

# HEMATOLOGIA

## ARTÍCULO ORIGINAL

Linfoma folicular: evaluación de índices pronósticos, variables clínicas y metabólicas al diagnóstico como predictores de progresión de enfermedad antes de los 2 años de iniciada la inmunoterapia (POD24).

Detección de stem cell leucémica (cd26+) en pacientes con leucemia mieloide crónica con diferente respuesta molecular

Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica

Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19

## EDITORIAL

Una escalera al SciELO

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Hemofilia A congénita con inhibidores e inducción de inmunotolerancia en niños y adolescentes jóvenes: ¿podría Brasil ser un ejemplo para otros países?

Inestabilidad genómica en mieloma múltiple

Profilaxis de tromboembolismo venoso en Oncohematología.  
¿Y por casa cómo andamos?

## CASO CLÍNICO

Linfoma linfocítico B intracraneal primario dural: reporte de 2 casos

Trombosis venosa cerebral en paciente joven con COVID-19

Síndrome de Richter: variante linfoma de Hodgkin. A propósito de un caso

## NUEVAS DROGAS

Terapias celulares: rol de los nuevos anticuerpos en el manejo de neoplasias linfoides

## PEDIATRÍA

Preservación de la fertilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer en etapa infanto-juvenil

## LABORATORIO

Requerimientos analíticos y preanalíticos para el análisis de ferritina

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Manifestaciones cutáneas secundarias al esquema ABVD



# **REVLIMID®** (*lenalidomida*) **PRIMER IMiD EN MM** **HASTA LA PROGRESIÓN**



**Revlimid®**  
*lenalidomida*

## Inmunomodulación selectiva de última generación<sup>1</sup>

- REVLIMID® en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) y en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM no tratado previamente.
- REVLIMID® está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (auto-HSCT).
- REVLIMID® está indicado para pacientes que tienen síndromes mielodisplásicos (SMD) con deleción del 5q.
- REVLIMID® está indicado para pacientes con linfoma de células de mando (LMC) recaídos/refractarios de 2 terapias previas (una con bortezomib).

REVLIMID® (lenalidomida) es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 54.360. Prospecto de Prescripción Vigente.

1. Raza S, Safyan RA, Lentzsch S. Immunomodulatory Drugs (IMiDs) in Multiple Myeloma. Curr Cancer Drug Targets. 2017; 17(9):846-857.

# HEMATOLOGÍA

## ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, 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)



latindex



REDIB



DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

### Comisión Directiva

**Presidente:** Dr. Juan Dupont - Cemic, CABA, Argentina **Vice-Presidente:** Dra. Juliana Martínez Rolón - Fundaleu, CABA, Argentina **Secretario General:** Dr. Daniel Gotta - Hospital Justo José de Urquiza, Entre Ríos, Argentina **Secretaria de Actas:** Dra. Natalia Schutz – Hospital Italiano, CABA, Argentina **Tesorera:** Dra. María de los Angeles Vicente Reparaz - Hospital Alemán, 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	Feldman, Leonardo Fund. Favalaro, CABA, Argentina	Larripa, Irene Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina	CABA, Argentina
Aversa, Luis Hospital de Niños R Gutiérrez, CABA, Argentina	Feliu Torres, Aurora Hospital Garrahan, CABA, Argentina	Lazarowski, Alberto Fac Farmacia y Bioquímica UBA, CABA, Argentina	Ponzinibbio, Carlos Hospital Italiano, Bs. As., Argentina
Bengió, Raquel Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina	Fernández, Isolda FUNDALEU. CABA, Argentina.	Martínez Rolón, Juliana FUNDALEU, CABA, Argentina	Prates, Virginia Hosp. Italiano, La Plata, Argentina
Bertolaccini María Laura King's College London, UK	Flores, Gabriela Hospital Durand, CABA, Argentina.	Mateos, María Victoria Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/BSAL. España	Quiroga, Luis Hospital Churruca, CABA, Argentina
Bezares, Raimundo Hospital Álvarez, CABA., Argentina	Foncuberta Cecilia Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina	McLintock Claire National Womens Health, City Hospital, Auckland, New Zealand	Rey, Irene Hospital José María Ramos Mejía, CABA, Argentina
Bullorsky, Eduardo Hospital Británico, CABA, Argentina	Fondevila, Carlos Sanatorio Bazterrica, CABA, Argentina	Milone, Jorge Hospital Italiano, La Plata, Argentina	Riveros, Dardo CEMIC, CABA, Argentina
Casais, Patricia Centro de Hematología Pavlovsky, CABA, Argentina	Forastiero, Ricardo Fund. Favalaro, CABA, Argentina	Milovic, Vera. Hospital Alemán, CABA, Argentina.	Sánchez Ávalos, Julio Instituto Fleming, CABA, Argentina
Castro Ríos, Miguel Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Argentina	Guillermo, Cecilia Hospital de Clínicas Dr. M. Quintela, Montevideo, Uruguay	Moiraghi, Beatriz Hospital J.M. Ramos Mejía, CABA, Argentina	Schattner, Mirta CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
De Goycochea, Diego CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), Lausanne - Suiza	Heller, Paula IDIM E Lanari, CABA, Argentina	Neme, Daniela Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina	Shanley, Claudia Hospital Británico. CABA, Argentina
Dibar, Eduardo Hospital Italiano, CABA, Argentina	Iastrebner, Marcelo Sanatorio Sagrado Corazón, CABA, Argentina	Nucifora, Elsa Hospital Italiano, CABA, Argentina	Tartas, Norma Instituto Fleming, CABA, Argentina
Di Ghiero, Guillermo Inst. Pasteur de Montevideo, Uruguay	Jaimovich Gregorio Fund. Favalaro - S. Anchorena. CABA, Argentina	Oleastro Matías Hospital Garrahan, CABA, Argentina	Tezanos Pinto, Miguel Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
Donato, Hugo Hospital de Niños, San Justo, Bs. As., Argentina	Kordich, Lucía Fac Ccias Exactas, UBA, CABA, Argentina	Pavlovsky, Astrid Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina	Torres, Oscar Maternidad Sardá. CABA, Argentina
Dupont, Juan CEMIC - CABA, Argentina	Korin, Jorge Sanatorio Los Arcos, CABA, Argentina	Picón, Armando Hospital Posadas, Bs. As., Argentina	Wannesson, Luciano Instituto Oncológico della Svizzera Italiana Bellinzona, Suiza
Erramouspe, Beatriz Hospital César Milstein, CABA, Argentina	Kuperman, Silvana Hospital de Pediatría Garrahan Bs. As., Argentina	Pizzolato, Marco Fac Farmacia y Bioquímica UBA,	Zerga, Marta Hospital Roffo, CABA, Argentina
	Kusminsky, Gustavo Hospital Austral, Pilar, Bs. As., Argentina		

**VOLUMEN 26 Nº 1 • Enero - Abril 2021 • Publicada en Abril de 2022 • Buenos Aires, Argentina**

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

[www.sah.org.ar](http://www.sah.org.ar) / e-mail: [revista@sah.org.ar](mailto: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 Nº 155751

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

OPEN ACCESS



# HEMATOLOGÍA

## ARGENTINA

VOLUMEN 26 Nº 1 • Abril 2022

### CONTENIDO

#### ARTÍCULO ORIGINAL

- Linfoma folicular: evaluación de índices pronósticos, variables clínicas y metabólicas al diagnóstico como predictores de progresión de enfermedad antes de los 2 años de iniciada la inmunoterapia (POD24).**  
*Penalba R., Fiad L., Otero V., Korin L., Pavlovsky MA., Mahuad C., Arizo A., Pavlovsky A., Courreges V., Rodriguez A., Trucco J., Pereyra P., Gilli V., Gomez, M.S., Macchiavello E., Masachessi N., Marquez M., Arriola J., Cristaldo N., Kalmus M., Villarreal P., Sackman F., Alfonso G., Gonzalez Mercado F., Vallejo R., Enrique M., Melillo L., Fernandez D., Zerga M., Cugliari M.S.* ..... 9
- Detección de stem cell leucémica (cd26+) en pacientes con leucemia mieloide crónica con diferente respuesta molecular**  
*Bengió RM, Peña M, Palacios F, Moiraghi B, Negri Aranguren P, Enrico A, Mariano R, Toloza MJ, Larripa I.*..... 17
- Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica**  
*Sancassani PE, Orтели Tomada GM, González Silva NE, González FL*..... 24
- Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19**  
*Rosa C, Mereles S, Wiersba V, Valenzuela J, Frassa M, Princz M, Tisi Baña M, Alvarez J, Pratesi P, Bonorino J, Rodriguez M, Brenzoni P, Colimodio P, Aris Cancela M*..... 33
- EDITORIAL
- Una escalera al SciELO**  
*Dr. José M. Ceresetto*..... 43
- ARTÍCULO DE REVISIÓN
- Hemofilia A congénita con inhibidores e inducción de inmunotolerancia en niños y adolescentes jóvenes: ¿podría Brasil ser un ejemplo para otros países?**  
*Christiane Maria da Silva Pinto, MD; Liliana Martins da Silva; Fabio Ferreira de Carvalho Jr, MD*..... 48
- Inestabilidad genómica en mieloma múltiple**  
*Estela Pedrazzini, Flavia Stella, Irma Slavutsky*..... 58

<b>Profilaxis de tromboembolismo venoso en Oncohematología. ¿Y por casa cómo andamos?</b> <i>Korin JD</i> .....	70
<b>CASO CLÍNICO</b>	
<b>Linfoma linfocítico B intracraneal primario dural: reporte de 2 casos</b> <i>Vidal Rojas, C.; Cabezas Osorio, C.; Figueroa Faúndez, F.; Briones Muñoz, V.; Chandía Cabas, M</i> .....	86
<b>Trombosis venosa cerebral en paciente joven con COVID-19</b> <i>Bustos A, Ceresetto J, González F, Caiza Zambrano F, Bala M, Bando L, Uribe Roca C, León Cejas L, Stemmelin G, Fernández Pardal M, Reisin R, Bonardo P</i> .....	92
<b>Síndrome de Richter: variante linfoma de Hodgkin. A propósito de un caso</b> <i>González Hobecker M; Devecchi A; Beligoy M; Stemberg E; Bernard H</i> .....	96
<b>NUEVAS DROGAS</b>	
<b>Terapias celulares: rol de los nuevos anticuerpos en el manejo de neoplasias linfoides</b> <i>Mahuad, C.</i> .....	99
<b>PEDIATRÍA</b>	
<b>Preservación de la fertilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer en etapa infanto-juvenil</b> <i>Morici M, Santa Maria J, Deana A, Maidana K, Lioy G, Noriega S, Garbini C, Bonifacio M, Pantano V, Moratto E, Coscia L, Garabito M, Sala J, Mendez T, Trimboli I, Forelaz V, Riccheri C.</i> .....	109
<b>LABORATORIO</b>	
<b>Requerimientos analíticos y preanalíticos para el análisis de ferritina</b> <i>A. Bertoncin; M. Dicugno</i> .....	115
<b>IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA</b>	
<b>Manifestaciones cutáneas secundarias al esquema ABVD</b> <i>Fernández J; Antelo G; Fornillo F; Moreira F; Laviano J; Gotta D; García Altuve J.I; Cazap N; Dupont J.C</i> .....	121



**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)

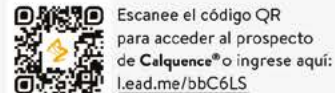


**MENOR TASA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL**  
(9,4% vs. al 23,2%; P=0,02)



**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.

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 curly hair and is wearing a floral dress. 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

# Linfoma folicular: evaluación de índices pronósticos, variables clínicas y metabólicas al diagnóstico como predictores de progresión de enfermedad antes de los 2 años de iniciada la inmunoterapia (POD24).

**Follicular lymphoma: evaluation of prognostic scores, clinical and metabolic features at diagnosis as predictors of disease progression within 2 years of frontline immunochemotherapy (POD24).**

Penalba R.<sup>1</sup>, Fiad L.<sup>2</sup>, Otero V.<sup>3</sup>, Korin L.<sup>4</sup>, Pavlovsky MA.<sup>5,8</sup>, Mahuad C.<sup>6</sup>, Arizo A.<sup>7</sup>, Pavlovsky A.<sup>5,8</sup>, Courreges V.<sup>9</sup>, Rodriguez A.<sup>10</sup>, Trucco J.<sup>11</sup>, Pereyra P.<sup>12</sup>, Gilli V.<sup>13</sup>, Gomez, M.S.<sup>14</sup>, Macchiavello E.<sup>15</sup>, Masachessi N.<sup>16</sup>, Marquez, M.<sup>9</sup>, Arriola J.<sup>9</sup>, Cristaldo N.<sup>3</sup>, Kalmus M.<sup>3</sup>, Villarreal P.<sup>7</sup>, Sackman F.<sup>5</sup>, Alfonso G.<sup>12</sup>, Gonzalez Mercado F.<sup>16</sup>, Vallejo R.<sup>17</sup>, Enrique M.<sup>18</sup>, Melillo L.<sup>1</sup>, Fernandez D.<sup>1</sup>, Zerga M.<sup>1-6</sup>, Cugliari M.S.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, CABA.

<sup>2</sup> Hospital Italiano de La Plata. Bs. As.

<sup>3</sup> Hospital Italiano de Bs As. CABA.

<sup>4</sup> Instituto Alexander Fleming. CABA.

<sup>5</sup> Fundaleu. CABA.

<sup>6</sup> Hospital Alemán. CABA.

<sup>7</sup> Hospital José B. Iturraspe. Santa Fe.

<sup>8</sup> Centro Pavlovsky. CABA.

<sup>9</sup> Hospital de Oncología Marie Curie. CABA.

<sup>10</sup> Academia Nacional de Medicina. CABA.

<sup>11</sup> Hospital Universitario Austral. Bs. As.

<sup>12</sup> Hospital Nacional A. Posadas. Bs. As.

<sup>13</sup> Hospital General San Martín. Paraná. Entre Ríos.

<sup>14</sup> Hospital Dr Marcial V. Quiroga. San Juan.

<sup>15</sup> Clínica Pequeña Familia. Junín Bs. As.

<sup>16</sup> Complejo Hospital San Luis. San Luis.

<sup>17</sup> Hospital Español de Buenos Aires. CABA.

<sup>18</sup> Complejo Médico Churruca-Visca. CABA.

romipenalba@gmail.com

Fecha recepción: 16/12/2021

Fecha aprobación: 18/4/2022

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL A PREMIO DURANTE EL XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 9-16  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** linfoma folicular, POD24, linfomas no Hodgkin, FLIPI.

**Keywords:** follicular lymphoma, POD24, no Hodgkin lymphomas, FLIPI.

## Resumen

El linfoma folicular es un linfoma indolente con recaídas potenciales en el curso de su evolución. En los últimos años nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, un subgrupo de alto riesgo progresa en forma temprana con una menor sobrevida global (SG). Nuestro objetivo primario es reportar la incidencia de POD24 y su impacto en SG y, como objetivo secundario, evaluar la asociación de los índices FLIPI 1, FLIPI 2 y PRIMA PI y las variables clínico-metabólicas con el riesgo de evento POD24. Se incluyeron 332 pacientes, 46 pacientes (13,8%) con evento POD24. Los factores asociados en forma independiente a POD24 fueron: presencia de síntomas B (OR 2.09) y LDH elevada (OR 1.27). En este estudio reportamos diferencia significativa en SG entre POD24 vs NO POD24 (a 60 meses, 63 vs 95% con  $p < 0.001$ ) reforzando el impacto de POD24 como factor pronóstico negativo. A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y de número limitado de pacientes, reportamos datos locales no disponibles a la fecha. Serán necesarios nuevos marcadores clínicos y/o biológicos que permitan identificar el subgrupo con riesgo POD24 y que podría beneficiarse de una terapia adaptada.

## Summary

Follicular lymphoma is an indolent lymphoma with potential relapses in the course of its evolution. In the last few years, new therapeutic strategies have improved patient's survival. However, a high risk subgroup progresses early with a shorter overall survival. Our primary objective is to report the incidence of POD24 and its impact on OS and, as a secondary objective, to evaluate the association of the FLIPI 1, FLIPI 2 and PRIMA PI scores and the clinical-metabolic variables with the risk of a POD24 event. Three hundred and thirty-two patients were included, 46 patients (13.8%) with a POD24 event. Factors independently associated with greater probability of a POD24 event were: presence of B symptoms (OR 2.09) and elevated LDH (OR 1.27). In this study we report a significant difference in OS between POD24 vs NO POD24 (at 60 months, 63 vs 95% with  $p < 0.001$ ) reinforcing the POD24 impact as a negative prognostic factor. Despite being a retrospective study and the limited number of patients, we report local data not available to date. New clin-

ical and/or biological markers will be necessary to identify the subgroup with POD24 risk, which could benefit from an adapted therapy.

## Introducción

El linfoma folicular (LF) es un linfoma indolente con recaídas potenciales en el curso de su evolución. En los últimos años nuevas estrategias terapéuticas han mejorado la sobrevida de los pacientes. Sin embargo, un grupo considerado de alto riesgo progresa en forma temprana con una menor sobrevida global (SG). Diferentes índices pronósticos fueron desarrollados para identificar estos pacientes y actualmente se utilizan en la práctica clínica: FLIPI<sup>(1)</sup>, FLIPI2<sup>(2)</sup> y más recientemente el PRIMA PI<sup>(3)</sup>. Dichos índices establecen 3 grupos de riesgo con diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión (SLP) y fueron validados externamente por diferentes grupos de trabajo.

Se ha reportado y validado la progresión temprana de la enfermedad antes de los 2 años del inicio de la primera línea de inmunoterapia (IQT) como predictor negativo para la SG<sup>(4)</sup>. Actualmente están en estudio parámetros clínicos y biológicos que se podrían utilizar para identificar los pacientes en riesgo de POD24.

La identificación de los pacientes de alto riesgo al momento del diagnóstico permitiría planificar otras alternativas terapéuticas en primera línea para este grupo con pronóstico adverso.

**Objetivo primario:** describir la incidencia de POD24 y analizar su impacto en SG en una cohorte de pacientes con diagnóstico de LF.

**Objetivo secundario:** evaluar la asociación de los índices FLIPI 1, FLIPI 2 y PRIMA PI, las variables clínicas y metabólicas al diagnóstico con el riesgo de evento POD24.

## Materiales y métodos

En los Servicios de Hematología de 18 centros de Argentina se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de linfoma folicular grado 1 a 3A, estadio II a IV de Ann Arbor, que realizaron una estadificación inicial mediante TAC o PET-TC y que recibieron IQT de primera línea entre los años 2011-2019. Fueron excluidos los pacientes que no cumplían los criterios de inicio de IQT al momento del diagnóstico (criterios GELF).

La valoración de la respuesta al final del tratamiento se realizó por PET-TC o TAC, de acuerdo a los criterios de Cheson. Se consideró pacientes refractarios a aquéllos que no alcanzaron respuesta parcial o recaeron dentro de los 6 meses de finalizada la IQT. Se consideraron recaídos a los pacientes que habiendo alcanzado respuesta con la IQT (RP o RC) evolucionaron con aumento del tamaño de las adenopatías por clínica o por imágenes.

A partir de los datos de esas historias clínicas se registraron al diagnóstico: edad, sexo, grado histológico, estadio, síntomas B, hemoglobina, LDH,  $\beta 2$  microglobulina, eritrosedimentación, diámetro tumoral, compromiso extranodal, compromiso de médula ósea, el ECOG, el porcentaje de Ki 67, SUV max en PET de estadificación.

Se calculó el tiempo a la recaída o progresión a partir de la fecha de inicio de tratamiento y hasta la fecha de recaída o progresión de enfermedad constatada mediante TAC o PET-TC, y el tiempo a la muerte, con la fecha de óbito por mortalidad global. En aquellos pacientes que no presentaron ninguno de los tres eventos (progresión, recaída o muerte) el seguimiento finalizó con la fecha de la última consulta.

### Análisis estadístico

La muestra fue descripta con medidas de tendencia central y de dispersión para las variables numéricas y de proporción para las categóricas. Para las numéricas se realizó comparación con test de T o Mann-Whitney según distribución y para las categóricas test de Chi2 o Fisher.

Se realizó un análisis univariado para identificar las variables asociadas con POD24 y se construyó un modelo de regresión logística múltiple para evaluar la capacidad predictiva del modelo global y de cada variable en forma independiente.

Para el análisis de sobrevida se utilizó el método Kaplan-Meier y la comparación de grupos POD24 se realizó con el método de log Rank test. Para el cálculo de la medida de efecto se utilizó el método proporcional de Cox.

### Ética

El protocolo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética Institucional. Se realizó bajo las normas éticas que rigen las investigaciones en humanos de acuerdo con la ley Nacional de Protección de Datos Personales N° 25.326 (Ley de *Habeas Data*) y la

Declaración de Helsinki en su última versión (Fortaleza 2013).

### Resultados

Se incluyeron 332 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 55 meses (m). Las características más importantes fueron: sexo femenino (51%), mediana de edad 60 años (51 - 68), 50 pacientes (15%) con grado histológico 3A, el 55% estadio IV, 91 pacientes (27.4%) con síntomas B y fueron estratificados como alto riesgo 112 (34%) en FLIPI1, 61 pacientes (23.7%) en FLIPI2 y 63 (32.3%) en PRIMA PI.

Todos los pacientes fueron tratados con IQT: 221 (66.8%) R-CHOP, 32 (9.7%) R-bendamustina, 62 (18.7%) R-CVP, 3 (0.9%) R-miniCHOP, 13 (3.9%) otros esquemas. La respuesta fue evaluada por PET-TC en 216 pacientes (67.1%), se logró RC en 265 (80.3%) y RP en 46 (13.9%). Recibieron mantenimiento con rituximab 250 pacientes (75,8%). Se observó recaída/ progresión en 91 pacientes (27.9%) y pérdida de seguimiento en 1.

De la totalidad, 46 pacientes (13,8%) tuvieron evento POD24. Se describe el estudio de proporciones para todas las variables en la tabla 1. Se identificaron como variables con diferencia estadísticamente significativa la LDH, la presencia de síntomas B,  $\beta 2$  microglobulina y eritrosedimentación. El análisis univariado se describe en la tabla 2 y los OR ajustados del análisis multivariado en la tabla 3. De acuerdo con este análisis, los factores asociados en forma independiente fueron la presencia de síntomas B y la LDH. En el modelo multivariable ajustado sólo la LDH elevada conserva el efecto como factor predictor de POD24. No pudo incluirse la  $\beta 2$  microglobulina por falta de datos en las historias clínicas (135 pacientes).

La SG a 60 m fue 95% (IC 95% 91-98) para el grupo NO POD24 y 63% (IC 95% 46-76) para el grupo POD24, con un HR 7,44 (IC 95% 2,70-14,92) y una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) (Figura 1). La diferencia en SG también resultó estadísticamente significativa si comparamos la SG de los pacientes POD24 con aquéllos con recaída posterior a los 2 años HR 3,51 (1,45 - 8,52) (Figura 2).

### Discusión

Los pacientes con LF que reciben tratamiento de primera línea con IQT y que evolucionan con POD24 tienen SG significativamente menor<sup>(4)</sup>. En nuestro

estudio se encontró diferencia significativa en SG entre POD24 vs NO POD24, reforzando su impacto negativo en SG y validándolo como factor pronóstico en una cohorte independiente. Incluso si comparamos los pacientes POD24 vs aquellos que presentaron recaída posterior a 2 años en este estudio, esta diferencia en SG continúa siendo estadísticamente significativa.

Actualmente, el desafío es desarrollar herramientas que nos permitan identificar estos pacientes al momento del diagnóstico. En el año 2017 se publicó un análisis multivariado donde se encontró asociación entre las variables FLIPI alto,  $\beta_2$  microglobulina elevada, LDH elevada y síntomas B, con un riesgo incrementado de sufrir evento POD24<sup>(5)</sup>. Un estu-

**Tabla 1.** Descripción de la muestra

Variables	NO-POD24 n=286	POD24 n=46	p
Edad ~ años Mediana - RIQ	60 (51- 68)	59 (50- 69)	0,8
Sexo n (%)			
Femenino	146 (51)	23 (50)	1
Grado histológico 3A n (%)	43 (16,4)	7 (16,7)	0,9
Estadio n (%)			
I-II	128 (44,7)	20 (43,4)	0,77
III-IV	158 (55,2)	26 (56,5)	
Síntomas clínicos n (%)			
Síntomas B	72 (22,2)	19 (41,3)	0,03
Diámetro tumoral (cm) $\geq 6$	164 (57,3)	29 (63)	0,88
Compromiso de MO	119 (41,6)	21 (45,6)	0,74
Compromiso extranodal	106 (37,2)	12 (26,1)	0,19
PS (ECOG)			
0-1	265 (92,6)	42(91,3)	0,2
2-3	19 (6,6)	4 (8,6)	
SUV <sub>max</sub> PET basal n (%)			
$\geq 5 < 10$	55 (19,2)	4 (8,7)	0,12
$\geq 10$	55 (19,2)	7 (15,2)	
Ki 67 (%) biopsia n (%)			
$< 40$	247 (86,4)	43 (93,5)	0,43
40-60	35 (12,2)	3 (6,5)	
$> 60$	4 (1,4)	0 (0)	
Análisis de laboratorio Mediana - RIQ			
Hemoglobina (gr/dl)	13,4 (12,4 -14,0)	13 (12,3- 14,7)	0,73
LDH (UI/l)	262 (177 - 360)	314(218- 413)	0,04
$\beta_2$ microglobulina (mg/l)	2,6 (1,7- 3,6)	3,1 (2,1- 4,1)	0,04
Eritrosedimentación (mm/h)	12 (7-22)	16 (9-55)	0,04
Riesgo alto n (%)			
FLIPI	94 (33,2)	18 (39,1)	0,73
FLIPI 2	51 (23,2)	10 (27,8)	0,46
PRIMA PI	55 (32,2)	8 (33,3)	0,44

dio similar, publicado el mismo año, reportó como variables asociadas a evento POD24 el FLIPI alto,  $\beta 2$  microglobulina elevada, sexo masculino y el PS  $\geq 2$ <sup>(6)</sup>.

Nuestra evidencia indica que a mayor nivel de LDH hay mayor probabilidad de evento POD24. En nuestro estudio ninguno de los 3 índices pronósticos analizados permitió predecir qué pacientes experimentarán POD24.

### Conclusión

A pesar de tratarse de un estudio retrospectivo y del número limitado de pacientes incluidos, reportamos

datos locales no disponibles hasta el momento. La incidencia POD24 en la población estudiada resultó similar a lo reportado en la literatura y logramos reforzar la utilidad de POD24 como factor predictor negativo de SG.

De acuerdo con nuestros datos, la variable al diagnóstico que se asocia a POD24 fue el aumento LDH. Ninguno de los 3 índices logró identificar los pacientes que presentaron evento POD24. Serán necesarios nuevos marcadores clínicos y/o biológicos que permitan identificar los pacientes con riesgo POD24, que se podrían beneficiar de una terapia adaptada.

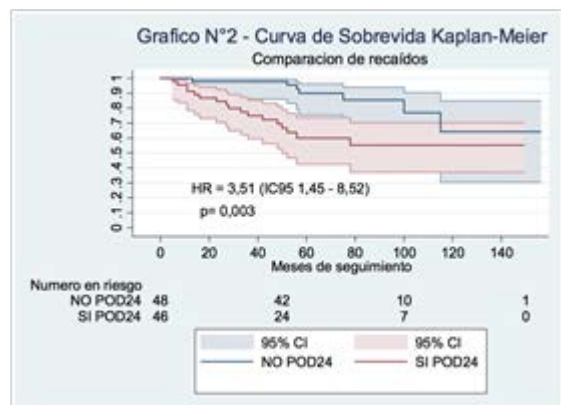
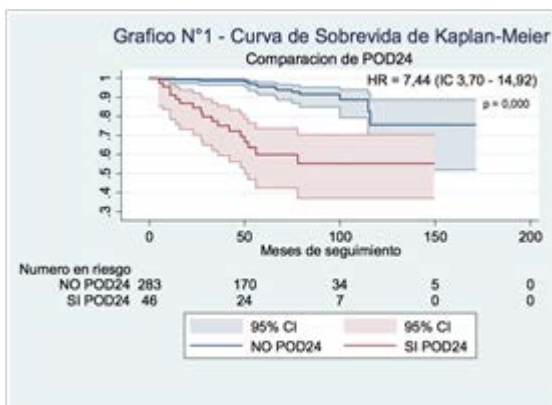
**Tabla 2.** Análisis independiente – POD24

Variable	OR (ES)	IC	p
Sexo masculino	1,04 (0,33)	0,55 – 1,94	0,895
Edad (años)	1,03 (0,05)	(0,92 – 1,15)	0,529
LDH	1,27 (0,14)	(1,01 – 1,60)	0,037
Eritrosedimentación	1,12 (0,07)	(0,99 – 1,27)	0,062
Síntomas B	2,09 (0,68)	(1,09 – 3,98)	0,025

**Tabla 3.** Análisis multivariado – POD24

Variable	OR (ES)	IC	p
Sexo masculino	1,45 (0,55)	0,69 – 3,05	0,320
Edad (años)	1,03 (0,06)	0,90 – 1,17	0,656
LDH	1,43 (0,20)	1,08 – 1,89	0,010
Eritrosedimentación	1,09 (0,07)	0,95 – 1,24	0,184
Síntomas B	1,76 (0,69)	0,82 – 3,80	0,145

**Figuras 1 y 2.** Curva de sobrevida global



**Conflictos de interés:** Graciela Alfonso declara haber recibido honorarios por parte de Raffo y Pint Pharma por concepto de asesorías. Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, AstraZeneca y Roche por concepto de conferencias y actividades educativas.

