 mL/min, en neoplasia activa con quimioterapia, excepto consulta con especialista, en HIV medicados con antiretrovirales o en hepatitis con antivirales, en pacientes medicados con carbamecina, fenobarbital o rifampicina, en pacientes con trombosis venosas en sitios inusuales sin consultar con especialista en el tema, en caso de doble antiagregación y warfarina consultar con cardiólogo y especialista en el tema.

Hace 40 años se inició el empleo de HBPM reemplazando a HNF en el tratamiento inicial de TEV, FA o síndromes coronarios agudos, lo que representó un alivio para la medicina asistencial dada la dificultad en tener niveles terapéuticos constantes en los controles de aPTT con HNF. La pandemia trajo escasez de HBPM y hubo que retornar, al menos transitoriamente, a HNF. Este reporte del Brigham and Women

en Boston<sup>(13)</sup> muestra que, pese al uso de nomogramas, la dificultad para conseguir una anticoagulación adecuada sigue acompañando a la HNF. Se analizó una cohorte retrospectiva de 358 pacientes en 10 semanas con COVID-19 en 27% de ellos. Los pacientes COVID + tuvieron menos aPTT en rango deseado que los pacientes COVID negativos (40% vs 53%);  $p < .0005$ . Sangrado mayor y no mayor clínicamente relevantes fueron más frecuentes en los pacientes COVID +: sangrado mayor 10.3% vs 3.1% en los COVID negativos ( $p < .005$ ). Los eventos de sangrados se asociaron con haber recibido HNF durante más de 7 días y no con recuento plaquetario, parámetros de coagulación o parámetros inflamatorios. La conclusión fue que los pacientes COVID + que reciben HNF con un nomograma para infusiones EV sangran más a pesar de mayor prevalencia de aPTTs subterapéuticos.

#### **¿Cuánto tiempo de anticoagulación y con qué agente para un paciente con COVID-19 y TEV?**

Se recomienda anticoagulación por 3 meses en rango terapéutico para el paciente con un TEV asociado a internación por COVID-19<sup>(14-16)</sup>.

En internación, comenzar con HBPM y rotar a DOAC preferentemente al descomplejizar al paciente y 1 semana después de suspendida la dexametasona.

En caso de emplear HNF, por los niveles altos de FI y FVIII que acortan el aPTT o por la frecuencia de “inhibidor lúpico producido por proteína C reactiva elevada” que lo alargan, guiarse por niveles de anti-Xa y no por aPTT.

Cuando no es posible tener imágenes diagnósticas por la gravedad del paciente con sospecha de TEV,

se debe emplear dosis terapéuticas de anticoagulantes parenterales.

**¿Qué pautas tomó nuestro grupo en manejo ambulatorio y hospitalario del paciente COVID-19 adaptando las escasas guías internacionales y la experiencia de 18 meses de pandemia en un país con marcado deterioro económico?**

- 1) El paciente con dicumarínicos ha espaciado sus controles ambulatorios por el confinamiento, con deterioro del tiempo en rango de anticoagulación. Algunos de ellos con RIN muy inestables han pasado entonces a recibir DOAC.
- 2) Otros pacientes han sufrido una notable caída en sus ingresos y buscando recortar gastos han solicitado rotar de DOAC a dicumarínicos.
- 3) Las altas tasas de inflación se han acompañado de aún mayores alzas en los precios de los medicamentos, dicumarínicos y DOAC. Pese a la pérdida de patente de dos DOAC y de la aparición de genéricos, los precios de las drogas originales no bajaron, sino por el contrario, subieron y los de los genéricos, un 30% en promedio menores, son sin embargo muy difíciles de afrontar en tratamientos prolongados o permanentes.
- 4) Los DOAC han encontrado otro nicho en profilaxis de TVP *off label* en pacientes no quirúrgicos ante el faltante de enoxaparina. Los hemos indicado en bajas dosis en patologías ortopédicas no mayores que ocasionaban inmovilidad prolongada y en pacientes luego del alta con COVID y factores de riesgo persistentes para TEV.
- 5) El paciente con COVID leve en seguimiento domiciliario que venía anticoagulado con DOAC, continuó con ellos.
- 6) El paciente con COVID moderado internado en sala general que recibía DOAC, inicialmente rotó a enoxaparina. Al faltar HBPM, siguió con DOAC.

- 7) El paciente con COVID moderado internado en sala general que recibía dicumarínicos, frecuentemente al ingreso tenía prolongación de RIN >3, con varios valores observados entre 5 y 10. Corregido el exceso, se trató de continuar con dosis más bajas de acenocumarol. En algunos de ellos hubo tanta dificultad en hallar una nueva dosis estable que rotaron a DOAC.
- 8) Excepto pacientes con cáncer activo gastrointestinal o del urotelio, se empleó DOAC en la trombosis venosa asociada a cáncer. Esos dos grupos y neoplasias en SNC + TEV siguieron recibiendo enoxaparina.
- 9) El paciente en UCI tuvo profilaxis de TEV con HBPM en dosis intermedias mientras hubo existencia, y luego con HNF.
- 10) Para no agotar más rápidamente el stock de HBPM durante el faltante todas las profilaxis del Sanatorio se realizaron con HNF y se priorizó tener reserva de enoxaparina 40 mg para las gestantes.
- 11) Los pacientes con COVID y TEV de sala general recibieron apixabán 10 mg cada 12 horas luego de tratamiento inicial de 24 a 48 horas con enoxaparina en los casos de baja carga trombótica. Los enfermos en UCI, más inestables, no recibieron DOAC en la primera semana de tratamiento del TEV.

Este relato de la fatigosa tarea cumplida en esta larga pandemia refleja nuestra experiencia en el Sanatorio de los Arcos y de ninguna manera pretende ser un *state of the art* del uso de anticoagulantes en este contexto médico-social difícil que atraviesa la Argentina.

Espero que el artículo sea un aporte para ayudar a la tarea diaria del hematólogo asistencial y un punto de partida para recomendaciones de Grupos de Trabajo sobre el tema en diferentes Sociedades Médicas.

**Conflictos de interés:** El autor declara haber recibido honorarios de parte de Bayer, Sanofi y Boehringer Ingelheim por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado

## Bibliografía

1. Mc Gonagle D, Bridgewood Ch, Meaney JFM. A tri-compartmental model of lung oxygenation disruption to explain pulmonary and systemic pathology in severe COVID-19. *Lancet Resp Med.* 2021; 9: 665-672.
2. Roubinian NH, Dusendang JR, Mark DG et al. *JAMA Intern Med.* April 5, 2021. doi:10.1001/jamainternmed.2021.0488.
3. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(7):1178-1191.
4. Lopes RD, Melo de Barros e Silva PG, Furtado RHM et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021; 397: 2253-63.
5. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76(1):122-124.
6. Vaughn VM, Yost M, Abshire Ch et al. Trends in venous thromboembolism anticoagulation in patients hospitalized with COVID 19. *JAMA Network Open.* 2021; 4 (6): e2111788.doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11788
7. Giannis D, Allen SL, Tsang, J, Flint S, Pinhasov T et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021;137(20):2838-2847.
8. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020; 136(11): 1347-1360.
9. Talasaz AH , Sadeghipour P, Kakavand H et al. Anti-thrombotic Therapy in COVID-19: Systematic Summary of Ongoing or Completed Randomized Trials. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.04.21249227>.
10. Testa S, Prandoni P, Paoletti O et al. Direct oral anticoagulant plasma levels striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents. The Cremona experience *J Thromb Haemost.* 2020; 00:1-4 . doi: 10.1111/JTH.14871.
11. HS England/ NHS Improvement: Clinical guide for the management of anticoagulant services during the coronavirus pandemic. Last updated February 2021.
12. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-COV-2 hospitalized patients. *Internal and Emergency Medicine.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1>.
13. Weeks LD, Sylvester KW, Connors JM et al. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 00 : e12521. doi.org/10.1002/rth2.12521.
14. Barnes GD, Burnett A, Allen A et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020; 50: 72-81.
15. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19.
16. Schutgens RE. *HemaSphere* (2021) 5:1(e526). <http://dx.doi.org/10.1097/www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# VITT. Un síndrome bebé de 3 meses de edad con genio asesino.

A baby killer syndrome of only three months of age

Korin J.

*Consultorios Hematológicos. Buenos Aires. Argentina*

jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 22/6/2021

Fecha aprobación: 25/6/2021



YO OPINO

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 49-55

Mayo - Julio 2021

**Palabras claves:** vacunas anti SARS-COV-2, trombocitopenia, trombosis.

**Keywords:** SARS-COV-2 vaccines, thrombocytopenia, thrombosis.

## Resumen

En un mundo inundado de COVID 19, que anhela el éxito de programas de vacunación masiva, un nuevo y peligroso síndrome de sólo tres meses de edad ha sido descrito en inoculados con vacunas de vectores de adenovirus, causando trombocitopenia y trombosis, con elevada mortalidad. El bebé síndrome ha sido bautizado con el nombre VITT (Trombocitopenia y Trombosis Inducidos por Vacunación). Este artículo sintetiza los hallazgos clínicos, de laboratorio y los recursos terapéuticos propuestos, así como el potencial impacto sobre la confianza de la población acerca de la vacunación anti SARS-COV-2.

## Abstract

While a world flooded with COVID 19 expects the success of massive vaccination programs, a new and dangerous syndrome of only three months old has been described. It strikes individuals that received

adenovirus vector vaccines, resulting in thrombocytopenia and thrombosis with significant mortality. This article summarizes clinical, laboratory and therapeutic aspects of the disease as well as its impact on the people confidence in SARS-COV-2 vaccines.

## Aspectos clínicos

En contadas ocasiones un médico debe enfrentar una enfermedad con tan escaso tiempo de aparición, descripción y que impacte en el público tan profundamente pese a su muy limitada incidencia. En abril 2021 tres comunicaciones<sup>(1-3)</sup> al N Engl J Med sacudieron al círculo médico y se expandieron hacia toda la sociedad sensibilizada por la pandemia. En la tabla 1 se sintetizan los aspectos clínicos y de laboratorio más importantes. Predominio femenino, población relativamente joven, intervalo de 5-24 días entre vacunación y síntomas, trombosis en sitios inusuales (senos venosos cerebrales, sistema

**Tabla 1.** Aspectos clínicos y de laboratorio del síndrome.

	Schultz et al NEJM Abril 9 /2021	Greinacher et al NEJM Abril 9 /2021	Scully et al NEJM Abril 16 /2021
Edad	32-54	22-49	21-77 (70%> 50 y)
Sexo F:M	4:1	9.2	14.9
Tiempo desde vacuna	7-10 d	5-16	6-24
Trombosis	4 CVT	9 CVT	13 CVT
	2 SVT	3 SVT	3 SVT
		3 TEP	5 TEP
		4 otras	1TVP
			1 IAM
			2 ACV
Hemorragias		1 HIC	4 HIC; 1 Adrenal; 2 Subaracnoidea
Rto Plaquetario	10-70	13-107	7-113
Fibrinógeno g/L	0.8-2.3	0.4-5.68	0.3-4.5
D-Dimeros (mg/L)	13-15	1.8-142	5-80
PFA Ac (+/total)	5/5	9/9 ; 2ND	22/23 ;1 neg
Evolución	3/5 muertes	6/11 muertes	7/23 muertes

CVT: trombosis de senos venosos cerebrales; SVT: trombosis en territorio esplácnico; TEP: tromboembolismo pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda; HIC: hemorragia intracraneana

venoso portal y suprahepático), TEV convencional y trombosis arteriales. Trombocitopenia de variada magnitud, evidencias de CID, presencia de anticuerpos anti PF4 y alta mortalidad. Ninguno de los pacientes había recibido heparina antes del comienzo del cuadro clínico. Todos los casos correspondieron a individuos sin antecedentes trombóticos y el único factor predisponente a mencionar fue el empleo de anticonceptivos orales. El predominio femenino se explica por ser la vacuna más utilizada en el Reino Unido y Europa para el personal de salud que tiene un sesgo claro de mayor número de mujeres, como en la SAH. Los casos se produjeron luego de la primera inoculación.

El VITT precedido por definición por vacuna anti SARS-COV-2, recuerda a otras inmunotrombosis como el HIT precedido por heparina y al HIT autoinmune. El HIT clásico se define en su probabilidad diagnóstica por el índice 4T ideado por el Dr. Greinacher, primer autor de uno de los trabajos mencionados antes: Trombocitopenia más sospechosa cuando hay una caída mayor del 50% respecto de valores previos y número absoluto mayor de 20.000/ul; exposición a heparinas dentro del mes con

descenso plaquetario en menos de 24 hs hacia el día 5-10 del inicio de heparinización; trombosis o reacción cutánea o síntomas de hipersensibilidad luego de bolo EV de heparina, sin otras causas aparentes de trombocitopenia. Se han descrito<sup>(4)</sup> variantes del HIT, como el retrasado: aquél que aparece después de 5 días de la última exposición a heparina, el persistente: el que deja trombocitopenia prolongada luego del episodio de HIT, el espontáneo: probablemente provocado por otros polianiones diferentes de la heparina -descrito en cirugías ortopédicas y en sepsis- y el severo, con activación del sistema de coagulación y microangiopatía. Esta última variante es la que predomina en el VITT.

Los diagnósticos diferenciales más importantes son 1) la trombocitopenia inmune post vacunación anti SARS-COV-2, sin trombosis y con la evolución y tratamiento similar a la de otras trombocitopenias inmunes secundarias. Esta complicación ha sido más descrita para vacunas de Pfizer y Moderna<sup>(5)</sup> y 2) cualquier trombosis venosa o arterial que ocurra dentro del mes de haber recibido una vacunación contra COVID, situación bien posible especialmente en pacientes añosos con escasa movilidad todavía

más reducida por el confinamiento; obviamente en esos casos no es de esperar trombocitopenia. El primer paso, clave para el diagnóstico, es la anamnesis que revele que el o la paciente ha recibido vacuna con vector de adenovirus (fundamentalmente la de Astra Zeneca-Vaxzevria- pero hay casos también adjudicados a la de Johnson y Johnson) dentro del mes de inicio de los síntomas. El hallazgo de trombocitopenia refuerza la impresión diagnóstica que se confirma con la demostración de anticuerpos anti-PF4-polianion.

La mortalidad del VITT en estas pequeñas series iniciales oscila entre 35 y 60% de los casos.

### Aspectos de laboratorio

Como se aprecia en la tabla 1, el descenso plaquetario puede ir de niveles severos menores a 10000/uL a valores apenas mayores a 100000/ul. Puede haber evidencias de consumo de fibrinógeno con cifras tan bajas como 30 mg/dL y DD dímeros tan elevados como 14200 ng/mL.

Casi el 100% de los pacientes con VITT tiene positividad en las pruebas de ELISA para el complejo PF4-heparina. Un breve recordatorio sobre el factor plaquetario 4: es una proteína tetramérica y fuertemente básica, intraplaquetaria, con función de quemoquina para monocitos y PMN, también llamada CXCL4, que circula cuando se activan las plaquetas y se libera el contenido de sus gránulos. Por su carga, desplaza a los GAG endoteliales y tiene fuerte afinidad por la heparina, especialmente la no fraccionada. En el HIT los complejos inmunes de PF4 y heparina son patogénicos a través de la activación de los receptores Fcγ IIa. Su determinación por ELISA requiere relaciones estequiométricas de ambos componentes, siendo la HNF que tiene más de 12 sacáridos más activa que las HBPM para unirse a dos monómeros de PF4. No todos estos anticuerpos son capaces de activar plaquetas, y entre los que pueden activarlas son factores limitantes la concentración del anticuerpo y la densidad de PF4 en la superficie plaquetaria. La demostración de liberación de serotonina C14 o de P-selectina por el anticuerpo confirma aún más el diagnóstico de HIT, pero la disponibilidad de estas determinaciones es mucho más escasa. Se considera positiva si hay más del 20% de liberación de serotonina C14 en presencia de concentraciones farmacológicas de HNF y si la liberación se inhibe en más del 50% al aumentar la

concentración de heparina o agregar un anticuerpo que bloquea los receptores Fcγ IIa. Un resultado negativo es el que muestra menos de 20% de liberación en todas las concentraciones de heparina.

Una determinación positiva por ELISA no significa necesariamente que el paciente tenga HIT y el pre-test con un índice alto de 4T ayuda a sospechar patogenicidad. La aparición de estos anticuerpos en pacientes no expuestos a heparina ha planteado la posibilidad de que el complejo de PF4 básico se realice con otros polianiones como polifosfatos bacterianos, ADN, ARN, aptámeros, lípido A bacteriano y condroitin-sulfato. Resulta interesante el paralelismo entre anticuerpos anti PF4 carga positiva/heparina carga negativa y anticuerpos anti β2 GPI carga positiva/fosfolípidos carga negativa.

En el VITT el complejo de PF4 no es con heparina y bajas o altas concentraciones de heparina no alteran la positividad, sí la aumenta el agregado de PF4<sup>(2)</sup>. En la figura 1 se muestran las uniones de PF4 con polianiones, el efecto de concentraciones diferentes de heparina y la mayor afinidad de HNF para unirse a PF4.

### Mecanismos fisiopatológicos propuestos

No hay evidencia de que el anticuerpo anti spike promovido por las vacunas de adenovirus reaccione en forma cruzada con PF4-polianiones<sup>(6)</sup>. La sospecha actual apunta a algún paso del procesamiento del adenovirus vector como el responsable de esta respuesta de un huésped genéticamente predispuesto. Un estudio observacional aún no publicado da una prevalencia de anticuerpos anti-PF-4/polianiones en el 1.2% de trabajadores de la salud en Noruega luego de vacunación. Ninguno de ellos tuvo trombocitopenia y los anticuerpos no tenían capacidad de activar plaquetas<sup>(7)</sup>. Esto apoya la similitud entre VITT y HIT según el esquema de Warkentin en el cual la base del ténpano de la enfermedad está dada por una población asintomática que tiene anticuerpos no patógenos, una fracción menor produce in vitro solamente ensayos positivos de activación plaquetaria, otra todavía más pequeña desarrolla sólo trombocitopenia y el vértice del ténpano son lo que tienen trombocitopenia y trombosis, como se aprecia en la figura 2.

Los pacientes con síndrome completo tienen plaquetas activadas por complejos ultralargos de PF4/polianion que activan vía FcγRIIIa produciendo

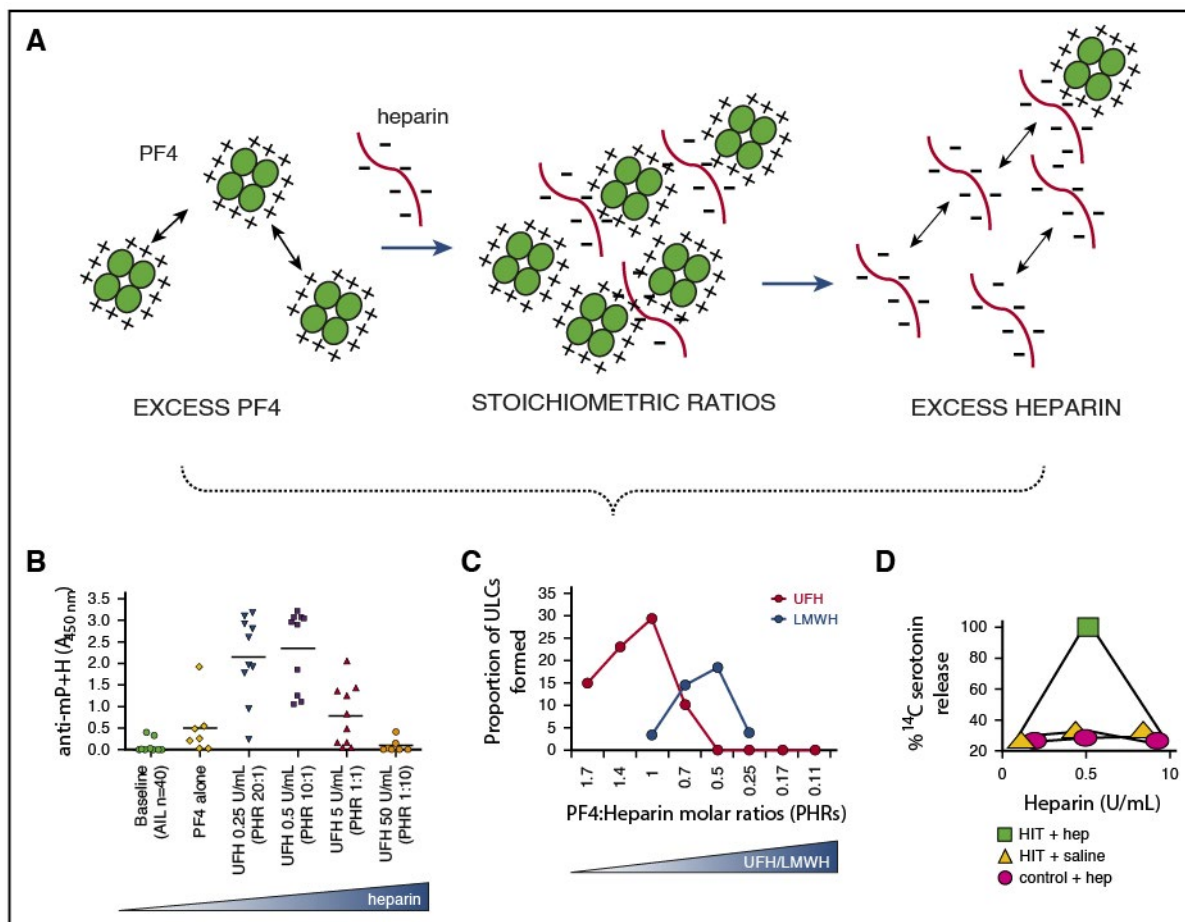


Figure 1. Tomada de Greinacher A et al. J Thromb Haemost 2017<sup>(4)</sup>

## HIT and VITT similarities ?

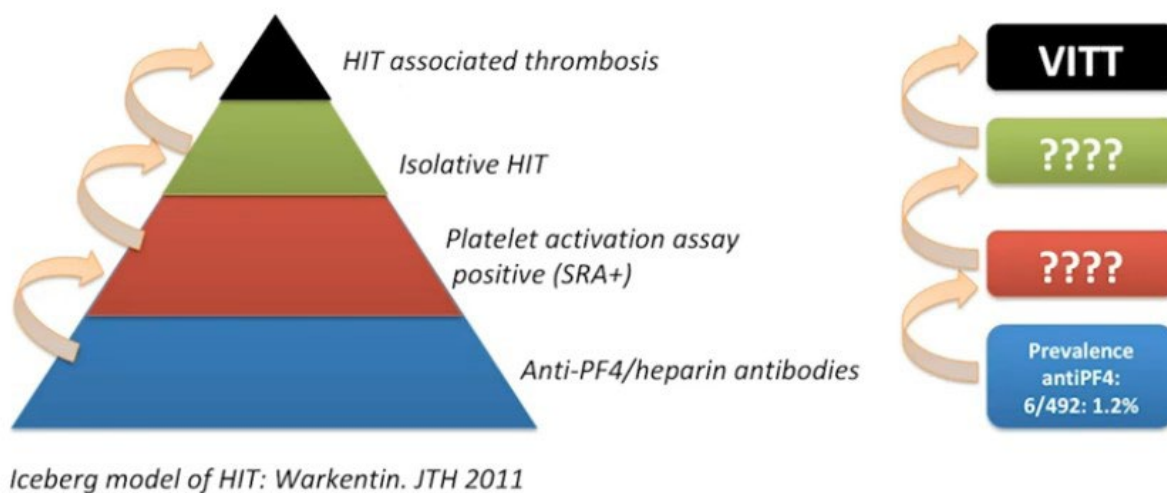


Figure 2. Tomado de Hausberg Sorvoll. JTH in press

liberación de más PF4, agregación plaquetaria, expresión de P-selectina y producción de micropartículas. El PF4 liberado se une a GAG endoteliales anulando su efecto trombotoprotector. El complejo Ac PF4/polianion actúa también en monocitos, endotelio y neutrófilos en los que genera expresión de factor tisular, liberación de micropartículas procoagulantes y netosis que aumenta la capacidad activadora del sistema de coagulación<sup>(8,9)</sup>.

Debe enfatizarse que tener el anticuerpo no es igual a padecer el síndrome, en forma similar a tener anticuerpos antifosfolípidos no es igual a tener síndrome antifosfolípido. En la población general y en individuos graves internados en cuidados intensivos, incluyendo afectados por COVID, estos anticuerpos se encuentran en porcentaje creciente como muestra la tabla 2.

La consecuencia práctica de este concepto es que medir recuentos plaquetarios o hacer ELISA para PF4-heparina en vacunados de adenovirus no tiene utilidad clínica, al igual que pedir un anticuerpo antifosfolípido sin un correlato clínico.

### Frecuencia del síndrome VITT

La frecuencia con que se ha observado este síndrome depende de variables en el denominador de vacunados, por ejemplo en relación a la edad, se encuentra en un meta-análisis sobre datos de 10 países un riesgo promedio de 1 en 139.000 vacunados. Esta cifra desciende en mayores de 65 años a 1 en 1.000.000 y en menores de 55 años oscila entre 1 en 20.000 y 1 en 60.000.

Es difícil precisar frecuencias, ya que la trombosis puede preceder al descenso de plaquetas, los pacientes pueden tener un fenómeno trombótico no relacionado pero coincidente con el antecedente de vacunación e incluso padecer COVID-19 de conocido riesgo trombótico a la semana de una primera dosis de vacuna, cuando aún no se generaron anticuerpos protectores y sufrir una trombosis por la noxa viral.

Diferentes frecuencias se señalan por ejemplo en Dinamarca: 1/25,000, Alemania: 1/55,000, Sri Lanka: 1/160,000 y Reino Unido: ~ 1/100,000.

En este último caso, hay 242 comunicaciones de VITT sobre 28.500.000 de dosis de vacuna Astra-Zeneca inoculadas.

En Estados Unidos se comunicaron 7 casos de VITT sobre 7 millones de dosis de vacuna de Johnson & Johnson inoculadas.

De modo que estamos frente a un síndrome aún bebé, raro en frecuencia, pero impredecible, iatrogénico y quizá con potencial de afectar más a gente joven y sana.

¿Cómo se compara este riesgo con los que sufrimos simplemente por el hecho de estar vivos?

La tabla 3 muestra los riesgos absolutos de condiciones posibles de ocurrir en la vida diaria comparados con el de morir por síndrome VITT.