Andrea Rodriguez declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de conferencias y por parte de Roche y Raffo por asesorías en las que ha participado. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Teva y Raffo por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Abbvie, Merck y Takeda por consultorías / asesorías en las que ha participado. Juan Arriola declara haber recibido honorarios por parte de Takeda por concepto de actividades educativas y por parte de Takeda, Sanofi, Janssen y Raffo por concepto de asesorías en las que ha participado. Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Takeda y Sandoz por concepto de conferencias y actividades educativas. Por parte de Takeda, Roche y Raffo por concepto de consultorías / asesorías en las que ha participado. José Luis Trucco declara haber recibido honorarios por parte de Raffo, Takeda y AstraZeneca por concepto de conferencias y por parte de Raffo y Takeda por concepto de actividades educativas en las que ha participado. Victoria Otero declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y consultorías / asesorías. Miguel Angel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca, Varifarma y Pint Pharma por concepto de conferencias. Honorarios por parte de Janssen, Abbvie, AstraZeneca y Merck por concepto de consultorías / asesorías. Maria Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Janssen, Roche, Genzyme, Sandoz y AstraZeneca por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

### Bibliografía

1. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P y col. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-1265.
2. Federico M, Bellei M, Marcheselli L y col. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-4562.
3. Bachy E, Maurer MJ, n TMHaberman y col. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy. *Blood*. 2018;132(1):49-58.
4. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL y col. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2015;33(23):2516-2522.
5. Casulo C y col. Validation of POD24 As a Robust Early Clinical Endpoint of Poor Survival in Follicular Lymphoma: Results from the Follicular Lymphoma Analysis of Surrogacy Hypothesis (FLASH) Investigation Using Individual Data from 5,453 Patients on 13 Clinical Trials. *Blood*. 2017;130:412.
6. Sorigue M y col. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma: Predictive factors and outcome. *HematolOncol*. 2017;35(4):520-527.



**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.

# Junto a sus pacientes con Mieloma Múltiple



**Carfizol**<sup>®</sup>  
Carfilzomib 60 mg

**POMALID**<sup>®</sup>  
Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

**REVIXIL**<sup>®</sup>  
plerixafor



CARFIZOL<sup>®</sup>



POMALID<sup>®</sup>



REVIXIL<sup>®</sup>

CARFIZOL<sup>®</sup>, POMALID<sup>®</sup> y REVIXIL<sup>®</sup> se encuentran adheridos a un Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por la ANMAT. 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 mayor información sobre nuestros productos visite: [www.gador.com](http://www.gador.com). Material exclusivo para Profesionales de la Salud.



**Gador**

# kemex

laboratorio

*Compañía líder  
en la producción  
de medicamentos  
oncológicos  
y oncohematológicos,  
inyectables y orales*

# Detección de *stem cell* leucémica (CD26+) en pacientes con leucemia mieloide crónica con diferente respuesta molecular

Detection of leukemic stem cell (CD26+) in patients with chronic myeloid leukemia with different molecular response

Bengió RM<sup>1</sup>, Peña M<sup>1</sup>, Palacios F<sup>1</sup>, Moiraghi B<sup>2</sup>, Negri Aranguren P<sup>3</sup>, Enrico A<sup>4</sup>, Mariano R<sup>5</sup>, Toloza MJ<sup>6</sup>, Larripa I<sup>6</sup>.

<sup>1</sup> *Inst. Invest. Hematológicas (IIHEMA), Academia Nac. Medicina de Bs. As.*

<sup>2</sup> *Servicio Hematología Hospital Ramos Mejía, CABA*

<sup>3</sup> *Inst. Privado Hematología y Hemoterapia, Paraná, Entre Ríos*

<sup>4</sup> *Hospital Italiano de La Plata, Prov Bs. As.*

<sup>5</sup> *Hospital San Martín, Paraná, Entre Ríos*

<sup>6</sup> *Inst. Medicina Experimental (IMEX), CONICET- Academia Nac.*

*Medicina de Bs. As.*

irenelarripa@gmail.com

Fecha recepción: 20/3/2022

Fecha aprobación: 31/3/2022

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL A PREMIO DURANTE EL XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA.



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 17-23  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** LMC,  
Stem Cell Leucémica,  
CD26+,  
Respuesta Molecular Profunda.

**Keywords:** CML,  
Leukemic Stem Cell,  
CD26+,  
Deep Molecular Response.

## Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por la t(9;22)(q34;q11), generando el gen de fusión *BCR-ABL1* que codifica la oncoproteína P210 con actividad constitutiva de tirosina kinasa. Los pacientes que presentan una profunda y sostenida respuesta molecular a los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) pueden interrumpir el tratamiento. Sin embargo, aproximadamente el 50% de los casos presentan recurrencia molecular, probablemente debido a la persistencia de la *stem cell* leucémica (SCL) quiescente (no replicativa, transcripcionalmente silente). Recientes publicaciones han demostrado que la expresión de la enzima dipeptidil peptidasa IV (CD26) está restringida a la fracción CD45+/CD34+/CD38- de la SCL en LMC y no se ha detectado en otras SCL mieloides/linfoides ni en medula ósea normal. Por

esta razón CD26 es considerado un nuevo y específico bio-marcador de LMC.

El objetivo del trabajo fue detectar las SCL CD26+ en pacientes con LMC con diferente respuesta molecular (RM) y determinar si estas células persisten aun en casos con respuesta molecular profunda (RMP).

Se analizaron 193 muestras de pacientes con LMC (107 sexo masculino y 86 femenino) para evaluar la SCL mediante citometría de flujo usando el panel de anticuerpos monoclonales: CD45, CD34, CD38, CD26, CD117, CD123, CD3 y HLA-DR. En paralelo se realizó el estudio de la respuesta molecular mediante qRT-PCR *BCR-ABL1* (Método *Taqman*). Ambos estudios se realizaron en simultáneo en la misma muestra, durante el seguimiento en diferentes momentos bajo tratamiento con ITK (imatinib, nilotinib o dasatinib).

Los pacientes con una reducción de *BCR-ABL1*  $\geq$  a 3 log tenían una significativa menor proporción de casos con SCL CD26+ comparado con aquellos que tenían  $<3$  log de reducción de los transcritos ( $p < 0.0003$ , OR: 3.4, 95% CI: 1,7 - 6,8). Considerando los 76 casos con RMP (33 RM4.0; 38 RM4.5 y 5 RM5.0), solamente 12/76 (16%) mostraron persistencia de la SCL CD26+. La presencia de la SCL CD26+ se redujo acorde aumenta la profundidad de la RM: 21%, 13% y 0% en RM4.0, RM4.5 y RM5.0 respectivamente.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con buena RM ( $\geq 3$ log), se asociaron con baja proporción de casos con SCL CD26+. Cuando la detección de SCL se evaluó exclusivamente en los casos con RMP, se observó que el decrecimiento de la SCL se asoció a mayor profundidad de la RM. La *stem cell* leucémica es altamente quiescente por lo cual podría estar presente aun en casos con respuesta molecular indetectable. En nuestro estudio la persistencia de SCL fue del 16% en casos con respuesta molecular profunda, indicando que la SCL persiste a pesar de la RM alcanzada. Este nuevo abordaje investigando la SCL podría ser útil en el seguimiento a largo plazo y de gran importancia en la evaluación de la recurrencia molecular en los casos incluidos en protocolos de discontinuación.

### Abstract

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is characterized by the reciprocal translocation t(9;22)(q34;q21) resulting in the *BCR-ABL1* fusion gene encoding the P210 oncoprotein with a constitutive tyrosine kinase (TK) activity. It is known that patients with at least two years in deep and sustained molecular response could stop TK inhibitor (TKI) treatment. However, half of them show molecular recurrence, probably due to the persistence of transcriptionally quiescent leukemic stem cells (LSC). Recent studies show that the expression of the enzyme dipeptidylpeptidase IV (CD26) is mainly restricted to the CD45+/CD34+/CD38- fraction in CML LSC, and it is not found in other myeloid/lymphoid LSC or in normal bone marrow. For this reason, CD26 is considered a novel specific biomarker in CML.

The aim of this study was to detect the CD26+ LSC in CML patients with different molecular responses (MR) and to assess if these cells remain even in deep molecular response (DMR).

We have evaluated 193 CML patients (107 males and 86 females) for detection of LSC by flow cytometry using the panel: CD45, CD34, CD38, CD26, CD117, CD123, CD3 and HLA-DR and the *BCR-ABL1* quantification by qRT-PCR (Taqman method). Both studies were carried out simultaneously on the same sample, during the follow up at different time points under TKI treatment (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib). Patients with  $\geq 3$  *BCR-ABL1* log reduction had a significantly lower percentage of cases with CD26+ LSC compared with those who had  $< 3$  log reduction ( $p < 0.0003$ , OR: 3.4, 95% CI: 1,7 - 6,8). Out of the 76 patients with DMR (33 in MR4.0, 38 in MR4.5 and 5 in MR5.0) only 12/76 (16%) showed persistence of CD26+ LSC. Furthermore, the presence of CD26+ LSC decreased accordingly to the achieved DMR: 21%, 13% and 0% in MR4.0, MR4.5 and MR5.0 respectively, without significant differences.

Our results show that patients with good MR ( $\geq 3$ log) were significantly associated with a lower proportion of cases with LSC presence. When the LSC analysis was performed exclusively in cases with DMR, we observed that the decrease of LSC accompanied the deepness of the molecular response. Since the LSC is highly quiescent, it could be present even in cases with undetectable MR. In our study persistence of LSC in cases with DMR was 16%, indicating that these cells remain despite the MR achieved. This new approach to the study of the LSC could be useful in long-term follow-up and of great importance in the evaluation of molecular recurrence in cases included in discontinuation protocols.

### Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada por la adquisición de una translocación cromosómica específica denominada cromosoma Philadelphia (Ph<sup>1</sup>) [t(9;22)(q34;q11)]<sup>(1)</sup>. Esta alteración citogenética produce el gen de fusión *BCR-ABL1*, que origina una proteína oncogénica, p210<sup>BCR-ABL</sup> con actividad constitutiva de tirosina kinasa<sup>(2)</sup>. El estudio de la funcionalidad de esta proteína derivó en el desarrollo de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK), los cuales determinaron un cambio revolucionario en el tratamiento de la LMC<sup>(3,4)</sup>. Recientemente se ha demostrado que los pacientes con respuesta molecular profunda y sostenida pueden ser incluidos en protocolos de discontinuación del tratamiento bajo

controles estrictos de *BCR-ABL1* cuantitativo. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los casos que interrumpen la terapia con ITK presentan recurrencia de transcriptos *BCR-ABL1* con pérdida de la respuesta molecular mayor, lo cual implica la reiniciación del tratamiento<sup>(5,6)</sup>. Es probable que la recaída después de la discontinuación del tratamiento se deba a la persistencia de *Stem Cell* Leucémicas (SCL) quiescentes que son transcripcionalmente silentes y sobreviven indefinidamente en nichos hipóxicos<sup>(7)</sup>. Tratando de identificar nuevos marcadores que permitan caracterizar la SCL de la LMC respecto de otras neoplasias mieloides o de la *stem cell* hematopoyética (SCH) normal se realizaron estudios con *microarray* evaluando la expresión de numerosos marcadores de superficie en el compartimento celular primitivo [CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>]. De todos los antígenos de superficie examinados la enzima CD26 o dipeptidilpeptidasa IV (DPPIV) resultó ser la más específica, dado que se identificó en todos los casos con LMC, no detectándose en la SCH normal ni en las SCL de otras neoplasias mieloides. Indicando que CD26 se comporta como un robusto y específico marcador de SCL de LMC<sup>(8,9)</sup>.

CD26 se expresa tanto en médula ósea (MO) como en sangre periférica (SP)<sup>(10)</sup>, lo cual permite el análisis de la SCL empleando citometría de flujo en muestras de SP evaluando la co-expresión de CD26 en el compartimento celular primitivo [CD45<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>].

También he podido demostrar que la SCL de la LMC expresa varios antígenos de superficie (CD44 y CXCR4 o CD184) que participan de las interacciones con el microambiente medular mediante el SDF-1 (Stromal Derived Factor1) liberados por las células del estroma medular. Ensayos funcionales han determinado que CD26 se comporta como una enzima que impide la asociación entre SDF1-CXCR4, degradando el SDF1 (ligando de CXCR4). Lo cual facilita el escape y movilización extramedular de la SCL en la LMC<sup>(8,11,12)</sup>.

Actualmente el seguimiento de la respuesta al tratamiento con ITK en LMC se realiza mediante el estudio de la cuantificación de los transcriptos *BCR-ABL1* por técnicas de qRT-PCR en tiempo real. Esta metodología permite definir la respuesta al tratamiento (óptima, *warning* o fallo), teniendo en cuenta los criterios del European Leuk Net<sup>(4,13)</sup>.

Si bien la cuantificación de los transcriptos *BCR-ABL1* es uno de los criterios fundamentales en

el seguimiento de esta patología, trabajos actuales sugieren que la identificación de la SCL a lo largo de la evolución de la enfermedad sería sin duda un parámetro muy importante a tener en cuenta en la respuesta y recurrencia de la enfermedad luego de la discontinuación del tratamiento.

### Objetivo

Investigar la presencia de las SCL CD26+ en pacientes con LMC con diferente respuesta molecular y determinar si estas células leucémicas persisten aún en los casos con respuesta molecular profunda (RMP) y/o indetectable.

### Materiales y Métodos

Se analizaron muestras de sangre periférica (SP) extraídas con EDTA de 193 pacientes adultos, mayores a 18 años, 107 varones y 86 mujeres con diagnóstico de LMC en tratamiento con ITK de primera y segunda generación. La edad media fue 48 años, rango 18-82. Las muestras de los pacientes se evaluaron en diferentes etapas de la evolución de la enfermedad y provinieron del IIHEMA y de Instituciones derivantes. Se realizaron estudios moleculares de seguimiento de Real Time PCR (qRT-PCR) para cuantificar los transcriptos *BCR-ABL1*. En paralelo se efectuó el análisis por citometría de flujo para evaluar el compartimento celular CD45<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>/CD26<sup>+</sup> correspondiente a la SCL de la LMC.

La extracción del ARN se llevó a cabo con el método del Trizol. La respuesta molecular (RM) en escala internacional respecto del gen control *ABL1* se realizó utilizando el kit Molecular MD y el termociclador Rotor gene (Qiagen). Por Citometría de Flujo se evaluó la expresión del antígeno CD26 (enzima dipeptidilpeptidasa IV, DPPIV) en células *stem* totales (CD45<sup>+</sup>/CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>). Para la adquisición de las muestras marcadas se utilizó el citómetro de flujo FACS CANTO II (BD); FACS DIVA (versión 8, BD Biosciences). El panel utilizado incluye los siguientes anticuerpos: CD45 (V450 clon 2D1), CD34 (PERCP Cyanina 5.5, clon 8G12), CD38 (FITC, clon HB7) y CD26 (PE L272).

Consideraciones éticas: Los pacientes firmaron un consentimiento informado donde se indica la confidencialidad de toda la información de este estudio según pautas de la legislación nacional e internacional vigente; El nombre de los pacientes cuyas muestras de sangre han sido utilizadas solidariamente no será

almacenado en ningún registro ni revelado en ninguna publicación o presentación de los resultados del estudio. Se seguirán estrictamente las pautas éticas internacionales.

## Resultados

La población evaluada incluyó 193 pacientes con las siguientes respuestas moleculares al momento del estudio: 12/193 (6%) RMNula, 17/193 (9%) RMMínima, 31/193 (16%) RMMenor, 57/193 (30%) RMMayor y 76/193 (39%) RMProfunda (incluye 33 RM4.0, 38 RM4.5 y 5 RM5.0). El porcentaje de casos con presencia de CD26+ fue disminuyendo a medida que aumenta la profundidad de la RM (**Tabla 1**). En la **Figura 1** (1A, 1B, 1C) se observan los distintos histogramas correspondientes a pacientes con *stem cell* hematopoyética normal (SCH) (1A) y *stem cell* leucémica (SCL) (1B y 1C).

Cuando se analizó el porcentaje de la SCL CD26+ en la población CD34+/CD38- en las diferentes RM alcanzadas (**Figura 2**), no se encontraron diferencias significativas, excepto con la RMNula, la cual difería estadísticamente de las restantes respuestas moleculares [Kruskal Wallis:  $p < 0,05$  vs RMMenor,  $p < 0,01$  vs RMMayor,  $p < 0,01$  vs RM4.0,  $p < 0,0007$  vs RM4.5 y  $p < 0,0007$  vs RM5.0].

Por lo tanto las diferentes RM se dividieron en dos grupos: pacientes con muy buena RM ( $\geq 3$ log de reducción de los transcritos *BCR-ABL1*) incluyendo la RMMayor, RM4.0, RM4.5, RM5.0 y los que tenían mala RM ( $< 3$ log) conteniendo RMNula, RMMínima y RMMenor. La evaluación estadística mostró diferencias significativas entre ambos grupos [Fisher:  $P < 0.0003$ , OR: 3,47 (CI: 1,76-6,82)] (**Tabla 2, Figura 3**).

Se pudo constatar que a mayor profundidad de RM, disminuye el porcentaje de casos con CD26+.

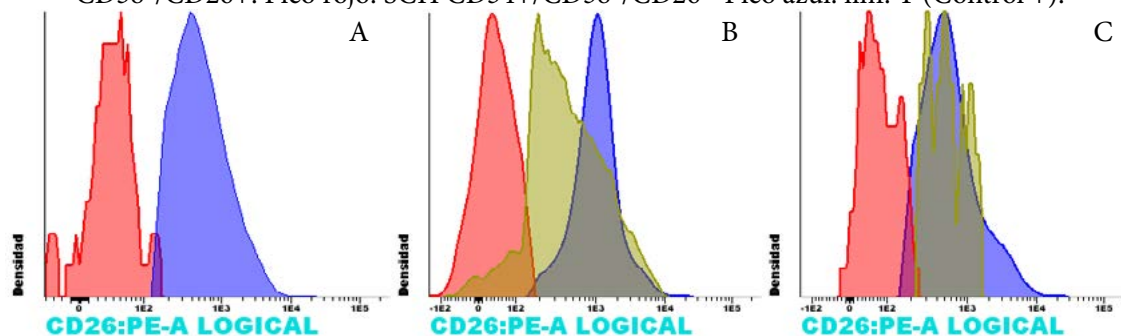
**Tabla 1.** Proporción de casos CD26+ y CD26- teniendo en cuenta la Respuesta Molecular

Respuesta molecular (RM)	Casos SCL*	CD26+	Casos SCH#	CD26-	Total
	n	%	n	%	n
RM nula	10	83,3	2	16,7	12
RM mínima	7	41,2	10	58,8	17
RM menor	9	29	22	71	31
RM mayor	12	21	45	79	57
RM 4.0	7	21	26	79	33
RM 4.5	5	13	33	87	38
RM 5.0	-	-	5	100	5
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>26</b>	<b>143</b>	<b>74</b>	<b>193</b>

\*SCL CD26+: Stem Cell leucémica CD26+

#SCH CD26- : Stem Cell Hematopoyetica normal CD26-

**Figura 1. Immunofenotipo de *stem cell* hematopoyética normal (SCH) y *stem cell* leucémica (SCL). A.** Paciente con ausencia de SCL. Pico rojo: SCH CD34+/CD38-/ CD26-. Pico azul: linf. T (Control +). **B.** Paciente con presencia de SCL. Pico amarillo: SCL CD34+/CD38-/CD26+. Pico rojo: SCH CD34+/CD38-/CD26-. Pico azul: linf. T (Control +). **C.** Paciente con presencia de SCL. Pico amarillo: SCL CD34+/CD38-/CD26+. Pico rojo: SCH CD34+/CD38-/CD26- Pico azul: linf. T (Control +).



Cuando se analizaron exclusivamente los 76 pacientes con RMP se observó que el porcentaje de casos con persistencia de SCL CD26+ fue de 21%, 13% y 0% en RM4.0, RM4.5 y RM5.0 respectivamente (Tabla 3 y Figura 4).

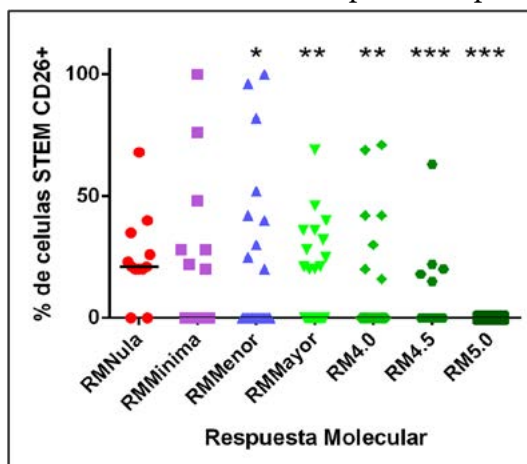
Si bien estos datos no muestran diferencias estadísticamente significativas, se observa un aumento de

la SCH normal CD26(-) a medida que aumenta la profundidad de la respuesta molecular.

### Discusión

La cuantificación de los transcritos *BCR-ABL1* por qRT-PCR constituyen el *gold standard* para el monitoreo de la enfermedad mínima residual con alta

**Figura 2. Porcentaje de Stem Cell Leucemica (SCL CD26+) en las diferentes Respuestas Moleculares respecto de la RM Nula.** Kruskal Wallis: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p< 0,0007 vs RM Nula

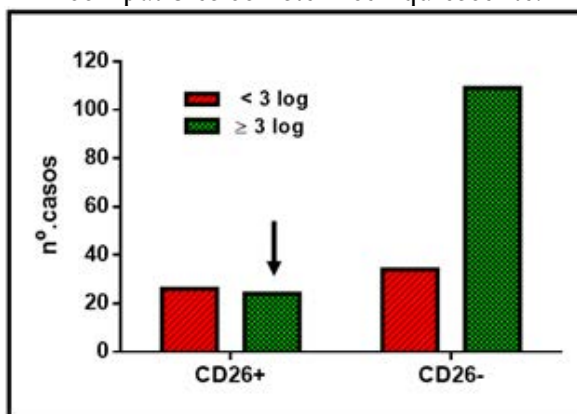


**Tabla 2. Distribución de la stem cell CD26+ y stem cell CD26- respecto a la Respuesta Molecular (<3log o ≥3log)**

SCL	Reducción < 3 log	Reducción ≥ 3 log	Total
CD26 (+)	26	24	50
CD26 (-)	34	109	143
<b>Total</b>	<b>60</b>	<b>133</b>	<b>193</b>

p<0.0003, OR: 3.47 (CI: 1,76 - 6,82)

**Figura 3. Stem Cell CD26+ / CD26- y respuesta molecular.** p<0.0003, OR: 3.47 (CI: 1,76 - 6,82). La flecha indica los casos con respuesta molecular (≥ 3log) y presencia de SCL CD26+, compatibles con stem cell quiescente.



sensibilidad<sup>(14,15,16)</sup>. Sin embargo, este método es incapaz de detectar células neoplásicas que estén en un estado quiescente, no replicativo. Por lo tanto es importante incluir otros estudios que permitan caracterizar la SCL independientemente de su estado proliferativo, dado que la misma puede presentar largos periodos de latencia<sup>(17)</sup> dependiendo de la respuesta al tratamiento. La detección de la SCL analizando el inmunofenotipo permite investigar su persistencia a pesar de la ausencia de transcritos *BCR-ABL1*<sup>(18)</sup>.

Recientes trabajos de citometría de flujo investigando el inmunofenotipo de la SCL en LMC han permitido discriminarla de la SCH normal<sup>(8,10,19)</sup>. De esta manera se logró determinar que el perfil CD45+/CD34+/CD38-/CD26+ es característico de la SCL en LMC y está ausente en médula ósea normal o leucemias mieloides/linfoides agudas<sup>(8,9)</sup>. Adicionalmente, al separar por *cell sorting* poblaciones de SCL CD26+ y CD26- se pudo demostrar, aplicando la técnica de hibridación in situ (FISH) y qRT-PCR, que solamente las SCL CD26+ presentaban el rearrreglo molecular *BCR-ABL1*<sup>(8)</sup>.

Teniendo en cuenta esta información, en este trabajo se evaluó en la misma muestra de sangre periférica la SCL

por citometría de flujo y la cuantificación de los transcritos *BCR-ABL1* por qRT-PCR en pacientes con LMC en diferentes estadios de la evolución de la enfermedad a fin de investigar si en los casos con respuestas moleculares profundas persistía la SCL CD26+.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con buena RM ( $\geq 3\log$ ) se asocian significativamente a una menor proporción de casos con presencia de SCL. Cuando el análisis de SCL se realizó exclusivamente en casos con RMP, se observó una disminución de la misma a medida que aumentaba la profundidad de la respuesta molecular. Dado que la SCL puede persistir como una célula quiescente, no replicativa, podría permanecer incluso en casos con RM indetectable. En nuestro estudio la persistencia de SCL en los casos con RMP fue del 16%, indicando que estas células perduran a pesar de la RM lograda. Este nuevo enfoque podría ser útil durante el seguimiento de la enfermedad y análisis de la recurrencia molecular luego de la discontinuación del tratamiento. Estudios prospectivos permitirán definir las implicancias clínicas de la investigación de la persistencia de la SCL a pesar de la ausencia de transcritos *BCR-ABL1*.

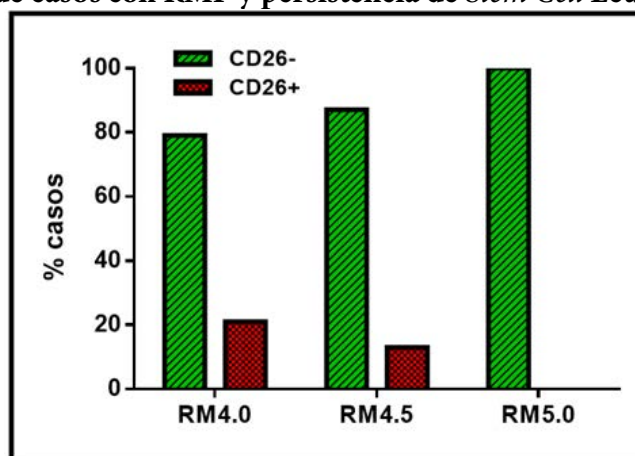
**Tabla 3. SCL CD26+ Respuesta Molecular Profunda (RM 4.0, RM 4.5, RM 5.0)**

RM	SCH* CD26-	SCL# CD26+	Total casos
RM 4.0	26 (79%)	7 (21%)	33
RM 4.5	33 (87%)	5 (13%)	38
RM 5.0	5 (100%)	0 (0%)	5
			p=NS

\*SCL CD26+: Stem Cell leucémica CD26+

#SCH CD26- : Stem Cell Hematopoyetica normal CD26-

**Figura 4. Porcentaje de casos con RMP y persistencia de Stem Cell Leucémica CD26+ (p=NS)**



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

### Bibliografía

1. Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243: 290-293.
2. Melo J, Barnes D. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:441-453.
3. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344:1031-1037.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122:872-84.
5. Mahon F, Rea D, Guihot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years. The prospective multicenter Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:1029-1035.
6. Etienne G, Guilhot J, Rea D et al. Long-Term follow up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncology*. 2017;35:298-305.
7. Cheloni G, Poteti M, Bono S et al. The leukemic stem cell niche: adaptation to "Hypoxia" versus. *Oncogene Addiction*. *Stem Cell Int*. 2017:4979474.
8. Herrmann H, Sadovnik I, Cerny-Reiterer S et al. Depeptidylpeptidase IV (CD26) defines leukemic stem cell (LSC) in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2014;123:3951-3962.
9. Valent P, Sadovnik I, Racil A et al. DPPIV (CD26) as a novel stem cell marker in Ph+ chronic myeloid leukemia. *Europ J Clinical Investigations*. 2014;44:1239-1245.
10. Raspadori D, Pacelli P, Sicuranza A et al. Flow cytometry assesment of CD26+ leukemic stem cells in peripheral blood: A single and rapid new diagnostic tool for chronic myeloid leukemia. *Cytometry B Clin Cytom*. 2019;96(4):294-299.
11. Peled A, Hardam I, Trakhtembrot L et al. Immature leukemic CD34-CXCR4+ cells from CML patients have lower integrin-dependent migration and adhesion in response to the chemokine SDF/1. *Stem Cells*. 2002;20(3):259-266.
12. Floriam S, Someneck K, Hauswirth AW et al. Detection of molecular target on the surface of CD34+/CD38- stem cells in various myeloid malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:207-222.
13. Hochhaus A, Baccarani M, Silver R et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-984.
14. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108:28-37.
15. Cross NC, White HE, Muller MC et al. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012; 6:2172-2175.
16. Cross NC, White HE, Colomer D et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29:999-1003.
17. Chomel JC, Turhan AG. Chonic myeloid leukemia stem cells in the era of targeted therapies: resistance, persistence and long-term dormancy. *Oncotarget*. 2011;2:713-727.
18. Hamilton A, Helgason GV, Schemionek M et al. Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood*. 2012;119:1501-1510.
19. Culen M, Borsky M, Nemethova V et al. Quantitative assessment of the CD26+ leukemic stem compartment in chronic myeloid leukemia: patient - subgroups, prognostic impact, and technical aspects. *Oncotarget*. 2016;7 (22):33016-33024.



**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.

# Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normatizada y la toma de decisión médica



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 nº 1: 24-32  
Enero - Abril 2022

Comparative study between the traditional coagulometric method and a point-of-care device in the measurement of the international standardized ratio and medical decision-making

Sancassani PE<sup>1</sup>, Ortelli Tomada GM<sup>2</sup>, González Silva NE<sup>3</sup>, González FL<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Médico Cirujano. Especialista en Medicina Transfusional.

<sup>2</sup> Médica Cirujana. Especialista en Medicina Generalista de cabecera familiar de la comunidad. Especialista en Medicina Social y Comunitaria.

<sup>3</sup> Médico Cirujano. Especialista en Medicina Transfusional.

<sup>4</sup> Licenciada en Bioquímica Clínica. Especialista en Hemostasia.

pablosancassani@gmail.com

Fecha recepción: 3/3/2022  
Fecha aprobación: 26/4/2022

**Palabras claves:** dispositivo portátil, RIN, tratamiento anticoagulante oral.

**Keywords:** point-of-care device, INR, oral anticoagulant therapy.

## Resumen

El propósito del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas tanto arteriales como venosas. Enfermedades como la fibrilación auricular o el reemplazo de válvula mecánica conllevan un riesgo significativo de desarrollar trombosis.