### Aspectos terapéuticos

Dada la similitud entre HIT y VITT, la terapéutica propuesta también es similar para ambas condiciones. Una vez más es muy importante la sospecha diagnóstica y preguntar en toda trombosis venosa de senos cerebrales o en otro sitio inusual como el sistema porta, si hay antecedente inmediato (hasta 4 semanas) de haber recibido vacuna anti-COVID 19 con especial énfasis en las de vectores de adenovirus. Enviar una muestra al laboratorio más próximo que realice ELISA para PF4/polianiones y, sin esperar resultados, iniciar a la dosis habitual para trombocitopenia inmune, corticoides, ya sea en bolo EV o por vía oral acompañado de gamma globulina EV. Como en otras inmuno trombosis se debe evitar en lo posible transfundir plaquetas por la posibilidad de aumentar el riesgo trombótico, si bien en ocasiones es imposible evitarlo. Tal es el caso de valores por debajo de 20.000 plaquetas/uL con hemorragias en sitios vitales o necesidad de colocar catéteres venosos centrales para plasmaféresis. Se debe anticoagular evitando HNF o

**Tabla 2.** Presencia de anticuerpos antifosfolípidos y antiPF3-polianion en población general

	Población general	Pacientes en UCI no COVID	Pacientes en UCI con COVID
Ac anti FL	1-5.%( <sup>13</sup> )	32% (con neoplasias) <sup>(14)</sup>	29% <sup>(12)</sup>
APF-4 Ab	0.4% <sup>(15)</sup>	50% (cirugía cardíaca) <sup>(16)</sup> 42 % (pacientes consecutivos)	80% en 12 HIT <sup>(17)</sup> sospechados 2/3 SRA/HIPA neg

HBPM. En nuestro país esto implica un DOAC en dosis terapéuticas y requiere una depuración de creatinina de al menos 30 ml/min. Si la primera línea de tratamiento no produce elevación de plaquetas, la segunda línea sería plasmaféresis diaria como en púrpura trombocitopénica trombótica. De acuerdo a la ubicación de la trombosis podría asociarse trombolisis mecánica o inclusive farmacológica local, eventualmente con reposición de fibrinógeno en caso de descenso marcado<sup>(11)</sup>. Es prometedora la observación de la rápida abolición de la activación plaquetaria a través de receptor FcγII con inhibidores de Bruton Tirosino-quinasa<sup>18</sup>.

A posteriori del período agudo se recomienda no aplicar segunda dosis de vacunas con vector de adenovirus. Dado el corto tiempo de evolución del VITT, no se conoce por cuánto tiempo son detectables los anticuerpos responsables y se han descrito recaídas además de trombocitopenia y dímeros DD elevados en forma persistente.

### Aspectos epidemiológicos:

#### ¿vacuna o riesgo de COVID? Usted elige

Todo agente terapéutico tiene efectos adversos. Las vacunas no son la excepción. Trombocitopenia post vacuna de rubeola se ve en una frecuencia de 1 en 40.000 inoculados. Esta misma frecuencia tiene la anafilaxia a anestésicos generales y drogas curariformes. Sin embargo no recuerdo en toda mi vida profesional haber tenido una inquietud de algún paciente a ese respecto. En cambio cada día de los últimos meses he recibido no menos de cinco consultas sobre contraindicaciones de estas vacunas para situaciones tan diversas y opuestas como trombocitopenia inmune previa, trombofilia (y hasta la desdichada mutación termolábil de MTHFR), trombosis previas, enfermedad de von Willebrand, anti-

coagulación por cualquier causa y toma diaria de aspirina. Es evidente la desinformación producida por exceso de información en gran parte de una prensa poco seria en busca de titulares catastróficos. El COVID 19 se va perdiendo de vista como enemigo y se reemplaza como blanco de temores por la principal arma para combatirlo: la vacunación, que ya ha salvado miles de vidas -aunque esto no se lea en los periódicos-. La actitud de distintos países tampoco ha sido de mucha ayuda, prohibiciones parciales para grupos etarios especiales o totales en países que no tienen alternativas inmediatas con otros tipos de vacunas, sólo contribuyen a la confusión sobre la verdadera envergadura del problema. La Agencia Europea de Medicamentos ha señalado que un relación causal de las trombosis con las vacunas no está probada pero es posible y que merece continuar analizándose, pero aseguran que el beneficio de tener vacunas contra COVID excede los riesgos aunque termine probándose la relación mencionada.

Espero que los números finales sean más demostrativos que todas las páginas anteriores y que haya valido la pena llegar hasta aquí para el lector interesado en el tema.

### Conclusión

El flamante síndrome VITT debe ser divulgado en especial en la comunidad médica no hematológica que será la primera en recibir pacientes con las características clínicas propias del mismo y a los hematólogos nos corresponderá la confirmación del diagnóstico y las propuestas terapéuticas. La población general debe ser tranquilizada en función de la baja incidencia del mismo y confirmada en la necesidad de no desdeñar planes de vacunación que permitan terminar lo antes posible con el flagelo de la pandemia por SARS-COV-2.

### ¿Cuál es la posibilidad de padecer una trombosis venosa de senos cerebrales siendo parte de población general, de población con COVID-19 o con vacunas Anti-COVID 19?

Frecuencia de trombosis venosa de senos cerebrales		
Población general edad adulta	Población con COVID 19	Población con VITT
0.0003% (3/1,000,000)	0.02% (3/14,483)	0.000003% 100/28,500,000

*Las cifras son claras: el evento adverso ocurre en muy escasa frecuencia en la población general y esa frecuencia es unas 4 veces mayor en los vacunados con vector de adenovirus, pero es 70 veces mayor en COVID-19 (el verdadero enemigo).*

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

### Bibliografía

- Schultz NH, Sorvoll IH, Michelsen AE et al. Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 V. N Engl J Med. 2021; 384:2124-2130.
- Greinacher A, Thiele Th, Warkentin TE et al. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021; 384:2092-2101.
- Scully M, Singh D, Lown R et al. Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med. 2021; 384:2202-2211.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. J Thromb Haemost. 2017; 15:2099-114.
- Lee EJ, Cines DB, Gernsheimer T et al. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-COV-2 vaccination. Am J Hematol. 2021; 1-4.
- Greinacher A, Selleng K, Mayerle J et al. Anti-SARS-COV-2 Spike protein and Anti-Platelet Factor 4 Antibodies responses induced by COVID-19 Disease and ChAdOx1 nCOV-19 vaccination. Research Square. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-404769/v1>
- Hausberg Sorvoll et al. An observational study to identify the prevalence of thrombocytopenia and anti-PF4/polyanion antibodies in Norwegian health care workers after COVID-19 vaccination. JTH in press.
- Marchetti M, Zermatten MG, Bertaglia Calderara G et al. Heparin-Induced Thrombocytopenia: A Review of New Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2021,10, 683. <https://doi.org/10.3390/jcm10040683>.
- Gollomp K, Kim M, Johnston I et al. Neutrophil accumulation and NET release contribute to thrombosis in HIT. JCI Insight. 2018;3(18):e99445. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99445>.
- Chan BT, Bobos P, Odutayo A et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.21256613>.
- Scully M. VITT. ISTH Webinar 2021.
- Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. RMD Open. 2021; 7(2): e001580.
- Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Autoimmun Rev. 2010;9(5):A299-304.
- Vassallo J, Spector N, de Meis, E et al. Antiphospholipid antibodies in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Apr-Jun; 26(2): 176-182.
- Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. Blood. 2017; 129(21): 2864-2872.
- Cuker A, Arepally GM, Chong BH et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. Blood Adv. 2018 ; 2(22): 3360-3392.
- Brodard, Kremer Hovinga JA, Fontana P et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. J Thromb Haemost. 2021; 10.1111/jth.15262. doi: 10.1111/jth.15262.
- Goldman L, Duan R, Kragh Th, et al. Oral Bruton tyrosine kinase inhibitors block activation of the platelet Fc receptor CD32 (Fcγ RIIA): a new option in HIT?. Blood Adv 2019; 23: 4021-4033



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# Tratamiento de la leucemia linfática crónica. La historia se repite

## Treatment of chronic lymphocytic leukemia. History repeats itself

Bezares Raimundo F<sup>1</sup>; Borge Mercedes<sup>2</sup>; Giordano Mirta<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Hospital General de Agudos Dr. T. Álvarez. Buenos Aires.

<sup>2</sup> Academia Nacional de Medicina. Instituto de Medicina Experimental (IMEX)-CONICET.

raybezares@gmail.com

Fecha recepción: 15/6/2021

Fecha aprobación: 30/8/2021



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 56-62  
Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** LLC,  
tratamiento,  
historia.

**Keywords:** CLL,  
treatment,  
history.

### Resumen

El tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) representa el paradigma de los avances en la terapia de las neoplasias hematológicas. En los últimos 10 años el avance en el conocimiento de los mecanismos de progresión, relaciones con el microambiente tumoral, alteraciones en su biología molecular y hallazgos citogenéticos constituyeron las piezas fundamentales de estos progresos. Sin embargo, las estrategias terapéuticas parecen continuar con un mismo patrón. En sus comienzos la terapia en LLC utilizó monodrogas que paulatinamente condujeron a su combinación en dupletes y triplete con los cuales se lograron resultados nunca obtenidos anteriormente, vislumbrando un futuro pleno de esperanzas en esta enfermedad incurable.

Probablemente el desarrollo del ibrutinib fue el hito

que marcó la importancia de las vías de señalización de las células leucémicas en la progresión de la enfermedad abriendo la investigación de nuevas drogas blanco que constituyen la base del tratamiento actual en LLC. Hoy disponemos de una pléyade de nuevos fármacos que, al igual que en sus primeras etapas, pasaron de ser utilizados como monoterapia a emplearse en combinaciones con resultados óptimos incluso en los pacientes de alto riesgo, lo cual nos demuestra que la historia vuelve a repetirse.

### Abstract

Treatment in chronic lymphocytic leukemia (CLL) represents the paradigm of advances in the therapy for hematological malignancies. In the last 10 years, the increased knowledge on the mechanisms of tumor progression, crosstalk with the microenvironment,

molecular biology and cytogenetic breakthroughs became the fundamental pieces of these advances.

However, therapeutic strategies seem to follow the same pattern. Whereas early therapy used single drugs, they were gradually combined in duplets and triplets leading to successful results that had never been achieved and envisioning for the first time a future full of hope for this incurable disease.

The development of ibrutinib has been probably the milestone that definitely highlighted the importance of signaling pathways in CLL progression and opens the investigation of novel target agents which constitute the current treatment of this disease. Today, we have a plethora of new drugs that, as in their early stages, went from being used as monotherapy to being tested in combinations with optimal results, even in high-risk patients. It shows us that history repeats itself.

### Introducción

Podemos asumir que los tratamientos específicos para la leucemia linfática crónica (LLC) comienzan en la década de los sesenta, con la incorporación del clorambucilo (Cl) y la ciclofosfamida (C), ambos agentes alquilantes. En dicha década el propósito era el control de la linfocitosis y las visceromegalias sin perseguir la remisión completa (RC), la cual raramente se conseguía y que, con los parámetros utilizados en ese momento, se podía obtener en menos del 5% de los pacientes<sup>(1)</sup>.

En la década de los ochenta, aparecen los análogos de las purinas. Si bien la fludarabina (F), desarrollada por W. Plunket y M. Keating<sup>(2)</sup> en el MD Anderson, ocupa un lugar preponderante, la desoxicoformicina y la 2 cloro deoxi adenosina, utilizadas en primera instancia para la tricoleucemia, también muestran marcado efecto cito reductivo en LLC. La primera utilizada fundamentalmente en la Clínica Mayo y la segunda por Robak y col del grupo polaco<sup>(3,4)</sup>. Como monoterapia, los análogos de las purinas permiten respuestas clasificadas como completas entre un 25 a 30% de los pacientes, teniendo en cuenta que, en ese momento, los criterios para su consideración eran puramente clínicos y de laboratorio general.

En la década de los ochenta, la combinación de alquilantes y F muestran respuestas más precisas y el estudio CLL4 del *Royal Marsden*, que compara Cl vs F vs FC denota claramente que la combinación resulta eficaz logrando 35% de RC con una supervivencia

libre de progresión (SLP) claramente superior para el brazo FC, aunque la supervivencia global (SG) no arroja diferencias<sup>(5)</sup>.

En la década de los noventa, la incorporación del rituximab (R) en un estudio piloto de Keating y col<sup>(6)</sup> obtiene más del 50% de RC. Este hallazgo, corroborado por Hallek y col del grupo alemán en un estudio aleatorizado de FC vs FCR (CLL8)<sup>(7)</sup>, ubica a este triplete como el esquema estrella en el universo LLC. Asimismo se incorpora una vieja droga desarrollada en la década del sesenta por Ozewosky y Krebs que sintetizaron un compuesto resultante de la combinación de un análogo de las purinas con un radical alquilante, denominado bendamustina (B)<sup>(8)</sup>. En un estudio aleatorizado (CLL10), el grupo alemán comparó FCR vs BR observando que en los pacientes mayores de 65 años BR resultó no inferior en SG, aunque FCR demostró mayor porcentaje de RC y ERM. Asimismo, BR presentó menor toxicidad y menor incidencia de segundas neoplasias<sup>(9)</sup>.

En la medida en que los nuevos esquemas logran porcentajes altos de respuesta, la preocupación se traslada a los eventos adversos, no sólo inmediatos, sino alejados, y la visión que no todos los pacientes toleran estos esquemas junto a la incidencia de citopenias profundas y el desarrollo de segundas neoplasias mieloides a largo plazo, motivan el intento de reducir el número de ciclos<sup>(10,11)</sup>. Por otra parte, los pacientes con delección 17p (del17p) y/o mutación de TP53, al igual que los que no presentan mutaciones en la región variable de la cadena pesada de Ig (IGHV no mutada; NM), no se benefician.

A comienzos del nuevo siglo, los estudios relacionados con la influencia del microambiente, la incorporación de factores pronósticos como IGHV, los estudios citogenéticos y moleculares junto a la hibridación “*in situ*”, favorecida por el desarrollo de sondas específicas para detectar anomalías cariotípicas en núcleos interfásicos, amplían el conocimiento de la enfermedad. La importancia de los factores pronósticos y predictivos, sumada a la relevancia de las características clínicas, la edad y la aptitud física de los pacientes, mueven el horizonte hacia un tratamiento racional adaptado a los nuevos parámetros<sup>(12)</sup>.

La quimio-inmunoterapia, considerada la base del tratamiento de la LLC hasta hace pocos años, comienza a perder relevancia, ya que no es aplicable a todos los pacientes, presenta eventos adversos

como citopenias, infecciones y riesgo de segundas neoplasias, y no es eficaz en los pacientes con riesgo molecular o citogenético alto.

Es así como en la segunda década de este siglo, y en función de los conocimientos relacionados con los mecanismos intrínsecos de la progresión de la enfermedad, la investigación básica nos ofrece nuevos blancos terapéuticos y aparecen las drogas diana que actúan en forma precisa sobre los mismos.

El paradigma del tratamiento cambia con la aprobación de los inhibidores de BTK (*Bruton tyrosine kinase*) (iBTK) en pacientes con del17p y/o mutaciones en TP53 (MTP53), que permiten obtener resultados de supervivencia global que nunca antes fueran alcanzados<sup>(13)</sup>. Rápidamente luego del estudio aleatorizado del iBTK de primera generación ibrutinib (I) vs Cl (Resonate 2)<sup>(14)</sup>, este iBTK logra aprobación para tratamiento de primera línea en todos los pacientes. Poco tiempo después el iBTK de segunda generación acalabrutinib (A) es aprobado<sup>(15)</sup>. En junio de 2020 las guías del *National Cancer Center Net* (NCCN) ubican a estos agentes como de preferencia en el tratamiento inicial de la LLC y los convierten en los agentes de elección entre los expertos norteamericanos<sup>(16)</sup>.

Sin embargo, se plantean algunos interrogantes en cuanto a la duración del tratamiento y si es posible obtener mejores resultados utilizándolos como monoterapia o en combinación.

Dos ensayos fundamentales confirman el beneficio de I en primera línea en pacientes mayores de 65 años comparado con quimio-inmunoterapia: el Alliance 41202<sup>(17)</sup> que confronta I vs IR vs BR y el ILLUMINATE<sup>(18)</sup> que compara I obinutuzumab (O) vs ClO. En ambos la SLP, el porcentaje de RC y la eficacia en pacientes de mal pronóstico como los IGHV NM resulta superior para el brazo que contiene el iBTK.

Por otra parte, en pacientes aptos para recibir tratamiento intensivo, el ECOG 1912<sup>(19)</sup>, que compara IR vs FCR en pacientes menores de 70 años, confirma que, luego de un seguimiento de 4 años, IR resulta superior a FCR tanto en SLP como en SG.

A pesar de ser bien tolerado, el I presenta algunos efectos adversos atribuidos en parte a la inhibición de otras quinasas, como fibrilación auricular, alteración del funcionalismo plaquetario y diarrea.

Los iBTK de segunda generación como A, aprobado en primera línea en base a los resultados del estu-

dio ELEVATE-TN<sup>(15)</sup> (A vs AO vs ClO), presentan una especificidad mayor sobre la BTK con escasa acción sobre otras quinasas. Nuevamente los brazos que contienen A resultan netamente superiores a la quimio-inmunoterapia incluyendo a los pacientes con riesgo alto como del17p/MTP53 e IGHV NM. Resulta interesante en este estudio que la rama AO muestra ligera tendencia a mejorar la SLP sobre la rama A monoterapia, 93% para AO vs 87% para A evaluada a 2 años. Esta diferencia, que pareciera incrementarse en el tiempo, no puede ser considerada, ya que el estudio no fue diseñado para establecerla. Probablemente hasta aquí, el uso de los iBTK presenta el inconveniente de la duración continua del tratamiento, lo cual genera cierta resistencia tanto en los pacientes como en los organismos financiadores del tratamiento. Por otra parte, el tratamiento de duración indefinida también aumenta la posibilidad de aparición de mutaciones que promueven la resistencia al iBTK.

Otra droga blanco-específica recientemente aprobada es el venetoclax (V). Se trata de una molécula pequeña inhibidora de BCL2 que demostró seguridad y eficacia en el tratamiento de la LLC, como monoterapia continua en pacientes recaídos con del17p. Los excelentes resultados del estudio Murano<sup>(20)</sup>, combinando VR en pacientes recaídos con una duración fija del tratamiento de 2 años, culminaron con su aprobación y, más recientemente, el estudio CLL14<sup>(21)</sup> logró su aprobación en primera línea al comparar un esquema de VO por 1 año vs ClO por 6 meses en pacientes no aptos para tratamiento intensivo. La mediana de SLP no fue evidenciada para VO en ninguno de los pacientes con factores pronósticos adversos ni tampoco en pacientes de mejor pronóstico como los IGHV M.

En la actualidad varios esquemas combinando iBTK con iBCL2 se encuentran en marcha con el objetivo de lograr respuestas profundas con tratamientos de duración limitada. Es así como arribamos a la segunda fase de la historia moderna de la terapia de la LLC, combinar 2 agentes con duración fija del tratamiento con resultados superlativos como los demostrados por el estudio CAPTIVATE<sup>(22)</sup> en el cual los pacientes reciben I+V por 12 ciclos. Este esquema consigue grados similares de respuesta con RC y enfermedad mínima residual (EMR) negativa tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO) (75% y 72%).

Probablemente, disponer de drogas tan efectivas incluso en pacientes de alto riesgo, con mecanismos de acción diferentes conduzca a ese logro considerado imposible por muchos años y que al presente parece vislumbrarse, que es la cura de esta enfermedad. La tercera etapa, al igual que en la década de los noventa, es conseguir un régimen capaz de atacar todos los compartimientos donde prolifera y progresa la LLC, con el agregado de un anticuerpo anti-CD20. Es así como se están ensayando las combinaciones I+V+O<sup>(23)</sup> y A+V+O<sup>(24)</sup> en estudios de fase 2 en primera línea y se han observado porcentajes altos de RC con EMR negativa y duración fija del tratamiento. No obstante, es necesario un seguimiento más prolongado a fin de determinar el perfil de eventos adversos y la seguridad de su empleo, sobre todo en los pacientes menos aptos.

Nunca antes en la historia de la LLC se desarrollaron tantos fármacos específicos para su tratamiento en tan corto tiempo. El advenimiento de nuevos iBTK e iPI3K (*phosphatidylinositol 3-kinase*), con mayor selectividad y menor toxicidad, abre nuevas vías de ataque que ya están siendo ensayadas<sup>(25,26)</sup>.

El problema que se presenta en la actualidad para los investigadores que cuentan con una pléyade de opciones, consiste en la elección de las combinaciones más eficaces, menos tóxicas y aplicables a la mayoría de los pacientes.

En este sentido, la labor de la investigación básica con los estudios “*in vitro*”, probablemente colabore en racionalizar el futuro del tratamiento de la LLC. ¿Cómo ofrecer el mejor tratamiento que resulte aplicable, costo efectivo y permita obtener la mayor supervivencia libre de enfermedad con buena calidad de vida?

No existen, hasta el presente, estudios aleatorizados confrontando drogas blanco entre sí con o sin el agregado de anticuerpos monoclonales. Recientemente se presentaron en la reunión anual de la *American Society of Clinical Oncology* (2021) los primeros resultados del estudio aleatorizado de I vs A en pacientes recaídos/refractarios con del17p o del11q22 (ELEVATE R/R). El estudio estaba planeado como de no inferioridad y los pacientes tratados con A presentaron una eficacia no inferior, con menor toxicidad cardíaca y menor tasa de suspensión del tratamiento que los pacientes tratados con I.

Sin ninguna duda los regímenes libres de quimioterapia acaparan el interés de los investigado-

res en el último lustro. No obstante, un interrogante que se plantea es determinar si el agregado de un anticuerpo monoclonal anti-CD20 incrementa el beneficio terapéutico. Aunque los resultados de los estudios aleatorizados requieren años para su evaluación, el estudio CLL17 del grupo alemán se plantea responder parte de este interrogante, confrontando I vs VO vs IV. Concomitantemente el grupo inglés en un estudio de fase 3 (FLAIR) en primera línea compara FCR vs I vs IR vs IV y el inter grupo americano, en un estudio de fase 3, evalúa IO con o sin V en pacientes sin límites de edad. El estudio HELIOS<sup>(27)</sup> no mostró una diferencia significativa con el agregado de R al I.

Parece no existir duda de que la combinación de dos agentes blanco-específicos constituye la base actual del tratamiento en LLC, pero queda por resolver si sumar un anticuerpo monoclonal anti-CD20 agrega beneficio. Nos preguntamos entonces cuál sería el racional biológico para la combinación de iBTK con anticuerpos anti-CD20 y cuáles los mecanismos de interferencia. Recordemos que, en la actualidad, los anti-CD20 aprobados para el tratamiento de la LLC son el R y el O, éste último, de segunda generación, modificado por glicoingeniería para conferirle ventaja en su interacción con el receptor para Fc y además con capacidad de inducir la muerte celular directa.

La base racional para la combinación de iBTK con anti-CD20 se fundamenta en la capacidad de los primeros de promover la salida de las células leucémicas desde los tejidos linfoides a la sangre periférica, aumentando así su exposición a los anticuerpos anti-CD20. La movilización de las células leucémicas por iBTK se debe a que esta quinasa participa, no sólo en la transducción de señales a través del BCR (*B-cell receptor*), sino también en las vías de activación de receptores de quimiocinas como CXCR4 y CXCR5 (*C-X-C motif chemokine receptor 4 and 5*), y de moléculas de adhesión como VLA-4 (*very late antigen-4*)<sup>(28,29)</sup>. Por otra parte, el tratamiento con I aumenta la expresión en las células leucémicas del receptor S1PR1 (*sphingosine-1-Phosphate Receptor 1*), que media la salida de linfocitos desde los órganos linfoides hacia la sangre periférica<sup>(30)</sup>.

Este conjunto de observaciones supone un beneficio potencial en el uso combinado de iBTK con anticuerpos anti-CD20. Sin embargo, distintos estudios preclínicos realizados mayoritariamente con el iBTK de primera generación demostraron que los iBTK también interfieren mecanismos de acción de los

anticuerpos anti-CD20. Estos anticuerpos ejercen sus efectos anti-tumorales a través de múltiples mecanismos que incluyen la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la fagocitosis dependiente de anticuerpos (ADCP), la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la inducción de muerte celular directa. El iBTK de primera generación I tiene efectos *off target*, es decir es capaz de inhibir otras enzimas además de la BTK, entre ellas a la quinasa ITK (*interleukin-2 inducible tyrosine kinase*). ITK es una quinasa expresada en células NK (*natural killer*) que juega un papel central en la traducción de señales a través de receptores para la Fc de la IgG (FcγR), encargados de reconocer a los anticuerpos anti-CD20 sobre las células leucémicas. En línea con esto, distintos trabajos mostraron que el I inhibe la ADCC de células LLC opsonizadas con distintos anticuerpos anti-CD20 mediada por células NK *in vitro*<sup>(31-33)</sup>.

Los iBTK de segunda generación se desarrollaron con el objetivo de aumentar la selectividad por BTK. El acalabrutinib, por ejemplo, tiene una menor capacidad de inhibir a ITK y, en consecuencia, este iBTK de segunda generación no interfiere significativamente con la ADCC mediada por células NK cuando se las expone *in vitro* a células leucémicas recubiertas con anticuerpos anti-CD20<sup>(34,35)</sup>. El zanubrutinib, otro iBTK de segunda generación, también presenta menor afinidad por ITK que el ibrutinib, y, similar a lo observado con acalabrutinib, estudios *in vitro* muestran que el zanubrutinib interfiere significativamente menos que el iBTK de primera generación con la ADCC mediada por células NK<sup>(36)</sup>. En relación con spebrutinib, un tercer iBTK de segunda generación, si bien presenta un perfil de inhibición más selectivo que el I, su afinidad por ITK es comparable y, por lo tanto, también inhibe la ADCC de células LLC recubiertas por R u O mediada por células NK<sup>(34)</sup>.

Otro mecanismo de acción de los anticuerpos anti-CD20 que cumple un papel central *in vivo* es la fagocitosis de células leucémicas opsonizadas mediada por macrófagos. En el año 2015 distintos grupos demostraron que el I inhibe la fagocitosis por macrófagos de células LLC recubiertas con distintos anticuerpos anti-CD20<sup>(33,37)</sup>. Aunque los macrófagos expresan BTK, la inhibición de la fagocitosis por I es

un efecto *off target*, ya que se trata de una inhibición reversible, incompatible con la unión covalente del I a esta quinasa<sup>(37)</sup>. Trabajos posteriores demostraron que la fagocitosis de células leucémicas recubiertas con anticuerpos anti-CD20 no se inhibe, o lo hace en menor medida, con iBTK de segunda generación<sup>(34,35,38)</sup>.