El presente es un trabajo retrospectivo que se realizó sobre un total de 304 determinaciones correspondientes a 157 pacientes con diagnóstico de fibrilación auricular de origen no valvular, tromboembolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, que concurren al Departamento de Hemostasia y Trombosis para medir su RIN (razón internacional normatizada)

por estar bajo TAO. El objetivo fue comparar los resultados de RIN obtenidos por método coagulométrico y método de POC, analizando si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas metodologías. A su vez se evaluó si estas diferencias generaban impacto en la toma de decisión médica.

Los resultados mostraron una buena correlación clínica cuando los valores de RIN se encontraban en rango pero cuando los mismos superaban el rango terapéutico las diferencias eran significativas.

Se concluyó que la toma de decisiones en base a los resultados obtenidos por el método POC, cuando se superaba el límite superior del rango terapéutico, podrían ser diferentes y de esta manera impactar sobre la toma de decisión médica.

## Abstract

The purpose of oral anticoagulant therapy (OAT) is to achieve effective protection against certain thromboembolic pathologies both arterial and venous. Diseases such as atrial fibrillation or mechanical valve replacement carry a significant risk of developing thrombosis.

This retrospective study was carried out on 304 determinations corresponding to 157 patients with a diagnosis of nonvalvular atrial fibrillation, pulmonary thromboembolism or deep vein thrombosis, who attended the Haemostasis and Thrombosis Department to measure their INR (international normalized ratio) for being under OAT. The objective was to compare the results of INR obtained by coagulometric method and POC method analyzing whether there are statistically significant differences between both methodologies. In addition, we evaluated if these differences generated an impact on medical decision-making.

The results showed a good clinical correlation when the INR values were in normal range but when they exceeded the therapeutic range the differences were significant.

We concluded that decision-making based on the results obtained by the POC method, when the upper limit of the therapeutic range was exceeded, could be different and thus affect medical decision-making.

## Introducción

El propósito del tratamiento anticoagulante oral (TAO) es conseguir una protección eficaz frente a determinadas patologías tromboembólicas tanto arteriales como venosas. Enfermedades como la fibrilación auricular (FA) y el tromboembolismo venoso (TEV) conllevan un riesgo significativo de desarrollar trombosis<sup>(1-2)</sup>.

La FA es la arritmia cardíaca más frecuente que se encuentra en la práctica clínica y su prevalencia aumenta con la edad constituyendo el principal factor de riesgo para la isquemia cerebral por embolia<sup>(3-5)</sup>.

El TEV tiene una incidencia en la población en general de 1-3 casos por cada 1000 individuos/año. Clínicamente se presenta como trombosis venosa profunda (TVP) o como tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA). El desarrollo del mismo se debe la interacción dinámica de factores de riesgo (FR) genéticos y ambientales a lo largo del tiempo. Desde

el punto de vista fisiopatológico, los mismos se relacionan con alguno de los componentes de la tríada de Virchow y su conocimiento permite implementar las medidas de profilaxis y/o evitar riesgos adicionales<sup>(6)</sup>.

Los medicamentos utilizados en el TAO son derivados de la cumarina. Entre los más empleados se encuentran la warfarina sódica y el acenocumarol. Ambos son antagonistas de la vitamina K (AVK) y actúan interfiriendo en la interconversión cíclica de la misma y su 2,3 epóxido. Producen la disminución de la concentración de las formas biológicamente activas de los factores vitamina K dependientes y, de esta manera, dificultan el anclaje de los éstos a las superficies celulares para la formación de los complejos que participan en la génesis del coágulo<sup>(7)</sup>.

Los pacientes sometidos a TAO están considerados como de riesgo tromboembólico y hemorrágico, pues tienen fluctuaciones espontáneas de sensibilidad al fármaco anticoagulante. El margen terapéutico estrecho de los AVK, así como los cambios en la dieta, la edad avanzada, las interacciones con otros fármacos o el deterioro del estado de salud afectan del mismo modo y obligan a una monitorización muy estrecha.

El tiempo de protrombina expresado como razón internacional normalizada (RIN) se utiliza como unidad de medida. El control de este tratamiento debe mantenerse en un margen terapéutico de RIN comprendido entre 2,00 y 3,00 dependiendo del estado clínico del paciente<sup>(8)</sup>.

El aumento de la población que recibe este tipo de tratamiento anticoagulante hace necesario contar con estrategias de manejo de éstos. En la actualidad se cuenta con tecnologías como el coagulómetro convencional con el cual obtenemos resultados fiables a la hora de la toma de decisiones terapéuticas, pero con la desventaja del tiempo que se emplea en su uso. La disponibilidad de dispositivos portátiles haría posible una optimización del manejo de estos pacientes, con una reducción significativa en los tiempos de espera del paciente, mayor eficacia en la toma de la muestra en aquellos pacientes con accesos venosos dificultosos, como así también ante posibles urgencias<sup>(9-10)</sup>.

Existen diversos estudios que demuestran que el tiempo en rango de los pacientes mejora con la utilización del dispositivo portátil (POC) por la mayor frecuencia del monitoreo; hasta el momento no

hay evidencia que la utilización del POC se asocie a menos eventos clínicos pero sí a una mayor adherencia al tratamiento<sup>(11-12)</sup>.

Distintos autores han reportado entre un 10 y un 20 % de desacuerdo entre los valores de RIN por el método tradicional y los POC, lo cual es similar a los coeficientes de variación (CV) de los Programas de Evaluación Externa de la Calidad que reportan CV entre 10 y 30% para las diferentes combinaciones reactivo/coagulómetro<sup>(13-15)</sup>.

El objetivo del trabajo fue comparar los resultados de RIN obtenidos por método coagulométrico y método de POC en pacientes bajo tratamiento con AVK (acenocumarol - warfarina) con diagnóstico de FA no valvular, TEPA, ACV isquémico de causa trombotica o TVP, analizando si existen diferencias estadísticamente significativas entre ambas metodologías. A su vez se evaluó si estas diferencias generaban impacto en la toma de decisión médica basada en los protocolos establecidos en este Departamento de Hemostasia y Trombosis.

### Materiales y métodos

**Población.** Se analizaron un total de 304 determinaciones correspondientes a 157 pacientes que concurrieron al Departamento de Hemostasia y Trombosis del Servicio de Medicina Transfusional del Hospital Italiano de Córdoba en el período comprendido entre el 1° de enero del 2016 hasta el 31 de diciembre del 2017. Los datos se obtuvieron de los registros. La utilización del POC, por cuestiones de organización en el servicio, se destinaba a un día en la semana, el muestreo se realizó con esos datos.

El protocolo de estudio fue realizado siguiendo los principios bioéticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia que establece la declaración de Helsinki y aceptado por el Comité de Ética del hospital. Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de FA no valvular, TVP, TEPA o ACV isquémico de origen tromboembólico con rango de anticoagulación de 2,00 - 3,00.

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos de los pacientes.

A su vez el grupo fue subdividido en rangos de anticoagulación basados en cambios en la conducta médica:

- I. Rango < 2,00: aumentar dosis (A)
- II. Rango  $\geq$ 2,00;  $\leq$ 3,00: en rango. No realizar cambios (ER)

III. Rango >3,00;  $\leq$ 3,60: disminuir dosis (D)

IV. Rango >3,60; <5: suspender (S)

V. Rango  $\geq$ 5: administrar Vitamina K (K)

La suspensión correspondiente al grupo IV fue de 24 a 48 hs según evaluación clínica del riesgo de sangrado. La administración de vitamina K, en el grupo V, fue de 1 mg vía oral<sup>(16)</sup>.

Del total de determinaciones se excluyeron 23 por presentar resultados de RIN mayores o iguales a 8 por ser este valor el límite de cuantificación del método POC, CoaguChek<sup>®</sup><sup>(17)</sup>.

Se procedió a elaborar un instrumento de recolección de la información en una planilla de Excel donde se registraron los datos necesarios.

**Métodos.** Las determinaciones fueron realizadas en paralelo tanto para el método tradicional como para el método POC.

Para el método coagulométrico se utilizaron muestras obtenidas por punción venosa, recolectadas en tubos con citrato de sodio 3,2 g% (1 parte de citrato en 9 partes de sangre entera), centrifugadas 10 minutos a 3500 rpm y procesadas en el momento. Las mismas no presentaban hemólisis ni lipemia<sup>(18-19)</sup>.

El valor de RIN se obtuvo aplicando la fórmula habitual. Las muestras se procesaron por método coagulométrico semiautomatizado en un coagulómetro KC4 Delta (T coag - Diagnostica Stago S.A.S, Asnières sur Seine, Francia) el cual utiliza para la detección método mecánico. El reactivo utilizado fue Thromborel S (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Marburg, Alemania) de origen humano con un índice de sensibilidad internacional (ISI) entre 1,05 - 1,13. El valor de la media geométrica normal se determinó para cada lote de reactivo acorde con los requerimientos de las guías de la CLSI<sup>(20-21)</sup>.

El laboratorio realizó controles de calidad internos diariamente en dos niveles y a su vez participó de un programa de control de calidad externo.

Para el método POC se utilizó un equipo portátil, CoaguChek<sup>®</sup> XS (Roche, Suiza) que utiliza para la detección electroquímica de la trombina generada y para la determinación una tromboplastina de ISI=1 (factor tisular recombinante humano) con calibración conforme a las recomendaciones de la WHO y que lleva un control de calidad interno. Las muestras fueron tomadas por punción capilar utilizando lancetas Accu-Chek, Safe-T-Pro Plus (Roche, Suiza) siguiendo las indicaciones del fabricante para la toma de las mismas.

Análisis estadístico. Los datos se analizaron con los programas MedCalc e InStat versión demo. Las variables numéricas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar y los categóricos como “n” o porcentajes. Para la comparación entre los métodos se utilizaron los gráficos de Bland-Altman, el sesgo promedio observado se comparó con el error sistemático permitido (ESp); se consideró una diferencia aceptable si sesgo < ESp. Para la comparación entre los valores medios se empleó el test no paramétrico de Wilcoxon. Los datos categóricos se compararon con el test chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ . La concordancia entre las mediciones se evaluó de acuerdo a los criterios de decisión médica A, ER, D, S, K utilizando para su evaluación el coeficiente de concordancia Kappa considerándose la siguiente clasificación:  $>0,75$  - excelente,  $0,4$  a  $0,75$  - intermedio,  $<0,4$  - malo.

### Resultados

Se analizaron 281 pares de datos de RIN provenientes de la comparación entre el método tradicional y el POC CoaguChek® XS. De éstos se eliminaron 4 valores atípicos, dejando un total de 277 determinaciones para analizar.

En la figura 1 se muestra el gráfico de Bland-Altman en donde se puede observar dos grupos de datos de RIN, uno menor a 3,00 ( $n=65$ ) y otro mayor o igual a 3,00 ( $n=212$ ). Debido a este hallazgo se dividieron

y analizaron los datos de RIN en: menores a 3,00 e iguales o mayores a 3,00, en base a los valores obtenidos por el método tradicional.

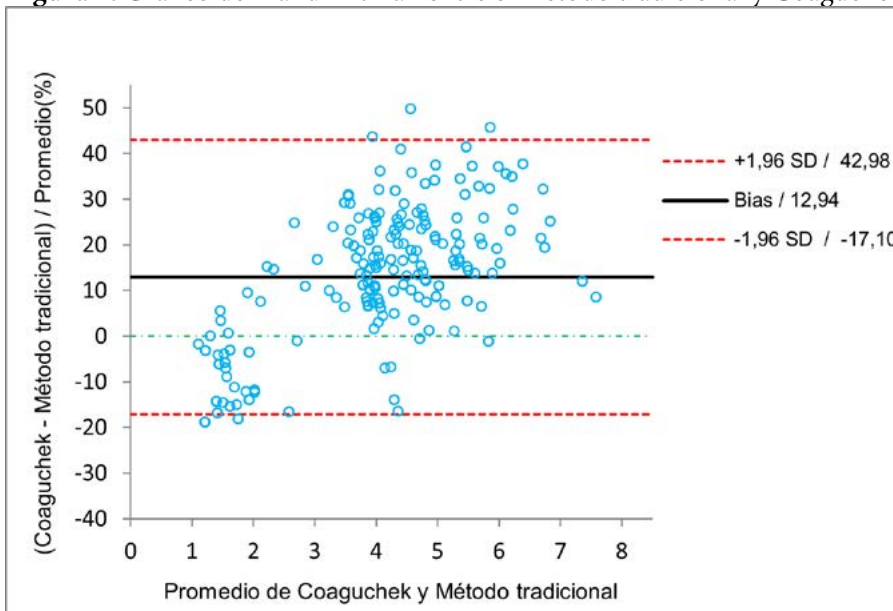
Como se observa en la figura 2, a valores de RIN menores a 3,00, el sesgo absoluto promedio entre ambos métodos es de 4,77%. Para evaluar si la diferencia observada es clínicamente relevante, se comparó dicho valor con el error sistemático permitido (ESp) para el TP, el cual se determinó como el 50% del error total permitido establecido para la determinación (CLIA= 15%). Debido a que 4,77% es menor al ESp (ESp= 7,50%), se establece que la diferencia es no significativa<sup>(22)</sup>.

Con respecto a la comparación de los valores de RIN iguales o mayores a 3,00, el sesgo promedio observado en todo el rango de concentración es de 18,37%, el cual supera el ESp (Figura 3).

A valores menores de 3,00 no se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,097$ ) entre los valores medios del método tradicional ( $1,88 \pm 0,49$ ) y CoaguChek® ( $1,84 \pm 0,70$ ). A diferencia de lo antes mencionado, a valores iguales o mayores a 3,00, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ), con un valor promedio de  $4,33 \pm 0,80$  para el método tradicional y  $5,23 \pm 1,07$  para CoaguChek® (Figura 4).

En cuanto al cambio de decisión médica, en lo que respecta a valores de RIN menores a 3,00, no se observaron diferencias significativas con respecto a la decisión de aumentar la dosis ( $p=0,829$ ), mientras

Figura 1. Gráfico de Bland-Altman entre el método tradicional y CoaguChek



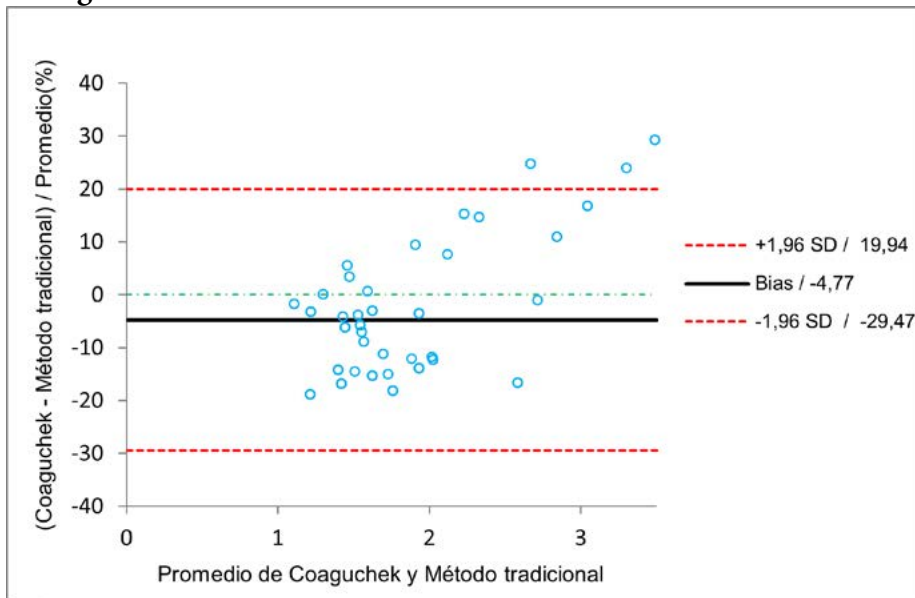
que sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en las muestras clasificadas como "en rango" por el método tradicional con respecto a CoaguChek® ( $p=0,012$ ). Con respecto a los valores de RIN iguales o mayores a 3,00, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los métodos en la decisión médica de clasificar en "disminuir la dosis" y "suspender" ( $p<0,0001$ ); no se observaron diferencias significativas en las muestras "en rango" y de "administrar vitamina K" ( $p=0,798$ ). En las tablas II y III se puede observar la actitud mé-

dica según los resultados obtenidos por cada método, tomando como referencia el método tradicional. En la evaluación de pruebas de concordancia se obtuvo para el grupo de  $RIN<3$  un valor de kappa de 0,62 (IC95%, 0,45-0,78), nivel considerado intermedio y para  $RIN \geq 3$  un valor de 0,342 (IC95%, 0,24-0,44) nivel considerado malo.

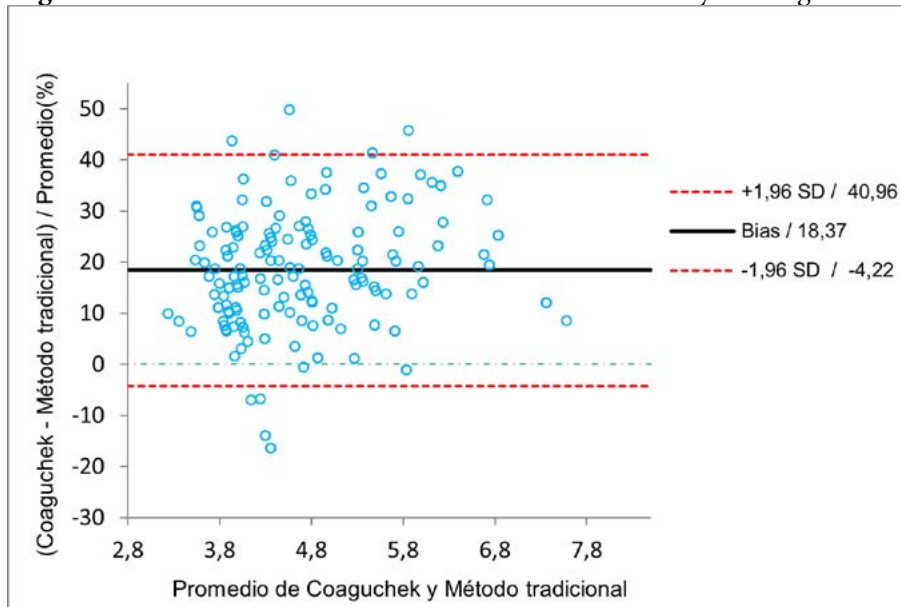
### Discusión

A valores de RIN iguales o mayores a 3,00 los métodos tienen una diferencia significativa comparada al ES<sub>p</sub>, no siendo los resultados intercambiables; en

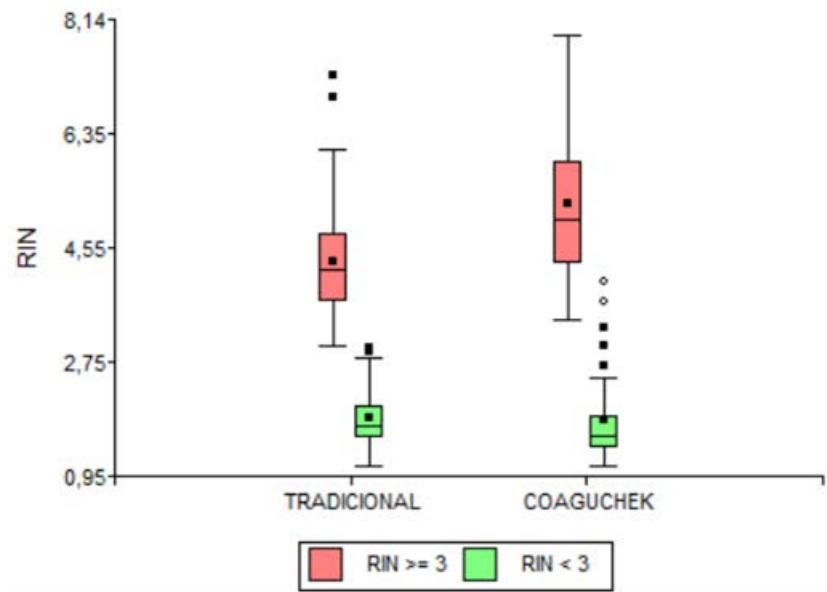
**Figura 2.** Gráfico de Bland-Altman con valores de RIN menores a 3.



**Figura 3.** Gráfico de Bland-Altman con valores de RIN mayores o iguales a 3.



**Figura 4.** Box-plot de los valores de RIN para el método tradicional y Coaguchek.



**Tabla 1.** Datos demográficos de la población en estudio

Cantidad de pacientes	157 (100%)
Mediana de edad (años)	75 [47 - 93]
Sexo (M/F)	79/ 78 (50,3% / 49,7%)
Tipo de anticoagulante (warfarina/acenocumarol)	65 / 92 (41,4% / 58,6%)
Causas de anticoagulación	
FA	125 (79,6%)
Otras causas	32 (20,4%)

NOTA. Entre corchetes se muestra el rango. Entre paréntesis el porcentaje respecto al total de pacientes

**Tabla 2.** Decisión médica según valores de RIN y métodos evaluados para RIN menor a 3 (n=65).

Decisión médica	Método tradicional	Coaguchek	
Aumentar (A)	41 (63%)	A=40 (61%)	ER=1
		D=0	S=0
		K=0	
En rango (ER)	24 (37%)	A=40 (61%)	ER=1
		D=0	S=0
		K=0	
Disminuir (D)	0	0	
Suspender (S)	0	0	
Administrar vitamina K (K)	0	0	

**Tabla 3.** Decisión médica según valores de RIN y métodos evaluados para RIN igual o mayor a 3 (n=212).

Decisión médica	Método tradicional	CoaguChek	
Aumentar (A)	0	0	
En rango (ER)	1	A=0	ER=1
		D=0	S=0
		K=1	
Disminuir (D)	36 (17%)	A=0	ER=0
		D=6 (3%)	S=28
		K=2	
Suspender (S)	137 (58%)	A=0	ER=0
		D=2	S=88 (41%)
		K=47	
Administrar vitamina K (K)	38 (18%)	A=0	ER=0
		D=0	S=0
		K=38(18%)	

este rango de valores CoaguChek® mide en promedio 18% más que el método tradicional.

Las tromboplastinas presentan variaciones en cuanto a su método de preparación, origen y composición de fosfolípidos. Las guías recomiendan el uso de ISI reactivo-instrumento específico pero aun así la variabilidad encontrada en estudios comparativos y en los reportes de controles de calidad externos para RIN, principalmente en valores mayores a 4,50, sigue siendo elevada<sup>(23)</sup>.

Por el contrario, a valores menores a 3,00, el sesgo observado es menor a lo permitido y los resultados son comparables e intercambiables. Si bien la bibliografía es bastante variada en cuanto a los rangos en los cuales ambos métodos son comparables, generalmente este está entre 1,70 y 4,50, según lo expresan diferentes autores<sup>(24-26)</sup>.

Con respecto a la decisión médica para RIN<3 las pruebas tienen una concordancia intermedia. Teniendo en cuenta los diferentes escenarios posibles, podemos observar que, como se muestra en tabla 2, existe una buena correlación entre ambos métodos en la decisión de aumentar la dosis. En este punto se observa también que, por el método CoaguChek®, se obtuvo un resultado valorado en rango (tabla 2), constituyendo el mismo un valor sin significancia clínica, ya que para el punto de corte que establece los protocolos no cambia el criterio de decisión médica (T:1,82 vs C: 2,00).

La diferencia significativa en las muestras clasificadas como “en rango” con RIN<3,00 por el método tradicional con respecto a CoaguChek®, teniendo en cuenta el criterio de decisión médica de aumentar dosis, creemos que puede deberse a que se obtuvieron resultados con diferencias mínimas (T: 2,00 vs C: 1,89 - T: 2,04 vs C: 1,90 - T: 2,07 vs C: 1,91 - T: 2,14 vs C: 1,90 - T: 2,15 vs C: 1,91) para realizar cambios en la conducta terapéutica de acuerdo al protocolo establecido para dicho cambio, no presentando significancia clínica.

Para el caso de las muestras con RIN≥ 3,00, la concordancia encontrada es de un nivel bajo. Los resultados que se obtuvieron muestran diferencias estadísticamente significativas entre ambos métodos en la decisión médica de disminuir y suspender la dosis. Consideramos que se debe a que no son comparables los métodos en estos rangos.

Para el caso de los que arrojaron valores de RIN>5 la decisión médica es similar para ambos métodos, administrar vitamina K y control a las 24 hs decidiendo según el resultado cómo proseguir. Si bien en esos valores los métodos no son comparables, la forma de proceder es la misma en ambos métodos. La toma de decisión médica se basa en protocolos establecidos en nuestra institución con los cuales se ha logrado obtener un TRT de 64% en un estudio de 495 pacientes<sup>(27)</sup>. Actualmente se está trabajando para implementar las recomendaciones fijadas en el

“Consenso Argentino en Gestión Efectiva de Clínicas de Anticoagulación para uso de Antagonistas de la Vitamina K” publicado en el 2020 donde, por ejemplo, se sugiere que cuando el anticoagulante es acenocumarol, dada su corta vida media, la suspensión es suficiente para bajar el rango en el control del día siguiente<sup>(27-30)</sup>.

Similar a lo que muestran otros estudios en este trabajo, se demostró una buena correlación, tanto metodológica como clínica, entre ambos métodos cuando los valores de RIN son menores a 3,00. Sin embargo, a niveles superiores se observó baja concordancia en los resultados y en la conducta médica a seguir, exceptuando la administración de Vitamina K, donde por ambos métodos se llegó a la misma toma de decisión<sup>(31-32)</sup>.

Este trabajo presentó ciertas limitaciones, como el hecho de que no se tuvo en cuenta el hematocrito a la hora de la toma de la muestra, sino que se basó en los antecedentes reportados en las historias clínicas. Fue un trabajo retrospectivo y, si bien la selección de los pacientes fue aleatoria, hay que tener en cuenta que el dispositivo sólo se utilizaba una vez por semana.

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

### Bibliografía

1. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB y col. Prevention of a first stroke: a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. *JAMA*. 1999;281:1112-20.
2. Mehta NN, Greenspon AJ. Atrial Fibrillation: rhythm versus rate control. *Geriatrics*. 2003;58:39-54.
3. Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G y col. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). *Stroke*. 2001;32:392-8.
4. Go AS, Hylek EM, Phillips KA y col. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
5. Sacco RL, Adams R, Albers G y col. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37:577-61.
6. Cushman M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 2007;44(2):62-9.
7. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR y col. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*. 1998;114(5):445-469.
8. WHO. Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report. World Health Organ Tech Rep Ser. 1983:81-105.
9. van den Besselaar AM, Breddin K, Lutze G y col. Multicenter evaluation of a new capillary blood prothrombin time monitoring system. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995;6:726-32.
10. Roco A, Nieto E, Quintana M, Muñoz J, Ortíz V y col. Comparison of point of care capillary international normalized ratio (INR) with INR measured in venous samples. *Rev Med Chil*. 2019 Oct;147(10):1273-1282.
11. CLSI. Point of Care Monitoring of anticoagulation Therapy; Approved Guideline. CLSI document POC14-A. ISBN 1-56238-540-2) USA,2004.

12. Perry DJ1, Fitzmaurice DA y col. Point-of-care testing in haemostasis. *Br J Haematol.* 2010;150(5):501-14.
13. McGlasson DL. A comparison of INRs after local calibration of thromboplastin international sensitivity indexes. *Clin Lab Sci.* 2002;15(2):91-5.
14. Owings JT, White RH, Hutchinson R y col. Comparison of point-of-care instruments designed for monitoring oral anticoagulation with standard laboratory methods. *Thromb Haemost.* 2000;83(5):698-703.
15. Moiz B, Rashid A, Hasan M y col. Prospective comparison of Point-of-Care device and standard analyzer for monitoring of International Normalized Ratio in outpatient oral anticoagulant clinic. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Oct;24(7):1153-1158.
16. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest.* 2008 Jun;133(6):160S-198S.
17. CoaguChek [Internet]. Suiza: 2019. Disponible en: [http://www.coaguchek.com/coaguchek\\_patient/en/home/products/xs-system.html#2](http://www.coaguchek.com/coaguchek_patient/en/home/products/xs-system.html#2).
18. Lippi G, Plebani M, Favalaro EJ. Interference in coagulation testing: focus on spurious hemolysis, icterus, and lipemia. *Semin Thromb Hemost.* 2013 Apr;39(3):258-66.
19. Duboscq C, Kordich L. Efecto de la concentración de citrato de sodio sobre las pruebas de hemostasia. *Acta Bioquím. Clín Latinoam.* 2005 Mar; 39(1):87-92.
20. CLSI H54-A Procedure for validation of INR and local calibration of PT/INR system: approve guideline. ISBN 1-56238-580-1, USA 2005.
21. Baccouche H, Chakroun A et al. The international normalized ratio (INR): What reagent, what instrument? The assessment of the agreement between INR values according to different reagent/instrument combinations. *J Clin Pharm Ther.* 2018 Feb;43(1):52-58.
22. Duboscq C, Ceresetto JM, Shanley C y col. Comparación de la detección foto óptica vs. electromecánica del coágulo. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* [Internet]. 2016;50(2):205-213.
23. Mullier F, Paridaens MS, Evrard J, Baudar J, Guldenpfennig M, Devroye C y col. Evaluation of a new thromboplastin reagent STA-NeoPTimal on a STA R Max analyzer for the measurement of prothrombin time, international normalized ratio and extrinsic factor levels. *Int J Lab Hematol.* 2020 Oct;42(5):650-660.
24. Baker WS, Albright KJ, Berman M, Spratt H, Mann PA, Unabia J y col. POCT PT INR — Is it adequate for patient care? A comparison of the Roche CoaguChek XS vs. Stago Star vs. Siemens BCS in patients routinely seen in an anticoagulation clinic. *Clinica Chimica Acta.* 2017 Sep;472:139-145.
25. Hur M, Kim H, Min Park C y col. Comparison of international normalized ratio measurement between CoaguChek XS Plus and STA-R coagulation analyzers. *Biomed Res Int.* 2013;(2013):1-6.
26. Kalçık M, Yesin M, Gürsoy MO y col. Comparison of the INR Values Measured by CoaguChek XS Coagulometer and Conventional Laboratory Methods in Patients on VKA Therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017 Mar;23(2):187-194.
27. González FL, González Silva NE, Orтели Tomada GM, Sancassani PE, Mathieu ME. Valoración del tiempo en rango terapéutico en pacientes bajo tratamiento con antagonistas orales de la vitamina K en un centro de anticoagulación. *Hematología.* 2020 Ene-Abril;24(1):32-39.
28. Wieloch M, Hillarp A, Strandberg K y col. Comparison and evaluation of a Point of-care device (CoaguChek XS) to Owren-type prothrombin time assay for monitoring of oral anticoagulant therapy with warfarin. *Thromb Res.* 2009 Jul;124(3):344-8.
29. Vazquez SR, Fleming RP, Johnson SA. Comparison of two point-of-care international normalized ratio devices and laboratory method. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Oct;28(7):534-539.
30. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, Pinto MD. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamin K1 compared with acenocoumarine discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001;12:9-16.
31. Ansell J. Point-of-care patient self-monitoring of oral vitamin K antagonist therapy. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35(3):339-41.
32. Pagliaro ME, Cuello R. Correlación entre valores de Razón internacional normatizada (RIN) obtenidos con coagulómetro portátil y con automatizado en zona de incertidumbre Clínica. *Hematología.* 2016;20(Número Extraordinario del XII Congreso del Grupo CAHT):2299-330.



**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.

# Valor pronóstico del dímero D al ingreso en pacientes COVID-19

Prognostic value of D-dimer at admission in COVID-19 patients

Rosa C<sup>1</sup>, Mereles S<sup>1</sup>, Wiersba V<sup>2</sup>, Valenzuela J<sup>2</sup>, Frassa M<sup>2</sup>, Princz M<sup>3</sup>, Tisi Baña M<sup>3</sup>, Alvarez J<sup>4</sup>, Pratesi P<sup>4</sup>, Bonorino J<sup>5</sup>, Rodriguez M<sup>6</sup>, Brenzoni P<sup>1</sup>, Colimodio P<sup>2</sup>, Aris Cancela M<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio, <sup>2</sup>Hematología, <sup>3</sup>Clínica Médica, <sup>4</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, <sup>5</sup>Unidad de Cardiología Crítica y <sup>6</sup>Urgencias. Hospital Universitario Austral. Av. J. D. Perón 1500. CP: B1629AHJ, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

croasa@cas.austral.edu.ar

Fecha recepción: 6/4/2022

Fecha aprobación: 21/4/2022

MENCIÓN ESPECIAL E POSTER CONGRESO CAHT 2021



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 33-42  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** dímero D, COVID-19, tromboembolismo venoso.

**Keywords:** D-dimer, COVID-19, venous thromboembolism.

## Resumen

El dímero D (DD) es un marcador de activación de la coagulación y la fibrinólisis disponible para la exclusión del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con baja probabilidad clínica pre test. La *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) publicó en el año 2020 una guía interina para la estratificación del riesgo al momento de la admisión de pacientes con COVID-19, basada en parámetros de laboratorio. La misma propone evaluar en orden de importancia: valor del DD, tiempo de protrombina, recuento plaquetario y dosaje de fibrinógeno. Los autores destacan que, si bien no se puede poner un valor de corte para DD, pueden considerarse elevados aquellos valores que se encuentren 3 a 4 veces por encima del límite superior del rango normal utilizado en cada laboratorio. Si

bien existe una evidencia creciente que respalda el valor pronóstico adverso asociado a niveles elevados del DD al ingreso, en los pacientes con COVID-19, en nuestro medio la misma es limitada. El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico de la determinación de DD al ingreso en pacientes con COVID-19 que fueron asistidos en el Hospital Universitario Austral y en el Hospital Solidario COVID Austral. Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de DD al ingreso en pacientes con rt-PCR positiva para SARS-CoV-2, desde el 16 de marzo al 28 de julio de 2020. El ensayo utilizado fue el D-Dimer Exclusion II de Biomérieux, en el equipo VIDAS 3. Se evaluaron 246 pacientes, de los cuales 207 no ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La mediana de DD en estos pacientes fue de 553 ng/ml FEU (357-967 ng/ml FEU). Los 39

pacientes restantes ingresaron a la UCI y tuvieron una mediana de DD de 974 ng/ml (565-1895 ng/ml FEU). El riesgo de ingreso a la UCI con DD mayor a 1500 ng/ml FEU (al ingreso) fue de 35,89% y de 11,59% en los pacientes con DD menor a 1500 ng/ml FEU. RR: 3,1 (IC 95% 1.76-5.44; p=0,0001). El DD determinado al ingreso en pacientes con COVID-19 tiene valor pronóstico. En nuestra población de pacientes internados por COVID-19, el riesgo de admisión en UCI resultó 3 veces mayor en pacientes con valores de DD al ingreso mayores a 1500 ng/ml FEU.

### Abstract

D-Dimer (DD) is a coagulation and fibrinolysis activation marker available for the exclusion of venous thromboembolism (VTE) in patients with low pre-test clinical probability. The International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) published in 2020 an interim guideline for risk stratification at the time of admission of patients with COVID-19 based on laboratory parameters. It proposes to evaluate in order of importance: DD value, prothrombin time, platelet count and fibrinogen dosage. The authors emphasize that although a cut-off value cannot be set for DD, values that are 3 to 4 times above the upper limit of the normal range used in each laboratory can be considered high. Although there is growing evidence supporting the adverse prognostic value associated with high levels of DD on admission in patients with COVID-19, it is limited in our setting. The objective of this study was to evaluate the prognostic value of determining DD on admission in patients with COVID-19 who were treated at *Hospital Universitario Austral and Hospital Solidario COVID Austral*. A retrospective analysis of DD results at admission was performed in patients with positive rt-PCR for SARS-CoV-2, from March 16 to July 28, 2020. The assay used was Biomerieux's D-Dimer Exclusion II, in the VIDAS 3 analyzer. 246 patients were evaluated, of whom 207 were not admitted to the Intensive Care Unit (ICU). The median DD in these patients was 553 ng/ml FEU (357-967 ng/ml FEU). The remaining 39 patients were admitted to the ICU and had a median DD of 974 ng/mL (565-1895 ng/mL FEU). The risk of admission to the ICU with DD greater than 1,500 ng/ml FEU (at admission) was 35.89% and 11.59% in patients with DD less than 1,500 ng/ml FEU. RR: 3.1(95%

CI 1.76-5.44; p=0.0001). The DD determined at admission in patients with COVID-19 has prognostic value. In our population of patients hospitalized for COVID-19, the risk of admission to the ICU was 3 times higher, in patients with DD values at admission greater than 1500 ng/ml FEU.

### Introducción

El dímero D (DD) es una mezcla heterogénea de productos de degradación generados a partir de la digestión de la fibrina por la plasmina. Dado que el DD resulta de la acción secuencial de la trombina, el factor XIIIa y la plasmina, es un biomarcador importante de activación de la coagulación y la fibrinólisis, disponible en los laboratorios para la exclusión del tromboembolismo venoso, en pacientes con baja probabilidad clínica pre test<sup>(1)</sup>.

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar en su evolución un estado protrombótico denominado coagulopatía asociada al COVID o CAC. Diferentes estudios han encontrado niveles de DD elevados de forma significativa en pacientes con COVID-19 grave comparados con aquéllos con enfermedad leve o sujetos sanos<sup>(2-4)</sup>.

Existen en la actualidad más de 30 ensayos en el mercado para medir DD, con distintos formatos y fundamentos. De acuerdo a los resultados de la encuesta sobre DD en Latinoamérica presentados en el XXVI Congreso del Grupo CLAHRT de Costa Rica en 2019, los ensayos de laboratorio más utilizados en nuestro medio son los inmunturbidimétricos (62%) y en segundo lugar los enzimoimmunoensayos con fluorescencia ELFA (*Enzyme-Linked ImmunoFluorescence Assay*) (14%). Es muy importante destacar que los resultados no son intercambiables entre los distintos métodos<sup>(5)</sup>. Según la guía H59 de la *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) los resultados deben informarse en las unidades que especifica el fabricante y no deben convertirse<sup>(6)</sup>.

En un estudio comparativo de ensayos de DD realizado en 46 muestras de pacientes con COVID-19 se encontró que los 4 métodos de DD utilizados no eran comparables, por lo que no se aconseja extrapolar valores de corte absolutos o en función del límite superior normal entre diferentes métodos<sup>(7)</sup>.

En la tabla 1, adaptada del consenso de expertos publicado en el *Journal of the American College of Cardiology* (JACC) en abril del 2020, se presenta un

resumen de algunas de las series de casos que fueron reportadas al inicio de la pandemia por distintos autores. Se muestran los valores de las medianas de DD, expresadas en mg/L, donde se evidencia que los valores de DD fueron más elevados entre pacientes severos vs. no-severos, los que requirieron admisión en UCI vs. no-UCI y los sobrevivientes vs. fallecidos<sup>(8)</sup>. En la última columna se incluye el resultado de un meta-análisis realizado a partir de 4 estudios y publicado por Lippi y Favalaro<sup>(9)</sup>, donde un DD de 3.0 mg/L (6 veces el límite superior normal -LSN) podría ser considerado como valor de corte de severidad de la enfermedad.

Zhou y col<sup>(10)</sup> analizaron el curso clínico y los factores de riesgo para mortalidad de 191 pacientes internados con COVID-19 en China en un estudio de cohorte retrospectivo. En el análisis multivariado los pacientes con un DD >1 ug/ml al ingreso (2 veces el LSN) tuvieron en forma estadísticamente significativa 18 veces más riesgo de mortalidad (p=0.0033) (Tabla 2).

En abril 2020, Zhang y col<sup>(11)</sup> presentaron los resultados de un estudio más riguroso para definir la utilidad del DD como predictor de mortalidad hospitalaria en COVID-19. La mortalidad hospitalaria en 343 pacientes analizados fue significativamente mayor (HR: 51.5, p<0.001) en aquéllos con DD ≥ 2.0

µg/ml (4 veces el LSN) al ingreso, comparado con los que tenían DD < 2.0 µg/ml. El punto de corte de DD de 2.0 µg/mL al ingreso (4 veces el LSN) resultó predecir mayor mortalidad con un área bajo la curva ROC de 0,89. Tras el ajuste por posibles factores de confusión (edad, sexo y comorbilidades), reportaron que un nivel elevado de DD se asociaba a mayor mortalidad (aHR 22,4; IC 95%: 2,86-175,7). No obstante, la mortalidad global fue sólo del 3,8%, lo que refleja una población menos grave.

Gris y col<sup>(12)</sup> se refirieron a las limitaciones metodológicas importantes de este estudio, ya que es puramente retrospectivo, con un probable sesgo de selección y sin una cohorte de validación. Además no se evaluaron los tratamientos antitrombóticos, tampoco describieron las variaciones diarias del biomarcador ni el valor de los mismos durante la internación. El valor predictivo podría variar según los días de internación, y no se calcularon los valores predictivos positivos y negativos. El análisis no fue multivariado y no se conoció el impacto de los factores de confusión.

Moreno G y col<sup>(13)</sup> presentaron una revisión sistemática en mayo 2020, intentando responder a la pregunta: ¿los niveles de DD se asocian con el pronóstico de pacientes con COVID-19? Se analizaron los meta-análisis, estudios observacionales, artícu-

Tabla 1.

	Han 2020 (n=94)	Huang 2020 (n=41)	Zhou 2020 (n=191)	Gao 2020 (n=43)	Wang 2020 (n=138)	Wu 2020 (n=201)	Tang 2020 (n=183)	Lippi 2020 (n=553)
Escenario de comparación	Severos vs No severos	UCI vs No UCI	No sobrevivientes vs sobrevivientes	Severos vs No severos	UCI vs No UCI	No sobrevivientes vs sobrevivientes	No sobrevivientes vs sobrevivientes	Severos vs No severos
Dímero D (mg/L)	19,1 vs 2,1	2,4 vs 0,5	5,2 vs 0,6	0,5 vs 0,2	0,4 vs 0,2	4,0 vs 0,5	2,1 vs 0,6	3,0

Adaptado de Bikdeli B et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology* (2020).

Tabla 2. Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria

Dímero D (ug/ml)	OR Univariado (95% IC)	P valor	OR Multivariado (95% IC)	P valor
≤0.5	1 (ref)	-	1 (ref)	-
>0.5	1.96 (0.52-7.43)	0.32	2.14 (0.21-21.39)	0.52
>1	20.04 (6.52-61.56)	<0.0001	<b>18.42 (2.64-128.55)</b>	<b>0.0033</b>

Adaptado de Zhou et al. *Lancet* 2020; 395: 1054-62 y *Thrombosis and Haemostasis*, 02 Apr 2020, 120(5):876-878.

los de revisión y guías clínicas referentes a pacientes adultos hospitalizados por COVID-19. Los autores concluyeron que el DD en pacientes con COVID-19 se asoció a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y muerte (calidad de la evidencia baja). Surgió como recomendación: monitorizar los niveles de DD al ingreso y cada 24-48 h como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad (fuerza de la recomendación: débil a favor). En resumen, los autores declararon que el nivel de DD parece estar asociado con el pronóstico en pacientes con COVID-19, como predictor de gravedad e incluso de mortalidad. No obstante, dado que la mayoría de los estudios hasta el momento publicados fueron realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad, con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación.

Berger y col<sup>(14)</sup> publican en agosto de 2020 el valor pronóstico del DD en 2377 pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en New York. El 76% tuvo valores mayores al punto de corte del método al ingreso (DD>230 ng/ml DDU). Los pacientes que presentaron valores de DD elevados al ingreso tuvieron 2.4 veces más probabilidad de tener enfermedad crítica que aquellos con DD normal al ingreso ( $p<0.001$ ). También tuvieron una razón de probabilidades (*odds ratio*) ajustada (aOR) de 1.9 para cualquier evento trombotico ( $p<0.001$ ), 2.4 para injuria renal aguda ( $p<0.001$ ) y 2.1 para mortalidad ( $p<0.001$ ). En contraste los individuos con DD normal tuvieron menos probabilidad de desarrollar enfermedad crítica (aOR 0.49). Las tasas de eventos adversos se incrementaron con la magnitud de la elevación del DD. Individuos con DD>2000 ng/ml tuvieron los riesgos más altos de enfermedad crítica (66%), eventos tromboticos (38%), injuria renal aguda (58%) y mortalidad (47%). Los autores concluyeron que los niveles de DD se asociaron en forma independiente con un mayor riesgo de enfermedad crítica, trombosis, injuria renal aguda y todas las causas de mortalidad en los pacientes con COVID-19, independiente de los factores de riesgo identificados previamente. Los resultados de este estudio refuerzan el concepto de que el COVID-19 es una condición protrombótica y que el DD representa un vínculo directo entre la infección por SARS-

CoV2 y el mal pronóstico.

La *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) publicó en el año 2020 una guía interina para la estratificación de riesgo en la admisión de pacientes con COVID-19 y el manejo de la coagulación basada en parámetros de laboratorio<sup>(15)</sup> (Figura 1). Se evalúa al ingreso, en orden de importancia: el valor del DD, tiempo de protrombina, recuento plaquetario y dosaje de fibrinógeno. Los autores destacan que, si bien no se puede poner un valor de corte para DD, pueden considerarse elevados aquellos valores superiores a 3-4 veces el LSN utilizado en cada laboratorio. Si bien existe una evidencia creciente que respalda el valor pronóstico adverso asociado a niveles elevados del DD al ingreso, en los pacientes con COVID-19, en nuestro medio la misma es limitada<sup>(16-21)</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar el valor pronóstico del DD realizado al ingreso, como predictor de riesgo para el ingreso a UCI en pacientes con COVID-19.

### Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de DD al ingreso en pacientes con rt-PCR positiva para SARS-CoV-2 que fueron asistidos en el Hospital Universitario Austral y en el Hospital Solidario COVID Austral desde el 16 de marzo al 28 de julio de 2020. El evento de interés fue el ingreso a UCI. Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico.

El ensayo utilizado fue D-Dimer Exclusion II (ELFA) de Biomerieux, en el equipo VIDAS 3. Rango analítico: 45 - 10.000 ng/mL FEU sin diluir y hasta 50.000 ng/mL FEU con el protocolo de dilución (1/5) para las muestras con valores mayores a 10.000 ng/ml FEU. Intervalo de referencia: hasta 500 ng/ml FEU (punto de corte para exclusión de TEV).

Se calculó el riesgo de ingreso a UCI de cada grupo (mayor y menor de 1500 ng/ml FEU) y el riesgo relativo con su IC 95%. Se eligió ese punto de corte (3 veces el LSN) de acuerdo con lo descrito en la guía interina de la ISTH. Para el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad Prism 9.1.2.

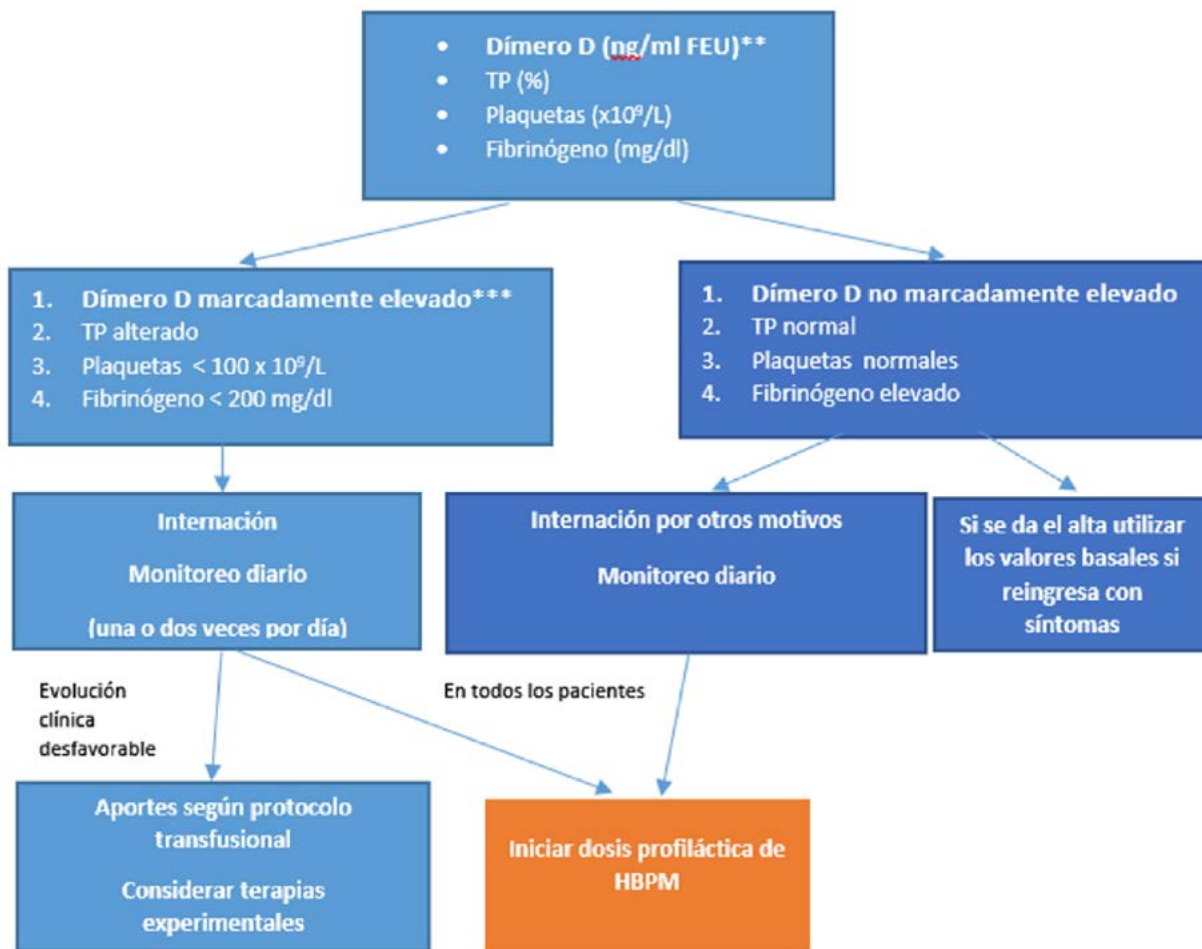
### Resultados

En 246 pacientes consecutivos se evaluó el DD al ingreso. Fueron 143 hombres y 103 mujeres, con una mediana de edad de 50 años y un rango intercuartilo

de 39-63 años. 207 pacientes no ingresaron a UCI, 114 hombres y 93 mujeres, con una mediana de edad de 47 y un rango intercuartilo de 38-61 años. La mediana de DD de los pacientes NO ingresados a UCI fue de 553 ng/ml FEU y un rango intercuartilo: 357-967 ng/ml FEU. 39 pacientes requirieron el ingreso a UCI, 29 hombres y 10 mujeres, con una mediana de edad de 60 años y un rango intercuartilo

de 51-69 años. La mediana de DD de los pacientes ingresados a UCI fue de 974 ng/ml y un rango intercuartilo: 565-1895 ng/ml FEU (Tablas 3, 4, 5 y 6). El riesgo de ingreso a la UCI con un DD realizado al ingreso mayor a 1500 ng/ml FEU fue de 35,89% vs. 11,59% en los pacientes con DD realizado al ingreso menor a 1500 ng/ml FEU; RR: 3,1 (IC 95% 1.76-5.44; p=0,0001). (Figura 2).

**Figura 1.** Algoritmo propuesto para el manejo de la coagulopatía en pacientes COVID-19, basado en marcadores de laboratorio, adaptado de: “ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19”.



\*\* Lista de marcadores en orden decreciente de importancia.

\*\*\* Si bien no puede establecerse un valor de corte específico, puede considerarse como significativo un aumento de 3-4 veces el límite superior normal.

**Tabla 3.** Datos demográficos de los 246 pacientes analizados.

Pacientes	Sexo Fem/Masc	Edad, años Mediana (Q1-Q3)
Totales (N=246)	103/143	50 (39-63)
No-UCI (N=207)	93/114	47 (38-61)
UCI (N=39)	10/29	60 (51-69)

**Tabla 4.** Resultados de DD de los pacientes que no ingresaron a UCI.

Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ ml FEU)	Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ ml FEU)	Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ ml FEU)	Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ ml FEU)	Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ ml FEU)
1	32	f	200	46	53	m	824	91	54	f	746	136	48	m	320	181	49	m	967
2	25	m	207	47	34	m	3742	92	61	m	835	137	43	f	1547	182	12	m	515
3	48	m	963	48	49	m	221	93	68	m	357	138	18	f	273	183	21	m	194
4	40	f	476	49	36	f	158	94	34	m	687	139	41	m	887	184	39	f	332
5	42	m	486	50	41	m	99	95	34	f	1093	140	77	f	535	185	18	m	859
6	49	m	827	51	69	f	457	96	47	m	357	141	46	m	251	186	30	f	1818
7	44	f	445	52	33	f	152	97	59	m	607	142	39	f	131	187	33	m	260
8	27	f	185	53	36	f	156	98	30	m	1151	143	49	f	573	188	32	f	460
9	51	m	254	54	43	f	543	99	73	m	1340	144	37	f	152	189	1	f	692
10	36	f	215	55	33	m	158	100	74	m	654	145	51	f	651	190	40	f	516
11	42	f	1313	56	86	m	351	101	73	f	728	146	75	f	565	191	58	m	1883
12	30	m	322	57	39	m	370	102	50	m	1144	147	68	m	1022	192	35	m	341
13	41	m	212	58	39	f	243	103	38	f	1094	148	45	f	2027	193	79	m	3743
14	52	f	536	59	49	f	574	104	41	f	305	149	51	m	308	194	31	m	535
15	55	m	736	60	73	f	2458	105	44	f	455	150	47	f	2537	195	45	f	226
16	50	f	499	61	40	m	304	106	56	f	900	151	73	m	1675	196	67	m	513
17	33	m	421	62	75	m	1390	107	65	f	458	152	53	f	575	197	55	f	689
18	65	m	1318	63	39	f	228	108	48	f	501	153	50	m	420	198	63	f	476
19	72	m	1523	64	38	f	5774	109	67	m	876	154	47	f	724	199	40	f	526
20	30	m	467	65	43	f	356	110	51	m	509	155	71	m	1158	200	63	m	401
21	70	f	732	66	32	f	1346	111	83	f	2229	156	30	m	213	201	62	m	906
22	43	m	295	67	61	f	851	112	39	m	447	157	26	f	366	202	70	m	437
23	57	m	317	68	39	m	207	113	63	f	484	158	91	f	2933	203	29	m	183
24	46	m	301	69	47	m	1054	114	46	m	241	159	42	m	1139	204	53	m	672
25	47	m	454	70	47	f	463	115	52	m	551	160	81	m	4543	205	34	f	553
26	40	m	369	71	56	m	648	116	35	m	1308	161	45	m	308	206	28	f	2135
27	58	m	910	72	47	f	328	117	43	m	936	162	63	m	749	207	32	f	603
28	52	m	898	73	23	f	360	118	47	m	630	163	39	m	689				
29	43	m	468	74	68	m	408	119	49	f	547	164	38	f	500				
30	52	m	914	75	44	m	1066	120	45	m	788	165	51	m	720				
31	79	m	4835	76	71	m	462	121	25	m	94	166	45	f	1407				
32	36	f	111	77	53	f	1094	122	45	m	403	167	35	m	795				
33	41	m	889	78	60	m	1600	123	62	m	284	168	62	f	617				
34	63	m	252	79	54	f	537	124	28	m	295	169	52	f	489				
35	90	f	1072	80	66	m	1396	125	37	f	1781	170	71	f	1067				
36	14	m	6291	81	65	m	854	126	65	m	1194	171	63	f	465				
37	42	f	261	82	33	f	182	127	59	f	499	172	26	f	572				
38	36	f	452	83	33	m	378	128	51	f	454	173	41	m	822				
39	54	m	1001	84	58	f	683	129	80	f	3066	174	71	f	1052				
40	23	f	446	85	61	m	780	130	67	m	724	175	64	m	576				
41	26	m	203	86	63	m	1021	131	75	f	4758	176	24	m	177				
42	36	f	1100	87	62	m	2434	132	43	f	337	177	59	m	677				
43	16	m	1712	88	56	f	805	133	70	f	2360	178	50	m	465				
44	35	f	238	89	43	m	493	134	73	f	886	179	60	m	784				
45	38	f	192	90	64	m	1057	135	50	m	479	180	59	f	1394				

**Tabla 5.** Resultados de DD de los pacientes que ingresaron a UCI.

Pac	Edad	Sexo	DD (ng/ml FEU)		Edad	Sexo	DD (ng/ml FEU)
1	73	m	6520	21	51	m	380
2	54	m	5722	22	64	m	797
3	51	m	647	23	48	m	266
4	78	m	1782	24	68	f	1353
5	68	f	589	25	55	m	1697
6	37	m	1341	26	57	m	296
7	76	m	2169	27	51	m	559
8	53	f	805	28	62	m	463
9	73	f	1629	29	40	m	620
10	70	m	565	30	66	m	1093
11	52	m	16371	31	89	m	1895
12	16	m	360	32	48	m	944
13	71	f	450	33	47	f	343
14	66	m	1994	34	57	m	1244
15	63	m	974	35	58	m	9823
16	44	m	661	36	69	f	712
17	76	m	1307	37	62	m	3974
18	69	f	784	38	36	m	303
19	68	f	2924	39	58	f	11374
20	60	m	1539				

**Tabla 6.** Valores de medianas, mínimos, máximos y cuartiles 1 (Q1) y cuartilo 3 (Q3) de DD al ingreso en pacientes UCI vs No UCI.

	DD NO UCI n=207	DD UCI n=39
MIN	94	266
Q1	357	577
<b>MEDIANA</b>	<b>553</b>	<b>974</b>
Q3	965	1839
MAX	6291	16371

### Discusión

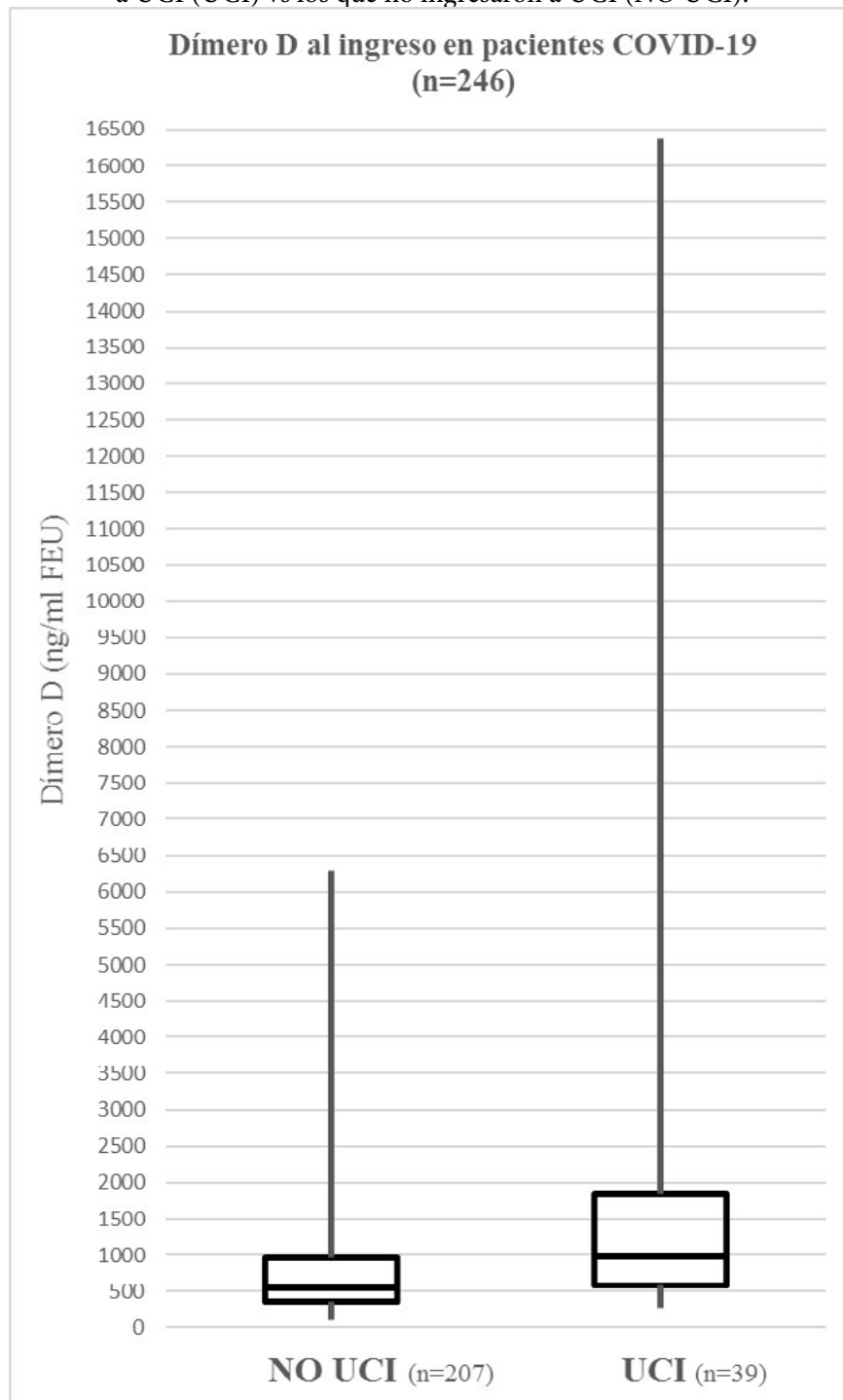
En pacientes con COVID-19 el DD ha sido propuesto por diferentes estudios como un biomarcador de laboratorio de utilidad pronóstica al ingreso y durante la internación como marcador de severidad y mortalidad de la enfermedad. Asimismo hay que considerar que la elevación de este biomarcador puede deberse a otras causas fisiológicas y patológicas, relacionadas o no a trombosis. En pacientes COVID-19 se considera que, además de las comorbilidades que presenta el paciente, otras causas sub-

yacentes que podrían explicar el DD elevado son la edad avanzada, la inmovilización, la obesidad, el TEV y la trombosis pulmonar localizada<sup>(22)</sup>.