Finalmente cabe mencionar que los iBTK podrían afectar la eficacia de los anticuerpos anti-CD20 a través de la modulación de la expresión de la molécula CD20 en las células leucémicas. En este sentido, se demostró que el tratamiento con I reduce la expresión de CD20 en las células leucémicas y que esta inhibición se debe a una menor transcripción génica como consecuencia de la inhibición directa de BTK, sugiriendo que este efecto no podrá evitarse con inhibidores de segunda generación<sup>(39)</sup>. La menor expresión de CD20 en células LLC también se observa durante el tratamiento de pacientes con I y, más importante aún, se encontró que esta menor expresión se acompaña con una reducción en la citotoxicidad dependiente de complemento evaluada *ex vivo*<sup>(40,41)</sup>. Las observaciones *in vitro* en relación con el efecto antagónico del I sobre los mecanismos efectores de los anticuerpos anti-CD20 podrían explicar en parte por qué el agregado de R al tratamiento con I, evaluado en pacientes LLC recaídos o de alto riesgo, no mostró un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión<sup>(42)</sup>. Sin embargo, vale la pena destacar que en ese mismo ensayo clínico se observó que los pacientes que recibieron el tratamiento combinado alcanzaron remisión más rápidamente que los tratados con I como monodroga.

En su conjunto, los estudios preclínicos hasta el momento sugieren que la inhibición de los mecanismos efectores de los anticuerpos anti-CD20 previamente reportados para I, son independientes de la inhibición de BTK y que, por lo tanto, inhibidores de BTK más selectivos como acalabrutinib podrían generar mejores resultados clínicos en la terapia combinada entre iBTK y anticuerpos anti-CD20.

En conclusión, la combinación de drogas blanco con un anti-CD20 de última generación parece constituir el tratamiento más eficaz en la LLC. En corto tiempo dispondremos de la respuesta a esta hipótesis.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

### Bibliografía

- Galton DA, Wiltshaw E, Szur L, Dacie JV. The use of chlorambucil and steroids in the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1961;7:73-98.
- Keating MJ. Fludarabine phosphate in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Sem Oncol.* 1990;17(5 Suppl 8):49-62.
- Kay NE, Wu W, Kabat B y col. Pentostatin and rituximab therapy for previously untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2010;116(9):2180-7.
- Robak T, Smolewski P, Cebula B, Grzybowska-Izdorczyk O, Blonski JZ. Rituximab plus cladribine with or without cyclophosphamide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Eur J Haematol.* 2007;79(2):107-13.
- Catovsky D, Richards S, Matutes E y col. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9583):230-9.
- Keating MJ, O'Brien S, Albitar M y col. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23:4079-88.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G y col. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:1164-74.
- Ozegowski W, Krebs D. IMET 3393, -[1-methyl-5-bis(chloroethyl)-amino-benzimidazolyl-2]-butyric acid hydrochloride, a new cytostatic agent from among the series of benzimidazole mustard compounds. *ZblPharma.* 1971; 110:1013-9.
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J y col. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:928-942
- Ahmadi T and Schuster SJ. Variations on the Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab Combination in Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy: What Have We Learned? *J Clin Oncol.* 2009;27:491-497.
- Appleby N, O'Brien D, Quinn FM y col. Risk adjusted therapy in chronic lymphocytic leukemia: a phase II cancer trials Ireland (CTRIAL-IE [ICORG 07-01]) study of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab therapy evaluating response adapted, abbreviated front-line therapy with FCR in non-del(17p) CLL. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(6):1338-47.
- Cramer P, Eichhorst B, Reinhardt HC, Hallek M. Current strategies to create tailored and risk-adapted therapies for CLL patients. *Best Prac Res Clin Haematol.* 2016;29(1):111-21.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM y col. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2015;373(25):2425-2437.
- Burger JA, Barr PM, Robak T y col. Long-term efficacy and safety of first line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;34(3):787-798.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W y col. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;395(10232):1278-1291.
- NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2021. NCCN website. <http://www.nccn.org/>.
- Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA y col. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2517-2528.
- Moreno C, Greil R, Demirkan F y col. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(1):43-56.
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE y col. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019;381(5):432-443.
- Seymour JF, Ma S, Brander DM y col. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2017;18(2):230-240.
- Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M y col. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-1200.

22. Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS y col. Phase 2 study of combination obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132(suppl 1):693.
23. Lampson BL, Tyekucheva S, Crombie JL y col. Preliminary safety and efficacy results from a phase 2 study of acalabrutinib, venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*. 2019;134(suppl 1):32.
24. Tam C, Trotman J, Roberts A y col. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019; 134(11): 851–859
25. Burris HA 3rd, Flinn IW, Patel MR y col. Umbralisib, a novel PI3Kdelta and casein kinase-1epsilon inhibitor, in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma: an open-label, phase 1, dose-escalation, first-in-human study. *Lancet Oncol*. 2018;19(4):486–496.
26. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F y col. 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.
27. de Rooij MF, Kuil A, Geest CR y col. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(11):2590-4.
28. Herman SE, Mustafa RZ, Jones J, Wong DH, Farooqui M, Wiestner A. Treatment with Ibrutinib Inhibits BTK- and VLA-4-Dependent Adhesion of Chronic Lymphocytic Leukemia Cells In Vivo. *Clin Cancer* 2015;21(20):4642-51.
29. Patrussi L, Capitani N, Martini V y col. Enhanced Chemokine Receptor Recycling and Impaired S1P1 Expression Promote Leukemic Cell Infiltration of Lymph Nodes in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res*. 2015;75(19):4153-63.
30. Kohrt HE, Sagiv-Barfi I, Rafiq S y col. Ibrutinib antagonizes rituximab-dependent NK cell-mediated cytotoxicity. *Blood*. 2014;123(12):1957-60.
31. Bojarczuk K, Siernicka M, Dwojak M, y col. B-cell receptor pathway inhibitors affect CD20 levels and impair antitumor activity of anti-CD20 monoclonal antibodies. *Leukemia*. 2014;28(5):1163-7.
32. Da Roit F, Engelberts PJ, Taylor RP y col. Ibrutinib interferes with the cell-mediated anti-tumor activities of therapeutic CD20 antibodies: implications for combination therapy. *Haematologica*. 2015;100(1):77-86.
33. Borge M, Belen Almejun M, Podaza E y col. Ibrutinib impairs the phagocytosis of rituximab-coated leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia patients by human macrophages. *Haematologica*. 2015;100(4):e140-2.
34. Colado A, Marin Franco JL, Elias EE y col. Second generation BTK inhibitors impair the anti-fungal response of macrophages and neutrophils. *Am J Hematol*. 2020;95(7):E174-E8.
35. Golay J, Ubiali G, Introna M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica*. 2017;102(10):e400-e3.
36. Flinsenbergh TWH, Tromedjo CC, Hu N y col. Differential effects of BTK inhibitors ibrutinib and zanubrutinib on NK-cell effector function in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;105(2):e76-e9.
37. VanDerMeid KR, Elliott MR, Baran AM, Barr PM, Chu CC, Zent CS. Cellular Cytotoxicity of Next-Generation CD20 Monoclonal Antibodies. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(10):1150-60.
38. Bojarczuk K, Sasi BK, Gobessi S y col. BCR signaling inhibitors differ in their ability to overcome Mcl-1-mediated resistance of CLL B cells to ABT-199. *Blood*. 2016;127(25):3192-201.
39. Pavlasova G, Borsky M, Seda V y col. Ibrutinib inhibits CD20 upregulation on CLL B cells mediated by the CXCR4/SDF-1 axis. *Blood*. 2016;128(12):1609-13.
40. Skarzynski M, Niemann CU, Lee YS y col. Interactions between Ibrutinib and Anti-CD20 Antibodies: Competing Effects on the Outcome of Combination Therapy. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):86-95.
41. Burger JA, Sivina M, Jain N y col. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2019;133(10):1011-9.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



# CALQUENCE<sup>®</sup>

(acalabrutinib) cápsulas de 100 mg

**1<sup>ER</sup> INHIBIDOR DE BTK COMPARADO  
CABEZA A CABEZA CON UN INHIBIDOR  
DE PRIMERA GENERACIÓN**

Los resultados finales del estudio fase III, ELEVATE RR, en pacientes con LLC previamente tratados demostraron:



**EVENTOS DE FIBRILACIÓN AURICULAR  
SIGNIFICATIVAMENTE MENORES VS. IBRUTINIB**

(9,4% frente a 16%; P=0,02)



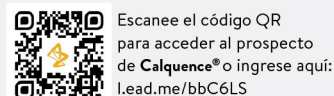
**MENOR TASA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

(9,4% vs. al 23,2%; P=0,02)



**MENOR TASA DE DISCONTINUACIÓN  
POR EFECTOS ADVERSOS**

**Manteniendo una SLP similar a Ibrutinib evaluada por IRC (HR:1,00)  
[95% CI: 0,79; 1,27]**



Si usted tiene alguna consulta sobre nuestros productos o requiere reportar algún efecto adverso, comuníquese al: **0800 333 1247**

Describirse: <http://uqr.to/opt-out-ar>. Aviso de Privacidad: <http://uqr.to/aviso-privacidad>. Reportes de eventos adversos: <http://uqr.to/ae-argentina>.  
Material Promocional para uso exclusivo de Profesionales de la Salud.

# Taponamiento cardíaco en linfoma de Hodgkin asociado a quiste mediastinal

## Cardiac tamponade in Hodgkin's lymphoma associated with mediastinal cyst

Reynoso I, D'Alvia N, Salvatierra A, Guazzaroni C, Leal M.

*Servicio de Hematología, Hospital D.F. Santojanni*

nataliadalvia@gmail.com

Fecha recepción: 27/8/2021

Fecha aprobación: 30/8/2021



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 64-67

Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** linfoma de Hodgkin, taponamiento cardíaco, quiste mediastinal.

**Keywords:** Hodgkin's lymphoma, cardiac tamponade, mediastinal cyst.

### Resumen

El derrame pericárdico en linfoma de Hodgkin (LH) tiene una frecuencia baja, y en su mayoría se presenta de forma asintomática. Sin embargo, el taponamiento cardíaco como presentación inicial en dicha patología es poco frecuente, y menos aún en asociación a un quiste mediastinal de origen primario tímico. Se presenta el caso de un paciente de 26 años que, tras un diagnóstico reciente de LH clásico variedad escleronodular, concurre a nuestra institución con un cuadro de taponamiento cardíaco asociado a una lesión quística mediastinal de etiología incierta.

### Abstract

Pericardial effusion in Hodgkin's lymphoma (HL) has a low frequency and it is mostly asymptomatic.

However, cardiac tamponade as an initial presentation in this pathology is rare, and even rarer in association with a mediastinal cyst of primary thymic origin. We present the case of a 26-year-old patient who, after a recent diagnosis of classic scleronodular HL, presented to our institution with cardiac tamponade associated with a mediastinal cystic lesion of uncertain aetiology.

### Caso clínico

El LH es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Su distribución etaria muestra dos picos de incidencia, uno mayoritario en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y 30 años) y un segundo pico en adultos mayores de 55 años. La supervivencia relativa se calcula en 92% al año, 85% a los 5 años y 80% a los 10 años del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

Sin embargo, existen aún aspectos controvertidos acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento que reditúe la máxima eficacia curativa con la menor toxicidad derivada de la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) que reciben estos pacientes<sup>(2)</sup>.

Menos del 5% de los pacientes presenta derrame pericárdico asociado al LH al momento del diagnóstico<sup>(3)</sup>. Por su parte, el taponamiento cardíaco como presentación inicial es infrecuente, y existen pocos casos reportados, a diferencia del derrame pericárdico descrito en asociación a la enfermedad de mayor tiempo evolutivo.

La posibilidad de un quiste *de novo* tímico son muy bajas, pero cuando la enfermedad de Hodgkin afecta al timo o sus restos se asocia de forma frecuente con cambios quísticos en la masa tumoral<sup>(4)</sup>. Esta situación puede presentar una dificultad al momento del diagnóstico y una interpretación equívoca como una enfermedad residual o progresiva.

#### Caso clínico

Paciente masculino de 26 años oriundo de Paraguay con diagnóstico reciente de LH por biopsia de adenopatía supraclavicular derecha, en espera de estadificación, que consultó por disnea CF III. Al examen físico, se constató triada de Beck (hipotensión arterial, ingurgitación yugular y ruidos cardíacos hipofonéticos). Se realizó ECG y ecocardiograma que corroboraron derrame pericárdico severo con signos de taponamiento cardíaco. Requirió internación en UCO con realización de pericardiocentesis con débito de 1 litro de aspecto quiloso. El resultado del estudio anatomopatológico evidenció linfocitos y macrófagos abundantes. Al completar la estadifi-

cación presentó un estadio IIB Cotswolds. Por hallazgo tomográfico (Figura 1) y ecocardiográfico (Figura 2) se observó una imagen de aspecto quístico en mediastino pre vascular. Debido a antecedente epidemiológico se realizó estudio para descartar probable hidatidosis con resultado negativo. Realizó tratamiento con 6 ciclos de ABVD, obteniéndose remisión de la enfermedad, sin recurrencia del derrame pericárdico. Pero por presentar persistencia de la lesión quística, con PET que informó avidéz moderada (Figura 3), se planteó intervención quirúrgica. Tras la exéresis completa de la tumoración de aproximadamente 8 cm en contacto con pleura mediastínica, la anatomía patológica informó quiste simple con reacción gigantocelular tipo cuerpo extraño (por colesterol) con remanentes de tejido tímico. Tras control tomográfico sin evidencia de lesiones residuales, a los 3 meses del procedimiento se realizó PET que no informó captación patológica.

#### Discusión

La presentación en mediastino de los linfomas puede generar varios síntomas como tos, disnea, disfagia o disfonía. Sin embargo, la presentación con compromiso pericárdico al inicio de la enfermedad se encuentra poco descrita. La causa más frecuente de taponamiento cardíaco espontáneo es la invasión neoplásica<sup>(5)</sup>. La afección pericárdica es de alrededor del 21% en los pacientes con cáncer. Los tumores asociados son pulmón, mama, melanoma y linfoma<sup>(6)</sup>. El LH variedad escleronodular se relaciona a derrame pericárdico leve asintomático. Sin embargo, el taponamiento cardíaco se encuentra descrito en

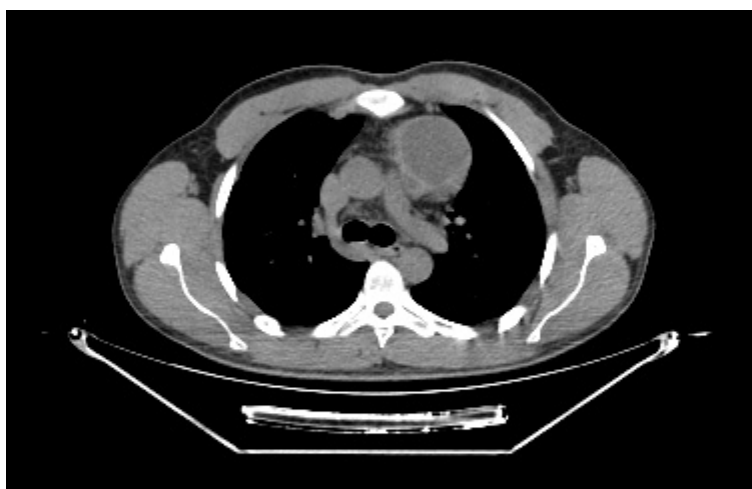


Figura 1

diferentes reportes bibliográficos pero de forma muy infrecuente. El mecanismo por el cual se produce la afección pericárdica en la patología neoplásica no se encuentra del todo claro, pero se puede relacionar con la diseminación linfática y/o hematogena de las células neoplásicas. También puede ser causado por el bloqueo mecánico del drenaje linfático y venoso de forma local, o puede generarse por compresión extrínseca del drenaje linfático en la raíz de la aorta, en donde los canales linfáticos del pericardio visceral tienen drenaje<sup>(7)</sup>.

Se ha notificado en pacientes con enfermedad de

Hodgkin que, tras haberse sometido a irradiación mediastínica, desarrollan quistes en esta ubicación, y se postula que su formación fue consecuencia de esta modalidad de tratamiento<sup>(5)</sup>. Sin embargo, la presencia de estas lesiones al momento del estudio inicial se cree que devienen de la interacción entre el timo o sus restos con el LH<sup>(8)</sup>. Su persistencia aún después del tratamiento, en su mayoría sin enfermedad residual, es característica, y su evaluación con interpretación correcta determinarán el manejo adecuado del paciente.

Se presenta este caso dado la baja frecuencia de ta-

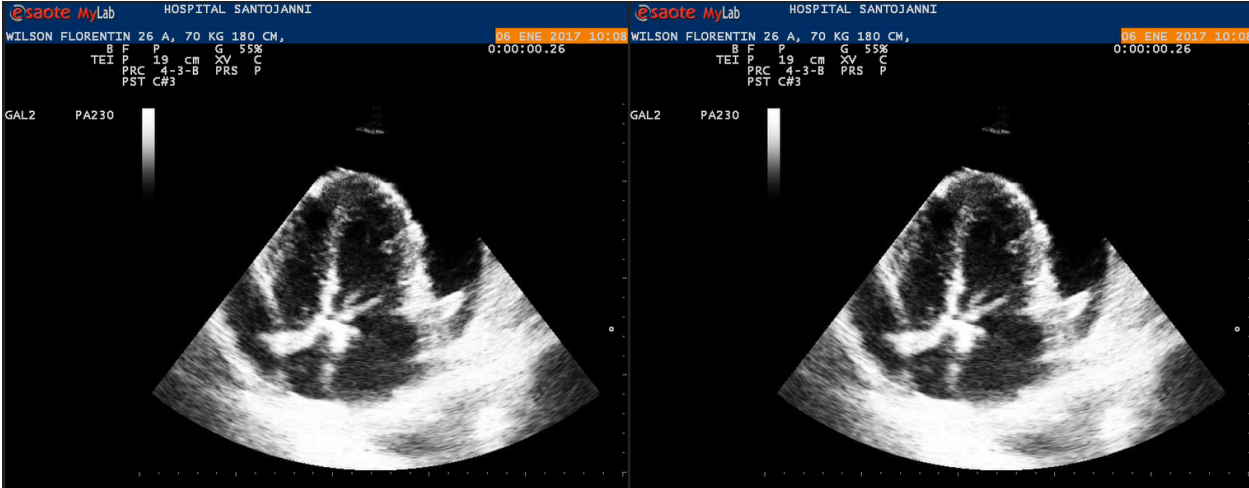


Figura 2

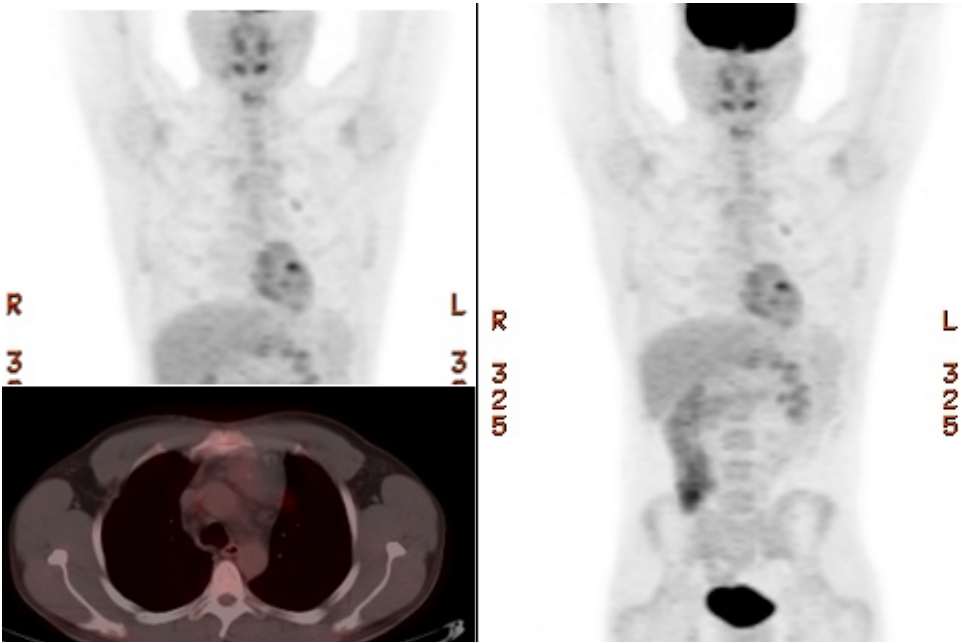


Figura 3

ponamiento cardíaco y quiste tímico en pacientes con LH que no han recibido tratamiento. La presencia de una lesión anormal cercana a donde subyace la enfermedad amerita una evaluación correcta para determinar la conducta terapéutica adecuada, por posibles complicaciones y aumento de mortalidad post tratamiento. En resumen, el LH es una

patología curable en casi el 80% de los pacientes tras la primera línea de quimioterapia, con o sin RT<sup>(1)</sup>, por lo que la evaluación cuidadosa y multidisciplinaria de estas presentaciones es de suma relevancia para la interpretación correcta de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2019. Linfoma de Hodgkin clásico. Página 551-564.
2. Martínez Carmen et al. Guía terapéutica GELTAMO para el tratamiento de Linfoma Hodgkin. Ed 2014.
3. Adler AC, Cestero C. Symptomatic pericardial effusion in Hodgkin's lymphoma: a rare occurrence. Case report and review of the literature. *Tumori*. 2012 Mar-Apr;98(2):50e-52e.
4. Karen K, Lindfors et al. Thymic Cysts in Mediastinal Hodgkin Disease. *Radiology*. 1985; 156:37-41.
5. Mumoli N et al. Hodgkin disease complicated by recurrent cardiac tamponade. *QJM*. 2013; 106:859-60.
6. Bashir H, Hudson MM, Kaste SC, Howard SC, Krasin M, Metzger ML. Pericardial involvement at diagnosis in pediatric Hodgkin lymphoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Oct 15;49(5):666-71.
7. Adrija Hajra et al. Cardiac Tamponade as Initial Presentation of Hodgkin Lymphoma. *J Clinical Imaging Science*. Ed 2015. 10.4103/2156-7514.172971.
8. Lewis C R et al. Benign thymic cysts in Hodgkin's disease: report of a case and review of published cases. *Thorax*. 1987; 42:633-634.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# Inhibidores de BTK de segunda generación: zanubrutinib

## Nuevo agente terapéutico para desórdenes linfoproliferativos B



NUEVAS  
DROGAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 68-74  
Mayo - Agosto 2021

Second generation BTK inhibitors: zanubrutinib  
New therapeutic agent for B- lymphoproliferative disorders

Cugliari, María Silvana

<sup>1</sup> Instituto de Oncología Ángel Roffo-Universidad de Buenos Aires. Argentina

mscugliari@institutoroffo.uba.ar  
silvanacugliari@gmail.com

Fecha recepción: 9/8/2021  
Fecha aprobación: 23/08/2021

**Palabras claves:** zanubrutinib,  
BTK,  
inhibidores de BTK,  
linfoma del manto,  
leucemia linfática crónica.

**Keywords:** zanubrutinib,  
BTK,  
BTK inhibitors,  
mantle cell lymphoma,  
chronic lymphocytic leukemia.

### Resumen

La tirosina kinasa de Bruton es una tirosina kinasa expresada en todo el linaje hematopoyético, excepto en los progenitores de células T, y cumple un papel esencial en la vía del BCR. La inhibición de la BTK ha probado ser una estrategia efectiva en algunos linfomas y en leucemia linfática crónica. Ibrutinib y acalabrutinib son inhibidores de BTK aprobados en Argentina. Zanubrutinib es un iBTK más específico, lo que explicaría algunas diferencias con los previamente desarrollados. Muchos estudios con zanubrutinib en diferentes síndromes linfoproliferativos B se encuentran en desarrollo o con diferente tiempo de seguimiento y demuestran una inhibición más selectiva por parte de zanubrutinib con ocupación más completa y sostenida de la BTK, lo que resultaría en mayores beneficios en eficacia y seguridad.

### Abstract

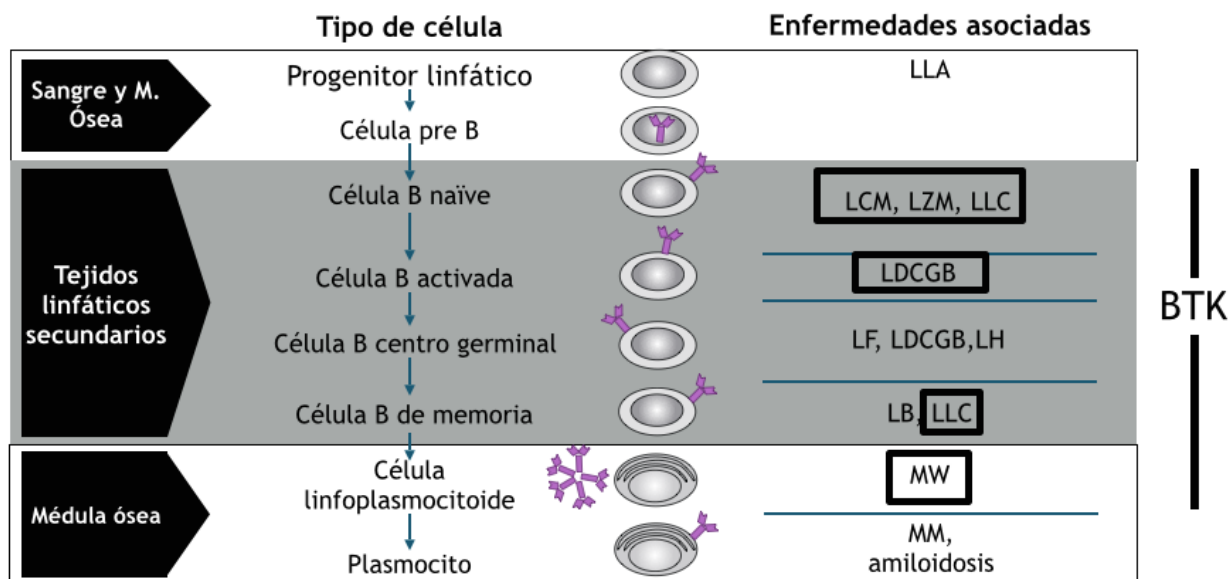
Bruton's tyrosine kinase is a tyrosine kinase expressed in the entire hematopoietic lineage, except for T cell progenitors, and plays an essential role in the BCR pathway. Inhibition of BTK has proven to be an effective strategy in some lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. Ibrutinib and acalabrutinib are BTK inhibitors approved in Argentina. Zanubrutinib is a more specific iBTK, which would explain some differences with those previously developed. Many studies with zanubrutinib in different B-lymphoproliferative syndromes are in development or with different follow-up and it demonstrate a more selective inhibition with more complete and sustained occupation of BTK, which would result in greater benefits in efficacy and safety.