En congruencia con la literatura, la medición del DD al ingreso en nuestra población de pacientes mostró que el riesgo de ingreso a UCI fue 3 veces mayor con valores superiores a 1500 ng/ml FEU.

Nuestro estudio tiene limitaciones: reportamos el riesgo relativo crudo pero no presentamos un resultado por otras variables o comorbilidades. Como en otros reportes, existe una gran superpo-

**Figura 2.** Gráfico de cajas con los resultados de DD al ingreso de los pacientes COVID-19 que ingresaron a UCI (UCI) vs los que no ingresaron a UCI (NO UCI).



sición en los valores de DD en ambos grupos y, si bien el límite es poco claro, sí nos permite pensar en una población de riesgo elevado. Por último, nuestro estudio es retrospectivo y con un número de eventos reducido, que limita la obtención de otros datos de comorbilidades y el poder de nuestros hallazgos.

Nuestro trabajo también tiene fortalezas: tenemos un seguimiento completo de la evolución de los pacientes, el cuidado ha sido conducido por el mismo grupo tratante de acuerdo a los protocolos de la institución (lo que evita un sesgo de intervención o seguimiento diferencial). Los dosajes de DD y el reporte de los

resultados se realizó con metodología validada.

Más allá del valor de DD al inicio, podría ser de utilidad analizar su dinámica en el tiempo para detectar variaciones significativas que, de no estar en relación con el empeoramiento respiratorio o infeccioso, podrían servir como alerta para la búsqueda precoz de complicaciones como el TEV.

### Conclusiones

El DD determinado al ingreso en pacientes con COVID-19 tiene valor pronóstico. En nuestra población de pacientes internados por COVID-19, el riesgo de admisión en UCI resultó 3 veces mayor en pacientes con valores de DD al ingreso mayores a 1500 ng/ml FEU.

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

### Bibliografía

- Riley R, Gilbert A, Dalton J, Pai S, McPherson R. Widely Used Types and Clinical Applications of D-Dimer Assay. *Laboratory Medicine* 2016; 47:2:90-102. DOI:10.1093/labmed/lmw001.
- Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1131-1134.
- Guan W, Ni Z, Hu Yu et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-20.
- Bao J, Li C, Zhang K et al. Comparative analysis of laboratory indexes of severe and non-severe patients infected with COVID-19. *Clin Chim Acta*. 2020;519: 180-194.
- Duboscq C, Ceresetto JM, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M, Saavedra J, Gálvez KM, Garzón A, Díaz L, Sua LF. Uso y limitaciones del dímero D en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Hematología*. 2018;22(1):55-65. .
- CLSI. Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline. CLSI document H59-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- Rosa CM, Zirpoli M, Sueldo E, Arias M, Ceresetto J & Duboscq C. Estudio comparativo de 4 métodos de dímero D en una serie de muestras de pacientes COVID-19. *Hematología*. 2021;25(3):34-44.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973.
- Lippi G, Favaloro E. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(5):876-878.
- Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-62.
- Zhang L, Yan X, Fan Q et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1324-1329.
- Gris J-C, Quéré I, Pérez A et al. Uncertainties on the prognostic value of D-dimers in COVID-19 patients. *J Thromb Haemos*. 2020;18(8):2066-2067.
- Moreno G, Carbonel R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021 Jan-Feb;45(1):42-55.
- Berger et al. Prevalence and Outcomes of D-Dimer Elevation in Hospitalized Patients With COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40:2539-2547.
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1023-1026.
- Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020;8:49.
- Soni M, Gopalakrishnan R, Vaishya R, Prabu P. D-dimer level is a useful predictor for mortality in patients with COVID-19: Analysis of 483 cases. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14:2245-2249.

18. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:1265-1275.
19. Gungor B, Atici A, Baycan OF, Alici G, Ozturk F, Tugrul S et al. Elevated D-dimer levels on admission are associated with severity and increased risk of mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;39:173-179.
20. Bansal A, Singh AD, Jain V, Aggarwal M, Gupta S, Padappayil RP et al. The association of D-dimers with mortality, intensive care unit admission or acute respiratory distress syndrome in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Heart Lung.* 2021;50:9-12.
21. Castro HM, Canale HL, Ferreyro BL, Prieto MA, Massimino BE, Funtowicz et al. Características clínicas de la enfermedad por Coronavirus 2019 en un centro de Argentina. cohorte retrospectiva. *Medicina (B. Aires).* 2020;80(6):35-43.
22. Lippi G, Favaloro E. D-dimer measurement in COVID-19: Silver bullet or clinical distraction? *Thromb Res.* 2020 Dec;196:635-637.



**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.

# Una escalera al SciELO

Dr. José M. Ceresetto

jceresetto@intramed.net



## EDITORIAL

*“SÍ, HAY DOS CAMINOS POR LOS QUE PUEDES IR, PERO A LA LARGA, TODAVÍA HAY TIEMPO PARA CAMBIAR EL CAMINO EN EL QUE ESTÁS”.*

*De la canción de Led Zeppelin “Stairway to heaven”*



HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 43-47  
Enero - Abril 2022

Estimados socios y amigos:

Con enorme placer les comunico que después de mucho esfuerzo y años de trabajo finalmente conseguimos que nuestra querida revista HEMATOLOGÍA ingrese al Núcleo Básico de publicaciones electrónicas de Argentina del CONICET mediante la resolución 2021-2245-APN-DIR#CONICET fechada el 16 de diciembre 2021.

Y con esto llegamos al último escalón de una larga escalera que emprendimos hace una década con el objetivo de indexar a la publicación y órgano oficial de difusión de la Sociedad Argentina de Hematología. Ya estamos muy cerca del SciELO (Scientific Electronic Library On line) que es la biblioteca electrónica iberoamericana por antonomasia, encargada de almacenar y distribuir gratuitamente las comunicaciones científicas en soporte electrónico en español. A partir del ingreso al núcleo de publicaciones electrónicas, un último paso queda por dar y es que luego de revisar toda esta evidencia de la calidad de HEMATOLOGÍA participemos como muchas otras revistas médicas de SciELO.

Otras publicaciones prestigiosas que ya han ingresado al Núcleo Básico de Argentina y a SciELO, regulado por el CONICET, son las revistas de la Sociedad Argentina de Cardiología, de Endocrinología, de Reumatología, de Dermatología, de Ortopedia y Traumatología, de Cirugía, de Salud Pública, de Microbiología y de Radiología. Todas ellas especialidades médicas que participan de un reconocimiento por sus publicaciones y que muestran inquietud de espíritu y necesidad de expandir el conocimiento científico. Ése es el objetivo de HEMATOLOGÍA. Ya estamos a un peldaño de conseguirlo.

Déjenme hacer un breve repaso de este largo camino, de esta verdadera escalera al SciELO.

En enero del año 2012 con la nueva Comisión Directiva presidida por el Dr. Gustavo Kusminsky se plantea un *aggiornamento* de la revista HEMATOLOGÍA. Estos vientos de cambio se convierten en una propuesta para rotar la dirección de la publicación con una nueva tapa, nuevas secciones y un objetivo concreto, conseguir la indización de HEMATOLOGÍA. Deja su puesto el Dr. Carlos Ponzinibbio, que pasa a formar parte del Consejo de Educación de la Sociedad, e ingresa el Dr. José Ceresetto como director y la Dra. Cristina Duboscq como secretaria de la revista. El nuevo Comité Editor de la revista se formaliza con los Dres. Andrés Brodsky, Regina Kohan, Gustavo Chiappe, Marta Martinuzzo, Dorotea Fantl, Arturo Musso, Marcela Gutiérrez y Paola Ochoa.

En aquel lejano momento surgió la idea de que para sostener a la revista debíamos lograr la independencia económica mediante la autogestión con un equipo independiente de comercialización y que debíamos estar por lo menos indexados en la Biblioteca Virtual Iberoamericana. De otro modo solo seríamos un simple agente de propaganda de la Sociedad Argentina de Hematología que dependía del organismo dirigencial de turno y de la buena voluntad de alguno que otro taciturno colega que, a costa de su tiempo personal, escribiera algo relacionado con la profesión. Así que nos planteamos seriamente cambiar nuestra propuesta con los laboratorios para autogestionarnos y empezamos a interesarnos en cómo se podía ingresar a SciELO.

La independencia económica de la revista la conseguimos rápidamente con el apoyo de la industria y de las diferentes CD de la SAH. Y con el aporte de nuestra primera productora Mariel Culino y su sucesora y encargada desde 2014 de la comercialización y producción de HEMATOLOGÍA Mariela Escalante. En estos años la revista tuvo superávit económico y esto nos permitió costear los gastos de publicación, impresión y distribución. Incluso nos permitió conseguir fondos para los números extraordinarios, suplementos especiales y tecnología digital.

El gran problema era ingresar en una biblioteca virtual para que nuestros trabajos y publicaciones puedan ser apreciados y reconocidos por nuestros pares. Ése era el gran desafío.

Para indizarnos, el primer paso era contar con una revista de calidad y completar los diferentes requisitos solicitados por la entidad de la que queríamos participar. En Argentina existe una biblioteca virtual regulada por el CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) denominado Núcleo Básico de publicaciones electrónicas de Argentina. La otra alternativa que teníamos, y que todos conocemos, era ingresar en PUBMED, que es la principal base mundial de datos con citaciones y resúmenes de artículos de investigación biomédica. Pero esto era mucho más complejo como primer escalón, había muchos criterios con los que no contábamos y se necesitaba que la publicación de HEMATOLOGÍA sea en idioma inglés por completo, y esto estaba en contra de la política de difusión de la revista, ya que necesitábamos que los hematólogos de Argentina al menos se acostumbren a escribir en nuestra propia lengua. PUBMED en muy pocas oportunidades acepta una revista escrita en español, como ocurrió con la revista MEDICINA hace 82 años, en otra época y en otro siglo. En la actualidad sólo si se traduce la publicación al inglés en forma completa se puede ingresar a MEDLINE. Así que decidimos ir por el núcleo básico y por la biblioteca electrónica SciELO que depende del CAICYT (Centro Argentino de Información Científica y Tecnológica), organismo del CONICET.

Hasta el año 2012 la revista había contado con dos directores: el Dr. Osvaldo Gioseffi, su fundador, y el Dr. Carlos Ponzinibbio. Ambos lograron que HEMATOLOGÍA se publique en tres números por año, pero a pesar del cariño y enorme esfuerzo personal que pusieron, se escribían tan sólo cuatro o cinco artículos originales por año.

Para indizarnos en SciELO se requerían al menos 4 o 5 artículos originales por cada volumen, un número inalcanzable por entonces. Muchos colegas miraban a la publicación de la SAH con cierto recelo, como si fuera un boletín informativo más que una publicación científica. Cuando me integré al Comité Editor de HEMATOLOGÍA en enero del 2000 muy pocos confiaban en que nuestra revista sobreviviría. Me acuerdo todavía de Osvaldo, para muchos la imagen viva de “Dany de Vito”, despotricando contra los “prestigiosos colegas” que sólo escribían para revistas internacionales y ninguneaban a la revista de la Sociedad. Y la realidad era que una revista no indizada no podía competir contra el monopolio de las publicaciones internacionales. El problema es un verdadero círculo vicioso, porque al no estar incorporados en las bibliotecas virtuales, HEMATOLOGÍA no era una alternativa para muchos investigadores que necesitaban que sus trabajos se publiquen en revistas con alto impacto para seguir recibiendo los fondos y el reconocimiento para sus nuevos proyectos. Pero no se puede ingresar a estas bibliotecas sin contar con un mínimo número de trabajos originales de investigación que no teníamos. Así que nos propusimos estimular y promover la escritura de artículos médicos entre los colegas hematólogos.

Entre 2012 y 2013 se crean nuevas secciones para motivar la publicación desde diferentes áreas de la especialidad. Así surge el capítulo de PEDIATRÍA, de NUEVAS DROGAS EN HEMATOLOGÍA, de LABORATORIO, IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA, la editorial del YO OPINO, una sección de HISTORIA DE

LA HEMATOLOGÍA ARGENTINA, y los ATENEOS DE LA RESIDENCIA, pensados para que los jóvenes profesionales que se están formando empiecen a incorporar durante el Curso Superior de Especialista en Hematología el hábito de escribir un texto para sus compañeros. Se cambia el Reglamento de Publicaciones de la revista con un formato más amigable. Se organizan talleres de escritura, se estimula la redacción de artículos desde el Curso Superior de Hematología con las secciones de ATENEOS ANATOMO-CLÍNICOS DE LA RESIDENCIA. Se promueve intensamente que los trabajos premiados en congresos y jornadas no terminen como un simple abstract sino que se escriba el artículo completo para ser publicado. Se realizan reuniones semanales con la dirección de la revista para activar y agilizar las publicaciones. Se inician los primeros contactos en el NÚCLEO BÁSICO de publicaciones argentinas para poder INDIZARNOS.

Entre los años 2014 y 2015 HEMATOLOGÍA ingresa a LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal) y también ingresamos en la base de datos de la biblioteca virtual LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud) con sede en San Pablo, que antiguamente se denominaba BIREME (Biblioteca Regional de Medicina). Se presentan los primeros documentos para ingresar en el Núcleo Básico a cargo del CAICYT del CONICET. El dictamen resultante fue que para ingresar teníamos una estructura y calidad adecuadas, pero QUE SE NECESITABAN MÁS ARTÍCULOS ORIGINALES. Nos bajaron el pulgar en el primer intento. Era el talón de Aquiles de la revista. Nos caímos de la escalera en el primer escalón.

En 2015 y 2016 INTENSIFICAMOS la búsqueda y estímulo para publicar en la revista artículos originales. Hay una Carta del Director sobre la necesidad de publicaciones y de escribir en castellano. Se consigue que los trabajos a premio del Congreso Argentino de Hematología se puedan presentar en HEMATOLOGÍA. Hay un compromiso para además publicar los trabajos a premios del congreso del Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis (Grupo CAHT) que se presenten en la revista. Se plantea que los REGISTROS DE LA SAH de las distintas patologías deberían publicar sus resultados en la revista al menos una vez por año, de tal forma de que todos los socios puedan contar con los valiosos datos de las patologías reportadas. En 2015 surge una nueva iniciativa y se realiza por primera vez un número EDUCACIONAL del CONGRESO de la SAH para estimular la escritura de conferencias y revisiones de alta calidad que todos escuchamos durante el congreso. Se difunde en Latinoamérica la revista para atraer otras publicaciones de diversos colegas hispanoparlantes. A pesar de que reconocemos que la principal dificultad es que, al no estar indexados en SciELO ni en PUBMED, muchos de los prestigiosos investigadores argentinos no obtienen puntaje por sus trabajos para conseguir becas de investigación y eso limita su buena voluntad para publicar en HEMATOLOGÍA.

En los años 2016 y 2017 se incorpora como corrector y revisor gramatical a Gustavo Chiappe, que se ha mantenido como una roca con la enorme tarea de corregir la sintaxis de un texto, pero a su vez entendiendo el contenido científico del mismo. Por entonces ya se consigue un número mínimo de artículos originales de cinco por número. Se suma como suplemento especial el Número Educativo del Congreso CAHT 2016. Se ingresa al CONSORCIO ELECTRÓNICO de REVISTAS CIENTÍFICAS de ARGENTINA. Se ingresa a la plataforma de Open Access. En 2017 se publica el número EXTRAORDINARIO del PRIMER CONGRESO de TRASPLANTE DE MÉDULA ARGENTINO. El núcleo básico del CAICYT pone un nuevo requerimiento para ingresar: que la revista cuente con un nuevo sistema de ingreso de datos denominado OJS (*Open Journal Systems*) una plataforma de acceso a HEMATOLOGÍA más dinámica y moderna. Nos solicitaban al menos 2 años ingresados para aplicar y poder ingresar así al Núcleo Básico. Otro escalón más para llegar al SciELO.

Entre los años 2018 y 2019 se incorpora el sistema OJS (se adquiere con dinero propio de la revista) y se comienza a cargar en OJS todos los artículos. Se incorpora a la revista HEMATOLOGÍA a los mejores *trabajos de investigación final* (TIF) como una publicación de trabajo original que son premiados en el marco del Curso Superior de Hematología. En ese aspecto algunos de estos verdaderos trabajos de INVESTIGACIÓN de los cursistas en realidad muestran la calidad del Servicio en el que participan los residentes de hematología y no son sólo meras revisiones de diferentes temas. Se cumplen así todos los requisitos para ingresar al Núcleo Básico de Publicaciones Científicas de Argentina. Pero ahora nos solicitan que estemos

en mayor número de indizaciones. Otro nuevo escalón para subir. Ingresamos en tres nuevos organismos, el SIIC (Sociedad Iberoamericana de Información Científica) el REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico) y DOAJ (*Directory of Open Access Journals*). Y presentamos nuevamente los documentos al CAICYT en 2019.

Los últimos dos años de esta larga escalera fueron de pandemia. Todo el mundo en pausa incluido el CONICET. Mientras tanto estamos en el proceso para incorporar a las publicaciones en el sistema para localización de trabajos científicos DOI (*Digital Object Identifier*) y se actualizó versión del OJS al formato 2021. Nosotros seguimos trabajando, pero a pesar de tener todos los documentos en regla NO SE REÚNE el COMITÉ del CONICET en 2020 y 2021 para poder definir el ingreso de nuevas publicaciones al Núcleo Básico. Como una alternativa y ante nuestra insistencia, desde CAICYT se propone que dos jurados del CONICET puedan evaluar a la revista HEMATOLOGÍA en forma independiente. Un nuevo escalón que nos acercaba al SciELO. El Dr. Diego Rosso (pediatra) y la Dra Alicia Nesse (Dra. en química), ambos investigadores principales del CONICET, revisan nuestra publicación en 2021 luego de contactarnos con ellos. El dictamen de los dos jurados fue sumamente POSITIVO PARA APROBAR EL INGRESO DE HEMATOLOGÍA AL CAICYT. Con este resultado y el control de la pandemia, el Comité Evaluador del CONICET se reunió en diciembre del 2021 y definió el ingreso de la revista al núcleo básico de publicaciones electrónicas de Argentina. Misión cumplida.

En el primer número en que asumimos la dirección de la revista (abril 2012) se escribió la primera *Carta del Director* que decía textualmente: “Todos somos conscientes de lo difícil que nos resulta escribir. La vorágine de *tener que sobrevivir* nos consume inexorablemente el tiempo y las ganas de publicar. Es complicado hacer un trabajo con rigor científico que, además, sea original y muchas veces en otro idioma. Ha llegado el momento de generar un cambio. HEMATOLOGÍA debe servir como herramienta para que las jóvenes generaciones de hematólogos se hagan del hábito de publicar. Pero también debe servir para que los distinguidos colegas que habitualmente lo hacen se interesen en mostrar su experiencia en nuestro medio, en nuestra lengua”.

Esas palabras escritas hace 10 años todavía hoy son una realidad. A todos nos cuesta trabajo escribir, especialmente en un sistema de salud como el nuestro, donde no tiene un peso significativo al momento de definir un concurso por un puesto de trabajo si el profesional ha publicado o no lo ha hecho. En otros ámbitos académicos de Europa o de los EEUU, si uno no es autor de publicaciones científicas no hay forma de progresar en el escalafón institucional. Y existen fondos y recursos desde el Estado o desde las Sociedades Científicas que alientan a la investigación básica y asistencial.

Ingresar al núcleo básico de publicaciones electrónicas de Argentina con la revista HEMATOLOGÍA nos da un enorme prestigio, pero también una responsabilidad única de ser una vidriera para toda la región y para el mundo en un formato que respeta nuestra lengua española.

Una palabra especial de agradecimiento para la secretaria de la revista Dra. Cristina Duboscq y para Mariela Escalante, nuestra productora, con quienes una vez por semana desde hace 10 años nos juntamos para revisar cada aspecto de la publicación. Ellas son la cuerda de seguridad que tenemos, para no caernos por la escalera.

También debo mencionar a los integrantes del Comité Editor de HEMATOLOGÍA los doctores Andrés Brodsky del Hospital de Clínicas José de San Martín, Alejandra Deana del Hospital Posadas, Dorotea Fantl del Hospital Italiano de Bs. As., Marta Martinuzzo del Hospital Italiano de Bs. As. y David Verón del Hospital Universitario Austral. A todos ellos va mi agradecimiento por siempre estar.

Finalmente, después de tanto tiempo estamos cerca del SciELO. Ahora el desafío es mantenernos allí.

Dr. José M Ceresetto  
Director de HEMATOLOGÍA



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Resolución**

**Número:** RESOL-2021-2245-APN-DIR#CONICET

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 16 de Diciembre de 2021

**Referencia:** RD - EX-2020-59985868-APN-DCP#CONICET - Inclusión de revistas científicas en núcleo básico

---

VISTO el Expediente EX-2020-59985868-APN-DCP#CONICET del Registro de este Consejo Nacional, y

CONSIDERANDO:

Que mediante Resolución D.N°2863/99 se conformó el Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.

Que con posterioridad por Resolución D.N°809/00 se constituyó el Comité Asesor del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.

Que por Resolución RESOL-2021-2045-APN-DIR#CONICET, se renovó el Comité Asesor del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.

Que la inclusión de las Revistas Científicas en el Núcleo Básico no contempla financiamiento de las mismas.

Que el Directorio en su reunión del día 7 de diciembre de 2021, resolvió aprobar los resultados de la evaluación de las Revistas realizada por el Comité Asesor del CONICET del Núcleo Básico de Revistas Científicas Argentinas.

Que corresponde, en consecuencia, proceder a la inclusión de las Revistas Científicas de acuerdo con las recomendaciones del Comité Asesor.

Que el dictado de la presente Resolución se efectúa en uso de las atribuciones conferidas por los Decretos N° 1661/96, 310/07, 1241/15, 93/17, 914/17, 481/18, 371/19, 730/19, 58/20 y 681/20; y las Resoluciones RESOL-2020-637-APN-DIR#CONICET, RESOL-2020-2186-APN-DIR#CONICET y RESOL-2021-1257-APN-DIR#CONICET.

Por ello;

EL DIRECTORIO DEL

CONSEJO NACIONAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TÉCNICAS

RESUELVE:

ARTÍCULO 1°.- Incorporarse por el término de 3 años al Núcleo Básico de Revistas Científicas y Tecnológicas Argentinas las publicaciones que se incluyen en el Anexo IF-2021-121175529-APN-DCP#CONICET de la presente Resolución, dejándose establecido que su inclusión no contempla financiamiento.

ARTÍCULO 2°.- Regístrese, comuníquese a los interesados, Centro Argentino para la Información Científica y Tecnológica, a la Gerencia de Desarrollo Científico y Tecnológico y a la Unidad de Auditoría Interna a los efectos pertinentes y archívese.

Digitally signed by FRANCHI Ana María  
Date: 2021.12.16 14:01:33 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Ana María Franchi  
Presidenta  
Directorio del CONICET  
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas

# Hemofilia A congénita con inhibidores e inducción de inmunotolerancia en niños y adolescentes jóvenes: ¿podría Brasil ser un ejemplo para otros países?



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

Congenital hemophilia A with inhibitors and immune tolerance induction in children and young adolescents: could Brazil be an example for other countries?

Christiane Maria da Silva Pinto, MD<sup>1</sup>; Liliana Martins da Silva<sup>2</sup>;  
Fabio Ferreira de Carvalho Jr, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatric Hematology Department, Federal University of São Paulo.*

<sup>2</sup> *Medical Affairs Department, Takeda Pharmaceuticals Brazil.*

christianemsp@gmail.com

Fecha recepción: 12/1/2022

Fecha aprobación: 20/4/2022

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 48-57  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** hemofilia A,  
tolerancia inmune,  
pediatría.

**Keywords:** hemophilia A,  
immune tolerance,  
pediatrics.

## Abstract

Brazil has the third highest population of patients diagnosed with hemophilia A in the world and the first in Latin America. Factor VIII (FVIII) replacement prophylaxis is the standard of care currently recommended worldwide. However, about 30% of all patients with severe hemophilia A will develop neutralizing antibodies against FVIII, called inhibitors. The proposed aim of immune tolerance induction (ITI) therapy is to eradicate inhibitors, and several protocol variations are available. In Brazil, ITI treatment follows an escalating rationale, initiating with a low-dose scheme using FVIII 50 IU/kg, three times a week. When the absence of a decline in inhibitor titer with a low-dose regimen of at least 20%, in every six-month period after the beginning of ITI, is observed, it is recommended to initiate high-dose scheme using FVIII 100 IU/kg every day. About one

third of all patients with hemophilia A are children and adolescents. Disease management in this population prompts different challenges, potentially leading to chronic and lifelong disabilities, and the age at first treatment also seems to act as a risk factor for inhibitor development. In this narrative review, the authors' conclusion provides comprehensive knowledge regarding severe congenital hemophilia A with inhibitors (CHAWI) and ITI in children and adolescents, discussing different ITI protocols, with different outcomes, focusing on comparing Brazil's with other global guidelines.

## Introduction

Brazil has a large population diagnosed with hemophilia A. Among nations with the highest number of cases, Brazil represents the third country in the world and the highest in Latin America. According

to the World Federation of Hemophilia (WFH), 10,821 patients were living with the condition in the country in 2019, 29% of them aged between 0 and 18 years<sup>(1)</sup>.

The standard of care is factor VIII (FVIII) replacement, currently recommended worldwide<sup>(2,3)</sup>. However, about 30% of all patients with severe hemophilia A will develop neutralizing antibodies against FVIII, called inhibitors, usually within 20 exposure days<sup>(4,5)</sup>. According to data reported in a systematic review, an overall inhibitor incidence rate of 2.06 per 1,000 person-years is observed<sup>(6)</sup>. The response to elevated FVIII doses is observed with low titer, ranging from 0.6 to 5 Bethesda units (BU). Above 5 BU there is no response to FVIII infusion, related to the high titer inhibitor (HTI)<sup>(3,7)</sup>.

The presence of HTI titer >5BU leads to the neutralization of all infused FVIII which renders patients resistant to conventional replacement treatment<sup>(7)</sup>. Thus, inhibitors are known as the main complication for patients with hemophilia, since they are associated with increased morbidity and economic burden<sup>(7,8)</sup>.

In this context, immune tolerance induction (ITI) therapy with or without bypassing agents is proposed to eradicate inhibitors<sup>(9)</sup>. ITI was first proposed in the 1970s by Dr Hans-Hermann Brackmann in Bonn (Germany), known as the “Bonn protocol”, consisting of high doses of FVIII and activated prothrombin complex concentrates administration twice a day. In the last decades, several protocol variations were proposed<sup>(8)</sup>.

According to the WFH report on the 2019 global survey, the FVIII utilization in Brazil was 4.309 IU/capita, the third highest among upper middle-income countries from the Americas, after Colombia (4.911 IU/capita) and Argentina (4.312 IU/capita)<sup>(1)</sup>. However, the wider use of FVIII presents some barriers of access, such as its availability and its high costs.

About one-third of all patients with hemophilia A are children and adolescents<sup>(1)</sup>. Disease management in children prompts different challenges, potentially leading to chronic and lifelong disabilities. Bleeding episodes among pediatric population can cause physical and mental impairment, affecting education and patients' quality of life<sup>(10,11)</sup>. In addition, the age at first treatment also seems to act as a risk factor for inhibitor development, highlighting the

need for discussion of disease management in this group<sup>(12)</sup>. Considering this rationale, a narrative review was done aiming to provide a comprehensive knowledge regarding severe congenital hemophilia A with inhibitors (CHAWI) and ITI in children and adolescents discussing different ITI protocols, with different outcomes, focusing on comparing Brazil's with other global guidelines.

### ***Inhibitors eradication and the reposition of FVIII***

Patients with hemophilia A present with reduced blood levels of FVIII, which precludes the normal coagulation cascade, and are unable to form a stable fibrin network due to FVIII deficiency<sup>(13,14)</sup>. Thus, FVIII replacement is considered the central pillar of disease management and the standard of care recommended worldwide<sup>(2,3,9)</sup>.

Inhibitor presence may be diagnosed by an abnormal bleeding episode following a FVIII infusion or by periodic screening in the first 50 days of FVIII treatment. The Modified Nijmegen-Bethesda Assay (MNBA) blood clotting test is used to assess the quantitative presence of inhibitor. Antibody titration can be performed using this test and is described as the number of BU<sup>(15)</sup>. This measure also defines response to inhibitors eradication strategies<sup>(16)</sup>.

In this context, the development of neutralizing antibodies against FVIII, the inhibitors, represents one of the major complications in the setting of hemophilia<sup>(8,17)</sup>. ITI was first used in the 1970s in Germany and remains the standard of care in several protocols<sup>(8)</sup>. These treatment strategies vary according to the duration of administration. Proper patient monitoring using the proper criteria for success, partial success and failure, is essential. In fact, these criteria were defined by an international committee to create a global consensus so that the results are comparable<sup>(16,18)</sup>.

Beyond ITI and its high doses of FVIII administration, patients with HTI may also use other coagulation factors to control bleeding<sup>(8,19)</sup>. Bypassing agents are products that promote hemostasis through mechanisms alternate to the physiological tenase complex, indicated in these cases. In Brazil, currently, there are two preparations available for the use in clinical practice: the activated prothrombin complex concentrates (aPCC) and recombinant activated factor VII (rFVIIa)<sup>(20)</sup>. These bypassing agents showed efficacy in preventing bleeding events in subjects

with HTI and no differences between agents or an optimum dosage regimen were observed<sup>(21)</sup>.

In Argentina, a study was designed to assess the annualized bleeding rate in patients with hemophilia A with FVIII inhibitors treated throughout 2017 who were receiving on-demand or prophylactic treatment with bypassing agents and ITI therapy in a real-world setting. Considering both adult and pediatric patients, most patients (56.5%) received on-demand treatment, 13 (18.8%) received prophylactic treatment, and 17 (24.6%) received ITI therapy.

Furthermore, prophylactic treatment (incidence rate ratio (IRR) 0.41, 95%CI: 0.21-0.79,  $p < 0.01$ ) and ITI (IRR 0.47, 95% CI: 0.27-0.81,  $p < 0.01$ ) therapy have shown a significant decrease in the annualized bleeding rate when compared with on-demand treatment<sup>(22)</sup>.

### **Early prophylaxis and central venous access devices' associated complications**

A retrospective 10-year review described the experience with implantable venous access device placement (port placement) in children and adolescents with severe hemophilia (<1% of the factors VIII or IX) at The Children's Hospital of Philadelphia. Central line-associated bloodstream infections (7/24; 29.2%) and transition to the peripheral infusion (3/24; 12.5%) were the most common reason for ports removal, which occurred in 14/24 cases. Considering the first 30 days after placement, bleeding was the most common complication. Nine central line-associated bloodstream infections events (0.57 per 1,000 catheter days) among patients with high neutralizing inhibitor titers were reported. Higher infection rates correlated with a higher frequency of port access ( $p = 0.02$ ) and a median time from port insertion to the first infection of 348 days (167-1,055 days) was reported. Port maintenance in boys with severe hemophilia was highlighted as an important challenge on disease management by the authors, given the need for long-term frequent device access associated with catheter-related infections<sup>(23)</sup>.

A Chilean retrospective study reported that none of the patients treated with plasma-derived FVIII concentrate at 70-180 IU/kg/day, who required a central venous catheter, have completed the treatment using this route of administration. Infection occurrence was the reason for line removal among 3 patients<sup>(24)</sup>. WFH guidelines state that complications and risks

associated with surgical implantation of central venous access devices shall be weighted against the advantages of early initiation of intensive prophylaxis. A shift from the use of central venous access devices to peripheral venous access for early initiation of prophylaxis has been proposed by hemophilia treaters. The procedure starts with once-weekly prophylaxis then gradually escalates infusion frequency, together with more intensive caregiver training<sup>(9)</sup>.

### **How is ITI proposed worldwide?**

Several ITI protocols are available worldwide<sup>(8)</sup>. Table 1 shows different characteristics of such strategies.

The International Immune Tolerance Study was a randomized controlled trial conducted to test the hypothesis that overall response to ITI is independent of FVIII dosing regimen in good-risk subjects. Patients were randomized into two groups: high-dose regimen, 200 IU/Kg/day and low-dose regimen, 50 IU/Kg three times a week. Results showed no difference between groups regarding success proportion ( $p = 0.909$ ), however, patients allocated to low-dose regimen had more bleeding episodes (odds ratio, 2.2;  $p = 0.0019$ ). Furthermore, the times taken to achieve a negative titer ( $p = 0.027$ ), a normal recovery ( $p = 0.002$ ), and tolerance ( $p = 0.116$ , non-significant) were shorter with the high-dose ITI<sup>(18)</sup>.

A retrospective study reported the experience of pediatric patients who underwent ITI in the Chilean public health care network. Plasma-derived FVIII concentrate was used at 70-180 IU/kg/day doses. Only two patients with hemorrhagic phenotype received prophylaxis with bypassing agents (rFVIIa or aPCC) during the ITI regime. In total, 84.6% ( $n = 11$ ) of patients recovered the half-life of FVIII after 49.6 months of treatment. The inhibitor titer was negative at 6 months on average in the patients who responded to treatment. The authors suggest that ITI should be the treatment of choice for hemophilia A and inhibitor persistence patients and that the strategy must be personalized since the time response is variable in each patient<sup>(24)</sup>.

WFH guidelines for the management of hemophilia, 2020, suggest ITI for patients with hemophilia A who develop inhibitors. The document highlights that an optimal regimen, which states the best product or dose to be used, still needs to be defined<sup>(9)</sup>. Guidelines from United States, published in 2015,

recommend high-dose regimen (200 IU/Kg/day) for patients aged <8 years and daily FVIII 100 IU/Kg as an alternative option<sup>(25)</sup>. Australian guidelines, published in 2016, states that an optimal regimen is not defined; however, suggests a typical regimen of 100 IU/Kg/day with escalating treatment in difficult cases and the use of high-dose regimen for patients with high risk of failure<sup>(26)</sup>.

In order to understand the scenario of ITI recommendation for pediatric population in Latin American countries, excluding Brazil, electronic searches were performed. Figure 1 shows search strategies used in the main literature database. In addition, websites from societies and/or associations involved in disease management and agencies responsible for health administration in each country were also consulted.

Recommendations were found for Argentina, Chile and El Salvador. Detailed information is reported

in table 2. All recommendations state that ITI is the ideal management strategy for patients with HTI, however, no details are provided on schemes and dose options<sup>(27-30)</sup>.

A document published by the Chilean Ministry of Health states that there is no consensus about ideal dosage, with protocols recommending doses from 50 IU/kg three times a week to 300 IU/kg every day, but also highlights that high doses seem more effective when the maximum titer is >200 BU and, regardless of the titer, in all cases, higher dose shortens the ITI time<sup>(28)</sup>.

Regarding the response to ITI, Chilean and El Salvadoran documents stratify patients by total, partial, and no response. Total response is defined as the patient with inhibitor titer undetectable ( $\leq 0.6$  BU) and normal pharmacokinetics<sup>(28,29)</sup>. Chilean recommendation states normal pharmacokinetics as recovery of >66% of the administered factor and/or

**Table 1.** Immune tolerance induction protocols available worldwide. Adapted from the protocol for ITI use in patients with hemophilia A and inhibitor, Brazilian Ministry of Health, 2015<sup>(41)</sup>.

Protocol	Doses	Success (%)	Success definition	Mean titer pre-ITI	Mean length (weeks)
Bonn	200-300 IU/Kg/day	73-87	Normal FVIII R/S	8.8 (<10)	15.0
Malmö	FVIII >30% + IM	80	Normal FVIII R/S	<10 (4.5)	1.3
Smith	200 IU/Kg/day	100	Normal FVIII R/S	2.9	5.0
Rocino	100 IU/Kg/day	80	Normal FVIII R/S	3.6	13.0
Kasper	50 IU/Kg/day	73	Normal FVIII R/S	0.7	3.0
Holanda	25 IU/Kg (3x/week)	83	Inhibitor titer <2 BU	2.5	12.0
Gruppo	100 IU/Kg/day + IM	63	Negative inhibitor	2.5	24.0

**Figure 1.** Search strategy.

Database	Controlled vocabulary
Pubmed	("Hemophilia A"[Mesh]) AND ("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) AND (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh] OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[ti] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment*[tiab]) AND guideline*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol*[tiab])) OR recommendat*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (pharmacotherap*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR chemotreatment*[tiab] OR therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR intervention*[tiab]))

maintenance of its half-life greater than 6 hours and also includes the criteria of absence of anamnestic response for total response<sup>(28)</sup>.

The Argentine guidelines from the *Fundación de la Hemofilia* recommends FVIII, 20-50 IU/kg, three times a week for patients with low-responding inhibitors. Increase dose or reduce application intervals if the patient has frequent bleeding. Patients

with high-responding inhibitors with a good prognosis may receive a scheme of FVIII, 50-100 IU/kg, three times a week, or a high-dose regimen. Patients with poor prognosis may use high-dose regimens (FVIII 100 to 200 IU/kg)<sup>(30)</sup>.

In 2008, the Committee of Latin America on the Therapeutics of Inhibitor Groups (CLOTTING), composed by hemophilia specialists, published an ar-

**Table 2.** Summary of recommendations from Latin America countries, excluding Brazil.

Author	Publication year	Country	Scheme and doses	Response criteria
Argentine Society of Hematology <sup>(27)</sup>	2017	Argentina	ITI is recommended as a management strategy for patients with high titer inhibitors. No information about ITI schemes is provided.	No criteria defined.
Government of Chile. Ministry of Health. <sup>(28)</sup>	2013	Chile	Recommendation does not state an ideal dose, however, reports that high doses seem more effective when the maximum titer is >200 BU and, regardless of the titer, in all cases, the higher dose shortens the ITI times.	- Total response: titer undetectable ( $\leq 0.6$ BU), recovery of >66% of the administered factor and/or maintenance of its half-life greater than 6 hours and absence of anamnestic response; - Partial response: high responder turns into low responder; - No response: no definition.
Government of El Salvador. Ministry of Health. <sup>(29)</sup>	2018	El Salvador	ITI defined as an intensive and repeated exposure to antigen.	- Total response: titer undetectable ( $\leq 0.6$ BU) and normal pharmacokinetics; - Partial response: reduction of inhibitor titer ( $\leq 0.5$ BU), without normal pharmacokinetics and absence of anamnestic response over a long time period; - No response: absence of success criteria after thirty-three months of uninterrupted treatment or demonstration of failure in the progressive reduction of 20% of the inhibitor titer after successive controls every six months of ITI.
Fundación de la Hemofilia <sup>(30)</sup>	2021	Argentina	Patients with low-responding inhibitors: FVIII, 20-50 IU/kg, three times a week. Increase dose and/or reduce application intervals if the patient has frequent bleeding. Patients with high-responding inhibitors with a good prognosis: FVIII, 50-100 IU/kg, three times a week, or a high-dose regimen. Patients with high-responding inhibitors with a poor prognosis: high-dose regimens (FVIII 100 to 200 IU/kg).	- Total response: titer undetectable ( $\leq 0.6$ BU) and normal pharmacokinetics; - Partial response: reduction of inhibitor titer ( $\leq 0.5$ BU), without normal pharmacokinetics and absence of anamnestic response after 6-month treatment or 12-month prophylaxis; - No response: absence of success criteria after 33 months of uninterrupted treatment or demonstration of failure in the progressive reduction of 20% of the inhibitor titer after successive controls every six months of ITI.

ITI: immune tolerance induction; BU: Bethesda units.

ticle based on clinical practice and literature review regarding the diagnosis and treatment of CHAWI, from the regional perspective. The authors reported that ITI is recommended for high-responder inhibitor patients. They cited two strategies that are used for ITI in Latin America: a modified high-dose regimen and the low-dose Dutch regimen with a dose of 30 IU/kg of FVIII/von Willebrand factor (VWF) concentrate three times per week. However, no specific recommendations are proposed in the publication<sup>(31)</sup>. A case report of ITI in a pediatric patient with hemophilia from Costa Rica, published in 2018, described the use of FVIII in a low-dose regimen with 750 IU (50 IU/kg) Monday - Wednesday - Friday, inhibitors titers of 0.8 BU/mL six months later and a FVIII recovery test in the normal range in the 8th month of ITI. ITI was performed through a one-year period until the FVIII inhibitor titer showed to be undetectable<sup>(32)</sup>.

#### **Economic issues and access to treatment**

An important issue for patients with hemophilia and HTI is the disease-related economic burden. Resource utilization and costs among patients with inhibitors may be up to 3-fold higher than those without inhibitors<sup>(33,34)</sup>.

ITI cost-effectiveness evaluation is controversial, since outcomes depend on the intensity of dose regimen and the type of concentrate used, leading to more or less favorable results regarding on-demand or prophylactic therapies<sup>(35)</sup>. Kenet et al., 2017, developed an economic model to compare high dose ITI versus low dose ITI associated with bypassing agent prophylaxis and concluded that low dose regimen is cost-saving with the potential of morbidity reduction<sup>(36)</sup>.

Most patients diagnosed with hemophilia receive inadequate treatment worldwide, which is especially observed in low and middle-income countries. WFH analyzes the quality of assistance through per capita FVIII use and defines  $\geq 1$  IU per capita per year as the minimum to guarantee patients' survival and  $\geq 3$  IU per capita per year as the minimum to keep articular function and reach quality of life similar to healthy individuals<sup>(1,37)</sup>.

Mean utilization of FVIII in Brazil was estimated at 4.309 IU/capita in 2019, the third highest among upper middle-income countries from Americas. Although higher than established minimum indexes, it

is still below those of high-income countries. Values observed for Canada and United States in the same year were 8.774 IU/capita and 7.105 IU/capita, respectively<sup>(1)</sup>.

Although patients need multidisciplinary and complete attention in the management of hemophilia, costs related to the coagulation factors acquisition correspond to 90% of the total expenses<sup>(38)</sup>. In Brazil, the Unified Health System (Sistema Único de Saúde - SUS) is a public healthcare system that promotes universal preventive and curative care to the whole population, following the principles of universality and equity<sup>(39)</sup>. Thus, the treatment of hemophilia A is offered to all disease population, at no cost to patients. Considering that ITI proposes high-doses of FVIII for a prolonged time, strategies to decrease disparities and to promote equity must be proposed worldwide<sup>(8)</sup>.

Although only low quality data is available, no statistical significant differences are observed between low dose (50 IU/kg of factor VIII concentrate three times per week) or a high dose (200 IU/kg of factor VIII daily) in ITI regimens<sup>(40)</sup>. This was one of the aspects considered in the development of the ITI protocol in Brazil, in addition to economic issues.

#### **How is ITI proposed in Brazil?**

In 2015, the Brazilian Ministry of Health published two documents to provide general recommendations on hemophilia A management: "Hemophilia Manual" and "Protocol for ITI Use in Patients with Hemophilia A and Inhibitor"<sup>(3,41)</sup>. Table 3 and figure 2 show, respectively, the characteristics of patients eligible for ITI and the recommended treatment schemes in Brazil.

Patients eligible for ITI in Brazil are those with persistent high responding inhibitor for at least six months, proven through at least two consecutive dosages -with a 2-4-week interval- and greater than  $>0.6$  BU/mL, using bypassing agents (aPCC or rFVIIa) to control or prevent bleeding events. In addition, it is recommended that the protocol starts when inhibitor quantification is  $<10$  BU/mL, patients present a favorable evaluation from a multidisciplinary team regarding the coagulation factor concentrate infusion, and test results (blood count, research and titration of inhibitor, urea and creatinine, transaminases, alkaline phosphatase, gamma glutamyl transferase, prothrombin time, albumin, globulins, and

routine urinalysis). The guardian should also sign an informed consent, and patients, parents, or responsible need to commit to record all infusions in their own diary and return it to the treatment center in a maximum period of two months<sup>(41)</sup>.

In Brazil, ITI treatment follows an escalating rationale, as shown in figure 2. All patients fulfilling inclusion criteria reported above are eligible to initiate low-dose scheme using FVIII 50 IU/kg, three times a week. When the absence of a decline in inhibitor titer with a low-dose regimen of at least 20%, in every six-month period after the beginning of ITI, is observed, it is recommended to initiate high-dose scheme using FVIII 100 IU/kg every day (Figure 2). It is also recommended that the treatment must be performed with the FVIII concentrate previously used, whether plasma or recombinant origin<sup>(41)</sup>.

The national scenario was evaluated in the Brazilian Immune Tolerance (BrazIT) study, aiming to investigate predictors of response to ITI regarding the protocol recommended by the Ministry of Health. The study included patients with confirmed diagnosis of hemophilia A with active inhibitor, which were not selected based on favorable risk factors. All patients started ITI with a low-dose regimen (50 IU/kg, three times a week). Upon lack of response

(no decline of inhibitor of at least 20% of peak levels within six months after ITI start), a high-dose regimen (100 IU/kg daily) and subsequent change to plasma-derived FVIII for those who started on recombinant FVIII was recommended. The study outcome, response, was defined based on inhibitor titer, FVIII half-life, and recovery. Preliminary and extended results suggest that a low-dose regimen is effective for most patients<sup>(42,43)</sup>.

In preliminary results, 45 patients from four hemophilia treatment centers in Brazil were assessed. Most patients responded to ITI (85%), and 15% failed despite changing to high-dose regimen. Factors associated with treatment failure were having inhibitor peak during ITI ( $p=0.004$ ), change to high-dose regimen ( $p=0.0001$ ), and having more breakthrough bleeding events ( $p=0.012$ ). Patients who failed to treatment also had a longer ITI duration than those classified as successful (3.3 vs 1.6 years;  $p=0.0002$ )<sup>(43)</sup>.

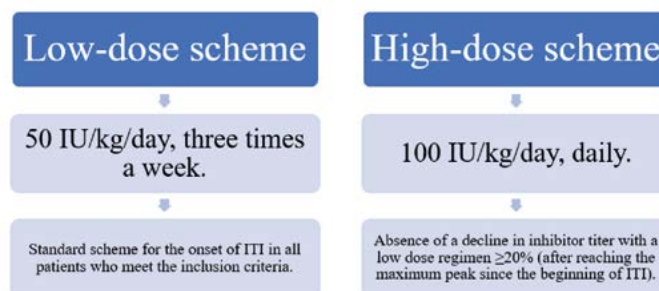
Extended analysis of study data assessed 88 patients from nine hemophilia treatment centers in Brazil. This analysis showed that most patients responded to ITI (77.8%) and 22.2% failed despite changing to high-dose regimen. Factors associated with response to treatment were: age ( $p=0.032$ ), levels of

**Table 3.** Inclusion criteria for immune tolerance induction treatment among patients with hemophilia A in Brazil.

Characteristics	Recommendations
Inhibitor	Persistent inhibitor for at least 6 months, proven through at least two consecutive dosages - with a 2-4-week interval.
Inhibitor level	>0.6 BU/mL
Bypassing agents	Patients must be using bypassing agents (partially activated prothrombin complex concentrate or recombinant activated factor VII) to control bleeding events.

BU: Bethesda units.

**Figure 2.** Recommended immune tolerance induction treatment schemes for congenital hemophilia A with inhibitors patients in Brazil.



IU: international units; ITI: immune tolerance induction.

inhibitor immediately before ITI start ( $p=0.005$ ), inhibitor peak levels during ITI ( $p< 0.001$ ), change of ITI treatment ( $p< 0.001$ ) and suffering breakthrough bleeding during ITI ( $p< 0.001$ )<sup>(42)</sup>.

None of the studies above specifically mention the hemophilic pediatric population. Considering that the inhibitor develops in the first 20 days of exposure, this population is expected to be the most impacted<sup>(4,5)</sup>.

### Conclusion

Development of HTI among patients with hemophilia A is one of the main complications observed during disease management. ITI is considered the standard of care to eradicate such inhibitors. However, high costs and disparities in access to medication are challenges in clinical practice and decision-making process.

There is a need for more studies to better understand ITI in the hemophilic pediatric population in Brazil and Latin America countries. This is a significant population and a successful treatment at a younger age could have a positive impact in their adult life.

Although developed countries used to propose the initial use of high-dose protocols, the recent analysis from international collaboration proposes low dose protocol to very good and good prognosis patients<sup>(44)</sup>. The Brazilian scenario is still in the process of scientific base construction, the ITI program has less than seven years since implementation and needs more evidence, especially in a real-world scenario. However, considering the efficacy of this initial data of escalating regimen<sup>(41)</sup>, which allowed costs reduction and consequently that more patients could have access to treatment. Brazilian experience should be used in other low and middle-income

countries in the management of patients with inhibitors, in an attempt to improve healthcare and equity for the hemophilic pediatric population.

### Acknowledgements

We acknowledge ORIGIN Health Company for the support with medical writing, provided by Roberta Arinelli Fernandes and Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira.

### Authors' contributions

Authors' contributions C.M.S. Pinto and F.F. Carvalho defined the scope of publication, interpreted data and wrote the manuscript. C.M.S. Pinto and L. M. Silva screened the studies and analyzed the data. All authors critically revised the manuscript and revised critically the work providing substantial input and gave final approval of the version to be published.

### Funding

This manuscript was funded by Takeda Pharmaceuticals Brazil.

### Conflicts of interest

CMSP provides speaker and consulting services for Takeda, NovoNordisk and Roche, and consulting services for Bayer, CSL-Behring and Sanofi-Aventis. FC and LMS are Takeda Pharmaceuticals full time employees

### ORCID

Christiane Maria da Silva Pinto - 0000-0003-1834-7179

Liliana Martins da Silva - 0000-0001-6703-7498

Fabio Ferreira de Carvalho Jr - 0000-0002-2127-5498

**Conflictos de interés:** Christiane Maria da Silva declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, NovoNordisk, Roche, Pfizer, CSL-Behring, Bayer y Sanofi-Aventis por conferencias y actividades educativas en las que ha participado. Fabio Carvalho declara ser empleado de Takeda Pharmaceutical y posee acciones en la bolsa. Liliana Martins da Silva declara ser empleada de tiempo completo de Takeda Pharmaceuticals.

## Bibliografía

1. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2019. 2020.
2. Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus.* 2019;17(6):479-86.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 80 p.
4. Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, Boes ML. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev.* 2018;32(4):326-38.
5. van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood.* 2019 Jul 18;134(3):317-20.
6. Hassan S, Cannavò A, Gouw SC, Rosendaal FR, van der Bom JG. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1055-68.
7. Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jiménez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia.* 2017;23:4-13.
8. Brackmann HH, White GC, Berntorp E, Andersen T, Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia.* 2018;24(January):3-14.
9. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia.* 2020 Aug 3;26(S6):1-158.
10. Giordano P, Franchini M, Lassandro G, Faienza MF, Valente R, Molinari AC. Issues in pediatric haemophilia care. *Ital J Pediatr.* 2013;39(1):1-5.
11. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: A review. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):737-44.
12. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia a. *Thromb Res.* 2018;168(March):20-7.
13. World Federation of Hemophilia (WFH). Report on the Annual Global Survey 2017. Montréal: World Federation of Hemophilia; 2018. 80 p.
14. Knight T, Callaghan MU. The role of emicizumab, a bispecific factor IXa- and factor X-directed antibody, for the prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 2018 Oct 10;9(10):319-34.
15. Chaves DG, Rodrigues C V. Desenvolvimento de inibidores do fator VIII na hemofilia A. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2009;31(5):52-8.
16. Ljung R, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, et al. Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol.* 2019;102(2):111-22.
17. Oldenburg J, Young G, Santagostino E, Escuriola Ettingshausen C. The importance of inhibitor eradication in clinically complicated hemophilia A patients. *Expert Rev Hematol.* 2018;11(11):857-62.
18. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: A randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119(6):1335-44.
19. Zülfiqar B, Aydogan G, Salcioglu Z, Oner AF, Kavakli K, Gursel T, et al. Efficacy of FEIBA for acute bleeding and surgical haemostasis in haemophilia A patients with inhibitors: A multicentre registry in Turkey. *Haemophilia.* 2012;18(3):383-91.
20. Franchini M, Coppola A, Tagliaferri A, Lippi G. FEIBA versus NovoSeven in hemophilia patients with inhibitors. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(7):772-8.
21. Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 25;
22. Neme D, Ramos Mejía I, Elelhou L, Do Nascimento P, Arrieta ME, Cocca A, et al. A multicentre real-world data study to assess the bleeding rate and management of patients with haemophilia A and factor VIII inhibitors in Argentina. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021 Dec;32(8):564-71.
23. Bedoya MA, Raffini L, Durand R, Acord MR, Srinivasan A, Krishnamurthy G, et al. Implantable venous access devices in children with severe hemophilia: a tertiary pediatric institutional experience. *Pediatr Radiol.* 2020 Jul 11;50(8):1148-55.
24. Soto A. V, Cortez S. D, González S. M. Efectividad de inducción de tolerancia inmune en niños con hemofilia A y aloanticuerpos neutralizantes. *Rev Chil Pediatr.* 2020 Apr 22;91(2):232.
25. Valentino LA, Kempton CL, Kruse-Jarres R, Mathew P, Meeks SL, Reiss UM. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia a and

- inhibitors. *Haemophilia*. 2015;21(5):559-67.
26. AHCCDO - Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. Guidelines for the management of haemophilia in Australia | National Blood Authority. 2016.
  27. Sociedad Argentina de Hematología. Hemofilia. Guías de diagnóstico y tratamiento. 2017. p. 167-78.
  28. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGE - Hemofilia [Internet]. 2013. Available from: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>
  29. Gobierno de El Salvador. Ministerio de Salud. Guía clínica para la atención integral de la persona con hemofilia. 2018.
  30. Neme D, Elhelou L, Coca A, Honorat E. Guía para el manejo de la Hemofilia Congénita. 3rd ed. Buenos Aires: Fundación de la Hemofilia; 2021.
  31. Bianco RP, Ozelo MC, Villaça PR, Solano MH, Cruz GJ, Murillo CM, et al. Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors. A Latin American perspective. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(3):227-42.
  32. Porrás-Moreno A, Ugalde-Solera D. Immunotolerance induction in a pediatric hemophilic patient in Costa Rica. *Acta Med Costarric*. 2018;60(3):139-41.
  33. Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, Wessler MJ. Costs and utilization of hemophilia A and B patients with and without inhibitors. *J Med Econ*. 2014;17(11):798-802.
  34. Rocha P, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Costs and utilization of treatment in patients with hemophilia. *BMC Health Serv Res*. 2015;15(1):1-7.
  35. Messori A. Inhibitors in Hemophilia A: A Pharmacoeconomic Perspective. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(6):561-7.
  36. Kenet G, Oladapo A, Epstein JD, Thompson C, Novack A, Nugent DJ. Estimating the potential cost of a high dose immune tolerance induction (ITI) therapy relative to the cost of a combined therapy of a low dose ITI therapy with bypassing agent prophylaxis. *Haemophilia*. 2017;23(5):e394-402.
  37. Sayago M, Lorenzo C. O acesso global e nacional ao tratamento da hemofilia: reflexões da bioética crítica sobre exclusão em saúde. *Interface - Comun Saúde, Educ*. 2020;24:1-15.
  38. Thorat T, Neumann PJ, Chambers JD. Hemophilia Burden of Disease: A Systematic Review of the Cost-Utility Literature for Hemophilia. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Jul;24(7):632-42.
  39. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, MacInko J. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.
  40. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 24;
  41. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Imunotolerância. Protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia e inibidor. 2015.
  42. Camelo R, Magalhaes LP, Jardim LL, Zuccherato LW, Oliveira AG, Franco VKB, et al. Immune Tolerance Induction in Patients with Hemophilia A and Inhibitors: Extended Results of the Brazilian Immune Tolerance (BrazIT) Study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:322-3.
  43. Camelo R, Magalhaes L, Jardim L, Werneck L, Gonçalves A, Roberti MR, et al. Immune Tolerance Induction in Patients with Hemophilia A and Inhibitors: Preliminary Results of the Brazilian Immune Tolerance (BrazIT) Study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2018;2:97-8.
  44. Carcao M, Escuriola-Ettingshausen C, Santagostino E, Oldenburg J, Liesner R, Nolan B, et al. The changing face of immune tolerance induction in haemophilia A with the advent of emicizumab. *Haemophilia*. 2019;25(4):676-84.



**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.

# Inestabilidad genómica en mieloma múltiple

## Genomic instability in multiple myeloma

Estela Pedrazzini<sup>1,2</sup>, Flavia Stella<sup>1,3,4</sup>, Irma Slavutsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Departamento Ciencias Básicas y Experimentales, Universidad del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (UNNOBA), Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup>Área de Genética, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup>Escuela Superior de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Morón.

islavutsky@hematologia.anm.edu.ar;  
islavutsky@hotmail.com

Fecha recepción: 17/3/2022

Fecha aprobación: 25/4/2022



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 58-69  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** mieloma múltiple, inestabilidad genómica, firmas mutacionales, epigenética.

**Keywords:** multiple myeloma, genomic instability, mutational signatures, epigenetics.

### Resumen

La inestabilidad genómica (IG) es una característica observada en casi todas las neoplasias y se define como una tendencia aumentada del genoma a adquirir diferentes tipos de cambios. El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por una heterogeneidad genética importante evidenciada por numerosas alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales recurrentes, primarias y secundarias, presentes al diagnóstico o adquiridas durante la evolución de la enfermedad, que sustentan una importante IG en la patología. Existen diferentes formas de IG que abarcan: inestabilidad cromosómica (IC), de microsatélites (IMS) y nucleotídica (IN). La IC constituye la forma más común en cáncer humano y se caracteriza por la existencia de una tasa acelerada de alteraciones cromosómicas du-

rante las sucesivas divisiones celulares. Existen diferentes mecanismos relacionados al desarrollo de IC, entre ellos: rupturas del ADN a nivel de 1q12 asociada a la presencia de translocaciones “jumping”, cromotripsis, cromoplexia e inserciones con cambio de templado. A estas alteraciones corresponde agregar el acortamiento telomérico y la asincronía de replicación. La IMS ha sido poco estudiada en MM. En cuanto a la IN, se caracteriza por sustituciones de base y pequeñas inserciones/delecciones (*indels*) que involucran tanto el genoma codificante como el no-codificante, generando firmas mutacionales distintivas que pueden afectar diferentes caminos de señalización. Entre ellas las más relevantes son: desaminación de metilcitosinas, APOBEC, actividad aberrante de AID y kataegis. Su presencia se asocia a progresión de la

enfermedad y resistencia al tratamiento. Finalmente, cabe destacar la importancia de las alteraciones epigenéticas: metilación del ADN, modificaciones de histonas y expresión de ARNs no-codificantes, que presentan también un rol importante en el desarrollo neoplásico. Sin duda, el estudio de estos mecanismos de IG en el MM permitirá ahondar en el conocimiento de las características biológicas de la patología, pudiendo constituir un aporte en la generación de nuevas estrategias terapéuticas.