**Introducción. Mecanismo de acción**

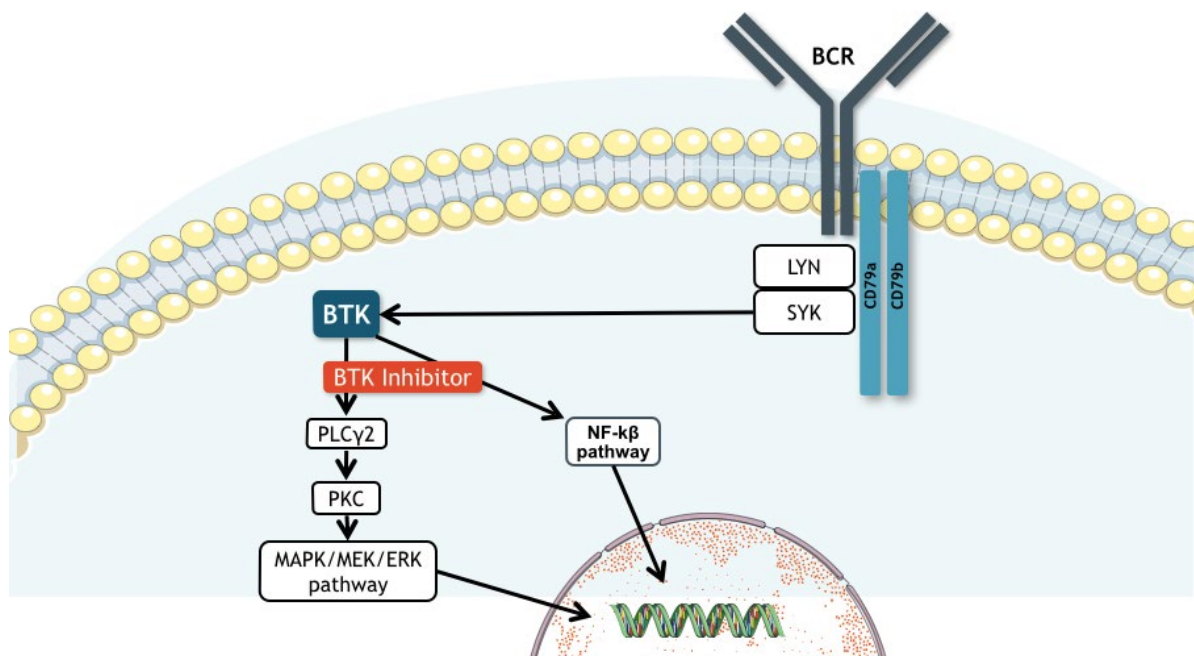
La patogénesis de los síndromes linfoproliferativos y el rol de la vía del receptor de célula B (BCR) en esa patogénesis, se ha ido comprendiendo mejor en los últimos años (Figura 1). La tirosina kinasa de Bruton (BTK) es una tirosina kinasa expresada en todo el linaje hematopoyético, excepto en las células pro-

genitoras T, y cumple un papel esencial en la vía del BCR: la BTK activada, fosforila y activa a la PLCγ2, liberando depósitos de calcio intracelular, lo que deriva en el aumento de factores de transcripción, incluyendo el NFκB. Esto inicia la activación de integrinas, la migración mediada por quemoquinas y la proliferación de células B<sup>(1)</sup> (Figura 2).

**Figura 1.** Traducido y adaptado de Burger J y Wiestner A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances. Nat Rev Cancer 18, 148–167 (2018).



**Figura 2.** Mecanismo de acción de inhibidores de BTK. Adaptado de Marini BL, Samanas L y Perissinotti AJ. Expanding the armamentarium for chronic lymphocytic leukemia: A review of novel agents in the management of chronic lymphocytic leukemia. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 2016;23<sup>(7)</sup>,502–517.



El rol central de la BTK en la supervivencia del linfocito B es evidente en la agammaglobulinemia ligada al X, un síndrome en el que las mutaciones de pérdida de función de la BTK derivan en una casi ausencia de células B y en una inmunodeficiencia humoral profunda<sup>(13)</sup>.

La inhibición de la BTK ha probado ser una estrategia efectiva en algunos linfomas y en leucemia linfática crónica (LLC). Los inhibidores de BTK (iBTK) se clasifican en covalentes o irreversibles (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) y no covalentes o reversibles (vecabrutinib, ARQ-531, fenebrutinib y pirto-brutinib, conocido previamente como LOXO-305), de acuerdo a su forma de unión a la BTK. Los iBTK que han demostrado efectividad clínica y han sido aprobados por la US *Food and Drug Administration* (FDA) son el ibrutinib, el acalabrutinib y, más recientemente, el zanubrutinib. Ibrutinib es un iBTK primero en su clase, aprobado en Argentina para LLC y otras malignidades de células B<sup>(2)</sup>. En LLC ha demostrado beneficio en sobrevida libre de progresión (SLP) tanto en primera línea (1L) como en pacientes recaídos/refractarios (R/R). Sin embargo, a pesar de su robusta eficacia clínica, muchos pacientes discontinúan ibrutinib debido a toxicidad, incluyendo fibrilación auricular, arritmia ventricular, sangrado mayor, hipertensión y artralgias/mialgias<sup>(3)</sup>. La inhibición de kinasas fuera de blanco o kinasas *off-target*, que incluye a la familia de kinasas TEC, al receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y a la kinasa de célula T inducible por interleucina-2 (ITK), ha sido implicada como la posible etiología para estos efectos adversos<sup>(4)</sup>.

Los iBTK de segunda generación han sido diseñados con mayor especificidad por la BTK, en un esfuerzo por minimizar los efectos colaterales fuera de diana. Acalabrutinib es un iBTK de segunda generación y se encuentra aprobado en Argentina para el tratamiento de la LLC basado en los datos de los estudios clínicos ELEVATE-TN y ASCEND y para el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM) en pacientes recaídos, basado en los resultados del estudio ACE-LY-004<sup>(5-8)</sup>.

Zanubrutinib es un iBTK altamente específico, uniéndose en forma covalente a Cys481 en el bolsillo de ATP de la BTK. Debido a modificaciones estequiométricas que han permitido aumentar la especificidad de zanubrutinib por la BTK (derivando en una menor inhibición de otras kinasas tales

como EGFR, HER2, ITK, JAK3, TEC, BMX y BLK) podrían explicarse algunas diferencias entre los iBTK<sup>(1)</sup>. Por ejemplo, ibrutinib (pero no zanubrutinib) provoca el cambio de las GP1ba y GPIIX de la superficie plaquetaria por un mecanismo dependiente de ADAM17, reduce la formación del complejo GP1b-IX y la expresión de superficie de la integrina  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ , y disminuye la formación de trombos bajo flujo arterial<sup>(9)</sup>. Estos efectos podrían explicar las diferencias en el mecanismo de sangrado entre ambas drogas.

Zanubrutinib también presenta otras características distintivas. A diferencia de acalabrutinib, la absorción de zanubrutinib no es afectada por la co-administración de agentes reductores del ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones<sup>(36)</sup>. Zanubrutinib no prolonga el QTc significativamente<sup>(1)</sup>. Además, a diferencia de ibrutinib, no inhibe la ITK y, por ello, no inhibiría la citotoxicidad celular NK<sup>(10)</sup>. Esto podría llevar a un menor antagonismo con los anticuerpos monoclonales anti CD20 y otorgaría el racional para más estudios de estas combinaciones<sup>(1)</sup>.

### Farmacocinética

En el primer estudio fase 1 en humanos con malignidades hematológicas de células B, la administración oral de zanubrutinib provocó una concentración sérica máxima (Cmax) aproximadamente 2 horas luego de la administración, con una vida media de 4 horas para ambas dosificaciones: 160 mg/dos veces al día y 320 mg/día. La ocupación nodal de BTK fue >95% en 89% de los pacientes en la cohorte de 160 mg/2 veces por día comparado con 50% en la cohorte de 320 mg/día. Por lo que ambas dosificaciones fueron exploradas en estudios clínicos subsiguientes<sup>(11)</sup>.

Como otros BTKi, zanubrutinib es primariamente metabolizado por el citocromo CYP3A. Interacciones con inhibidores fuertes del citocromo puede llevar a la necesidad de reducción de dosis o interrupciones del tratamiento con ibrutinib. Sin embargo, el impacto de inhibidores del CYP como itraconazol, voriconazol y ketoconazol en el metabolismo de zanubrutinib es significativamente menor, comparado con ibrutinib<sup>(12)</sup>.

### Perfil de seguridad

Los perfiles de seguridad de los iBTK parecen ser variables y los iBTK más selectivos estarían asociados

a menor incidencia de algunos eventos adversos, incluyendo los cardiovasculares<sup>(14)</sup>. En los primeros estudios con zanubrutinib, los eventos adversos (EA) más frecuentemente reportados fueron: infección del tracto respiratorio superior (39%), equimosis (36%), tos (27%) y diarrea (27%)<sup>(11)</sup>.

Un metanálisis de 6 estudios clínicos con pacientes con linfomas no Hodgkin B tratados con zanubrutinib reporta los siguientes EA más frecuentes: diarrea (18%), tos (19%), equimosis (19%) y erupción (18%). Los EA grado  $\geq 3$  reportados en  $\geq 3\%$  fueron neutropenia (14%), anemia (8%), trombocitopenia (4%), neumonía (9%) e hipertensión arterial (3%). Las tasas de hemorragia mayor son bajas, similares a las de ibrutinib, y la fibrilación auricular fue reportada en un 2%<sup>(14)</sup>. Los resultados futuros con mayor seguimiento de estudios comparativos entre zanubrutinib, acalabrutinib e ibrutinib serán importantes en diferenciar el perfil de seguridad del iBTK y guiar a una adecuada selección terapéutica.

#### **Zanubrutinib en linfoma de células del manto (LCM):**

Zanubrutinib fue aprobado por la FDA a fines de 2019 en LCM R/R en base a la tasa de respuesta global (TRG) combinada de 84% en un total de 118 pacientes de dos estudios clínicos multicéntricos: BGB-3111-AU-003 y BGB-3111-206. La duración de respuesta (DdR) fue de 14-18 meses. El 57% de los pacientes desarrolló EA colaterales grado 3-4 incluyendo anemia, neumonía y neutropenia, sólo el 8% discontinuó tratamiento sugiriendo que la monoterapia con zanubrutinib fue muy bien tolerada<sup>(15,16,19)</sup>.

El estudio fase 2 BGB-3111-206 cuenta con resultados de mayor seguimiento presentados recientemente: con mediana de seguimiento de 3 años y una TRG de 83.7% (77.9% alcanzó la remisión completa-RC-). Los EA más frecuentes fueron neutropenia 46%, infección del tracto respiratorio superior 38% y erupción 36%. La tasa de hipertensión arterial grado  $\geq 3$  fue de 3.5%, al igual que la de sangrado grado  $\geq 3$ . El seguimiento a largo plazo muestra que con zanubrutinib se obtiene SLP sostenida y casi la mitad de los pacientes se mantienen libres de progresión. (SLP a 36 meses: 47.6%)<sup>(17)</sup>.

Los pacientes con tumores con mutación de TP53 tienen pronóstico pobre, con medianas de supervivencia global (SG) inferiores a 2 años luego de la primera

línea de inmunoterapia intensiva. Nuevas estrategias terapéuticas son necesarias para este grupo. En un estudio fase 2 de Song y col., que enroló pacientes con LCM R/R tratados con zanubrutinib 160 mg, 2 veces al día, esta droga demostró tasas altas de respuesta y DdR prometedora. Por ello, los autores plantean que la inhibición de BTK lograda por zanubrutinib supera parcialmente la resistencia mediada por la mutación de TP53. Se requieren mayores estudios para confirmar esta observación<sup>(12)</sup>.

Otro estudio fase 3 en desarrollo compara zanubrutinib-rituximab con bendamustine-rituximab en pacientes con LCM no tratados previamente y no elegibles para trasplante autólogo. La combinación zanubrutinib-rituximab mejoraría la evolución de este grupo con escasas opciones terapéuticas<sup>(18)</sup>.

#### **Zanubrutinib en leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico (LL/LLC)**

Tres estudios clínicos han demostrado la eficacia y seguridad de zanubrutinib como monoterapia o en combinación en pacientes con LLC no tratados previamente y R/R, incluidos pacientes con delección del cromosoma 17p (del17p) y/o mutación de TP53<sup>(11,21,22)</sup>.

Se detallan los estudios con zanubrutinib en esta patología:

a) Fase 1/2: estudio BOVen (zanubrutinib, obinutuzumab y venetoclax en pacientes con LLC no previamente tratados, utilizando la enfermedad residual medible indetectable (en sangre periférica y en médula ósea) como criterio para determinar la discontinuación del tratamiento<sup>(23)</sup>.

b) Fase 2: régimen secuencial, este ensayo evaluará una citorreducción con dos ciclos de bendamustina (sólo para pacientes con carga tumoral alta), seguido de una inducción y mantenimiento con obinutuzumab, zanubrutinib y venetoclax en pacientes con LLC R/R. (CLL2- trial BZAG del Grupo Alemán de Estudio de la LLC)<sup>(24)</sup>.

c) Fase 2: zanubrutinib plus rituximab en LLC no tratados previamente<sup>(25)</sup>.

d) Fase 2: zanubrutinib en LLC intolerante a ibrutinib o acalabrutinib, demostrando que el 75% de los EA que motivaron intolerancia a ibrutinib y acalabrutinib no recurren con zanubrutinib y, si recurren, lo hacen con menor severidad<sup>(26)</sup>.

e) Fase 2: zanubrutinib en LLC R/R (estudio en China): fueron presentados recientemente los resultados

de mayor seguimiento (34 meses) demostrando respuestas profundas y sostenidas, incluso en los subgrupos de alto riesgo. (TRG 87,9% con 67% RP). Se reportaron 51% de EA serios y 83% de EA grado  $\geq 3$  aunque sin nuevas señales de seguridad en este análisis<sup>(27)</sup>.

f) Fase 3: el estudio internacional SEQUOIA, abierto, randomizado y multicéntrico, incluye 3 cohortes: zanubrutinib vs bendamustine-rituximab (cohorte 1, no incluye pacientes con del17p), zanubrutinib hasta toxicidad inaceptable o progresión (cohorte 2, no randomizada, para pacientes con del17p) y zanubrutinib-venetoclax (cohorte 3, para pacientes con del17p o mutación de TP53 que recibirán venetoclax hasta toxicidad inaceptable, progresión de enfermedad o por un máximo de 24 ciclos y zanubrutinib por un mínimo de 27 ciclos o hasta toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad). El objetivo primario es SLP por comité independiente y los secundarios: TRG, SG, DdR y EA. Aún no se han publicado resultados de la cohorte 1. Sin embargo, la compañía tecnológica BeiGene, mediante un informe de prensa, ha anunciado el logro de su objetivo primario, con superioridad estadísticamente significativa de zanubrutinib sobre bendamustina-rituximab a una mediana de seguimiento de 25,8 meses con un perfil de toxicidad aceptable<sup>(28)</sup>. Tampoco se han publicado aún los resultados preliminares de la cohorte 3<sup>(31)</sup>. La cohorte 2 incluyó 109 pacientes con test centralmente confirmado para del(17p). Zanubrutinib resultó efectivo y bien tolerado. La mediana de SLP y SG no fue alcanzada en el análisis a 18,2 meses. La TRG fue de 94% y SLP estimada a 18 meses fue de 88%. Hubo 9 eventos de progresión con 4 pacientes con transformación a Richter confirmada histológicamente. Los EA más comunes fueron: equimosis (20,2%), infección del tracto respiratorio superior (19,3%), neutropenia (17,4%) y diarrea (16,5%). Tres pacientes desarrollaron fibrilación auricular y 5,5% de los pacientes tuvieron sangrado grado 3 o mayor<sup>(29,30)</sup>.

g) Fase 3: estudio ALPINE. Este estudio multicéntrico randomizó 415 pacientes con LLC R/R a recibir zanubrutinib continuo vs ibrutinib continuo. La TRG, objetivo primario, demostró ser significativamente mayor con zanubrutinib (78% vs 62%,  $P=0.0006$ ) y aun mayor en pacientes con del11q (83% vs 69%) y del17p (83% vs 53%). La SLP a 12 meses fue de 94,9% para zanubrutinib vs 84,0% para ibrutinib y la SG 97% vs 92%. La tasa de fibrilación

auricular/aleteo fue significativamente más baja con zanubrutinib (2,5% vs 10,1%,  $P=0.0014$ ) y la de sangrado mayor 2,9% vs 3,9%. La tasa de discontinuación debida a EA fue inferior para zanubrutinib. La tasa de neutropenia fue más alta con zanubrutinib (28,4% vs 21,7%), aunque las infecciones grado  $\geq 3$  fueron más bajas (12,7% vs 17,9%). Estos datos confirman una inhibición más selectiva por parte de zanubrutinib con ocupación de la BTK más completa y sostenida, resultando en mayores beneficios en eficacia y seguridad<sup>(32)</sup>.

### Zanubrutinib en macroglobulinemia de Waldenström (MW)

El estudio ASPEN comparó la eficacia y seguridad de ibrutinib con zanubrutinib en 201 pacientes con MW. Pacientes con MYD88<sup>L265P</sup> fueron randomizados 1:1 a tratamiento con ibrutinib o zanubrutinib. El objetivo primario era RC o muy buena remisión parcial (MBRP) evaluadas por un comité independiente. Ningún paciente alcanzó la RC. Veintinueve pacientes con zanubrutinib (28%) y 19 con ibrutinib (19%) alcanzaron una MBRP, una diferencia no estadísticamente significativa ( $P=5.09$ ). Las TRM fueron 77% y 78%, respectivamente. La mediana de SLP no fue alcanzada, con 84% y 85% de los pacientes con ibrutinib y zanubrutinib libres de progresión a 18 meses. Fibrilación auricular, diarrea, edema periférico, sangrado y neumonía, al igual que los EA que provocaron la discontinuación, fueron menos frecuentes entre los pacientes que recibieron zanubrutinib. Estos resultados demuestran que zanubrutinib e ibrutinib son altamente efectivos en el tratamiento de la WM, pero zanubrutinib se asoció a una tendencia a mejor respuesta y menor toxicidad, particularmente cardiovascular<sup>(33)</sup>.

También se presentó recientemente, una comparación indirecta con IQT donde zanubrutinib demostró SLP más prolongada que dexametasona-rituximab-ciclofosfamida, SLP y SG más prolongadas que bendamustina-rituximab y menor incidencia de neutropenia en pacientes con MW<sup>(34)</sup>.

### Zanubrutinib en otros linfomas no Hodgkin

Zanubrutinib se encuentra en estudio también en otros síndromes linfoproliferativos B:

- con lenalidomida+R-CHOP en linfoma difuso de células grandes B.
- con zandelisib en linfoproliferativos B R/R<sup>(19)</sup>.

- con tislelizumab (anticuerpo monoclonal anti-PD-1) -NCT02795182-.
- fase 2 en linfoma de la zona marginal R/R (estudio Magnolia): se reportaron altas tasas de respuesta y control sostenido de la enfermedad (mediana de seguimiento 15,5 meses)<sup>(20)</sup>.

### Consideraciones regulatorias

A la fecha de este artículo, zanubrutinib no se encuentra aprobado en Argentina. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del LCM y recomendado por las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en diciembre de 2020 para pacientes con LLC en 1L (con del17p y/o mutación de TP53 que presentan contraindicación para otro iBTK) y en LLC R/R (para pacientes que presenten intolerancia o contraindicación a otro iBTK)<sup>(35)</sup>.

**Conflictos de interés:** La autora declara haber recibido honorarios de parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz y Astrazeneca por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

### Bibliografía

- Rhodes J y Mato A. Drug Design, Development and Therapy. 2021;15 919-926
- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Disposición No 9440 (11/11/2015) y No 12655 (13/12/2017).
- Mato AR, Nabhan C, Thompson MC y col. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the US: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874-879.
- Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with CLL. *Blood*. 2019;133(12):1298-1307.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W y col. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naive CLL (ELEVATE TN): a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278-1291.
- Ghia P, Pluta A, Wach M y col. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in R/R CLL. *J Clin Oncol*. 2020; 38:25, 2849-2861.
- Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Acabrutinib in R/R mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;391(10121):659-667.
- ANMAT Disposición No 3549 (22/05/2020) y 5732 (17/07/2019).
- Dobie G, Kurini F, Omar M y col. Ibrutinib, but not zanubrutinib, induces platelet receptor shedding of GPIIb-IX-V complex and integrin  $\alpha IIb\beta 3$  in mice and humans. *Blood Adv*. 2019; 3 (24): 4298-4311.
- Flinsenbergh TWH, Tromedjo CC, Hu N y col. Differential effects of BTK inhibitors ibrutinib and zanubrutinib on NK-cell effector function in patients with mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2020;105(2):e76-e79.
- Tam CS, Trotman J, Opat S y col. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. *Blood*. 2019;134(11):851-859.
- Song Y, Zhou K, Zou D y col. Treatment of Patients with R/R Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res*. 2020;26:4216-24.
- Sawalha Y, Bond D, Alinari L. Evaluating the Therapeutic Potential of Zanubrutinib in the Treatment of R/R Mantle Cell Lymphoma: Evidence to Date. *Oncotargets Ther*. 2020; 13: 6573-6581.
- Tam CS, Opat S, Zhu J y col. PS1159 pooled analysis of safety data from monotherapy studies of the BTK inhibitor, zanubrutinib (BGB-3111), in B-cell malignancies. *HemaSphere*. 2019;3(S1):526.

### Conclusiones

El desarrollo de los iBTK ibrutinib y acalabrutinib ha representado un cambio en el paradigma del tratamiento de algunos desórdenes linfoproliferativos B. Resultados prometedores y perfil de seguridad aceptable con zanubrutinib en LLC, LCM, MW y otros, están llevando a su consideración en el algoritmo terapéutico de dichas entidades, pero la falta de seguimiento prolongado no permite aun establecer con certeza la cinética o duración de la respuesta obtenida o su toxicidad a largo plazo. La inhibición más selectiva de la BTK, resultaría beneficiosa en términos de eficacia y seguridad pero se requiere mayor seguimiento de los estudios con zanubrutinib para saber si constituye o no el mejor iBTK para el manejo de síndromes linfoproliferativos B.

15. Weaver AN and Jimeno A. Zanubrutinib: a new BTK inhibitor for treatment of R/R mantle cell lymphoma. *Drugs Today*. 2020, 56(8): 531.
16. Tam C, Opat S, Simpson D y col. Zanubrutinib for the treatment of R/R mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021; 5 (12): 2577-2585.
17. Song Y y col. (EP789) Zanubrutinib in patients with R/R MCL: long term efficacy and safety results from a phase 2 study. 2021 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
18. Dreyling M, Tam C, Wang M y col. A Phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. *FutureOncol*. (2021)17(3),255-262.
19. Soumerai J y col. (S214) tolerability and efficacy of the combination of PI3K $\Delta$  inhibitor zandelisib (ME-401) and BTK inhibitor zanubrutinib in patients with R/R B-cell malignancies: initial results. 2021 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
20. Opat S y col (EP783) PHASE 2 Study of zanubrutinib in patients with r/r marginal zone lymphoma (MAGNOLIA study). 2021 European Hematology Association (EHA 2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
21. Xu W, Yang S, Zhou K y col. Treatment of R/R SLL/CLL with the BTK inhibitor zanubrutinib: phase 2, single-arm, multicenter study. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):48.
22. Tam CS, Robak T, Ghia P et al. Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with treatment-naïve CLL or SLL with del(17p): initial results from arm C of the Sequoia (BGB-3111-304) trial.
23. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03824483>
24. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515238>
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04458610>
26. Shadman M y col. (EP642) Preliminary results of the phase 2 study of zanubrutinib in patients with previously treated b-cell malignancies intolerant to ibrutinib and/or acalabrutinib. 2021 European Hematology Association (EHA 2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
27. Xu W y col. (EP639) Zanubrutinib monotherapy in patients with R/R CLL: 34-month follow-up results. 2021 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
28. <https://www.businesswire.com/news/home/20210729006225/en/BeiGene-Announces-Positive-Topline-Results-from-Phase-3-SEQUOIA-Trial-Comparing-BRUKINSA%2AE-Zanubrutinib-to-Bendamustine-Plus-Rituximab-in-Patients-with-Treatment-Na%3AFve-Chronic-Lymphocytic-Leukemia>.
29. Tam CS, Robak T, Ghia P y col. Zanubrutinib monotherapy for patients with treatment naïve CLL and 17p deletion. *Haematologica*. 2020 Oct13; Online ahead of print.
30. Brown JR, Robak T, Ghia P y col. Efficacy and safety of zanubrutinib in patients with Treatment-Naïve CLL/SLL with del (17p): follow-up results from arm C of the SEQUOIA (BGB-3111- 304) trial. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):11-12.
31. Tam CS, Flinn IW, Tedeschi A y col. Zanubrutinib in combination with venetoclax for patients with treatment-naïve CLL/SLL and del(17p): arm D of the SEQUOIA (BGB-3111-304) trial. *Blood*. 2020;136(Supplement 1):24-25.
32. Hillmen P, Eichhorst B, Brown J y col. (LB1900) First interim analysis of ALPINE study: results of a phase 3 randomized study of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL. 2021 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
33. Tam C, Opat S, D'Sa S y col. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström Macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020; 136 (18): 2038-2050.
34. Castillo, J. y col. (EP805) Efficacy and safety of zanubrutinib versus rituximab-based chemoimmunotherapy in Waldenström macroglobulinemia: matching-adjusted indirect comparisons. 2021 European Hematology Association (EHA2021) Congress in June 2021. Available at EHA Open Access Library.
35. NCCN CLL/SLL. Version 2.2021. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ctl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ctl.pdf). Published Dec 3, 2020. Accessed Jan 8, 2021.
36. Stephens D. Second-Generation BTK Inhibitors: Simply the Best Treatments for CLL?. *Publicado en ascpubs.org/journal/jco* on July 26, 2021.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# Tratamiento de las Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). Experiencia Personal con Interferón y Comentarios sobre Nuevas Drogas

The Treatment of BCR-ABL1 Negative Myeloproliferative Neoplasms (MPN). Personal Experience with Interferon and Comments on New Drugs

Musso, A.

arturomusso@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 14/4/2021  
Fecha aprobación: 31/8/2021



COMUNICACIÓN  
BREVE

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 75-84  
Mayo - Agosto 2021

## Palabras claves: NMP,

policitemia vera,  
interferón,  
inhibidores de JAK.

## Keywords: MPN,

polycythemia vera,  
interferon,  
JAK inhibitors.