**Abstract**

Genomic instability (GI) is a characteristic present in most types of cancer, defined as an increased genome trend to acquired different types of changes. Multiple myeloma (MM) is characterized by an important genetic heterogeneity manifested by numerous recurrent numerical and structural cytogenetic alterations, observed at diagnosis or acquired during disease evolution, supporting an important GI in this pathology. There are different forms of GI: chromosome instability (CIN), microsatellite instability (MSI) and nucleotide instability (NI). CIN is the most common form in human cancer. It is characterized by an accelerated rate of chromosome alterations during cellular divisions. There are different mechanisms related to CIN development, among them: DNA breakpoints at 1q12 associated to jumping translocations, chromothripsis, chromoplexy and template insertions. In addition, telomere shortening and replication asynchrony must be considered. On the contrary, there is few information

about MSI in MM. In reference to NI, it is characterized by base substitutions and small insertions/deletion (indels) that involve both the coding and non-coding genome, originating different mutational signatures that can affect distinct signaling pathways. The most relevant are: cytosine deaminases, APOBEC, AID aberrant activity and kataegis. They are associated to disease progression and resistance to treatment. Finally, it is important to point out the epigenetic alterations: DNA methylation, histone modifications and non-coding RNA expression, with an important role in neoplastic development. The study of GI mechanisms in MM will permit to deepen into the knowledge of the biologic characteristics of this pathology, making a contribution to the generation of novel therapies for these patients.

**Inestabilidad genómica**

La inestabilidad genómica (IG) es una característica presente en casi todos los tipos de cáncer, definiéndose como una tendencia aumentada del genoma a adquirir cambios<sup>(1,2)</sup>. Incluye diversas modificaciones genéticas capaces de generar alteraciones de naturaleza temporaria o permanente en el genoma, cuya frecuencia, causas subyacentes y relevancia en la enfermedad varían significativamente entre las diferentes neoplasias<sup>(2-4)</sup>. Existen distintas formas de IG que abarcan: inestabilidad cromosómica (IC), de microsatélites (IMS) y nucleotídica (IN), así como modificaciones epigenéticas que incluyen: metilación de ADN, modificaciones de histonas y expresión de ARNs no-codificantes (Tabla 1).

**Tabla 1.** Mecanismos de inestabilidad genómica

IC	IMS	IN	Epigenética
Translocaciones "jumping"	Modificaciones en la longitud de microsatélites	Desaminación de metilcitosinas	Metilación del ADN
Cromotripsis		APOBEC	Modificaciones de histonas
Cromoplexia		Actividad aberrante de AID	Expresión de ARNs no-codificantes
Inserciones con cambio de templado		Kataegis	
Acortamiento telomérico			
Asincronía de replicación			

IC: inestabilidad cromosómica; IMS: inestabilidad de microsatélites; IN: inestabilidad nucleotídica; APOBEC (apolipoprotein B mRNA editing, catalytic polypeptide-like); AID: (activation-induced cytidine deaminases).

La IC constituye la forma más común en cáncer humano y se caracteriza por la existencia de una tasa acelerada de alteraciones cromosómicas durante las sucesivas divisiones celulares. Las mismas pueden resultar en ganancias o pérdidas de cromosomas enteros que varían dentro y entre las células tumorales (IC numérica), o en la generación de aberraciones estructurales no balanceadas, definidas como variaciones en el número de copias de regiones subcromosómicas (IC estructural)<sup>(5,6)</sup>. Si bien se originan a través de diferentes mecanismos celulares, los mismos se encuentran relacionados entre sí de manera tal que la presencia de IC numérica puede inducir o acelerar IC estructural y viceversa<sup>(7,8)</sup>. El fenotipo IC se encuentra relacionado a defectos en diferentes procesos como: reparación del ADN, control del ciclo celular, duplicación de los centrosomas, unión de los cromosomas a los microtúbulos, replicación, estabilidad de la telomerasa y modificaciones epigenéticas, entre otros<sup>(9)</sup>. Asimismo, la IC contribuye a la transformación maligna, ya sea generando amplificación de oncogenes o pérdida de genes supresores de tumor, favoreciendo la progresión tumoral, recaída y resistencia al tratamiento<sup>(10,11)</sup>.

### IC en mieloma múltiple (MM)

El MM es una neoplasia de células B maduras post-centro germinal. Se caracteriza por una heterogeneidad genética importante evidenciada por numerosas alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales recurrentes primarias y secundarias, presentes al diagnóstico o adquiridas durante la evolución de la enfermedad, que sustentan una importante IG<sup>(12-14)</sup>. La acumulación de estas anomalías durante la progresión tumoral permite la expansión de clones resistentes, contribuyendo al desarrollo de enfermedad de alto riesgo<sup>(15,16)</sup>.

Uno de los mecanismos relacionados con el desarrollo de IC en MM son las rupturas de ADN a nivel de 1q12, que se asocian a la presencia de translocaciones “jumping”, capaces de inducir un alto número de rearrreglos transientes y clonales, particularmente ganancias de 1q21<sup>(17-20)</sup>. Esta región corresponde a la ubicación de la heterocromatina pericentromérica del brazo largo del cromosoma 1 que evidencia una habilidad importante para duplicarse a sí misma y a regiones adyacentes generando alteraciones desbalanceadas con diferentes cromosomas receptores. Una posible causa de estas duplicaciones directas o inversas y de

translocaciones “jumping” es la descondensación de la heterocromatina pericentromérica (secuencias SatII/III) ubicada en 1q12, que permitiría, mediante ciclos de ruptura y fusión (BFB; *breakage-fusion-breakages*), la recombinación y formación de trirradiales, isocromosomas, translocaciones desbalanceadas y micronúcleos conteniendo 1q. Si bien no se conoce la causa de esta alteración, se especula que podría estar relacionada a una hipometilación región-específica de 1q12<sup>(19,20)</sup>, que contiene un sitio frágil y se asocia a expansiones de repeticiones de ADN satélite en diferentes neoplasias<sup>(21)</sup>. En las células normales esta región permanece altamente condensada, pero en las células tumorales se descondensa, siendo propensa a rupturas y translocaciones “jumping”. Más recientemente se han sugerido otras modificaciones de la región 1q12, entre ellas una reprogramación epigenética del dominio de ADN satélite, que coincide con una demetilación global inducida por la inhibición de DNMT (*DNA Methyltransferase*)<sup>(22)</sup>. Otra causa posible de esta inestabilidad se relaciona con la sobreexpresión de la enzima modificadora de la cromatina KDM4A (*Lysine Demethylase 4a*), una histona demetilasa que se une al locus BCL9 (*BCL9 Transcription Coactivator*) (1q21.2), causando replicación y aumento del número de copias de 1q12 y 1q21, alterando la expresión de microRNAs y la presión selectiva<sup>(23-25)</sup>. Otros estudios han relacionado esta inestabilidad con alteraciones en el procesamiento del ARN a través de la amplificación y sobreexpresión del gen ILF2 (*Interleukin Enhancer Binding Factor 2*) que promueve tolerancia a la IG y la estabilización de transcritos involucrados en recombinación homóloga, determinando un aumento de puentes nucleoplásmicos y la formación de micronúcleos<sup>(26,27)</sup>, así como el aumento de expresión del gen ADAR1 (*Adenosine Deaminase RNA Specific*) (1q21.3) que actúa promoviendo la progresión del MM y corta sobrevida (SV)<sup>(28)</sup>. Otros mecanismos de IC relativamente nuevos detectados en pacientes con MM son cromotripsis, cromoplexia y ciclos de inserciones con cambio de templado<sup>(2)</sup>. **Cromotripsis** (del griego *Chomo*: cromosoma y *Thripsis*: romperse en pedazos) se define como el fenómeno en el cual se producen decenas, e incluso cientos, de reordenamientos cromosómicos que ocurren en un solo evento catastrófico<sup>(29)</sup> (Figura 1a). Este proceso ha sido relacionado con la formación de cromosomas dobles diminutos, que representan amplificación oncogénica y se manifiestan

como cientos de copias en una misma célula, visualizándose como múltiples microcromosomas sin centrómeros. También puede ocurrir como resultado de una segregación errónea de cromosomas dicéntricos originados a partir de fusiones teloméricas<sup>(30)</sup>. El fenómeno de cromotripsis ocurre como un evento clonal único, presente en el 2-3% de los tumores primarios, y constituye un modelo alternativo en el desarrollo tumoral frente a la adquisición progresiva de mutaciones. Empleando la técnica de *array* de SPN (*single nucleotide polymorphism*) se observó la presencia de cromotripsis en el 1,3% de los pacientes con MM, los que representarían una entidad biológica diferente de alto riesgo<sup>(31)</sup>, probablemente relacionada con la desregulación de un gran número de genes. Estudios más recientes mediante NGS (*next generation sequencing*)<sup>(32)</sup> permitieron observar la presencia de cromotripsis en el 36% de los genomas de MM analizados, siendo un evento temprano en su patogénesis. No obstante, en algunos casos se encontraron evidencias de cromotripsis tardía, asociada a progresión de la enfermedad. Por su parte, **cromoplexia** (del griego *Chomo*: cromosoma y *pleko*: tejer) es también un evento genético catastrófico que genera rearrreglos desordenados de múltiples cromosomas (Figura 1b). Se origina a partir de la ocurrencia simultánea de rupturas de doble cadena en numerosos cromosomas, que se reordenan incorrectamente, produciendo una cadena de rearrreglos estructurales<sup>(2)</sup> y puede ocurrir más de una vez durante la evolución de la patología. Implica menos reordenamientos y segmentos delecionados que la cromotripsis. Se observa en el 10% de los MM y constituye un evento tardío relacionado a progresión<sup>(32)</sup>. En cuanto a los ciclos de **inserciones con cambio de templado**, es un mecanismo de reparación de la replicación del ADN en el que la ADN-polimerasa cambia repetidamente de templado obstaculizando la progresión de la horquilla de replicación, generando múltiples repeticiones concatenadas que originan alteraciones en el número de copias en numerosos cromosomas<sup>(2)</sup>, y determinan que los diferentes templados se ubiquen juntos en una cadena de ADN de uno de los cromosomas involucrados. Este mecanismo ha sido observado en el 20% de los genomas de MM analizados<sup>(32)</sup>.

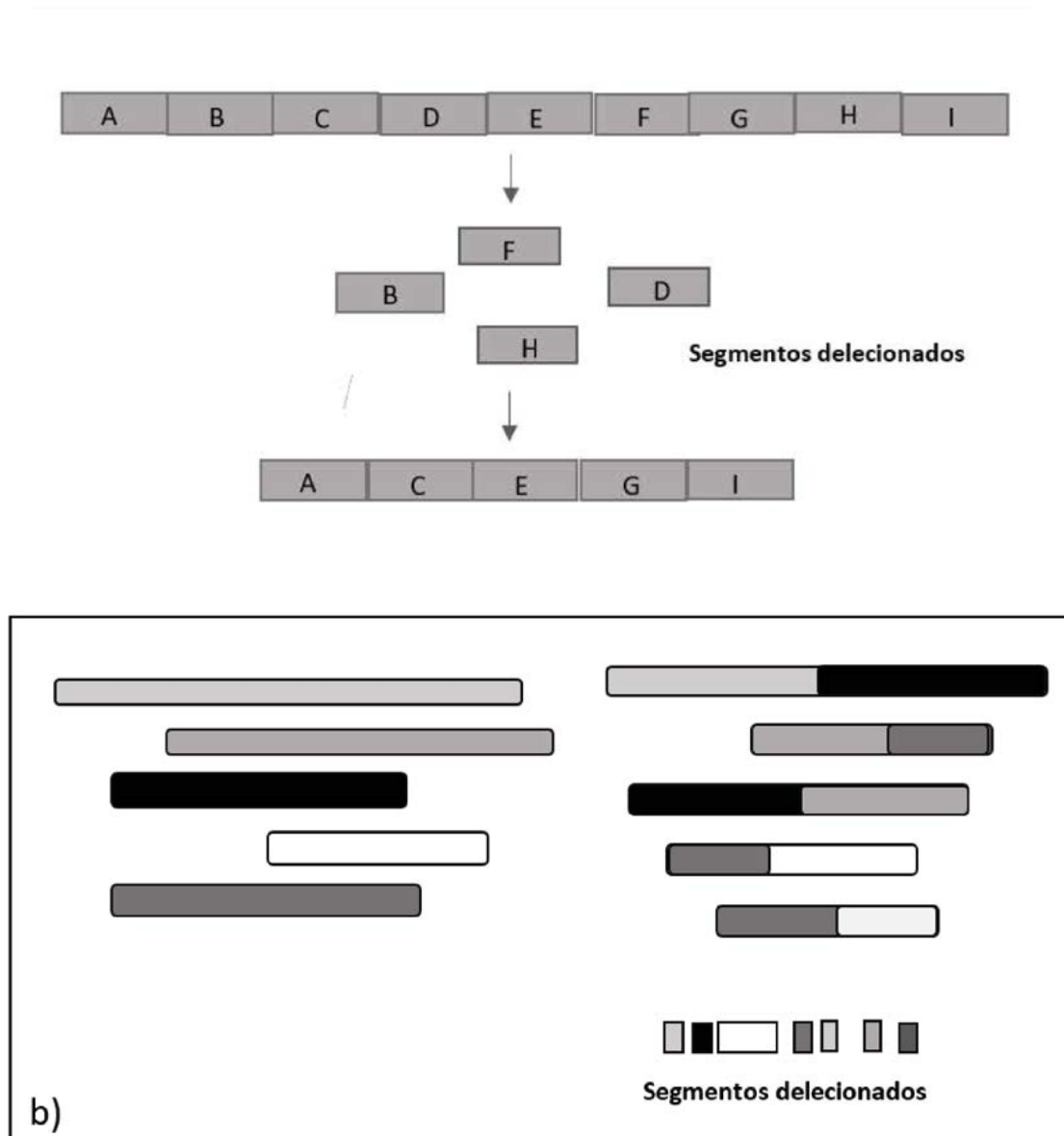
### Disfunción telomérica

Los telómeros son regiones de ADN no codificante ubicadas en los extremos de los cromosomas

eucarióticos, constituidos por secuencias de ADN altamente conservadas, repetidas en tándem (TTAGGG) y asociadas a proteínas específicas. Cumplen un rol fundamental en la protección del ADN de la acción de enzimas degradativas y de las fusiones terminales, preservando la estabilidad e integridad cromosómica. Por otra parte, determinan interacciones importantes entre los cromosomas y la matriz nuclear, influyendo en la localización de los mismos en el núcleo, el apareamiento de los cromosomas homólogos y su movimiento durante la división celular. Asimismo, ejercen efectos sobre la transcripción de genes situados en regiones subteloméricas e interactúan con los mecanismos regulatorios del ciclo celular<sup>(33)</sup>.

Los telómeros disfuncionales, críticamente acortados, determinan la activación de los mecanismos de respuesta del daño al ADN, siendo considerados una de las causas de IG<sup>(34)</sup>. Dicho acortamiento telomérico aumenta la probabilidad de fusiones entre extremos cromosómicos, generando ciclos de BFB que resultan en rearrreglos cromosómicos usualmente encontrados en diversos tipos de cáncer<sup>(35,36)</sup>, asociado en algunos casos a la presencia de mutaciones en genes que codifican para proteínas que regulan la longitud telomérica (LT)<sup>(37-39)</sup>.

En este contexto, el mantenimiento de la LT es de suma importancia en la tumorigénesis y la inmortalización celular, y se encuentra fuertemente implicado en el origen de la IC. El mismo depende de la interacción entre la enzima telomerasa y la maquinaria de replicación del ADN. La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico constituido por dos subunidades: TERT (*Telomerase Reverse Transcriptase*) que presenta actividad catalítica de transcriptasa reversa, y TERC (*Telomerase RNA Component*) que provee el molde para la adición de nuevas repeticiones teloméricas al extremo 3' simple cadena<sup>(40,41)</sup>. En humanos, la telomerasa se encuentra ausente en la mayoría de las células somáticas normales, presenta niveles bajos en poblaciones celulares con alto potencial proliferativo como linfocitos activados y células de las criptas intestinales, entre otras, y muestra altos niveles de expresión en células germinales, madre y tumorales, así como en líneas celulares inmortalizadas<sup>(42)</sup>. La estabilización de la LT por activación de la telomerasa se observa en el 85% de todas las formas de cáncer humano, sugiriendo un rol para esta enzima durante la progresión tumoral. Recientemente, el hallazgo de mutaciones

**Figura 1.** Inestabilidad cromosómica: a) cromotripsis; b) cromoplexia.

en la región promotora del gen *TERT* en tejidos tumorales con bajo índice de replicación, provee un nuevo mecanismo de reactivación de la telomerasa en cáncer. Se cree que estas mutaciones generan un sitio de unión para el factor de transcripción ETS (*E-twenty-six*), causando un aumento en la expresión de *TERT* y afectando a la LT<sup>(43)</sup>.

Diferentes trabajos han evaluado la LT y la actividad de telomerasa en pacientes con MM<sup>(44-49)</sup>. Distintos autores<sup>(46,47)</sup> muestran la presencia de acortamiento telomérico en MM y su asociación con cariotipos anormales, asociaciones teloméricas y aumento de la actividad de telomerasa, que definiría a un subgrupo de pacientes con mal pronóstico, sustentando la

importancia de este mecanismo en el desarrollo y progresión de la enfermedad<sup>(47,49)</sup>. En concordancia con estos datos, Hyatt et al<sup>(48)</sup> demostraron, a través de un modelo multivariado, que la LT y la edad serían factores pronóstico importantes a incluir en el ISS (*International Staging System*) para una mejor estadificación del MM, considerando a la LT como un determinante crítico de la SV en esta patología. Datos de nuestro grupo muestran también asociación entre acortamiento telomérico e integrantes de los complejos protector (*shelterin*) y no protector (*no-shelterin*) de los telómeros. Particularmente, Panero et al<sup>(50,51)</sup> encuentran asociación inversa entre la expresión de *TRF2* (*Telomeric Repeat Binding Factor*

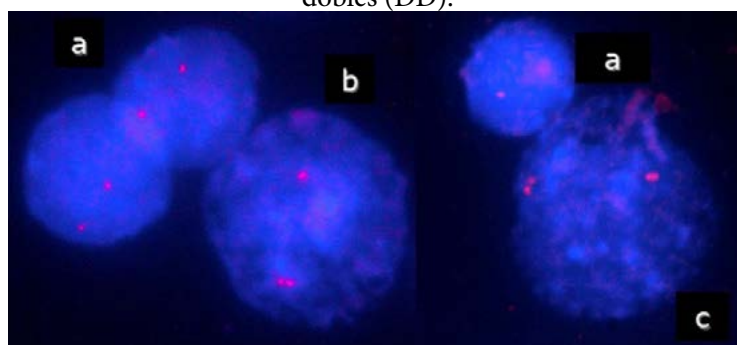
2), *TANK1* (*Tankyrase*) y *DKC1* (*Dyskerin 1*) con la LT, sustentando la participación de otros mecanismos, además de la telomerasa, en el mantenimiento del tamaño e integridad telomérica en MM, y sus implicancias en el desarrollo de IG.

### Asincronía de replicación (AR)

Como sabemos, la replicación del genoma es un proceso esencial que garantiza la copia precisa de la información genética antes de la división celular. Cada ciclo de replicación representa una oportunidad de error que conduce a la adquisición de mutaciones y de alteraciones del número de copias<sup>(52)</sup>. La sincronización del programa de replicación del ADN es un proceso altamente organizado con algunos locus de replicación temprana y otros de replicación tardía durante la fase S del ciclo celular<sup>(53)</sup>. Asimismo, existe una asociación estrecha entre el intervalo específico de tiempo durante la fase S en el cual una secuencia particular de ADN se replica en un determinado tejido y su actividad transcripcional, considerándose de replicación temprana los *loci* que se están expresando en ese tejido y de replicación tardía los que no se expresan<sup>(54)</sup>. Diferentes estudios muestran que las neoplasias están acompañadas de una ruptura del orden temporal de la replicación alélica, observándose que algunos genes implicados en el desarrollo maligno replican sincrónicamente en células diploides normales, en tanto que evidencian un marcado grado de asincronismo en células neoplásicas<sup>(55,56)</sup>. Dicha AR, entendida como la pérdida temporal del control de la replicación, puede generar cambios genéticos como aneuploidías y epigenéticos, como inactivación alélica, equivalentes

te a la pérdida de heterocigocidad, que llevarían al silenciamiento de genes supresores de tumor o a la activación oncogénica<sup>(55-57)</sup>. La AR puede ser detectada mediante la técnica de FISH (*Fluorescence in situ hybridization*), constituyendo una herramienta sensible para evaluar el momento de replicación de segmentos específicos del genoma, haciendo factible estimar la sincronización de la replicación de un alelo respecto de su contraparte en una misma célula. Permite distinguir una secuencia de ADN no replicada en un núcleo interfásico como una señal fluorescente única (S) mientras que la secuencia replicada se visualiza como una señal doble (D). De esta manera, en una población de células en división, una frecuencia alta de núcleos con dos señales de hibridación similares indicaría que el par de alelos replica sincrónicamente, en tanto que aquellos núcleos que contienen dos señales de hibridación diferentes (SD) indican la presencia de AR (Figura 2). Existe poca información en la literatura respecto de la presencia de AR en pacientes con desórdenes de células plasmáticas. Amiel et al<sup>(58)</sup> evaluaron AR en los *loci* TP53 (17p13), RB1 (13q14) y 21q22 en pacientes con MM y MGUS (*monoclonal gammopathy of undetermined significance*) encontrando un aumento significativo del porcentaje de células asincrónicas en MM respecto de controles, con valores intermedios para el MGUS, indicando un rol para la AR en la progresión de MGUS a MM. Un trabajo reciente de nuestro laboratorio<sup>(59)</sup>, analizó la AR en los *loci* TP53 y RB1 en pacientes con MM detectando un aumento significativo del porcentaje de células asincrónicas en los casos con delección de estos genes y de pacientes con cariotipo anormal respecto de

**Figura 2.** Núcleos interfásicos hibridados con la sonda RB1 13q14 (Live-Lexel, Buenos Aires, Argentina) mostrando asincronía de replicación: a) replicación sincrónica temprana: dos señales simples (SS); b) replicación asincrónica: una señal simple y una doble (SD); c) replicación sincrónica tardía: dos señales dobles (DD).



aquéllos con cariotipo y FISH normal y de controles, sustentando una asociación entre las modificaciones en la AR y la adquisición de alteraciones genéticas e IG en esta patología.

### **Inestabilidad de microsatélites (IMS)**

La IMS es otra forma de IG, presente en las diferentes neoplasias. Los microsatélites son secuencias cortas de ADN, de uno a seis pares de bases, repetidas en tándem a lo largo del genoma eucariota. Se caracteriza por una disminución o un aumento en la longitud de los microsatélites en el ADN tumoral en comparación con el ADN normal, y se asocia a una mayor frecuencia de mutaciones puntuales<sup>(60,61)</sup>. Esta alteración puede ser corregida por las enzimas codificadas por los genes de reparación del ADN (MMR: *mismatch repair*), siendo considerada un desorden de los genes MMR, que impide que los errores de replicación cometidos por la ADN-polimerasa sean reparados, determinando una mayor tasa de mutación, particularmente en las regiones de microsatélites, y la aparición de un fenotipo mutador.

La IMS ha sido relativamente poco estudiado en MM. Un primer reporte de Velangi et al<sup>(62)</sup> detectó su presencia en el 7,7% de los casos con MGUS/MM asintomático, en el 20,7% en aquéllos con MM sintomático/leucemia de células plasmáticas (LCP) y en el 12,5% de los pacientes en recaída, sugiriendo un incremento de la IG durante la progresión de la enfermedad. Por su parte, Timurağaoğlu et al<sup>(63)</sup> observaron IMS en el 54% de los pacientes con MM al momento del diagnóstico, aunque sin encontrar asociación con factores pronóstico de la patología. Un trabajo más reciente<sup>(64)</sup> empleando la técnica HRFMA (*high resolution fluorescent microsatellite analysis*), detectó una frecuencia mucho menor (10%) en pacientes con MM, siendo en todos los casos alteraciones de tipo A (con cambios de hasta 6 pb)<sup>(65)</sup>. Si bien, el número de pacientes evaluados al presente es limitado, los resultados obtenidos muestran que el fenotipo mutador está presente en el MM, siendo necesario más estudios para confirmar estos hallazgos.

### **Eventos mutacionales asociados a IG**

Además de los mecanismos previamente expuestos, en MM también resulta de importancia la IN, caracterizada por sustituciones de base y pequeñas inserciones/deleciones (*indels*) que involucran tan-

to el genoma codificante como el no-codificante<sup>(66)</sup>. En algunos casos estas mutaciones generan firmas mutacionales distintivas que pueden afectar diferentes caminos de señalización, cuyo desarrollo lleva a progresión de la enfermedad y promueve la resistencia al tratamiento. La introducción de las técnicas de NGS junto con la aplicación de algoritmos computacionales modernos ha permitido ahondar en su conocimiento en el MM, habiéndose identificado al menos 17 firmas, algunas de las cuales resultan de particular importancia en relación al desarrollo de IG. Entre ellas cabe destacar:

1) **Desaminación de metilcitosinas**, caracterizada por estar enriquecida en transiciones C>T (sustitución de nucleótidos de la misma naturaleza química) en el contexto de dinucleótidos CpG, que ocurren como resultado de la desaminación de citosinas metiladas a timinas. Es frecuente en numerosos tipos de neoplasias y se la observa con alta frecuencia en los pacientes con MM<sup>(67-69)</sup>.

2) **APOBEC (*apolipoprotein B mRNA editing, catalytic polypeptide-like*)** es una familia de enzimas de edición del ADN que actúan fundamentalmente sobre el ADN simple cadena a través de la desaminación de citosina a uracilo<sup>(80)</sup>, generando mutaciones que pueden ser oncogénicas. Esta firma molecular tiene un patrón característico que resulta en el enriquecimiento de sustituciones C>T y C>G en un contexto de trinucleótidos TpCpA, y ha sido descrita en numerosos tumores sólidos y neoplasias hematológicas, entre ellas la leucemia linfocítica crónica<sup>(67,81)</sup>. En MM el 3,8% de los pacientes presenta esta característica, asociada a las translocaciones que involucran a los genes *MAF* (*MAF BZIP Transcription Factor*): t(14;16)(q32;q23) y t(14;20)(q32;q11), con sobreexpresión de las isoformas *APOBEC3A* y *APOBEC3B*, respectivamente, y a una carga mutacional alta<sup>(69)</sup>. Esta firma mutacional es de adquisición tardía<sup>(72,73)</sup> y se asocia a pronóstico adverso con SV libre de progresión y global cortas<sup>(74)</sup>. Un trabajo reciente<sup>(75)</sup> observa un incremento de la actividad de APOBEC durante la progresión de las diferentes fases de los desórdenes de células plasmáticas, desde el MGUS/MM indolente al MM sintomático y la LCP primaria, con valor pronóstico adverso independiente. Asimismo, estos autores detectaron un 23% de casos con aumento de actividad de *APOBEC*, particularmente *APOBEC3B*, que no presentaban translocaciones que involucraran a

los genes MAF, indicando la participación de otros factores en la modulación de este proceso aberrante. Estos hallazgos sugieren que el análisis de la actividad de APOBEC al momento del diagnóstico podría ayudar a identificar pacientes de riesgo alto que se beneficiarían con tratamientos más específicos.

3) **Actividad aberrante de AID** (*activation-induced cytidine deaminases*). AID es miembro de la familia de ADN deaminasas APOBEC, es una enzima esencial en la activación de los linfocitos B a nivel del centro germinal, responsable de los procesos de SHM (*somatic hypermutation*) y CSR (*class switch recombination*) de los genes de Igs, generando cambios de citosina a uracilo en la región variable de la cadena pesada de las Igs y cambio de isotipo de IgM a IgG o IgE<sup>(76)</sup>. AID también puede producir mutaciones en otros genes, y su activación aberrante es capaz de generar activación oncogénica, rupturas del ADN de doble cadena, translocaciones e IG<sup>(77)</sup>. Particularmente en MM, está involucrada en la translocación t(11;14)(q13;q32) que determina la yuxtaposición de los genes *CCND1* (*ciclina D1*) e *IGH* (*Immunoglobulin Heavy Locus*)<sup>(69)</sup>, teniendo un rol importante en la adquisición temprana de mutaciones líderes en esta patología<sup>(72,73,78)</sup>. Bolli et al<sup>(72)</sup> detectaron un rol importante de AID en la progresión de MM indolente a sintomático, así como la presencia de una nueva firma mutacional que involucra la participación de la vía no canónica de AID observada en el 28% de los genomas analizados, más prevalente en las regiones no codificantes, y también de adquisición temprana. Estos datos resultan de importancia en la patogénesis del MM, así como también en la toma de decisiones terapéuticas.

4) **Kataegis** (del griego: *καταιγίς*, tempestad), definida como un patrón localizado de hipermutaciones focales en regiones adyacentes a rearrreglos genómicos. Se caracteriza por la presencia de clústeres de transiciones C>T y/o C>G en el contexto de trinucleótidos TpCpN, que se producen sobre la misma cadena de ADN<sup>(67)</sup>. Los focos pueden ser unos pocos a varios miles. Si bien no está totalmente clarificado, se considera que uno de los miembros de la familia APOBEC estaría involucrado en la generación de este mecanismo. En MM se observó asociación con las translocaciones que involucran principalmente al oncogén *MYC*, pero también se detectó en rearrreglos de los cromosomas 1, 10, 11, 16 y 17<sup>(69)</sup>. Se considera un evento temprano asociado a la actividad

aberrante de las vías canónica y no canónica de AID<sup>(72,73)</sup>.