## Resumen

Comenzamos a utilizar interferón en la década de 1980, alentados por su acción en LMC y por las primeras comunicaciones de su uso en PV que destacaban la ausencia de acción leucemogénica. En ocho pacientes con PV que fueron tratados con interferón alfa-2b convencional se pudo comprobar su efectividad para inducir remisión, pero los efectos adversos y el alto costo eran limitantes. La evolución de este grupo se controló durante 185 meses en conjunto (2 meses – 10 años). No se observaron complicaciones trombóticas ni hemorrágicas, salvo en una paciente que debutó con ACV y fue tratada con interferón convencional hasta que falleció en remisión hematológica por IAM diez años después. El interferón pegilado permitió tratar a cinco pacientes con efectividad y menos eventos adversos. Tres pacientes con PV, uno con MF asociada a TE y otro con MF primaria en fase prefibrótica, fueron controlados durante 62 años (6 – 16 años). La tolerancia fue muy buena y ninguno presentó complicaciones vasculares. Un

paciente con PV y otro con MF/TE continúan recibiendo tratamiento en remisión clínica y hematológica. Una paciente con PV en remisión molecular progresó a MFPP a los 14 años de evolución, y continúa en tratamiento con interferón y Epo los últimos tres años, estable y sin visceromegalia. Otro paciente con PV, en remisión hematológica por nueve años, presentó un adenocarcinoma de recto. Una paciente mayor suspendió el interferón luego de 5 años por un síndrome depresivo. Estas observaciones coinciden con lo publicado sobre la efectividad del interferón pegilado para inducir y mantener respuesta clínica y molecular, con mínimos efectos adversos. Nuevos fármacos se están usando para tratamiento de las NMP, especialmente MF. Se comentan, 1) ropeginterferón, inductor de respuestas moleculares en PV y TE, 2) inhibidores de JAK con acción cito/esplenorreductora: ruxolitinib, fedratinib, pacritinib, momelotinib, itacitinib y 3) estimulantes de la eritropoyesis: luspatercept, sotatercept, roxadustat. El ruxolitinib se aprobó para tratamiento de MF

y de PV. El momelotinib es el único que actúa sobre las tres manifestaciones clínicas importantes de la MF: esplenomegalia, síntomas constitucionales y anemia.

### Abstract

Encouraged by the benefits of interferon on CML and by the absence of leukemogenic effect on PV, we started using it in the late 1980s. Eight patients with PV were treated with conventional IFN-alpha2b and, although effective to induce remissions with very few vascular events, the side effects and the high cost made its use inconvenient. A 64 years old female patient with PV presented with stroke, was treated with IFN and died in hematologic remission ten years later due to MI. Pegylated interferon proved to be highly effective and was very well tolerated by five patients (three PV, one ET/MF, and one preMF). These patients were followed up for a period of 6-16 years, a total of 62 years altogether, and never suffered from any vascular event. A female patient with PV in complete molecular remission developed MF after 14 years of treatment. She is currently doing extremely well three years later receiving IFN + Epo. A patient with PV in clinical and hematologic remission developed a rectal carcinoma nine years after starting treatment. One PV patient in remission for five years and another one with ET/MF in remission for six years are on treatment without complications. An elderly female patient with preMF discontinued IFN after five years due to depression. New agents are being used to improve the conditions of patients with MPN. Ropoginterferon is the only one that can induce complete molecular response in PV and ET. Some other are JAK inhibitors, like ruxolitinib (approved for MF and PV), fedratinib, pacritinib, momelotinib (active in MF against constitutional symptoms, splenomegaly and anemia), Itacitinib. Some erythropoiesis stimulating agents like luspatercept, sotatercept, roxadustat, can be useful in MF.

### Introducción

El objetivo de esta comunicación es presentar nuestra experiencia con interferón en el tratamiento de pacientes con NMP y comentar nuevos recursos terapéuticos.

La policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE) y la mielofibrosis (MF) son enfermedades clonales adquiridas, crónicas y progresivas, que se

caracterizan por estar relacionadas con mutaciones en los genes JAK2/CALR/MPL<sup>(1)</sup>.

Las mutaciones mencionadas estimulan señales intracelulares de proliferación y maduración en forma constitutiva, independientemente de los mecanismos normales de activación (mutaciones líderes). En el curso de la enfermedad los pacientes pueden adquirir otras mutaciones, y evolucionar a síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia aguda (LA)<sup>(2)</sup>.

El interferón, alfa-2a (Ia2a) y alfa-2b (Ia2b), inhibe el desarrollo de células que poseen la mutación JAK2V617F presente en 95% de los casos de PV y en 60% de TE y MF. Modifica la biología de la enfermedad y puede hacer desaparecer el clon mutado. Su efectividad para el tratamiento de la PV fue comunicada en 1988, señalándose la carencia de acción oncogénica/leucemogénica<sup>(3)</sup>.

Nuestras experiencias preliminares con interferón en el tratamiento de PV se comunicaron en 1999<sup>(4)</sup>. En 2001 se publicaron ocho casos (51-72 años) tratados con interferón convencional (2 meses a 10 años; mediana 10 meses). El control evolutivo en conjunto fue 185 meses<sup>(5)</sup>.

Dos pacientes abandonaron el tratamiento (2 y 9 meses) por el costo de la medicación, y otros dos por intolerancia (5 y 6 meses).

Una paciente de 64 años, con hipertensión arterial y PV, debutó con un ACV trombótico. Recibió tratamiento con interferón durante 10 años y falleció por IAM en remisión hematológica. Fue el único caso de nuestra casuística que presentó complicaciones cardiovasculares.

En estos pacientes se puso de manifiesto que el interferón convencional era efectivo, pero la tolerancia y el costo eran limitantes.

En 2013 se comunicó la experiencia con interferón pegilado en cuatro adultos mayores con NMP. Esta forma farmacéutica mostró mayor efectividad y mejor tolerancia que el interferón convencional<sup>(6)</sup>.

En esta publicación se presentan cinco pacientes tratados con interferón pegilado. Tres con PV, uno con MF secundaria a TE y otro con MF primaria. El control evolutivo de los cinco pacientes abarca 62 años (6 - 16 años).

La medicación se administró de acuerdo con lo publicado anteriormente<sup>(7)</sup>. Las modificaciones en dosis y/o en intervalos de aplicación se detallan en cada caso particular.

NBS (F/57 años). Antecedentes de tabaquismo e HTA (ramipril; nabivolol). Consultó por cefaleas, fosfenos, nervosismo y prurito acuagénico. Bajo peso; IMC 16,9 (N: 18,5-24,9). Congestión conjuntival, lengua eritrocianótica, sin visceromegalia. Hb 17,2 g/dl, Hto 50%, leucocitos 7.900/mcl, neutrofilia, plaquetas 812.000/mcl, macroplaquetas. Masa globular (MG) aumentada (86% > normal teórico). Eritropoyetina (Epo) sérica disminuida. Biopsia de médula ósea (PBMO): médula ósea hiper celular en las tres líneas, con moderado aumento de la trama reticulínica, compatible con PV. Mutación Jak2V617F positivo. BCR/ABL1, CALR y MPL negativos.

Con diagnóstico de PV en fase crónica comenzó tratamiento con flebotomías, AAS 100 mg/día e Ia2b convencional 3 MU tres veces por semana. A los tres meses de iniciado el tratamiento se obtuvo remisión clínica y hematológica (RCH). En dos ocasiones fue necesario hacer sangrías de 350 ml y en tres oportunidades se administró hidroxiurea (HU) 500 mg/día por 10 días para mantener Hto <42% y plaquetas <400.000/mcl.

En poco tiempo pasó a recibir interferón alfa-2b pegilado (Ia2bP) 80 mcg cada 7-10 días. A los 69 años de edad, en RCH, por falta de Ia2bP recibió interferón alfa-2a pegilado (Ia2aP) 60-90 mcg cada 7-10 días. A los 70 años de edad se documentó respuesta molecular completa (RMC), con negatividad de la mutación Jak2V617F. Continuó recibiendo Ia2aP (45-60 mcg cada 7-10 días) como mantenimiento.

A los 71 años presentó anemia leucoeritroblástica, aumento de la LDH y fibrosis medular grado 3 (PBMO), sin visceromegalia.

Actualmente tiene 73 años, su estado general es bueno, la anemia responde al tratamiento con Epo (10.000 UI cada 7-10 días) y continúa con Ia2aP (60 mcg cada 14-21 días), AAS (100 mg tres veces por semana) y vitamina D<sub>3</sub> (100.000 UI cada 3 meses).

Esta paciente desarrolló mielofibrosis postpolicitemia (MFPP) con 14 años de evolución, hallándose en remisión molecular. La sobrevida global es de 16 años, no presenta visceromegalia ni otros signos clínicos. La calidad de vida es satisfactoria. Nunca tuvo complicaciones hemorrágicas ni trombóticas.

RAR (M/76 años). En un control preoperatorio (herniorrafia inguinal) se encontró Hb 17 g/dl, Hto 53%, leucocitos 10.100/mcl, neutrofilia, plaquetas 385.000/mcl, macroplaquetas. MG aumentada (36% > NT). Epo disminuida. Mutación Jak2V617F positivo.

Con diagnóstico de PV en fase crónica comenzó tratamiento con sangrías y AAS. Cuando presentó esplenomegalia palpable y trombocitosis (865.000/mcl) se agregó hidroxiurea (HU) 1 g/día. Posteriormente refirió astenia, somnolencia y depresión, que se atribuyeron a ferropenia sintomática (ferritina sérica 11 ng/ml). Se trató con fumarato ferroso por vía oral y mejoró la sintomatología.

A los tres años de tratamiento con HU presentó úlceras maleolares. Se suspendió la HU y recibió Ia2b 3-5 MU tres veces por semana por 18 meses. Luego pasó a Ia2bP 50-80 mcg cada 7-10 días. Ocasionalmente requirió sangría para mantener el Hto <45%. A los 88 años, en RCH, suspendió el tratamiento con interferón para ser operado por adenocarcinoma de recto. Dos años después continuaba en RCH sin tratamiento citorrreductor. La mutación Jak2V617F seguía presente.

Este paciente de edad avanzada recibió interferón durante 9 años. Evolucionó con buena calidad de vida y sin complicaciones trombóticas ni hemorrágicas. La sobrevida global fue de 14 años, hasta su último control a los 90 años de edad.

Se ha señalado que los pacientes con NMP tienen un 40% de aumento en el riesgo de desarrollar segundas neoplasias<sup>(39)</sup>.

CRA (M/71 años): Antecedentes de síndrome de Gilbert y hernia hiatal (esomeprazol). Consultó por cefaleas, acúfenos, ansiedad, nervosismo y prurito acuagénico. Facies y conjuntivas congestivas, lengua eritrocianótica. Leve esplenomegalia (ecográfica). Hb 19,7 g/dl, Hto 60%, leucocitos 8.300/mcl, neutrofilia, plaquetas 359.000/mcl, macroplaquetas. MG aumentada (52,5% > NT). Epo sérica disminuida. Mutación Jak2V617F positivo. BCR/ABL1, CALR y MPL negativos.

Con diagnóstico de PV en fase crónica comenzó tratamiento con sangrías y AAS. En pocas semanas mejoró el cuadro clínico. A los seis meses presentó ferropenia sintomática y trombocitosis marcada (950.000/mcl).

Recibió HU (0,5-1 g/día), ocasionales sangrías para mantener Hto <45%, y fumarato ferroso por vía oral con buena respuesta. A los cinco meses de iniciada esta medicación presentó una dermatosis atribuible a HU, que se suspendió en forma paulatina. Se trató con Ia2bP (80 mcg cada 7 días), y en tres meses presentó RCH.

La provisión de Ia2bP fue irregular, debiendo pasar

a Ia2aP (70-135 mcg cada 7-10 días). Los últimos 8 meses el paciente se mantuvo en RCH recibiendo Ia2aP 90 mcg cada 10 días. Ocasionalmente requirió flebotomías aisladas para mantener el Hto <45%.

El paciente tiene 77 años en la actualidad. Se halla en tratamiento con interferón desde hace 5 años. Evoluciona con buena calidad de vida, en RCH. La mutación Jak2V617F aún es positiva. No ha tenido complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

**ICZ (M/65 años).** Carcinoma de próstata tratado con braquiterapia tres años antes. Consultó por trombocitosis (1.150.000/mcl) con macroplaquetas. Asintomático; examen físico s/p. Hb 14,4 g/dl, Hto 42%, leucocitos 8.000/mcl (s/p). PBMO compatible con TE, reticulina levemente aumentada. CALR tipo 1 positivo. BCR/ABL1 y Jak2V617F negativos.

Comenzó tratamiento con HU 0,5-1,5 g/día con escasa respuesta. En el curso de las siguientes semanas se observó descenso de Hb, eritrocitos y neutrófilos, sin corrección de la trombocitosis.

Suspendió HU y comenzó tratamiento con AAS (100 mg/día) y anagrelido, que recibió en dosis de 1-4 mg/día durante tres años. En dicho lapso se fue acentuando la anemia (MG 38% < NT). Hb 8,2 g/dl, Hto 27%, reticulocitopenia, aniso y poiquilocitosis, dacriocitos, ocasionales mielocitos y eritroblastos. Epo disminuida, LDH aumentada, TM 51Cr acortado (22,1 días; normal 25-35 días). Prueba de Coombs directa negativa. No tenía visceromegalia y se descartaron pérdida de sangre y deficiencias (hierro, folato, vitamina B12). La PBMO mostró hiperplasia eritroide normoblástica y reticulina aumentada (MF grado 3). El aumento de la fibrosis medular y la anemia se atribuyeron al tratamiento con anagrelido, que se suspendió<sup>(8)</sup>.

Comenzó con Ia2b (3 MU tres veces por semana) y a los 15 meses tenía Hb 11,7 g/dl, Hto 35%, neutrófilos 3.280/mcl y plaquetas <500.000/mcl. Cito-morfología hemática y LDH normales. Durante los últimos seis años recibió Ia2bP (80 mcg cada 7-10 días) y luego Ia2aP (45-60 mcg cada 10 días) con resultados satisfactorios.

El paciente tiene 81 años en la actualidad. Con diagnóstico de MF secundaria a TE, recibe tratamiento con interferón desde hace 8 años. El cuadro hemático periférico es normal para su edad. La mutación del gen CALR exón 9 tipo 1 es detectable aún. Evoluciona con buena calidad de vida, y nunca tuvo complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

**RCC (F/83 años).** Antecedentes de artrosis, aterosclerosis, HTA y dislipemia (atenolol; atorvastatina). Consultó por trombocitosis de un año de evolución. Buen estado general, sin visceromegalia. Hb 13,2 g/dl, Hto 41%, leucocitos 10.100/mcl (s/p), plaquetas 1.350.000/mcl, macroplaquetas. Epo sérica normal. LDH aumentada. PBMO: fase inicial de MF (grado 1). BCR/ABL1, Jak2V617F y CALR negativos. Mutación del gen MPL en el codón 507.

En el control siguiente las plaquetas estaban en 1.655.000/mcl y se indicó HU 0,5 g cada 12 horas. Un mes después, las plaquetas descendieron a 815.000/mcl y se redujo la dosis de HU a 0,5 g y 1 g en días alternos, para pasar a 0,5 g por día a las dos semanas, cuando las plaquetas descendieron a 535.000/mcl. En esa oportunidad se agregó AAS 100 mg/día. En las semanas siguientes se observó descenso de la Hb y del Hto sin sangrado, y la paciente refirió náuseas y constipación. La HU se redujo lentamente y se suspendió en un mes. Paralelamente comenzó con Ia2b y 4 meses después pasó a recibir Ia2bP 80 mcg cada 7-10 días. El tratamiento con interferón permitió alcanzar RCH. La paciente se mantuvo en tratamiento con interferón durante 5 años, con calidad de vida satisfactoria. No presentó complicaciones trombóticas ni hemorrágicas.

Con el tiempo se hizo manifiesto un cuadro depresivo que obligó a suspender el interferón. En los últimos tres años recibió HU 500 mg/día, y AAS 100 mg tres veces por semana, con buena tolerancia. A los 93 años de edad continúa en control, con buen estado general.

### Comentario

En el curso de los últimos cuarenta años se han realizado importantes investigaciones que permitieron tratar con mayor efectividad las NMP.

El interferón convencional fue útil en su momento, pero los efectos secundarios limitaban su empleo.

El interferón pegilado (Ia2a e Ia2b) demostró ser más efectivo y mejor tolerado que el convencional y permitió lograr respuestas moleculares completas en PV y en TE<sup>(9,10)</sup>. También tiene acción en la forma temprana o prefibrótica de MF (preMF), y recientemente se comunicaron algunas ventajas de su uso en esta patología<sup>(11,37)</sup>.

En nuestros pacientes utilizamos Ia2bP (PegIntron<sup>R</sup>, Schering-Plough) y, cuando se discontinuó la provisión de éste, usamos Ia2aP (PegasyR, Roche).

Al no hallarse en el mercado farmacéutico local se adquirió Pegasys 180 mcg\* con autorización de ANMAT (Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados – RAEM–NR. Disposición 10874-E/2017), por compra directa a F.Hoffmann-La Roche SA, Basilea, Suiza. Para ello se hizo una presentación en TAD <https://tramitesadistancia.gob.ar/> con los formularios que se encuentran en <http://www.anmat.gov.ar/tramites> comunidad med.com.asp

\* El contenido de una jeringa prellenada de Pegasys 180 mcg se reparte entre 2-3 pacientes, procediendo con asepsia y cambiando la aguja antes de cada inyección subcutánea.

En nuestra experiencia, tanto el Ia2aP como el Ia2bP demostraron ser efectivos para el tratamiento de la TE y de la PV en fase crónica. En todos los pacientes obtuvimos RCH sin complicaciones.

Una paciente con PV (NBS) alcanzó respuesta molecular completa, documentada por la desaparición del clon mutado luego de 13 años de tratamiento. Un año después presentó signos de MFPP, sin visceromegalia ni otras manifestaciones clínicas de hemopoyesis extramedular, salvo moderada anemia leucoeritroblástica que respondió al tratamiento con Epo. Esta paciente continúa recibiendo interferón 60 mcg cada 14-21 días, con el objeto de reducir el avance de la fibrosis medular<sup>(11)</sup>.

No hay acuerdo sobre la eventual suspensión del tratamiento con interferón en los pacientes con buena respuesta molecular y evolución prolongada.

Algunos investigadores sostienen que, en remisión hematológica completa, es posible discontinuar el tratamiento si la frecuencia de la variante alélica (VAF = *variant allele frequency*) es menor del 10%. Los pacientes que responden al interferón conservan esa cualidad aunque interrumpen el tratamiento temporariamente<sup>(32)</sup>.

Otros autores, en cambio, sostienen que las posibilidades de recaída y transformación hacen aconsejable no interrumpir la administración del medicamento<sup>(12)</sup>.

En la paciente con MFPP hemos optado por continuar la administración de interferón pegilado y la evolución es satisfactoria.

Se ha señalado que 15-20% de los pacientes con PV evolucionan a MFPP en un lapso de 7-15 años desde el diagnóstico<sup>(12)</sup>.

Una paciente añosa (RCC) con preMF respondió

favorablemente al interferón durante varios años, y suspendió el tratamiento por la aparición de un síndrome depresivo de naturaleza poco clara.

En ningún momento de la evolución de estos pacientes, que en conjunto abarca 62 años, se observaron complicaciones tromboticas o hemorrágicas.

Un estudio de cohorte retrospectivo reciente que incluye 264 pacientes con NMP, atendidos en un hospital de la ciudad de Buenos Aires, mostró que 13,9% desarrolló trombosis venosas, 4,1% arteriales y 1,5% en ambos territorios<sup>(45)</sup>.

La calidad de vida de nuestros pacientes se evaluó periódicamente<sup>(13)</sup>. Todos presentaron buena tolerancia al interferón pegilado. Ocasionalmente recibieron paracetamol para tratar el síndrome que es característico al comienzo del tratamiento (*flu-like syndrome*).

Estas observaciones, realizadas a lo largo de varios años, coinciden con lo publicado en series numerosas sobre la utilidad del interferón pegilado para el tratamiento de NMP<sup>(9,10)</sup>.

También se ha demostrado la efectividad del interferón pegilado para el tratamiento de pacientes resistentes o con intolerancia a la hidroxiurea<sup>(14)</sup>.

Un estudio reciente de 470 pacientes con PV demostró que el interferón pegilado es superior a la HU y a las flebotomías (como único tratamiento) en relación con desarrollo de MF y sobrevida. La toxicidad no fue mayor con interferón. Los autores sostienen que el tratamiento de la PV con interferón pegilado debería comenzar desde el momento del diagnóstico<sup>(37)</sup>.

### Nuevos fármacos

Las condiciones particulares de cada paciente (edad, estado general, reserva medular, comorbilidades, medicaciones, etc.) hacen a la “fragilidad”, es decir a su vulnerabilidad por acción de la quimioterapia antineoplásica<sup>(19)</sup>.

Un paciente de 80 años con preMF, en buen estado general, desarrolló neumonitis intersticial inducida por hidroxiurea<sup>(20)</sup>. Fue tratado con corticoides y antibióticos. Posteriormente recibió busulfán, y presentó hepatitis tóxica con coagulopatía. Falleció por hematemesis masiva debida a úlcera gástrica. Este paciente, de avanzada edad y con una sensibilidad particular, es un ejemplo del papel que puede jugar la quimioterapia antineoplásica citotóxica en la génesis de complicaciones.

La terapia blanco-molecular pretende ser un tratamiento de precisión. Los blancos son proteínas que controlan la división, el crecimiento y la diseminación de las células neoplásicas. En su mayoría, los agentes terapéuticos son anticuerpos monoclonales, inhibidores de moléculas pequeñas, agentes de interferencia ARN, micro ARN y virus oncolíticos. La acción se ejerce sobre estructuras de células malignas (genéticas, epigenéticas) o activando una respuesta inmune<sup>(21)</sup>.

Nuevas moléculas procuran suplir las falencias que subsisten en el tratamiento de las NMP. Con un sentido práctico las dividimos en: 1) agentes capaces de inducir respuesta molecular completa, 2) agentes cito y esplenorreductores, y 3) estimulantes de la eritropoyesis.

**1- Inductores de respuesta molecular completa.** El único agente que cumple esta condición es el interferón pegilado. El interferón-alfa2 tiene una acción multifactorial particular y ha mostrado efectividad en el tratamiento de otras neoplasias malignas<sup>(39)</sup>. Recientemente se sumó el ropeginterferón.

**Ropeginterferon-alfa 2b/P1101 o ropeg (Besremi®).** Es una nueva forma monopegilada de prolina-interferón alfa-2b recombinante, con acción prolongada. Se administra cada 14 días y tiene menos efectos secundarios que sus antecesores.

Es activo sobre la mutación Jak2V617F, e induce respuesta molecular completa en pacientes de alto riesgo con PV y con TE. También suprime anomalías citogenéticas de mal pronóstico<sup>(16)</sup>.

El análisis de los primeros 5 años del ensayo clínico en PV mostró que esta medicación mantuvo al 81,8% de los pacientes libres de flebotomías y redujo significativamente la carga alélica en forma prolongada. La incidencia de complicaciones tromboembólicas fue mínima, al igual que algunos efectos adversos (tiroiditis, hiper o hipotiroidismo, dermatosis, alteraciones psíquicas)<sup>(12,44)</sup>.

Estos ensayos demostraron las ventajas del ropeginterferón sobre la hidroxiurea para el tratamiento de la PV<sup>(17,44)</sup>.

La hidroxiurea indujo menos respuestas moleculares y no impidió que los pacientes adquiriesen nuevas alteraciones genómicas. A diferencia de la hidroxiurea, ropeg también redujo la carga alélica de las mutaciones *TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*, *CUX1*, *CEBPA* y *EZH2*<sup>(17)</sup>. Está en estudio la acción del ropeg en pacientes con MF<sup>(18,37)</sup>.

La efectividad para inducir RCH con escasos efectos secundarios, hace del ropeg un recurso que permite alentar expectativas de curación en PV y TE si se logra respuesta molecular completa y duradera.

**2- Cito/esplenorreductores.** La mayoría son moléculas que inhiben la activación de la cadena de señales intracelulares JAK/STAT. Se han investigado para el tratamiento de la MF primaria y secundaria.

**Ruxolitinib (JakaviR - Novartis).** Es un inhibidor de JAK1-JAK2. Se administra por vía oral para el tratamiento de pacientes con MF<sup>(22,23)</sup> y con PV<sup>(24-26)</sup>. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con MF en 2011. En diciembre del 2014 se aprobó para el tratamiento de pacientes con PV resistentes o intolerantes a HU.

Su acción se manifiesta en la reducción de la esplenomegalia y en la mejoría de los síntomas constitucionales, por supresión de citoquinas inflamatorias. La existencia de un proceso inflamatorio crónico capaz de inducir la evolución clonal en las NMP es un nuevo concepto<sup>(39)</sup>.

El efecto sobre las manifestaciones propias de la enfermedad, como la mielofibrosis y la carga alélica de la mutación JAK2, es modesto. No hay acuerdo sobre la capacidad para prolongar la sobrevida. Se ha señalado que el desarrollo de resistencia a la medicación es de mal pronóstico.

Los efectos adversos son anemia (grado 3-4 en 22,5% de casos), trombocitopenia (15,2%) e inmunosupresión, por compromiso de la función de células dendríticas, linfocitos T y NK. Se ha comunicado infección urinaria (24,6%), bronquitis, neumonía (13,1%), herpes zoster (11,5%). Sin embargo, los grupos control no mostraron diferencias significativas<sup>(22,23,27,28)</sup>.

En algunas circunstancias es aconsejable hacer quimioprofilaxis de infecciones virales y bacterianas en los pacientes que reciben esta medicación.

La combinación de ruxolitinib con interferón alfa-2a se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con MF primaria y secundaria, y los resultados han sido alentadores<sup>(46)</sup>.

**Fedratinib (InrebicR - Celgene Corporation).** Es un inhibidor de Jak2V617F, FLT3 y RET. En agosto de 2019, la FDA aprobó su administración en cápsulas para el tratamiento de pacientes con MF primaria y secundaria, en estadios intermedio 2 y alto riesgo. Este fármaco mostró ser efectivo para reducir el tamaño del bazo y los síntomas constitucionales de la

MF (sudores nocturnos, prurito, malestar y dolor abdominal, saciedad, mialgias, dolores óseos).

El prospecto de la medicación incluye una advertencia sobre riesgo de encefalopatía fatal, incluso enfermedad de Wernicke asociada a deficiencia de tiamina. Antes de administrar esta medicación se debe investigar la concentración sérica de tiamina.

Últimamente se ha puesto en duda la relación directa de este fármaco con el origen de la enfermedad de Wernicke, pero se aconseja vigilar estrechamente la aparición de manifestaciones neurológicas en los pacientes en tratamiento. Estaría indicado en los casos resistentes a ruxolitinib.

Otros efectos adversos son: diarrea, náuseas, vómitos, espasmos musculares, anemia, ferropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, aumento de amilasa y lipasa en sangre<sup>(27,28)</sup>.

**Pacritinib (CTI BioPharma)**. Es un inhibidor selectivo de JAK2 sin acción mielosupresora.

Su efecto en MF se ha hecho manifiesto en la reducción del volumen del bazo y de los síntomas constitucionales, especialmente en pacientes con trombocitopenia severa (<50.000/mcl). Además, se observó aumento de la hemoglobina y disminución del requerimiento transfusional. Está indicado en pacientes con MF resistentes a ruxolitinib que presentan trombocitopenia.

Los efectos adversos son anemia y trombocitopenia. También compromiso cardiovascular y hemorragia intracranial<sup>(25)</sup>.

**Momelotinib (Sierra Oncology)**. Es un inhibidor de JAK1-JAK2 y del receptor de activina A tipo-1 (ACVR1), con acción sobre la señalización y expresión de hepcidina.

Es efectivo en MF para reducir la esplenomegalia, los síntomas constitucionales y mejorar la anemia<sup>(25)</sup>. Esto último se debería a una disminución de producción de hepcidina, que habitualmente está aumentada en MF<sup>(27)</sup>.

La medicación está en estudio desde hace varios años, y se ha usado en pacientes con MF primaria y secundaria. Algunos pacientes la recibieron durante 10 años.

MOMENTUM es un estudio randomizado fase 3, doble ciego, que compara momelotinib con danazol. Su objetivo primario es evaluar la mejoría de los síntomas y el secundario la acción sobre la anemia<sup>(30)</sup>.

Los resultados preliminares muestran que el tratamiento con momelotinib mejora los síntomas

generales, reduce la esplenomegalia en forma sostenida, aumenta el período libre de transfusiones y prolonga la sobrevida de los pacientes con MF<sup>(42)</sup>. Está indicado en pacientes con MF y anemia resistentes a ruxolitinib, y en general en los que tienen alto requerimiento transfusional. El perfil de seguridad es favorable y se han observado pocos casos de trombocitopenia y anemia grado 3.

**Itacitinib (Incyte Corporation)**. Es un inhibidor selectivo de JAK1, de administración oral, que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6 e IL-23. Se halla en investigación para tratamiento de mielofibrosis y otras neoplasias malignas. Los efectos adversos más frecuentes son trombocitopenia y anemia.

**PTG-300 (Protagonist Therapeutics Inc)**. Por un mecanismo diferente de los anteriores, este mimético de la hepcidina de administración oral induce la disminución en la producción de eritrocitos. Elimina así la necesidad de flebotomías, y la consecuente ferropenia secundaria, en pacientes con PV. El descenso del número de eritrocitos fue significativo a las 8 semanas y el Hto se mantuvo <45% con este tratamiento<sup>(31)</sup>.

Además de la vía JAK/STAT están en estudio otras alteraciones que pueden ser blanco de tratamiento. Como ejemplo se menciona:

**Navitoclax (Sigma-Aldrich)**, un inductor de apoptosis de los miofibroblastos que puede reducir la fibrosis medular<sup>(12)</sup>. Otro fármaco es **imetelstat (Geron)**, un oligonucleótido que inhibe en forma competitiva la actividad enzimática de la telomerasa. Tiene actividad clínica en MF, en estadios int-2 y alto riesgo, en pacientes recaídos/refractarios a inhibidores de JAK, con prolongación de la sobrevida<sup>(43)</sup>.

**3- Estimulantes de la eritropoyesis**. La anemia es frecuente en la MF primaria y secundaria. El 60% de los casos presenta anemia en el primer año desde el diagnóstico. Los pacientes dependientes de transfusiones tienen peor calidad de vida y menor sobrevida<sup>(33)</sup>.

Diversos fármacos como luspatercept, sotatercept y roxadustat han demostrado ser efectivos, y se suman a la eritropoyetina para el tratamiento de esta complicación.

**Luspatercept (ReblozylR – Acceleron Pharma & Celgene)**. Es una proteína de fusión recombinante derivada del receptor tipo IIb de activina e IgG. Neutraliza ligandos de la superfamilia TGF-β e in-

hibe la señalización anormal de SMAD 2/3, estimulando así la maduración en los estadios avanzados de la eritropoyesis<sup>(34,35)</sup>.

Ha sido utilizado para tratar la anemia en SMD y en  $\beta$ -talasemia. Fue administrado a 79 pacientes con MF y anemia dependiente de transfusiones, en dosis de 1,0-1,75 mg/kg cada 21 días. La respuesta fue favorable y duradera. Los EA fueron diarrea, deshidratación, dolor óseo e hipertensión arterial. La incidencia de EA grado 3-4 fue baja<sup>(36)</sup>.

**Sotatercept (Acceleron Pharma, Inc).** Es una proteína de fusión que bloquea con alta selectividad miembros de la superfamilia TGF- $\beta$  incluso activinas. Induce un rebalance del receptor tipo II de la proteína morfogénica ósea (BMP-2), y potencia la homeostasis vascular y la maduración de los estadios finales de la eritropoyesis.

Se administró por vía subcutánea a 53 pacientes con MF y anemia, en dosis de 0,75-1,0 mg/kg cada 3 semanas. Se observó una respuesta favorable en el 29% de los casos. Los EA fueron cefaleas, dolor osteoarticular y muscular, e hipertensión arterial<sup>(38)</sup>.

**Roxadustat (AstraZeneca).** Es un inhibidor de la prolin-hidroxilasa del factor inducible por hipoxia (HIF), de administración oral, que aumenta la producción endógena de Epo, disminuye la hepcidina, estimula la disponibilidad de hierro, e incrementa la eritropoyesis.

Ha sido utilizado para el tratamiento de la anemia de la insuficiencia renal crónica y del síndrome mielodisplásico<sup>(40,41)</sup>.

### Conclusiones

Durante largos años los pacientes con NMP han sido tratados con el objetivo de mejorar la sintomatología y prolongar la vida en la medida de lo posible, ya que no se contaba con agentes terapéuticos potencialmente curativos.

Algunos recursos terapéuticos disponibles permiten reducir el riesgo de complicaciones trombóticas y

hemorrágicas, pero no la progresión de la mielofibrosis ni la transformación a mielodisplasia y leucemia aguda.

El interferón comenzó a revelar su potencial terapéutico en las NMP cuando se utilizó para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, y luego fue abandonado cuando apareció el imatinib.

Sin embargo, algunos investigadores continuaron usándolo y demostraron que el interferón pegilado puede cambiar la biología de las NMP, hacer desaparecer el clon mutado en PV y TE e inducir cambios favorables en preMF. Nuestra experiencia coincide con estas afirmaciones.

Actualmente el ropeginterferón, una nueva molécula con acción prolongada, ha demostrado ser muy superior a la clásica hidroxiurea, y permite alentar la esperanza de contar con un tratamiento potencialmente curativo para PV y TE.

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a blancos moleculares se ha multiplicado en el curso de los últimos años. Hay numerosos fármacos cuyo objetivo es el tratamiento de la MF primaria y secundaria, y algunos tienen acción en PV. Sin embargo, su efecto sobre la biología de la enfermedad y la sobrevida de los pacientes aún no muestra suficientes progresos.

Un fármaco interesante es el momelotinib. Según los investigadores es el único inhibidor de JAK que puede proporcionar beneficio en las tres manifestaciones más importantes de la MF, a saber: esplenomegalia, síntomas constitucionales y anemia.

Falta andar camino para lograr la curación de estas enfermedades. Por el momento, sólo el trasplante de células progenitoras puede hacerlo con limitaciones. Sin embargo, los nuevos recursos permiten alentar expectativas favorables, quizás utilizando combinaciones de fármacos.

Otros recursos surgirán de investigaciones en desarrollo que apuntan a blancos moleculares diferentes de la cadena de señales intracelulares JAK/STAT.

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

### Bibliografía

1. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J*. 2018; 8:15.
2. Musso AM. Significación Clínica de las Mutaciones en Neoplasias Mieloproliferativas BCR-ABL1 Negativas (NMP). *Hematología*. 2015;19:54.
3. Silver RT. Recombinant alfa-interferon for treatment of polycythemia vera. *Lancet*. 1988; 2:403 (letter).
4. Musso AM, Santos MI, Alcón Alvarez M. Tratamiento de la Policitemia Proliferativa Primaria (PPP) con interferón. *Hematología*. 1999; 3:187 (Resumen P118).
5. Musso AM. Las Policitemias en el Año 2001. *Hematología*. 2001; 5:1.
6. Musso AM. Adultos Mayores con Neoplasia Mieloproliferativa BCR-ABL Negativa (NMP) Tratados con interferón. *Hematología*. 2013; 17(NE):213 (Resumen PA177).
7. Musso AM. Tratamiento de la Policitemia Vera (PV). ¿Se utilizan oportunamente los recursos terapéuticos disponibles?. *Hematología*. 2013; 17:147.
8. Musso AM. Anagrelide y Anemia. *Hematología*. 2013; 17:46.
9. Kiladjian J-J, Cassinat B, Chevret S et al. Pegylated interferón-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008; 112:3065.
10. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T et al. Pegylated interferón alfa-2a yields high rates of hematological and molecular responses in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol*. 2009; 27:5418.
11. Silver RT, Vandris K, Goldman JJ. Recombinant interferón-alfa may retard progression of early primary myelofibrosis: a preliminary report. *Blood*. 2011; 117:6669.
12. Verstovsek S. Comunicación personal.
13. Emanuel RM, Duek AC, Geyer HL et al. "Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol*. 2012; 33:4098.
14. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al. Pegylated interferón alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Bood*. 2019; 134:1498.
15. Gilreath JA, Tashi T, Kim SJ et al. Compassionate Use of Ropeginterferon-Alfa-2b/P1101 for Treatment of High Risk Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia Patients Previously Controlled on Pegylated Interferon-Alfa-2a/Pegasys. *Blood*. 2018; 132:5459.
16. Kiladjian J-J, Klade C, Georgiev P et al. Thromboembolic Risk Reduction and High Rate of Complete Molecular Response with Long-Term Use of Ropeginterferon Alpha-2b in Polycythemia Vera: Results from a Randomized Controlled Study. *Blood*. 2019; 134(Supp\_1):553.
17. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al. Evidence for Superior Efficacy and Disease Modification after Three Years of Prospective Randomized Controlled Treatment of Polycythemia Vera Patients with Ropeginterferon Alpha-2b vs. HU/BAT. *Blood*. 2018; 132(Supp\_1):579.
18. Palmer J, Kosiorek HE, Zimmerman C et al. Clinical Benefit of Ropeginterferon Alfa 2b (P1101) in Patients with Myelofibrosis. *Bood*. 2018; 132(Suppl 1):5475.
19. Abel GA and Klepin HD. Frailty and the management of hematologic malignancies. *Blood*. 2018; 131:515.
20. Internullo M, Giannelli V, Sardo L et al. Hydroxyurea-induced interstitial pneumonitis: case report and review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18:190.
21. Crisci S, Amitrano F, Saggese M et al. "Overview of Targeted Anti-Cancer Drugs for Therapy in Onco-Hematology. *Medicina*. 2019; 55:414.
22. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. Long-Term Outcome of Ruxolitinib Treatment in Patients with Myelofibrosis. Durable Reductions in Spleen Volume, Improvements in Quality of Life, and Overall Survival Advantage in COMFORT-I. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 800.
23. Cervantes E, Kiladjian J-J, Niederwieser D et al. Long-Term Safety, Efficacy, and Survival Findings From Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT) for the Treatment of Myelofibrosis (MF). 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 801.
24. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A et al. Long-Term Efficacy and Safety Results From a Phase II Study of Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera. 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH). *Blood*. 2012; Vol 120(21), Abstract 804.
25. Verstovsek S, Passamonti F, Rambaldi A et al. A phase 2 study of ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in patients with advanced polycythemia vera who are

- refractory or intolerant to hydroxyurea. *Cancer*. 2014; 120:513.
26. Kiladjian J-J, Zachee P, Hino M et al. Long-term efficacy and safety of ruxolitinib versus best available therapy in polycythemia vera (RESPONSE): 5-year follow up of a phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e226.
  27. Bose P and Verstovsek S. JAK2 inhibitors for myeloproliferative neoplasms: what is next?. *Blood*. 2017; 130:115.
  28. Geyer HL and Mesa RA. Therapy for myeloproliferative neoplasms: when, which agent, and how?. *Blood*. 2014; 124:3529.
  29. Asshoff M, Petzer V, Warr MR et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Bood*. 2017; 129:1823.
  30. Mascarenhas JO. Comunicación personal.
  31. Kremyanskaya M, Ginzburg Y, Kuykendall AT et al. PTG-300 eliminates the need for therapeutic phlebotomy in both low and high-risk polycythemia vera patients. 62nd ASH Annual Meeting, Dec 6, 2020. Abstract 482.
  32. De Oliveira RD, Soret-Dulphy J, Zhao L-P et al. "Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation is Feasible in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients with Complete Hematological Remission. *Blood*. 2020; 136 (Supplement 1):35.
  33. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T et al. One thousand patients with primary mielofibrosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clinic Proc*. 2012; 87:25.
  34. Zhou Li, Nguyen AN, Sohal D et al. Inhibition of the TGF-beta receptor I kinase promotes hematopoiesis in MDS. *Blood*. 2008; 112:3434.
  35. Suragani RNVS, Cadena SM, Cawley SM et al. Transforming growth factor-β superfamily ligand trap ACE-536 corrects anemia by promoting late-stage erythropoiesis. *Nat Med*. 2014; 20:408.
  36. Gerds AT, Vannucchi A, Passamonti F et al. Duration of Response to Luspatercept in Patients (Pts) Requiring Red Blood Cell (RBC) Transfusions with Myelofibrosis (MF) – Updated Data from the Phase 2 ACE-536-MF-001 Study. 62nd ASH Annual Meeting, Dec 6, 2020. Poster 2992.
  37. Abu-Zeinah G, Krichevsky S, Cruz T et al. Interferon in Polycythemia Vera (PV) Yields Improved Myelofibrosis-Free and Overall Survival. *Blood*. 2020; 136 (Suppl 1):31.
  38. Bose P, Pemmaraju N, Masarova L et al. Sotatercept (ACE-011) for Anemia of Myelofibrosis: A Phase 2 Study. *Blood*. 2020; 136 (Suppl 1):10.
  39. Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on Interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? *Semin Immunopathol*. 2019; 41:5.
  40. Provenzano R, Besarab A, Sun CH et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016; 11:982.
  41. Henry DH, Glaspy J, Harrup RA et al. Roxadustat (FG4592; ASP1517; AZD9941) in the Treatment of Anemia in Patients with Lower Risk Myelodysplastic Syndrome (LR-MDS) and Low Red Blood Cell (RBC) Transfusion Burden (LTB). *Blood*. 2019; 134 (Suppl 1):843.
  42. Verstovsek S, Egyed M, Lech-Maranda E et al. Robust overall survival and sustained efficacy outcomes during long term exposure to momelotinib in JAK inhibitor naive and previously JAK inhibitor treated intermediate/high risk mielofibrosis patients. 62nd ASH Annual Meeting, December 5-8, 2020. Abstract 54.
  43. Mascarenhas J, Komrokji RS, Cavo M et al. Imetelstat is Effective Treatment for Patients with Intermediate-2 or High-Risk Myelofibrosis Who Have Relapsed on or Are Refractory to Janus Kinase Inhibitor Therapy: Results of a Phase 2 Randomized Study of Two Dose Levels. *Blood*. 2018; 132 (Suppl 1):685.
  44. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythemia vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV) a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extensión study. *Lancet Haematol*. 2020; 7:e196.
  45. Aguilar Vera R, Bendek G, Barzallo M y col. Neoplasias mieloproliferativas crónicas BCR-ABL negativas, manifestación clínica y evolución. Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires. *Hematología*. 2020; 24:20.
  46. Kiladjian J-J, Soret-Dulphy J, Resche-Rigon M et al. Ruxopeg, a Multi-Center Bayesian Phase 1/2 Adaptive Randomized Trial of the Combination of Ruxolitinib and Pegylated Interferon Alpha-2a in Patients with Myeloproliferative Neoplasm (MPN)-Associated Myelofibrosis. *Blood*. 132 (Suppl 1):581.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# Trombocitemia esencial en pediatría: caso clínico

## Essential thrombocythemia in pediatrics: clinical case

Lagrotta P, García E.

*Hematología Infantil. Hospital Prof. Dr. Alejandro Posadas*

pabloilagrotta@hotmail.com

Fecha recepción: 27/8/2021

Fecha aprobación: 30/8/2021



**PEDIATRÍA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 85-89

Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** trombocitemia esencial,  
hiperplaquetosis,  
pediatría.

**Keywords:** essential thrombocythemia,  
hyperplaquetosis,  
pediatrics.

### Resumen

Los síndromes mieloproliferativos crónicos son trastornos poco frecuentes en la edad pediátrica, por lo cual el conocimiento de la patología y su manejo es limitado.

Los síndromes mieloproliferativos crónicos en adultos son impulsados comúnmente por mutaciones del *JAK2* y *MPL*, pero en pediatría no existe una relación clara.

Actualmente, existen guías y protocolos para el manejo de pacientes adultos, lo cual permite la estratificación del riesgo y tratamiento recomendado al mismo. Sin embargo, éste no sería el caso en pacientes pediátricos.

Presentamos un paciente con trombocitemia esencial y los diagnósticos diferenciales que se estudiaron en el hospital Alejandro A. Posadas.

### Abstract

Chronic myeloproliferative syndromes are rare disorders in pediatric age, for which the knowledge of the pathology and its management is limited.

Chronic myeloproliferative syndromes in adults are commonly driven by *JAK2* and *MPL* mutations, but in pediatrics there is no clear relationship.

Currently, there are guidelines and protocols for the management of adult patients, which allows risk stratification and recommended treatment. However, this would not be the case in pediatric patients.

We present a patient with essential thrombocythemia and the differential diagnoses that were studied at the Alejandro A. Posadas hospital.

### Caso clínico

Paciente de sexo masculino de 4 años de edad, sin

antecedentes patológicos de importancia personales ni familiares. En seguimiento por pediatra de cabecera. Consulta por consultorios externos de hematología del Hospital Posadas por laboratorio con hiperplaquetosis.

Hemograma: Hto: 43%, Hb: 11.7 g/dL, VCM: 79 fL, HCM: 26 pg, CHCM: 33 g/dL, ADE: 14%, plaquetas:  $836 \times 10^3/\mu\text{L}$ , leucocitos:  $14 \times 10^3/\mu\text{L}$ .

Frotis sangre periférica: neutrófilos 60%. No células atípicas. Plaquetas con tamaño conservado y número compatible con el recuento.

Al momento de realizar el laboratorio el paciente no presenta ningún cuadro infeccioso o inflamatorio asociado ni recibe medicación alguna.

Inicia seguimiento por el servicio, donde se constatan recuentos de plaquetas entre 800 y  $1.200 \times 10^3/\mu\text{L}$  en forma sostenida.

Examen físico: buen estado general, eutrófico. No refiere síntomas asociados. Esplenomegalia 3 cm por debajo de reborde costal.

Se realizan estudios de laboratorio descartando cuadros infecciosos asociados, inflamatorios crónicos, enfermedad tiroidea, celiaquía, colagenopatías, inmunodeficiencias, patologías tóxicas y déficits de hierro o vitaminas. Presenta parasitológico negativo en materia fecal. Se descarta TBC en el paciente y en el grupo familiar.

Punción de médula ósea: celularidad conservada. Relación mielo/eritroide: 3/1. Maduración eritropoyética: conservada, no se constata hiperplasia de la serie. Maduración mielopoyética: presente. Eosinófilos escasos.

Maduración megacariocítica: presente. Número de megacariocitos aumentado. Hiperlobulados, hiper Cromáticos, dismórficos.

Biopsia de médula ósea: compatible con trombocitemia esencial. Fibras reticulínicas: grado de MF-0 (gradación de 0 a 3 EUMNET/OMS). Hierro (coloración de Perls): negativa.

Biología molecular en sangre periférica: BCR-ABL (p210 y p190) negativo. JAK2 (V617F) positivo.

Citogenético 46 XY. DEB negativo.

Se confirma diagnóstico de trombocitemia esencial y se continúa con controles clínicos del paciente sin requerir hasta el momento tratamiento médico.

## Discusión

La trombocitosis se define como el aumento del número de plaquetas por encima del rango aceptado

(neonatos a adolescentes  $150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$ ).

La trombocitosis en una consulta frecuente en la hematología infantil. Comúnmente es transitoria y se produce en forma secundaria a varios trastornos médicos subyacentes.

La trombocitosis puede ser de origen primario por trastornos mieloproliferativos, que es sustancialmente menos común en niños que en adultos, o secundaria a un gran número de patologías.

Trombocitosis secundaria o reactiva

Es una afección común durante la infancia, siendo más frecuente en menores de 1 año. Entre el 6 y 15 % de los pacientes pediátricos hospitalizados presentan trombocitosis leve a moderada.

Entre las causas descriptas más frecuentemente asociadas encontramos:

- infecciones virales o bacterianas: es la causa más frecuente. Suele aparecer luego de la segunda semana de iniciado el proceso. Principalmente en infecciones respiratorias (neumonía con derrame pleural, TBC), cuadros gastrointestinales o urinarios.
- enfermedades inflamatorias: enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoidea, enfermedad de Kawasaki.
- anemias hemolíticas o pérdidas de sangre postquirúrgicas
- ferropenia, déficit de vitamina E o B12
- malignidad
- asplenia
- medicaciones: vincristina, corticoides, epinefrina, ácido transretinoico (ATRA), haloperidol, antibióticos beta lactámicos, etc.
- hipoxia
- traumatismos severos

El mecanismo de la trombocitosis secundaria puede explicarse por la regulación positiva de la expresión de la trombopoyetina (TPO). La interleuquina 6 (IL-6) aumenta en estados inflamatorios y se asocia con elevación de los niveles de TPO en plasma.

Es importante marcar que, tanto en contextos de infección como de inflamación crónica, puede generarse también una supresión de la trombopoyesis con la caída del recuento plaquetario.

En condiciones de anemia se produce aumento de eritropoyetina (EPO), que es molecularmente similar a la TPO. Algunos autores proponen que niveles elevados de EPO podrían unirse a MPL, producir un efecto similar a TPO y generar un aumento del recuento de plaquetas.

Características de las trombocitosis reactivas:

- recuento de plaquetas  $< 1.000 \times 10^3/\mu\text{L}$
- transitorias. El recuento de plaquetas se normaliza luego de la 4ª semana
- mejoran al tratar la enfermedad de base
- no suelen requerir tratamiento
- las complicaciones hemorrágicas o trombóticas son excepcionales

### Trombocitosis primarias

Enfermedades de baja incidencia en edad pediátrica ( $1/10^6$ ), siendo más frecuente al inicio de la segunda década de la vida.

Dame y Sutor informan que la trombocitemia esencial (TE) es 60 veces más frecuente en adultos que en pacientes pediátricos. Esta rareza, combinada con la tasa más baja de mutación JAK2V617F, genera un desafío en la comprensión de los mecanismos patogénicos y el diagnóstico de TE en pediatría.

En general, más del 70% de los pacientes presentan recuentos de plaquetas  $> 900 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Y aproximadamente un 30% presentarían complicaciones tromboembólicas o hemorrágicas durante el curso de su enfermedad.

Es frecuente que los pacientes puedan presentar hepato o esplenomegalia (50%).

La patogénesis molecular de la TE en la infancia no está completamente alineada a lo descrito en adultos. La mutación del JAK2 en la edad pediátrica es menos frecuente. Un estudio pequeño mostró que 3 de cada 6 pacientes con TE presentan mutación del JAK2V617F.

### Clínica

El 50% de los pacientes son asintomáticos, por lo que se diagnostican en laboratorios de rutina.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes suelen ser las generadas por los trastornos en la microcirculación (sensación de ardor o dolor en dedos de los pies o las manos, gangrenas distales, accidentes vasculares cerebrales, alteraciones visuales y síncope). Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar trombosis (más frecuentes arteriales) y un 5% hemorragias.

Las cefaleas son el síntoma más descrito por la bibliografía.

Son frecuentes los síntomas digestivos como náuseas, vómitos y dolor abdominal. Muchos de ellos relacionados con esplenomegalia que pueden desarrollar algunos pacientes.

### Diagnóstico

El diagnóstico se basa en realizar el diagnóstico diferencial entre los distintos procesos mieloproliferativos crónicos (leucemia mieloide crónica, policitemia vera y mielofibrosis esencial), así como también descartar causas de trombocitosis secundaria y familiar. Dentro de los procesos mieloproliferativos, recordar que la leucemia mieloide crónica es cromosoma Philadelphia positivo. La policitemia vera presenta JAK-2 positivo en el 100% de los casos y la mielofibrosis esencial presenta características particulares en la biopsia medular.

Es fundamental el interrogatorio dirigido, un examen físico completo y la interpretación correcta de los estudios complementarios solicitados.

Siempre el diagnóstico es dificultoso, y eso se debe a que, con frecuencia, los pacientes no presentan clonalidad.

Se sugiere realizar los siguientes estudios complementarios:

- hemograma completo, con frotis de sangre periférica. Siempre es útil el volumen plaquetario medio (VPM)
- química completa que incluya LDH, perfil de hierro y dosaje de vitaminas E y B12
- estudios inmunológicos básicos: proteinograma electroforético, dosaje de inmunoglobulinas y poblaciones linfocitarias.
- serologías infecciosas y PPD
- ecografía abdominal
- parasitológico en materia fecal
- Rx tórax
- valoración cardiológica con ECG y ecocardiograma
- biología molecular en sangre periférica: BCR-ABL, mutaciones en *JAK2*, *MPL* y *CALR*
- punción aspiración de médula ósea con citogenético
- biopsia medular: debe ser informada por un anatomopatólogo con experiencia en la evaluación de estos pacientes. Es fundamental el informe de la presencia o no de fibrosis y la tinción de Perls

### Tratamiento

El objetivo terapéutico consiste en evitar los fenómenos vasculares mayores y reducir al mínimo los efectos adversos generados por la medicación citorreductora indicada.

La mayor parte de los datos disponibles sobre el

tratamiento de la TE proviene del tratamiento de paciente adultos con esta patología. Y se basa en la estratificación del riesgo de trombosis:

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
< 40 años	40 – 60 años	>60 años
Sin antecedentes de trombosis o hemorragia	Sin antecedentes de trombosis o hemorragia	Historia previa de trombosis o hemorragia
Plaquetas < 1.000-1.500 x 10 <sup>3</sup> /μL	Plaquetas < 1.000-1.500 x 10 <sup>3</sup> /μL	Plaquetas > 1.500 x 10 <sup>3</sup> /μL

De esta forma, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes de riesgo bajo, y AAS + citorreducción en pacientes de riesgo alto.

No existen estudios suficientes para realizar recomendaciones para el tratamiento de pacientes pediátricos con TE. Por esa razón se extrapolan las medidas terapéuticas realizadas en pacientes adultos y se recomienda un enfoque más conservador.

- Antiagregantes plaquetarios: se indican en pacientes con factores de riesgo moderado y grave, así como recuentos de plaquetas > 1.000 x 10<sup>3</sup>/μL, sin antecedentes de trombosis ni hemorragias. Se utilizan dosis de 5 mg/Kg/día (máximo 100 mg/día) cada 24 horas por vía oral.

- Citorreductores: se recomiendan en pacientes de alto riesgo con recuento de plaquetas > 1.500 x 10<sup>3</sup>/μL y/o antecedentes de hemorragias o trombosis. El objetivo es mantener recuento de plaquetas < 600 x 10<sup>3</sup>/μL.

A) Hidroxiurea: dosis de ataque: 25-50 mg/Kg/día.

Dosis de mantenimiento 10-20 mg/Kg/día.

Es una droga generalmente bien tolerada que reduce el riesgo de trombosis venosa y arterial. A su vez, aumenta el riesgo a largo plazo de síndromes mielodisplásicos, aparición de úlceras cutáneas, alteraciones gastrointestinales, erupción cutánea, alteración de la función renal y citopenias asociadas a la medicación.

Se sugiere interrumpir tratamiento con neutrófilos < 1 x 10<sup>3</sup>/μL o plaquetas < 100 x 10<sup>3</sup>/μL.

B) Anagrelide: dosis 1 mg/día (dividido en 2 tomas). Luego ajustar la dosis para alcanzar recuento de plaquetas entre 150 y 450 x 10<sup>3</sup>/μL. Esta droga reduce el riesgo de trombosis venosa, pero no el de trombosis arterial.

Dado el efecto inotrópico que presenta, se requiere control de ECG y ecocardiograma. También aumenta el riesgo futuro de mielofibrosis y hemorragias en paciente tratados en conjunto con AAS.

Se sugiere interrumpir tratamiento con neutrófilos < 1 x 10<sup>3</sup>/μL o plaquetas < 100 x 10<sup>3</sup>/μL.

Otras drogas como el busulfán, iodo radioactivo e interferón alfa actualmente están en desuso en pediatría por sus efectos adversos.

### Conclusión

La TE es un síndrome mieloproliferativo crónico con muy baja prevalencia en pediatría. Presentan una incidencia aumentada de fenómenos trombóticos y hemorrágicos de graves a moderados.

La indicación de tratamiento es discutida, existiendo opciones como la antiagregación (AAS) y la citorreducción (hidroxiurea, anagrelide).

**Conflictos de interés:** EL autor declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Yadav D, Chandra J, Sharma S, Singh V. Clínico hematológico estudio de trombocytosis. *Indian J Pediatr.* 2010;77:643-7.
2. Lundstrom U. Thrombocytosis in low birthweight infants: a physiological phenomenon in infancy. *Arch Dis Child.* 1979 Sep. 54(9):715-7.
3. Matsubara K, Fukaya T, Nigami H et al. Age-dependent changes in the incidence and etiology of childhood thrombocytosis. *Acta Haematol.* 2004. 111(3):132-7.
4. Mata Fernández C et al. Trombocitosis en la consulta de oncohematología. Descripción, diagnóstico etiológico y evolución. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(1):10-4.
5. Badell M, Torrent E, López. Alteraciones plaquetarias: trombopenias y trombocytosis. *An Pediatr Contin.* 2006;4(1):24-30.
6. Schafer AI. Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Reviews.* 2001;15:159-66.
7. Rivarola CM, Samudio-D GC. Trombocitosis en Pediatría: posibles causas en una población internada. *Pediatr (Asunción).* 2009;36;:1.
8. Dame C, Heinz A. Primary and secondary thrombocytosis in childhood. *Br J Haematol.* 2005; 129, 165–177.
9. Teofili L, Foa R, Giona F, Larocca LM. Childhood polycythemia vera and essential thrombocythemia: does their pathogenesis overlap with that of adult patients? *Haematologica.* 2008 Feb. 93(2):169-72.
10. Fu R, Zhang L, Yang R. Paediatric essential thrombocythaemia: clinical and molecular features, diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2013 Nov. 163(3):295-302.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

# Monitoreo de productos de vida media extendida en pacientes con hemofilia B

## Monitoring extended half-life products in patients with hemophilia B

Arias M<sup>1</sup>, Sueldo E<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Laboratorio de Hematología, Hemostasia y Citometría de Flujo, Hospital Dr. César Milstein*

mirtaarias@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 12/8/2021

Fecha aprobación: 23/8/2021



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 2: 90-94

Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** hemofilia B, productos de vida media extendida, ensayo coagulométrico en una etapa, ensayo cromogénico, factor IX.

**Keywords:** hemophilia B, extended half-life products, one-stage clotting assay, chromogenic assay, factor IX.

### Resumen

El monitoreo de laboratorio de la terapia de reemplazo en hemofilia B consiste en la medición de la actividad del factor IX antes y después de la infusión. Se observaron discrepancias en el monitoreo de productos modificados (EHL) cuando son medidas por distintos métodos: coagulométrico en una etapa (OSA) o cromogénico (CSA) y aún dentro del mismo método. Se recomienda que cada centro de hemofilia tenga validado su ensayo para el producto utilizado en la infusión. Se deben utilizar los ensayos calibrados con un calibrador trazable contra un standard de la OMS. En el monitoreo de FIX se deben extremar los cuidados cuando se elige un ensayo debido a la gran variabilidad de resultados encontrada entre los distintos productos EHL.

### Abstract

Laboratory monitoring of replacement therapy in hemophilia B consists of measuring factor IX activity before and after infusion. Discrepancies were observed in the monitoring of modified products (EHL) when they are measured by different methods: one-stage assay (OSA) or chromogenic assay (CSA) and still within the same method. It is recommended that each hemophilia center have its assay validated for the product used in the infusion. Assays calibrated with a traceable calibrator against a WHO standard should be used. In the monitoring of FIX, extreme care must be taken when choosing the assay due to the great variability of results found between the different EHL products.

## Introducción

La hemofilia B es un defecto de coagulación hereditario ligado al cromosoma X que conduce a deficiencias del factor IX (FIX) en aproximadamente 1 cada 30000 varones nacidos vivos. En la hemofilia B la terapia de reemplazo del factor IX faltante constituye el pilar del tratamiento. El factor se administra a demanda para tratar las hemorragias agudas o de manera profiláctica. En la hemofilia B severa la hemorragia puede ser recurrente, típicamente en forma de hemorragias articulares y/o hematomas del músculo esquelético, dando como resultado una artropatía hemofílica progresiva, que eventualmente conduce a un daño articular irreversible, con discapacidad significativa y disminución de la calidad de vida a menos que se trate con concentrados de FIX. En personas con hemofilia B severa se recomienda como terapia óptima la profilaxis con infusiones endovenosas, de dos veces por semana si es con concentrados de vida media estándar, para mantener los niveles de factor > 1 UI/dl (1%). La llegada de los nuevos productos de vida media prolongada, que incluyen modificaciones en la molécula del factor, buscan disminuir la frecuencia de infusiones y/o lograr niveles valle más altos. Una combinación en la disminución de proteólisis en sangre periférica, eliminación renal y/o hepática y degradación lisosomal, resulta en una prolongación de la vida media del factor. Las estrategias para prolongar la vida media del FIX recombinante incluyen i) unión covalente del factor de coagulación al polietilenglicol (PEG; PEGilación), ii) integrar el factor de coagulación con la porción cristalizable fragmentada (Fc) de la molécula de inmunoglobulina G1 (IgG1), iii) combinar el factor de coagulación con albúmina recombinante. Monitorear el tratamiento de personas con hemofilia B que reciben productos de vida media prolongada es un desafío para los laboratorios de coagulación, ya que pueden haber diferencias sustanciales entre los resultados obtenidos con el ensayo coagulométrico en una etapa (OSA) y el ensayo de sustrato cromogénico (CSA). La medición del factor tras la administración de ciertos tipos de concentrados puede presentar discordancias entre los diferentes ensayos, las modificaciones moleculares aplicadas para extender la vida media de los factores de coagulación conducen a interacciones nuevas y adicionales con los reactivos y crean nuevos desafíos para los laboratorios, especialmente aquéllos que utilizan

ensayos de una etapa para evaluar la eficacia terapéutica. Según las recomendaciones deben utilizarse ensayos que estén calibrados con un calibrador, trazable contra un estándar internacional, y que cada centro de hemofilia tenga validado el ensayo recomendado por el fabricante del producto utilizado en la infusión. En el monitoreo de productos de vida media extendida de FIX se ha reportado que hay una gran variabilidad de resultados entre los distintos productos, por lo que se indican recomendaciones puntuales para la elección del método y/o reactivo a utilizar. Estas discordancias podrían llevar a una heterogeneidad en el seguimiento, asociada con una sobreestimación o subestimación clínicamente significativa de la concentración del factor, lo que podría tener un impacto adverso en el tratamiento de los pacientes y podría dar lugar, por ejemplo, a una búsqueda innecesaria de inhibidores<sup>(1)</sup>.

## Características pre-analíticas

La obtención de la muestra debe cumplir con las recomendaciones internacionales para los estudios de hemostasia<sup>(2)</sup>: debe ser extraída en tubos de citrato de sodio 3.2% y con agujas de calibre preferentemente 21G. La aplicación del lazo debe ser no mayor a 1 minuto. Cargar los tubos hasta el enrase para mantener la relación anticoagulante/sangre recomendada (1+9), que deberá ajustarse cuando, por ejemplo, el hematocrito del paciente sea mayor a 55%. Luego realizar una doble centrifugación a 3500 rpm durante 10 min para obtener un plasma pobre en plaquetas (<10000 plq/mm<sup>3</sup>) y debe procesarse dentro de las 4 horas. En el caso que no se procese en el día puede guardarse la muestra alícuotada preferentemente en congelador -80°C. Las muestras congeladas se deben descongelar 5 minutos a 37°C y procesarlas dentro de las 2 horas.

Para realizar estudios de porcentaje de recuperación de factor y de farmacocinética se debe tener acceso a la siguiente información: fecha y hora exacta de la última aplicación del producto, tipo de concentrado de factor que recibió el paciente, y además la dosis total administrada y el peso en Kg. Se realizan dos extracciones, una pre y otra post infusión, ésta última a los 15 minutos según algunos autores, pero puede variar entre 15 minutos a 1 hora. La muestra post se debe recolectar preferentemente de otro sitio de punción, no utilizando la misma vía por la que se infundió el producto.

### Características analíticas (Figura 1 y 2)<sup>(1)</sup>

La medición de la actividad del FIX:C en muestras post infusión con concentrados de vida media prolongada puede realizarse por método coagulométrico en una etapa (OSA), para el cual, dependiendo del concentrado infundido, hay recomendaciones puntuales de la Federación Mundial de la Hemofilia sobre que kits y qué reactivos utilizar. Los reactivos de APTT utilizados pueden variar en la cantidad y composición de fosfolípidos, y en sus activadores, que pueden ser sílica, ácido eláxico, caolín o polifenoles. En el caso de que se utilicen equipos semi-automáticos, que se realice de forma manual o que las curvas de calibración no sean estables debe calibrarse el ensayo en cada corrida analítica. El dosaje del FIX:C

en la muestra debe realizarse en 3 diluciones, ya que esto disminuye el coeficiente de variación del ensayo y permite descartar la presencia de interferencias.

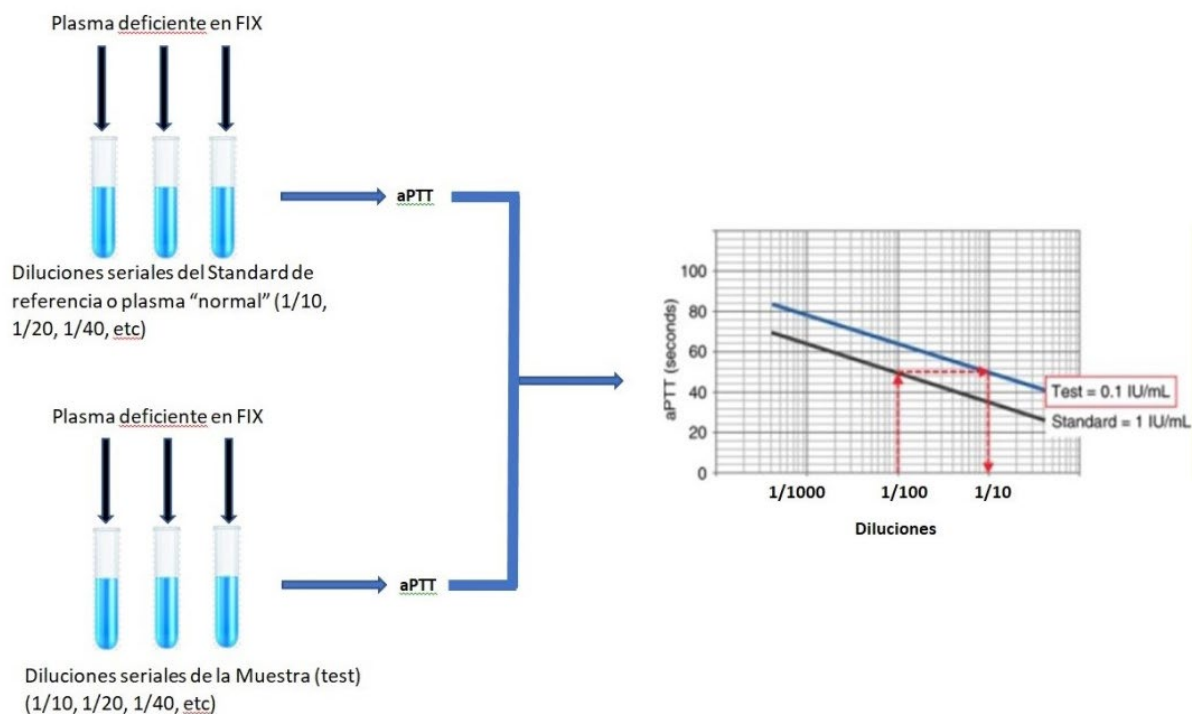
En cuanto al ensayo cromogénico (CSA), éste consta de dos etapas. Los más utilizados son los de marca Rossix e Hyphen.

Primera etapa: alta dilución de la muestra (1/80 o 1/100) mezclado con factor XI humano, factor VIII humano, factor X humano, calcio, fosfolípidos y un inhibidor de la polimerización de la fibrina.

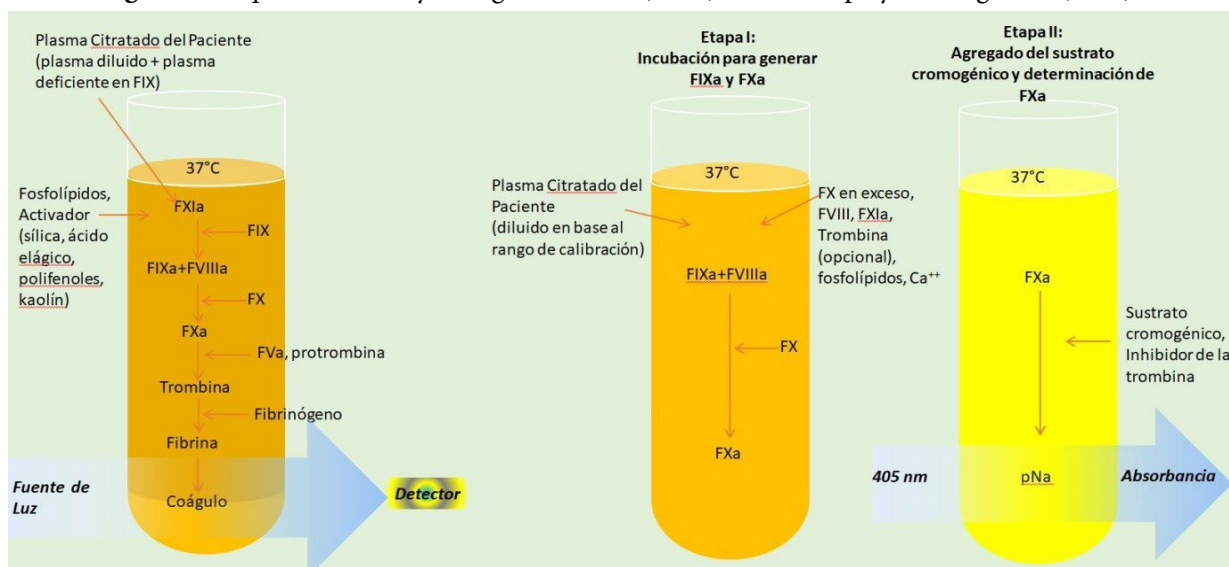
Segunda etapa: factor II humano y factor V bovino (Rossix) o trombina humana (Hyphen, Biophen).

Tanto en el método coagulométrico en una etapa como en el método cromogénico se deben utilizar calibradores trazables contra un estándar internacional.

**Figura 1.** Esquema del ensayo de actividad de factor basado en aPTT. El estándar de referencia se diluye en forma seriada en *buffer* y se mezcla con volúmenes iguales de plasma deficiente en factor IX (el cual carece del factor IX pero tiene niveles normales de los demás factores, ej. >50%). Se realizan los aPTT para obtener los tiempos para cada dilución del calibrador y se construye una curva de calibración. Los tiempos de coagulación de las muestras se enfrentan con la calibración. Se muestra como ejemplo que si el plasma de referencia contiene 100% de FIX (1 UI/ml), una dilución de 1/100 es equivalente a una concentración de 10% y produce un aPTT de 50 segundos. La muestra que arroja un tiempo de 50 segundos es equivalente a 10% (0.1 UI/ml) del plasma de referencia y, por lo tanto, la muestra contiene 10% de actividad (0.1 UI/ml).



**Figura 2.** Esquema de ensayo coagulométrico (OSA) en una etapa y cromogénico (CSA)<sup>(2)</sup>



**Calidad analítica**

Para monitorear la terapia de reemplazo con eftrenocog alfa (FIX recombinante fusionado con inmunoglobulina G1 humana [rFIXFc]; Alprolix®), la FMH (Fundación Mundial de Hemofilia) recomienda el uso de un ensayo de FIX cromogénico o un ensayo de FIX de una etapa basado en APTT con reactivos validados, incluyendo algunos reactivos con activador de ácido elálgico. Para albutrepenocog alfa (FIX recombinante fusionado con albúmina hu-

mana recombinante [rFIX-FP]; Idelvion®), la FMH recomienda el uso de un ensayo de FIX en una etapa basado en APTT con reactivos validados, incluidos algunos reactivos con sílica como activador. En el caso de nonacog beta pegol (FIX recombinante con un resto de polietilenglicol de 40 kDa [N9-GP]; Refixia® / Rebinyn®), la FMH recomienda el uso de un ensayo de FIX cromogénico o un ensayo de FIX en una etapa basado en APTT con reactivos validados, incluido algún reactivo con activador de ácido elálgico

Producto	Molécula	OSA (reactivos adecuados)	CSA	Observaciones
Eftrenocog alfa (Alprolix®)	FIX recombinante unido a Fc de la IgG1	Activadores de Ac. Elálgico: Actin®, Actin® FS, Actin® FSL Activadores de Sílica: Pathromtin® SL, SynthASil™ Polifenol: Cephascreen®	Válido	NO DEBEN USARSE Subestiman: STA-PTT Automate o C.K. Prest (caolín)
Albutrepenocog alfa pegol (Idelvion®)	FIX recombinante fusionado con albúmina humana	Activadores de sílica: Pathromtin® SL, SynthASil™	NO	NO DEBEN USARSE Subestiman: Actin FS (ácido elálgico) o C.K. Prest (caolín) Sobrestima: SynthAFax™
Nonacog beta pegol (Refixia®/ Rebinyn®)	FIX recombinante con resto de polietilenglicol de 40 kDa	Activador de Ac. Elálgico: SynthAFax™ Polifenol: Cephascreen®	Válido	La mayoría de los ensayos FIX OSA sobreestiman o subestiman

o con polifenol<sup>(3)</sup>. En este producto se observó que hay una conversión prematura de N9-GP a FIXa durante la fase de activación, lo que conduce a una sobreestimación de la actividad del FIX en el ensayo de OSA cuando se utiliza silica como activador<sup>(4)</sup> (Tabla 1).

En cada corrida analítica se deben procesar controles de calidad interno, en al menos dos niveles, y participar de programas de evaluación externa de calidad. Actualmente hay programas de control de calidad externo que tienen encuestas de desempeño para productos de vida media extendida, por ejemplo NEQAS y ECAT Foundation.

### Utilidad clínica

El monitoreo de laboratorio es uno de los puntos más importantes en la evaluación y personalización del tratamiento en pacientes con hemofilia. El ingreso de los productos modificados es un desafío para los laboratorios, ya que los productos nuevos no son la misma molécula del factor con la que se calibran habitualmente los ensayos. En las muestras post infusión con productos de vida media prolongada, los métodos utilizados pueden diferir en sus resultados. El ensayo cromogénico de factor IX aún no está disponible en Argentina.

### Conclusiones

El advenimiento de los factores de vida media prolongado ofrece varias ventajas para el tratamiento profiláctico de la hemofilia B, la más notable es la

reducción de la frecuencia de infusiones en el tratamiento con mejores resultados para los pacientes. Sin embargo, el uso de éstos presenta desafíos en términos de monitoreo debido a la gran diversidad de resultados que presentan los distintos métodos, por lo que existen recomendaciones puntuales para la elección de qué método y/o reactivo utilizar. A su vez, no siempre es posible utilizar el método que el fabricante usó para determinar la potencia del producto. Las guías internacionales han enunciado directrices para reflejar los enfoques diagnósticos correctos para estas terapias<sup>(3)</sup>. Actualmente los laboratorios deben seleccionar un ensayo cromogénico o de una etapa apropiado que haya sido validado para su uso con el tratamiento específico. Por tal razón, si bien se deben utilizar los ensayos calibrados con un calibrador trazable contra un estándar internacional, se recomienda, además, que cada centro de hemofilia tenga validado su ensayo para el producto utilizado en la infusión. Los ensayos cromogénicos presentan varios desafíos asociados con su implementación en la práctica clínica habitual, debido a la falta de disponibilidad del kit y de la metódica en cada región, para cada sistema reactivo-instrumento, además de un aumento del gasto económico, entre otros motivos. Nuevos tratamientos y, por lo tanto, nuevos desafíos nos convocan. En este contexto es fundamental una interacción interdisciplinaria fluida entre el médico tratante y el laboratorio.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran haber recibido honorarios de parte de Takeda, Novo Nordisk y Roche por concepto de conferencias y/o actividades educativas en las que han participado.

### Bibliografía

1. Peyvandi F et al. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *JTH*, 2020, 1242-1255.
2. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de Hemostasia Grupo CAHT 2da Edición.
3. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition, Chapter 3: Laboratory Diagnosis and Monitoring. *Haemophilia*, Vol 26, Issue S6, Agosto 2020.
4. Rosen P, Rosen S, Ezban M, Persson E. Overestimation of N-glycoPEGylated factor IX activity in a one-stage factor IX clotting assay owing to silica-mediated premature conversion to activated factor IX. *J Thromb Haemost*. 2016; 14: 1420-7.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.



## Dra. Beatriz Iparraguirre

Arias, Mirta  
ariasmi@pami.org.ar



IN MEMORIAN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 95-96  
Mayo - Julio 2021

### La primera mujer presidenta de la Sociedad Argentina de Hematología

Beatriz Iparraguirre egresó como médica de la Universidad de Córdoba y, jovencita, arribó junto a una amiga a la gran ciudad de Buenos Aires a forjar su destino en el Hospital Ramos Mejía. Poco tiempo después obtuvo una beca que la llevó a Estados Unidos. En 1960 regresaba del Hospital Michael Reese de Chicago donde había realizado su residencia especializada en el estudio de talasemias y hemoglobiopatías y era recibida por la mítica Sala 18 de enfermedades de la sangre del Hospital Ramos Mejía, a cargo, en ese entonces, del Dr. Gregorio Bomchil. Rápidamente organizó el laboratorio para diagnóstico de anemias hereditarias asociadas a hemoglobiopatías, síndromes talasémicos y otras eritropatías de origen genético. Ya por aquellos tiempos forjó una fuerte relación entre médicos y laboratorio que tanto valoramos hoy los bioquímicos. Por ese laboratorio rotarían posteriormente numerosos becarios de centros de investigación y Universidades de todo el país, con quienes trabajó intensamente. El producto de esta actividad se concretó en numerosas comunicaciones científicas, que culminaron en Congresos nacionales e internacionales de la especialidad, así como la publicación de trabajos en revistas científicas nacionales y extranjeras. Como corolario, en el año 1973 se publica en "Acta Hematológica" el descubrimiento de una nueva hemoglobina inestable: la Hemoglobina Buenos Aires en una familia estudiada por ella.

La Dra. Iparraguirre, tuvo una vida surcada por innumerables sucesos que la destacaron como docente y formadora de residentes, con un carácter firme, para algunos inflexible, influyó en el destino de muchos profesionales; tal es el caso de la Dra Lucía Kordich quien la hace casi responsable de haberse dedicado a la Hemostasia. A principios de 1978, en la época oscura de nuestro país, estuvo detenida y su reconocimiento internacional fue el salvataje de su vida gracias, también, a la ayuda del Dr. Daniel Catovsky desde su labor en Inglaterra.

Ese mismo año asume como jefa del Servicio de Hematología del Hospital Francés de Bs. As donde tuvo a su cargo, además, el laboratorio de Hematología; fundó allí el centro de referencia de Hemoglobiopatías, a donde concurrían pacientes de todo el país para ser estudiados junto a sus familias. Fue, también, el lugar de rotación de infinidad de médicos hematólogos que llegaron a ser muy prestigiosos.

En el año 1984, siendo una estudiante de Bioquímica, me tocó ingresar al Hospital como técnica y conocerla. Me desarrollé en hemostasia en el servicio donde la estrella era la anemia, y allí transcurrieron muchos de mis años observando su accionar y su desempeño siempre tan dedicado. Para todos nosotros era "la Doctora", siempre rigurosa y exigente. Nunca se desvió de su rumbo y pensamiento.

En 1986 fue nombrada Presidenta de la Sociedad Argentina de Hematología, cargo al que accedió nada más ni nada menos que como la primera mujer que lograba tal denominación.

Estas fueron sus palabras en Febrero de 2013 refiriéndose a la Sala 18: *“Fuera del contexto histórico, deseo expresar a título personal, mi reconocimiento y agradecimiento a tres profesionales médicos: los Dres. Arturo Musso, Gregorio Bomchil y Marcos Kleimans, a quienes considero los verdaderos artífices de la transformación de un Servicio, inicialmente dedicado a la clínica hematológica en una institución, a la que me enorgullezco de haber pertenecido, que logró prestigiar aquella práctica, incorporando los progresos de la bioquímica, la biología y la investigación científica”*. Se casó y tuvo 2 hijas, Irene y Ruth, y 4 nietos Alejo, Nicolas, Yann y Luisa. Pude observar cómo esa profesional de posiciones tan férreas era, además, una abuela amorosa y presente, al punto que los viernes eran dedicados exclusivamente a sus nietos. De este costado humano y tierno, quienes fuimos parte de su equipo de trabajo recordaremos siempre aquellas ocasiones en que llevábamos al Hospital a nuestros hijos -por alguna causa mayor- y ella les contaba historias y les hacía dibujos, desdibujando su rol de jefa ante nosotros.

Después de su jubilación se fue a vivir a Vicente López al edificio de su hija Irene y su vida dió un vuelco al dejar su gran amor la Hematología, para dedicarse por completo a ser abuela, a cultivar la

lectura y los grupos literarios hasta principios de este año. Según palabras de Irene, era una maga en la cocina, y las tortas eran su especialidad. Cosa que quedó plasmada en un recetario que, seguramente revivirán sus nietos.

En 2019 festejó sus 90 años rodeada de todos sus afectos.

Finalmente, quisiera compartir una anécdota: a poco de ella haber quedado viuda la invité al cine y accedió. Fue una única vez que nos encontró a las dos solas viendo “Il postino” con Beatrice como heroína (así la llamaba su marido, me acotó) y luego cenamos en un bodegón. Recordando este momento me viene la sensación de haber estado mano a mano con alguien que abrió caminos, a su modo, creyendo que lo mejor era ser estricta pero que evidentemente era sensible en los aspectos de la vida en los que el afecto sí debía ser el gran protagonista.... La vida es así, impredecible, inesperada y asombrosa. Me quedo con una frase de la película: “La poesía no es de quien la escribe, sino de quien la necesita”. Y las historias de vida como la de “La Doctora” estarán presentes en aquellos que compartimos momentos con ella: compañeros profesionales, colegas de la Sociedad de Hematología, sus hijas, sus nietos, sus hermanos, sus sobrinos y sus amigos.

# Histiocitos Azul Marino en pacientes con Leucemia Mieloide Crónica en tratamiento con Imatinib

## Blue Sea Histiocytes in patients with Chronic Myeloid Leukemia treated with Imatinib

Ríos MA<sup>1</sup>, Braxs MC<sup>1</sup>, Salvano ML<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Hematología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

lanen.rios@gmail.com

Fecha recepción: 10/8/2021

Fecha aprobación: 23/8/2021



IMÁGENES  
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 n° 2: 97-99  
Mayo - Agosto 2021

**Palabras claves:** Histiocitos Azul Marino, Leucemia Mieloide Crónica, Imatinib.

**Keywords:** Blue Sea Histiocytes, Chronic Myeloid Leukemia, Imatinib.

### Resumen

Se presentan 2 pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Crónica (LMC), tratados con Imatinib. En ambos casos se observaron histiocitos azules en los extendidos de médula ósea de control, a los 6 meses de iniciado el tratamiento.

### Abstract

Two patients with diagnosis of Chronic Myeloid Leukemia treated with Imatinib are presented. In both cases, blue histiocytes were observed in control bone marrow smears 6 months after start treatment.

### Introducción

Los Histiocitos Azul Marino son macrófagos, que se reconocen en médula ósea u otros tejidos, con tinción de May Grünwald-Giemsa. Se caracterizan por presentar gránulos de un color azul marino y/o una coloración basófila difusa del citoplasma. El contenido de dichos gránulos es de origen lipídico, siendo positivos

para tinciones del tipo Sudan Black. La acumulación de glucolípidos en los macrófagos puede deberse a fallas enzimáticas del metabolismo lipídico o a un aumento en el recambio/destrucción celular, con la consecuente saturación de dichas vías metabólicas<sup>(1)</sup>. Si bien se ha descrito el Síndrome del Histiocito Azul Marino como una entidad clínica, estas células pueden observarse en diversas patologías:

- Enfermedades de Depósito Lisosomal<sup>(2)</sup>
- Neoplasias Mieloides<sup>(3)</sup>
- Púrpura Trombocitopénica Idiopática/Inmune<sup>(4)</sup>
- Talasemia
- Alimentación parenteral prolongada

Se presentan 2 casos de pacientes con LMC que, en tratamiento con imatinib, presentan histiocitos azul marino en médula ósea.

### Casos Clínicos:

1. Mujer de 50 años, con leucocitosis, neutrofilia, precursores granulocíticos en circulación y

trombocitosis. Se diagnosticó LMC por PCR positiva para rearrreglo BCR/ABL, y cromosoma Philadelphia en mosaico (95%) en el estudio citogenético de médula ósea. Con un score de Sokal bajo, inició Imatinib a 400 mg/día.

2. Varón de 80 años, con leucocitosis, neutrofilia, monocitosis y precursores granulocíticos en circulación. Se diagnosticó LMC por PCR positiva para BCR/ABL en sangre periférica y presencia del Cromosoma Philadelphia (más pérdida de material del cromosoma 1 en el 18% de las metafases) en médula ósea. Por Sokal de bajo riesgo, se comenzó Imatinib 400 mg/día. Ambos pacientes obtuvieron una respuesta hematológica completa rápidamente. Los extendidos de médula ósea, a los 6 meses de tratamiento mostraron histiocitos azul marino, con patrones algo diferentes entre sí. En la paciente 1 predominaban los histiocitos con gránulos gruesos (figura 1); mientras que en

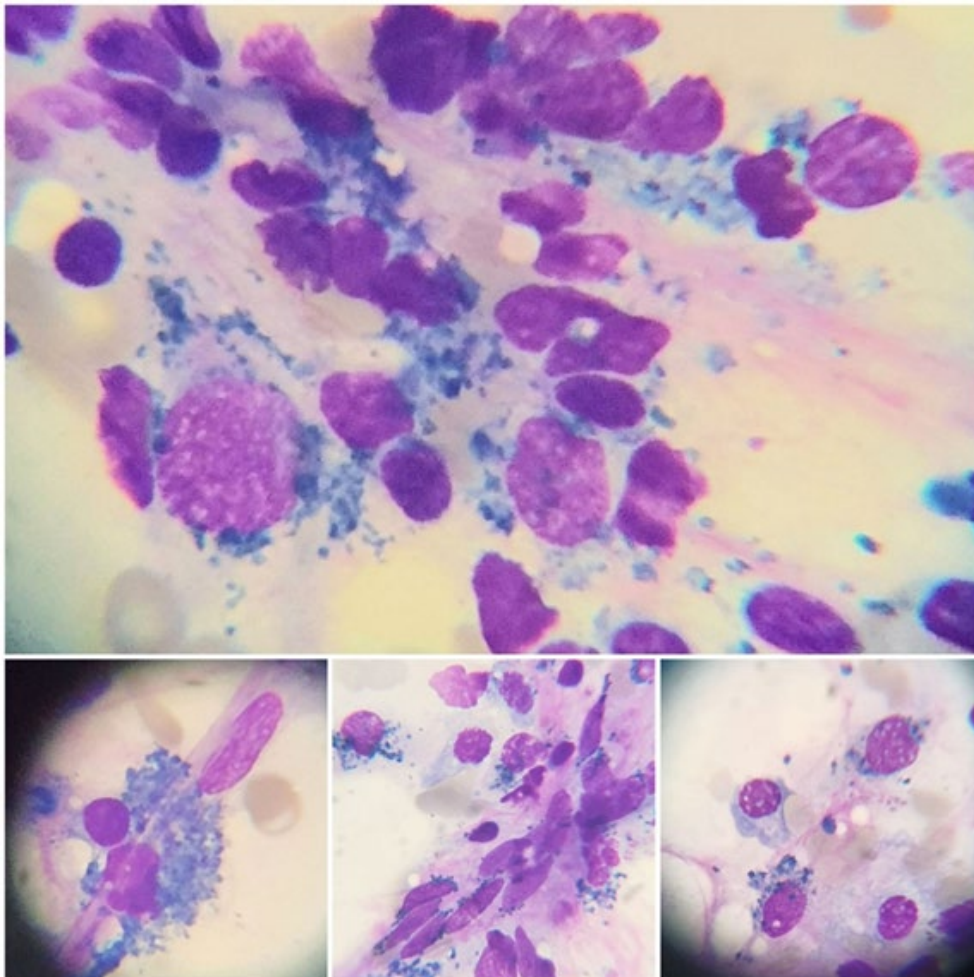
el paciente 2, la mayoría de los histiocitos presentaron un patrón difuso en el citoplasma (figura 2)

### Discusión

Desde la primera descripción del Histiocito Azul Marino en 1947 por Möschlin, la presencia de estas células se ha asociado a diferentes patologías. Si bien el Síndrome del Histiocito Azul Marino está relacionado a un raro defecto genético de la apoproteína E, y cursa con esplenomegalia, hipertrigliceridemia y trombopenia, en la mayoría de las patologías donde se observan, corresponden a un hallazgo que no tiene correlación con el diagnóstico o pronóstico de la enfermedad de base. Su presencia puede evidenciar un aumento en el recambio celular o algún problema en el metabolismo lipídico.

Los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica presentan una hiperplasia granulocítica debido a la

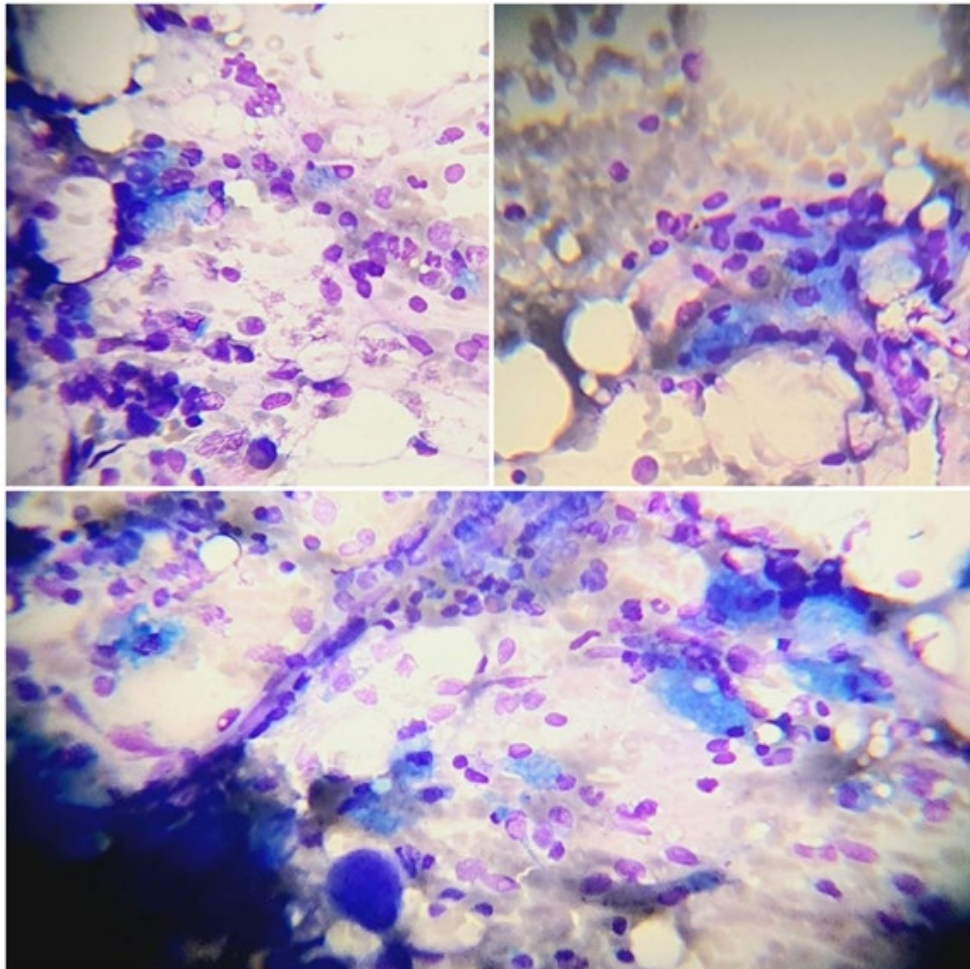
**Figura 1.** Histiocitos con gránulos azul marino en médula ósea de la paciente 1, a los 6 meses de iniciado tratamiento con imatinib.



expansión del clon neoplásico y cuando inician tratamiento con inhibidores de la tirosinquinasa, dichas células entrarán en apoptosis y serán elimi-

nadas por los macrófagos medulares. La presencia de los Histiocitos Azul Marino podría ser un reflejo de este proceso de "limpieza".

**Figura 2.** Histiocitos con un patrón de basofilia difuso en el citoplasma en médula ósea, del paciente 2, a los 6 meses de iniciado tratamiento con imatinib.



**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Rywlin, A. M., Hernandez, J. A., Chastain, D. E., & Pardo, V. (1971). Ceroid histiocytosis of spleen and bone marrow in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a contribution to the understanding of the sea-blue histiocyte. *Blood*, 37(5), 587–593.
2. Fenomanana, J., Harzallah, I., Martzloff, L., & Debliquis, A. (2020). Sea-blue histiocytes in the bone marrow of a patient with Niemann-Pick disease type C2. *Annales de biologie clinique*, 78(4), 463–464.
3. Howard, M. R., & Kesteven, P. J. (1993). Sea blue histiocytosis: a common abnormality of the bone marrow in myelodysplastic syndromes. *Journal of clinical pathology*, 46(11), 1030–1032.
4. Bhardwaj, A., Gupta, M., Tahlan, A., D'Cruz, S., & Gaba, S. (2020). Sea Blue Histiocytosis Concordant With Immune Thrombocytopenic Purpura. *Cureus*, 12(9), e10396.



**Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa):** No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

## Takeda presenta un nuevo espacio con



ACTIVIDADES  
EN VIVO



CONTENIDOS  
ON DEMAND



OPINIÓN  
DE EXPERTOS



ACTUALIZACIONES  
CIENTÍFICAS

Contenidos  
especializados en:

LINFOMA

MIELOMA  
MÚLTIPLE

CÁNCER DE  
PULMÓN



[www.EspacioOncologia.com](http://www.EspacioOncologia.com)



Takeda Argentina S.A.  
Avenida del Libertador 7208  
piso 14, CABA-Argentina.  
Línea de atención al paciente: 0800-266-5287

Material exclusivo para el profesional de la salud.  
Prohibida su distribución al público en general.  
Código del Material: C-APROM/AR/INI/0074 -  
Fecha de elaboración: Julio 2021

La revista *HEMATOLOGÍA* es el órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). La versión impresa de Hematología se distribuye gratuitamente a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología, bibliotecas médicas y universitarias. La versión electrónica es de acceso abierto. En ella se publican trabajos relacionados con la especialidad, siempre que se ajusten a los requerimientos científicos y técnicos establecidos por el Comité Editor.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: [www.revistahematologia.com.ar](http://www.revistahematologia.com.ar). Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema.

La Revista Hematología publica 3 números ordinarios por año y 1 o 2 suplementos extraordinarios. Se publican luego de su evaluación artículos originales de investigación científica, revisiones, de pediatría en hematología, de nuevas drogas en hematología, de laboratorio, casos clínicos e imágenes en hematología que no hayan sido publicados en otra revista o medios de divulgación.

Los trabajos son sometidos al arbitraje de dos jueces pertenecientes al comité científico asesor, de trayectoria reconocida en el tema que permanecerán anónimos en un proceso doblemente ciego y abierto de evaluación (el autor no conocerá la identidad del juez, ni el juez la identidad del autor).

Los jueces dentro del mes de recibidos el mismo se expedirán como trabajo aceptado sin modificaciones, aceptado con modificaciones o rechazado. El fallo es inapelable. En caso de discrepancia entre los jueces, se convocará a un tercer juez.

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

- 1) Artículos originales
- 2) Yo opino
- 3) Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
- 4) Editorial
- 5) Actualizaciones y/o revisiones
- 6) Hematología Pediátrica
- 7) Drogas Nuevas en Hematología
- 8) Comunicaciones breves
- 9) Laboratorio
- 10) Historia de la Hematología
- 11) Reportes de casos, Resolución de problemas clínicos
- 12) Imágenes en Hematología
- 13) Correo de lectores

- 1) Los artículos originales deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento: a) Título (en castellano y en inglés); b) Resúmenes (en castellano y en inglés); c) Introducción; d) Material y métodos; e) Resultados; f) Discusión; g) Bibliografía.

**Título:** Deberá ser consignado con mayúsculas y sin abreviaturas, será breve y preciso. En renglón aparte se detallará la nómina de autores, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre. A continuación el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo, la dirección con código postal, mencionando el país de origen y el correo electrónico del autor responsable.

**Resumen:** Cada trabajo deberá presentar un resumen en castellano el cual proporcionará por sí mismos una idea concisa de cada uno de los puntos antes mencionados. No debe ser más extensos de 400 palabras. Deberán consignarse 3 a 5 palabras claves al pie del Resumen, utilizando términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

También deberá incluirse un resumen en inglés incluyendo el título completo del trabajo y 3 a 5 palabras claves.

**Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

**Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

**Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

**Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

**Referencias:** Los autores son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final.

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.



## REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 N°2: 83-84  
Agosto 2021

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, S J Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Las citas deben estar referenciadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice

- 2) La sección Yo opino está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor. La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 3) Los ateneos anatomo-clínicos deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.
- 4) Las Editoriales serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.
- 5) Las Actualizaciones y/o revisiones deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.
- 6) La sección Hematología Pediátrica: Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 7) La sección Drogas nuevas en Hematología será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 8) La sección Comunicaciones breves deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.
- 9) El Laboratorio en Hematología estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 10) La sección Historia de la Hematología deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales esta destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales
- 11) Los Reporte de casos - Resolución de problemas clínicos no deberán exceder de 8 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 12) Las Imágenes en Hematología: estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales.
- 13) En la sección Correo de lectores se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

#### Conflicto de Interés

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista

El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

#### Cesión de derechos de autor

Todo el material publicado en la revista Hematología (versión electrónica y versión impresa), será cedido a la Sociedad Argentina de Hematología. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviara a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación.

Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

#### Modelos animales:

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

### Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The journal *HEMATOLOGÍA* is the official body of communication of the Argentinean Society of Hematology (SAH). The printed version of *HEMATOLOGÍA* is distributed free of charge to members of the Argentinean Society of Hematology and to medical and university libraries. The electronic version is completely free of access.

The reception of articles will be done through the OJS system in the official website of the *REVISTA HEMATOLOGIA*: [www.revistahematologia.com.ar](http://www.revistahematologia.com.ar). You can access the instructions and request assistance to the mails indicated. No article will be received outside the OJS system. This journal publishes hematology-related works, provided they meet the scientific and technical requirements set by Editorial Board. The journal releases 3 ordinary issues per year plus one or two extraordinary supplements.

After their evaluation, the journal publishes original articles related to scientific research, reviews, pediatrics in hematology, new drugs in hematology, laboratory, clinical cases and images in hematology that have not been published in another magazine or media.

All original works undergo arbitration by two judges, members of the Scientific Advisory Committee, professionals with recognized expertise on the matter that will remain anonymous in a double-blind and open process of evaluation (the author does not know the identity of the reviewer, nor the reviewer the identity of the author).

Within a month of submission, the judges will issue the work as: approved without modifications, approved with modifications or rejected. This decision is final. In case of disagreement between the judges, a third one will be summoned.

The journal accepts the publication of works from non-Spanish speaking authors in English.

Currently, the sections of the journal *HEMATOLOGÍA* are:

- 1) Original articles
- 2) My opinion
- 3) Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
- 4) Editorial
- 5) Updates and/or revisions
- 6) Pediatric Hematology
- 7) New Drugs in Hematology
- 8) Brief communications
- 9) Laboratory
- 10) History of Hematology
- 11) Case reports, clinical problem resolution
- 12) Imaging in Hematology
- 13) Letters to the Editor

1) Original articles submitted for publication must be unprecedented and must not have been submitted to any other publication. Simultaneous submission should also be avoided as long as the article is under review from the Journal *HEMATOLOGÍA*.

Works should be typed on Word format, double-spaced, Times New Roman, size 12 typeface, with 3-cm wide margins and a maximum of 4 000 words, including tables and bibliography. Tables and figure legends must go in separate pages from the main text.

Works must be developed according to the following arrangement: a) Title (in Spanish and English); b) Abstract (in Spanish and English); c) Introduction; d) Materials and Methods; e) Results; f) Discussion; g) Literature cited.

Title: Write the title in capital letters without abbreviations; it should be brief and precise. In a separate line, list the authors separated by commas: the complete last name first, and then the initial of the name. Then, detail the name of the institution (without abbreviations), the place where the work was carried out, the address and P.O. box, the name of the source country and the author's e-mail.

Abstract: Works should include an Abstract in Spanish that must provide a concise idea of each of the items mentioned above. It should not exceed 400 words. Include a footnote of 3 to 5 keywords in the Abstract, using terms of the Medical Subjects Headings from Index Medicus.

You should also include an Abstract in English, specifying the complete title of the work and 3 to 5 keywords.

Introduction: It is a brief summary of the state of the art of the subject to be addressed and the objectives of the work.

Materials and Methods: Clearly describe the study population used in the work (control and patient groups), the methodology used and the statistics methods employed in the result assessment. In this section you must include a statement indicating the approval of the institution's Ethics Committee or relevant authority. In addition, you should also state that a written informed consent was obtained from every patient and that the study protocol was performed according to the ethics standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

Results: The results must be clearly expressed in quantitative form, using numerical values (using standard international units), tables and/or graphics. Tables should be clear and presented on individual pages. Tables exceeding the size of a page of the Journal will not be accepted. Abbreviations and symbols must be specified in the text or on table footnotes.

Discussion: This section analyses the results and facts directly related to them, the relationship between the results and the objectives initially stated and their comparison with previous established knowledge.

References: The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only include the references mentioned in the article; they must be in numerical order and consecutively arranged. You must list the names of the authors first, separated by commas: last name first, followed by the initials of the first name. If the authors are more than 6, only mention the first 3 followed by the acronym «et.al.». Then, write the title of the article followed by the abbreviated name of the journal according to the «Index Medicus»; the year of issue, semicolon, Volume number, colon, first page, dash, last page. Eg. *Kaldor JM, Day EN, Clarke EA et al. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13.*

If the reference is a book, indicate: the name of the author/s, chapter title, book title, editor/s, publication year, page numbers separated by dash, issue number if this is not the first edition, publishing house and city. Eg. *Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia. Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.*

Quotes must be referenced in the text between parentheses and using superscript format.



## HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 25 N°2: 85-86  
Agosto 2021

- 2) The section "My opinion" expresses the opinion of an expert about a controversial issue commissioned by the Editorial Board. Disagreement with this opinion can be expressed through the section "Letters to the Editor". This section has a maximum of 3 000 words. You must use the graphic format of the original article.
- 3) The anatomico-clinic discussions of the hematology fellowships must follow the same graphic format and guidelines as the original articles.
- 4) Editorials are commissioned by the Editorial Board. The title and text should be similar to that of a monograph, not exceeding 2 000 words with a maximum of 5 literature references, indicating the name of the author, his/her address, P.O. box and e-mail address.
- 5) Updates and/or revisions must follow the graphic format of the original articles. It should not exceed 5 000 words.
- 6) The section "Pediatric Hematology" reviews topics related to hematology and clinical cases in children. It must follow the graphic format of the original articles.
- 7) The section "New drugs in Hematology" is an update on new drugs used in this specialty. It is commissioned by the Editorial Board. Extension should not exceed 3 000 words and it must follow the graphic format of the original articles.
- 8) The section "Brief communications" must follow the same graphic format as the original articles. It should not exceed 2 000 words and its abstract should not be longer than 200 words.
- 9) The section "Laboratory in Hematology" presents a data sheet of a trial used in Hematology laboratories. It is commissioned by the Editorial Board. It must present an introduction, the basis for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and its clinical interest, and up to 4 literature references. Extension should not exceed 3 000 pages. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 10) The section "History of Hematology" must follow the same graphic format as the original articles and is intended to divulge the development of Hematology in Argentina. Its extension should not exceed 4 000 words.
- 11) The section "Case reports, clinical problem resolution" should not exceed 8 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 12) "Imaging in Hematology" consists of high quality, in color, photographic material, intended to present diverse issues. It should not exceed 1 000 words and it must be developed in the following order: title, concise text, image, name of the author/s. You can add up to 4 literature references. It must follow the same graphic format as the original articles.
- 13) The section "Letters to the Editor" features opinions on clinical conditions and experiences that might or might not relate to the articles published in the Journal, with a critical, objective and/or educational criterion, accepting the right to rebuttal if it is an opinion about a published work. Extension should not exceed 1 000 words (and up to 4 literature references).

#### Conflicts of interest

Authors are exclusively responsible for the content, statements and authorship of the published articles, and they must include a written statement clarifying if there is any conflict of interest involved. All participants must include their disclosure in a footnote. From its first edition in 2013, all submissions to be published in the Journal *HEMATOLOGÍA* must include a paragraph at the end of the work where the declaration of conflicts of interest is specified according to the attached model.

You are NOT allowed to send the work that was submitted to *HEMATOLOGÍA* to another journal or publication.

The adapted model of the standards for conflicts of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as several prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out last year.

We recognize different categories of conflict as detailed:

1. Employee
2. Consultant
3. Share ownership
4. Research Funds for our own studies (the standard does NOT include multicenter, national or international phase II to IV research protocols)
5. Conference fee (Speaker)
6. Advisory Board member

#### Transfer of copyright

All material published in the journal *HEMATOLOGÍA* (electronic and print version) is transferred to the Argentinean Society of Hematology. In accordance with the copyright Act (Act 11 723), a copyright transfer form will be sent to the authors of approved works, which has to be signed by all the authors before its publication.

Authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or losses of the material that was submitted. Authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

#### Animal models:

If articles in animal models are accepted, the authors must send the corresponding certificate of approval of the project issued by CICUAL (Institutional Commission for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*  
 Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina  
 E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



# REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>  
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA  
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina  
(54-11) 4855-2452 / 2485  
[www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar) - [revista@sah.org.ar](mailto:revista@sah.org.ar)