### **Alteraciones epigenéticas**

Además de las alteraciones genéticas características del MM, las modificaciones epigenéticas juegan también un rol importante en el desarrollo y progresión de la enfermedad. Dichas modificaciones constituyen cambios heredables en la expresión génica que se producen sin modificaciones en la secuencia de ADN<sup>(79)</sup>. Los mecanismos más comunes de regulación epigenética son la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas y la expresión de ARNs no-codificantes. La metilación del ADN consiste en una modificación covalente postreplicativa que agrega un grupo metilo al anillo de citosina formando 5-metil citosina. La misma se produce sólo en las citosinas que preceden a guaninas, formando el dinucleótido CpG, que se agrupa en regiones pequeñas de 0,5-4 Kb, denominadas islas CpG que, a menudo, involucran a los promotores génicos, usualmente no metilados. La falta de metilación en las islas CpG permite la expresión del gen. La metilación aberrante del ADN es característica de las células tumorales humanas, particularmente la hipermetilación de los promotores de los genes supresores de tumor, que determina el silenciamiento génico, y la hipometilación del ADN asociada a IG. Diferentes estudios han mostrado que el MM se caracteriza por alteraciones en la metilación del ADN que son específicas en diferentes estadios de la enfermedad<sup>(80-82)</sup>. Concretamente, se observó una hipometilación global en MGUS y una progresiva hipermetilación en el MM sintomático y en los pacientes en recaída, sugiriendo que las modificaciones en el patrón de metilación contribuirían a la patogénesis de esta enfermedad<sup>(83-85)</sup>. En este aspecto, resulta de interés el rol del gen *MAFB*, involucrado en la t(14;20). Estudios en ratones transgénicos con una neoplasia de células plasmáticas asociada a alta expresión de *MAFB* mostraron una reprogramación del perfil de metilación de las células madre hematopoyéticas/células progenitoras, que se mantenía en las células plasmáticas tumorales, demostrando un nuevo mecanismo molecular de la carcinogénesis<sup>(86)</sup>. Por otra parte, Walker et al<sup>(81)</sup> reportaron una alta hipermetilación en los pacientes que presentaban la t(4;14) respecto de los otros grupos citogenéticos. Estos casos sobreexpresan *MMSET* (*Multiple Mye-*

loma SET Domain-Containing Protein), que tiene actividad de histona metiltransferasa e interactúa con co-represores tipo HDACs (*histone deacetylases*) regulando la transcripción génica<sup>(87)</sup>. La sobreexpresión *MMSET* lleva a la metilación de H3K36 y H3K27 y regula el ensamblaje de 53BP1 (*p53-binding protein 1*) a los sitios de lesiones del ADN<sup>(88)</sup>. De esta manera, la sobreexpresión debida a la t(4;14) determina modificaciones de histonas que promueven la sobrevida celular, la progresión del ciclo celular y causan una respuesta aberrante al daño al ADN, alterando la maquinaria de reparación y promoviendo la IG. Asimismo, Walker et al<sup>(81)</sup> observan un aumento de metilación a nivel de los promotores de diferentes genes en la transición de MM a LCP, sustentando la participación de este mecanismo en la progresión de la enfermedad. Concluyendo, la IG contribuye a generar diferentes

características del MM, como su complejidad genética, heterogeneidad clonal y subclonal, promoviendo resistencia al tratamiento. Muchos de estos estudios resultan factibles de realizar en nuestro medio siendo importante su desarrollo tendiente a una mejor caracterización biológica de la patología. Sin duda, el análisis de la participación de los diferentes mecanismos de IG en la evolución del MM permitirá ahondar en el conocimiento de esta entidad, así como constituir un aporte en la generación de nuevas estrategias terapéuticas.

### Agradecimientos

El presente trabajo fue sustentado por la Universidad de Morón mediante Proyectos de Investigación Interinstitucionales y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

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

### Bibliografía

- Lee JK, Choi Y-L, Kwon M, Park PJ. Mechanisms and consequences of cancer genome instability: lessons from genome sequencing studies. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:283-312.
- Alagpulinsa DA, Szalat RE, Poznansky MC, Shmookler Reis RJ. Genomic instability in multiple myeloma. *Trends Cancer.* 2020;10:858-73.
- Mateuca R, Lombaert N, Aka PV, Decordier I, Kirsch-Volders M. Chromosomal changes: induction, detection methods and applicability in human biomonitoring. *Biochimie.* 2006;88:1515-31.
- Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis T D. Genomic instability – an evolving hallmark of cancer. *Nature Rev Mol Cell Biol.* 2010;11:220-8.
- Roschke AV, Rozenblum E. Multi-layered cancer chromosomal instability phenotype. *Front Oncol.* 2014;3:302.
- Bakhoun SF, Silkworth WT, Nardi IK, Nicholson JM, Compton DA, Cimini D. The mitotic origin of chromosomal instability. *Curr Biol.* 2014;24:R148-9.
- Crasta KK, Ganem NJ, Dagher RR y col. DNA breaks and chromosome pulverization from errors in mitosis. *Nature.* 2012;482:53-8.
- Bakhoun SF, Kabeche L, Murnane JP, Zaki BI, Compton DA. DNA-damage response during mitosis induces whole-chromosome missegregation. *Cancer Discov.* 2014;4:1281-9.
- Bakhoun SF, Compton DA. Chromosomal instability and cancer: a complex relationship with therapeutic potential. *J Clin Invest.* 2012;122:138-43.
- Bakhoun SF, Landau DA. Chromosomal Instability as a Driver of Tumor Heterogeneity and Evolution. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7:a029611.
- Sansregret L, Vanhaesebroeck B, Swanton C. Determinants and clinical implications of chromosomal instability in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:139-50.
- Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J y col. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009;23:2210- 21.
- Manier S, Salem KZ, Park J, Landau DA, Getz G, Ghobrial IM. Genomic complexity of multiple myeloma and its clinical implications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017;14:100-13.
- Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018;93:1091-110.

15. Morgan GJ, Walker BA, Davies FE. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:335-348.
16. Greaves M, Maley CC. Clonal evolution in cancer. *Nature*. 2012;481:306-13.
17. Sawyer JR, Tricot G, Lukacs JL et al. Genomic instability in multiple myeloma: evidence for jumping segmental duplications of chromosome arm 1q. *Genes Chrom Cancer*. 2005;42:95-106.
18. Sawyer JR, Tian E, Heuck CJ y col. Jumping translocations of 1q12 in multiple myeloma: a novel mechanism for deletion of 17p in cytogenetically defined high-risk disease. *Blood*. 2014;123:2504-12.
19. Sawyer JR, Tian E, Heuck CJ y col. Evidence of an epigenetic origin for high-risk 1q21 copy number aberrations in multiple myeloma. *Blood*. 2015;125:3756-9.
20. Sawyer JR, Tian E, Walker BA y col. An acquired high-risk chromosome instability phenotype in multiple myeloma: Jumping 1q Syndrome. *Blood Cancer J*. 2019;9:62.
21. Bersani F, Lee E, Kharchenko PV y col. Pericentromeric satellite repeat expansions through RNA derived DNA intermediates in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112:15148-53.
22. Brückmann NH, Pedersen CB, Ditzel HJ, Gjerstorff MF. Epigenetic reprogramming of pericentromeric satellite DNA in premalignant and malignant Lesions. *Mol Cancer Res*. 2018;16:417-27.
23. Black JC, Manning AL, Van Rechem C y col. KDM4A lysine demethylase induces site-specific copy gain and rereplication of regions amplified in tumors. *Cell*. 2013;154:541-55.
24. Black JC, Atabakhsh E, Kim y col. Hypoxia drives transient site-specific copy gain and drug resistant gene expression. *Genes Dev*. 2015;29:1018-31.
25. Black JC, Zhang H, Kim J, Getz G, Whetstine JR. Regulation of transient site-specific copy gain by microRNA. *J Biol Chem*. 2016;291:4862-71.
26. Shammas MA, Shmookler Reis RJ, Koley H, Batchu RB, Li C, Munshi NS. Dysfunctional homologous recombination mediates genomic instability and progression in myeloma. *Blood*. 2009; 113: 2290-7.
27. Marchesini M, Ogoti Y, Fiorini E y col. ILF2 is a regulator of RNA splicing and DNA damage response in 1q21-amplified multiple myeloma. *Cancer Cell*. 2017;32:88-100.
28. Lazzari E, Mondala PK, Santos ND y col. Alu-dependent RNA editing of GLL1 promotes malignant regeneration in multiple myeloma. *Nat. Commun*. 2017;8:1922.
29. Stephens PJ, Greenman CD, Fu B y col. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell*. 2011;144:27-40.
30. Maciejowski J, Li Y, Bosco N, Campbell PJ, de Lange T. Chromothripsis and kataegis induced by telomere crisis. *Cell*. 2015;163:1641-54.
31. Magrangeas F, Avet-Loiseau H, Munshi NC, Minvielle S. Chromothripsis identifies a rare and aggressive entity among newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood*. 2011;118:675-8.
32. Maura F, Bolli N, Angelopoulos N y col. Genomic landscape and chronological reconstruction of driver events in multiple myeloma. *Nat. Commun*. 2019;10:3835.
33. Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB. Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*. 1992;11:1921-9.
34. Gisselsson D, Jonson T, Petersén A y col. Telomere dysfunction triggers extensive DNA fragmentation and evolution to complex chromosome abnormalities in human malignant tumors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:12683-8.
35. Gisselsson D, Jonson T, Yu C y col. Centrosomal abnormalities, multipolar mitoses, and chromosomal instability in head and neck tumours with dysfunctional telomeres. *Br J Cancer*. 2002;87: 202-7.
36. Höglund M, Gisselsson D, Hansen GB, Sähl T, Mitelman F. Ovarian carcinoma develops through multiple modes of chromosomal evolution. *Cancer Res*. 2003;63:3378-85.
37. Shay JW, Zou Y, Hiyama E, Wright WE. Telomerase and cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10:677-85.
38. Karlseder J, Smogorzewska A, De Lange T. Senescence induced by altered telomere state, not telomere loss. *Science*. 2002;295:2446-9.
39. Denchi EL, de Lange T. Protection of telomeres through independent control of ATM and ATR by TRF2 and POT1. *Nature*. 2007;448:1068-71.
40. Bodnar AG, Ouellette M, Frolkis M y col. Extension of life-span by introduction of telomerase into normal human cells. *Science*. 1998;279:349-52.
41. Cairney CJ, Keith WN. Telomerase redefined: Integrated regulation of hTR and hTERT for telomere maintenance and telomerase activity. *Biochimie*. 2008;90:13-23.

42. Calado RT, Young NS. Telomere maintenance and human bone marrow failure. *Blood*. 2008;111: 4446-55.
43. Heidenreich B, Kumar R. TERT promoter mutations in telomere biology. *Mutat Res*. 2017;771:15-31.
44. Xu D, Zheng C, Bergenbrant S y col. Telomerase activity in plasma cell dyscrasias. *Br J Cancer*. 2001;84:621-5.
45. Shiratsuchi M, Muta K, Abe Y y col. Clinical significance of telomerase activity in multiple myeloma. *Cancer*. 2002;94:2232-8.
46. Cottliar A, Pedrazzini E, Corrado C, Engelberger MI, Narbaitz M, Slavutsky I. Telomere shortening in patients with plasma cell disorders. *Eur J Haematol*. 2003;71:334-40.
47. Wu KD, Orme LM, Shaughnessy J Jr, Jacobson J, Barlogie B, Moore MA. Telomerase and telomere length in multiple myeloma: correlations with disease heterogeneity, cytogenetic status, and overall survival. *Blood*. 2003;101:4982-9.
48. Hyatt S, Jones RE, Heppel NH y col. Telomere length is a critical determinant for survival in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2017;178:94-8.
49. Aref S, Al Saeed A, El Menshawy N, Abdalla D, El Ashery M. Prognostic relevance of telomere length and telomerase reverse transcriptase variant (rs2242652) on the multiple myeloma patients. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:e23133.
50. Panero J, Arbelbide J, Fantl DB, García Ravello H, Kohan D, Slavutsky I. Altered mRNA expression of telomere-associated genes in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Mol Med*. 2010;16:471-8.
51. Panero J, Stella F, Schutz N, Fantl DB, Slavutsky I. Differential Expression of Non-Shelterin Genes Associated with High Telomerase Levels and Telomere Shortening in Plasma Cell Disorders. *PLoS One*. 2015;10:e0137972.
52. De S, Michor F. DNA replication timing and long-range DNA interactions predict mutational landscapes of cancer genomes. *Nat Biotechnol*. 2011;29:1103-8.
53. Rhind N, Gilbert DM. DNA replication timing. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3:1-26.
54. Goren A, Cedar H. Replicating by the clock. *Nature Rev*. 2003;4:25-32.
55. Dotan ZA, Dotan A, Litmanovich T y col. Modification in the inherent mode of allelic replication of lymphocytes of patients suffering from renal cell carcinoma: a novel genetic alteration associated with malignancy. *Gene Chrom Cancer*. 2000;27:270-77.
56. Korenstein-Ilan A, Amiel A, Lalezari S, Lishner M, Avivi L. Allele-specific replication associated with aneuploidy in blood cells of patients with hematologic malignancies. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;139:97-103.
57. Du Q, Bert SA, Armstrong NJ y col. Replication timing and epigenome remodelling are associated with the nature of chromosomal rearrangements in cancer. *Nature Comm*. 2019;10:416.
58. Amiel A, Kirgner I, Gaber E, Manor Y, Fejgin M, Lishner M. Replication pattern in cancer: asynchronous replication in multiple mieloma and in monoclonal gammopathy. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999;108:32-7.
59. Stella F, Pedrazzini E, Slavutsky I. Análisis citogenético y asincronía de replicación en pacientes con deleción 6q en mieloma múltiple. *J Basic & Appl Genet*. 2019;XXX N° 1 (Suppl):98.
60. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N y col. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*. 1993;75:1215-25.
61. Li YC, Korol AB, Fahima T y col. Microsatellites: genomic distribution, putative functions and mutational mechanisms: a review. *Mol Ecol*. 2002;11:2453-65.
62. Velangi MR, Matheson EC, Morgan GJ y col. DNA mismatch repair pathway defects in the pathogenesis and evolution of myeloma. *Carcinogenesis*. 2004;25:1795-1803.
63. Timurağaoğlu A, Demircin S, Dizlek S, Alanoğlu G, Kiriş E. Microsatellite instability is a common finding in multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009;9:371-4.
64. Miyashita K, Fujii K, Suehiro Y y col. Heterochronous occurrence of microsatellite instability in multiple myeloma – an implication for a role of defective DNA mismatch repair in myelomagenesis. *Leuk Lymphoma*. 2018;59:2454-9.
65. Oda S, Maehara Y, Ikeda Y y col. Two modes of microsatellite instability in human cancer: differential connection of defective DNA mismatch repair to dinucleotide repeat instability. *Nucleic Acids Res*. 2005;33:1628-36.
66. Janz S, Zhan F, Sun F y col. Germline risk contribution to genomic instability in multiple myeloma. *Front Genet*. 2019;10:424.
67. Hoang PH, Cornish AJ, Dobbins SE, Kaiser M, Houlston RS. Mutational processes contributing to the development of multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2019;9:60.

68. Bolli N, Avet-Loiseau H, Wedge DC y col. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2014;5:2997.
69. Walker BA, Wardell CP, Murison A y col. APOBEC family mutational signatures are associated with poor prognosis translocations in multiple myeloma. *Nat Commun.* 2015;6:6997.
70. Bacolla A, Cooper DN, Vasquez KM. Mechanisms of base substitution mutagenesis in cancer genomes. *Genes.* 2014;5:108-46.
71. Rebhand, S, Huemer M, Gassner FJ y col. APOBEC3 signature mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2014;28:1929-32.
72. Bolli N, Maura F, Minvielle S y col. Genomic patterns of progression in smoldering multiple myeloma. *Nat Commun.* 2018;9:3363.
73. Rustad EH, Yellapantula V, Leongamornlert D y col. Timing the initiation of multiple myeloma. *Nat Commun.* 2020;11:1917.
74. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95:548-67.
75. Maura F, Petljak M, Lionetti M y col. Biological and prognostic impact of APOBEC-induced mutations in the spectrum of plasma cell dyscrasias and multiple myeloma cell lines. *Leukemia.* 2018; 32:1044-8.
76. Muramatsu M, Kinoshita K, Fagarasan S, Yamada S, Shinkai Y, Honjo T. Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase (AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell.* 2000;102:553-63.
77. Robbiani DF, Bunting S, Feldhahn N y col. AID produces DNA double-strand breaks in non-Ig genes and mature B cell lymphomas with reciprocal chromosome translocations. *Mol Cell.* 2009;36:631-41.
78. Maura F, Rustad EH, Yellapantula V y col. Role of AID in the temporal pattern of acquisition of driver mutations in multiple myeloma. *Leukemia.* 2019;34:1476-80.
79. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell.* 2007;128:683-92.
80. Stanganelli C, Arbelbide J, Fantl DB, Corrado C, Slavutsky I. DNA methylation analysis of tumor suppressor genes in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Hematol.* 2010;89:191-9.
81. Walker BA, Wardell CP, Chiecchio L y col. Aberrant global methylation patterns affect the molecular pathogenesis and prognosis of multiple myeloma. *Blood.* 2011;117:553-62.
82. Heuck CJ, Mehta J, Bhagat T y col. Myeloma is characterized by stage-specific alterations in DNA methylation that occur early during myelomagenesis. *J Immunol.* 2013;190:2966-75.
83. Moreaux J, Reme T, Leonard W y col. Development of gene expression-based score to predict sensitivity of multiple myeloma cells to DNA methylation inhibitors. *Mol Cancer Ther.* 2012;11:2685-92.
84. De Smedt E, Lui H, Maes K y col. The epigenome in multiple myeloma: Impact on tumor cell plasticity and drug response. *Front Oncol.* 2018;8:566.
85. Alzrigat M, Párraga AA, Jernberg-Wiklund H. Epigenetics in multiple myeloma: From mechanisms to therapy. *Semin Cancer Biol.* 2018;51:101-15.
86. Vicente-Duenas C, Romero-Camarero I, Gonzalez-Herrero I y col. A novel molecular mechanism involved in multiple myeloma development revealed by targeting MafB to haematopoietic progenitors. *EMBO J.* 2012;31:3704-17.
87. Martinez-Garcia E, Popovic R, Min DJ y col. The MMSET histone methyltransferase switches global histone methylation and alters gene expression in t(4;14) multiple myeloma cells. *Blood.* 2011;117:211-20.
88. Pei H, Zhang L, Luo K y col. MMSET regulates histone H4K20 methylation and 53BP1 accumulation at DNA damage sites. *Nature.* 2011;470:124-8.



**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.

# Profilaxis de tromboembolismo venoso en Oncohematología. ¿Y por casa cómo andamos?

Venous thromboembolism prophylaxis in Oncohematology.  
How do we make at home?

Korin JD

*Consultorios Hematológicos. CABA.*

[jkorin2009@hotmail.com](mailto:jkorin2009@hotmail.com)

Fecha recepción: 28/1/2022

Fecha aprobación: 29/4/2022



**ARTÍCULO  
DE REVISIÓN**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 70-85  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** profilaxis,  
trombosis,  
neoplasias hematológicas.

**Keywords:** prophylaxis,  
thrombosis,  
hematologic malignancies.

## Resumen

La trombosis asociada a cáncer en el campo de las neoplasias hematológicas tiene relevancia por la alteración en la calidad de vida de los pacientes y el aumento del riesgo de mortalidad. Para los hematólogos suele plantear un compromiso difícil entre la necesidad de prevenir o tratar el proceso trombótico y el peligro de sangrado mayor o de interrupción de la terapéutica instituida para la enfermedad. Este artículo analiza estos aspectos epidemiológicos y factores de riesgo de tromboembolismo venoso en mielomas, linfomas, leucemias y síndromes mieloproliferativos, actualizando, cuando existiera, el aporte de los nuevos anticoagulantes orales y las guías propuestas por las autoridades científicas en este tema.

## Abstract

The relevance of cancer associated thrombosis in the field of several malignant hematological entities relies in its capacity of compromising the quality of life of our patients as well as the risk of death. As for hematologists, the challenge is the option between the prescription of an antithrombotic drug, either prophylactic or therapeutic, and the danger of major bleeding or even the temporary interruption of the treatment for the malignancy. This article analyzes epidemiological data and risk factors in multiple myeloma, lymphomas, leukemias and myeloproliferative disorders, updating the role of the new oral anticoagulants and the guidelines of the main authorities on this topic.

**Introducción**

En los últimos 40 años la contribución de los hematólogos en el campo de la profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) puede considerarse como importante para la aceptación gradual del valor de la prevención farmacológica en cirugías y medicina interna<sup>(1-3)</sup>. Largas horas de discusiones y argumentaciones en cuanto a la costo-efectividad de esta conducta han resultado en su recomendación virtualmente global, aunque con una adopción desapareja en la práctica diaria. Los últimos tiempos han mostrado las dificultades para que los oncólogos evalúen con puntuaciones de riesgo a pacientes ambulatorios en plan de recibir quimioterapias, especialmente en tumores sólidos con alto riesgo trombótico, los instruyan para que tengan alarma ante síntomas de una trombosis venosa y eventualmente instrumenten medidas de profilaxis con heparinas de bajo PM (HBPM) o con anticoagulantes orales directos (DOAC)<sup>(4,5)</sup>. Un meta-análisis<sup>(6)</sup> sobre el valor de la profilaxis de tromboembolismo venoso, principalmente en tumores sólidos, estima el número necesario para tratar (NNT) en 17 para pacientes de alto riesgo y el número necesario para dañar (NNH) en 334, siendo unas 5 veces mayor este último para DOAC (~100) que para HBPM (~500). En el campo de la oncohematología, nos toca a nosotros ser los encargados de esta evaluación individual y la toma de decisión conjunta con el paciente que tenga un riesgo elevado de TEV. Las guías de diversas Sociedades sólo han dado sus recomendaciones para las neoplasias mieloproliferativas bcr-abl negativas y para el mieloma múltiple<sup>(7,8)</sup>. Esta revisión está dedicada a analizar incidencias de TEV, los factores de riesgo hallados, los índices existentes y la contribución de los DOAC a la profilaxis en las patologías de nuestra esfera de la práctica médica.

*Los índices de riesgo son especialmente útiles para*

*evitar dar profilaxis de TEV a los pacientes de bajo riesgo, aún imperfectos para identificar a los de alto riesgo*

El período inicial de tratamiento de una neoplasia es uno de los momentos evolutivos con más riesgo trombótico (riesgo relativo 2-6). La enseñanza que dejaron los estudios en tumores sólidos empleando HBPM<sup>(9,10)</sup> fue que si bien la reducción del riesgo trombótico era del 50 al 65%, el número de casos absolutos que se beneficiaban era escaso por la baja frecuencia de TEV en los grupos placebo (3-4%) al incluir neoplasias como mama o próstata, con poca incidencia de trombosis asociada. Hacer profilaxis de TEV en pacientes ambulatorios durante quimioterapia, probablemente sólo resulta redituable para tumores de alta asociación con trombosis como páncreas o pulmón<sup>(4,11)</sup>. Sin embargo, evitar un TEV en un paciente neoplásico, más allá de mejorar su calidad de vida, implica disminuir la cifra impresionante de 47 veces más riesgo de mortalidad a un año, respecto de un paciente sin neoplasia y sin TEV de igual edad (448 por 100.000 personas)<sup>(15)</sup>. La alternativa fue emplear un índice que tenga en cuenta características personales de los pacientes que aumentan el riesgo de desarrollar trombosis y que hayan sido validados externamente. Tal fue el caso del elaborado por Khorana AA<sup>(12)</sup> con puntuación de dos o más para definir riesgo alto (Tabla 1) sobre el que se basaron varios trabajos posteriores comparando DOAC vs HBPM<sup>(13,14)</sup>. Este índice no ha sido validado en neoplasias hematológicas y resulta claro que los recuentos plaquetarios y leucocitarios no son útiles para patologías que suelen debutar con citopenias tanto más profundas cuanto mayor es la agresividad de la neoplasia. La puntuación original no contempla edad avanzada, antecedente de TEV, tipo de quimioterapia (platino y antiangiogénicos son los más trombogénicos), grado de extensión tu-

**Tabla 1.** Índice de Khorana<sup>(12)</sup>

Característica del paciente	Índice de riesgo
Sitio del cáncer	
Riesgo muy alto (estómago, páncreas)	2
Riesgo alto (pulmón, linfoma, ginecológicos, vejiga, testículo)	1
Prequimioterapia recuento plaquetario 350.000 o mayor	1
Hemoglobina menor a 10 g/L o empleo de eritropoyetina	1
Prequimioterapia recuento leucocitario 11.000 o mayor	1
Índice de masa corporal 35 kg/m <sup>2</sup> o mayor	1

moral o compresión venosa (tumores mediastinales por linfoma se asocian a trombosis de grandes vasos venosos). Biomarcadores como DD y P-selectina aumentan la capacidad predictiva en tumores sólidos pero no se conoce si esto ocurre en linfomas o mieloma. incluso en los tumores de alto riesgo casi el 50% de los TEV ocurren en pacientes con índices menores a 2. La sensibilidad es 55%. Considerando el puntaje de 2 o más como alto riesgo, implica la probabilidad de TEV a 6 meses en 8.9 % vs 5.5 % si el puntaje es riesgo bajo (RR 1.5 veces mayor). Aún con estos reparos, el índice de Khorana está vigente como un marcador de gravedad de enfermedad incluso en pacientes internados y de pronóstico de riesgo trombotico y de mortalidad en los siguientes 6 meses<sup>(15)</sup>.

### **Trombosis en mieloma múltiple**

El mieloma múltiple es la neoplasia hematológica con mayor complicación de trombosis venosa, con un riesgo de hasta 30%, dependiendo del tratamiento inicial<sup>(16)</sup>.

El TEV ocurre a menudo en los tres primeros meses del diagnóstico<sup>(17)</sup>.

La MGUS ya tiene un riesgo de TEV 3.3 veces superior a la población sin componente "M" y los mielomas tienen un riesgo 9 veces mayor<sup>(18)</sup>.

En mieloma se han descrito varios mecanismos protrombóticos dependientes de citoquinas (IL-1 y 6, factor tisular y TNF- $\alpha$ ), activación de plaquetas, resistencia adquirida a proteína C activada, interferencia de la paraproteína en la estructura de la fibrina, hipofibrinólisis y aumento de FvW y FVIII<sup>(19)</sup>. Una masa tumoral elevada aumenta la incidencia de complicaciones tromboticas<sup>(20)</sup>.

Los inmunomoduladores (IMiD) aumentan el riesgo, en especial combinados con altas dosis de dexametasona o doxorubicina<sup>(21)</sup>.

Los alquilantes se asocian con un riesgo más bajo de TEV (3-9%)<sup>(22)</sup>.

El agregado de bortezomib disminuye el riesgo trombotico por regulación positiva de trombomodulina endotelial<sup>(23)</sup>.

Los tratamientos para mieloma recaído/refractario (pomalidomida, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab) muestran una incidencia de TEV de hasta el 9% empleando aspirina como profilaxis<sup>(24)</sup>.

El índice de Khorana no demostró ser útil para mieloma y no hubo pacientes mielomatosos en la

población en la que se originó el índice<sup>(25)</sup>.

Dos puntajes de riesgo se han descrito en los últimos años para mielomas tratados con IMiD: el IMPEDE VTE y el SAVED.

El índice IMPEDE VTE mide el riesgo de TEV en el paciente con mieloma múltiple que inicia su primera línea de tratamiento. Fue desarrollado sobre 4446 pacientes del Registro Central de Administración del Veterans y se validó externamente en Data Base de Medicare (N = 4256)<sup>(26)</sup>.

Los componentes del mismo, además del uso de IMiD, son: índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; fractura de pelvis, cadera o fémur; uso de eritropoyetina (rhEPO), asociación de dexametasona o doxorubicina; etnia asiática; antecedente de TEV y catéter venoso central (CVC).

Un 10 % de los pacientes fueron de alto riesgo y tuvieron 15% de TEV en 6 meses de seguimiento. *c-statistic* = 0.66. El riesgo de TEV aumenta significativamente con el incremento del índice (HR 1.20 por punto, P = <.0001). En la cohorte de validación la *c-statistic* fue 0.64.

En la tabla 2 se detallan los valores de los componentes del índice.

El riesgo de TEV a 6 meses con puntaje 3 o < fue 3.3%; puntaje entre 4 y 7: 8.3% y puntaje 8 o mayor: 15.2 %.

El índice SAVED<sup>(27)</sup> se realizó sobre pacientes mayores de 65 años con diagnóstico reciente de mieloma y tratados con IMiD de Data Base de Medicare (n=2,397) y validados por la Administración de Salud del Veterans (n=1,251)

SAVED incluye 5 variables: cirugía reciente, etnia asiática, antecedente de TEV, edad  $\geq 80$  y dosis altas de dexametasona.

En la tabla 3 se detallan los valores de los componentes del índice.

El modelo estratificó aproximadamente 30% de los pacientes como riesgo alto. Este grupo tuvo 11% de TEV en 6 meses. HRs fueron 1.85 (P<.01) y 1.98 (P<.01) para grupos de alto versus bajo riesgo en las cohortes de derivación y validación, respectivamente. Un puntaje de 2 o > fue considerado como riesgo alto y la incidencia de TEV a 3 y 6 meses fue 7% y 12%. En el grupo de bajo riesgo esa incidencia fue 4% y 7% respectivamente.

Palumbo y col<sup>(28)</sup> describieron 17 condiciones como factores de riesgo de TEV en mieloma, y postularon una profilaxis en base a la presencia de ellos: sin fac-

**Tabla 2. Índice IMPEDE VTE**

Predictores	Acrónimo	Puntaje
Inmunomodulador	I	4
Índice de masa corporal > 25 kg/m <sup>2</sup>	M	1
Fractura en pelvis, cadera o fémur	P	4
Agente estimulador de la eritropoyesis	E	1
Doxorrubicina	D	3
Dexametasona en dosis alta		4
Dexametasona en dosis baja		2
Etnia asiática	E	-3
Antecedente de tromboembolismo venoso	V	5
Catéter venoso central tunelizado	T	2
Tratamiento con dosis terapéuticas de HBPM o warfarina	E	-4
Tratamiento con dosis profilácticas de HBPM o aspirina		-3

**Tabla 3. Índice SAVED**

Predictores	Puntaje
Cirugía en los últimos 90 días (Surgery)	+2
Raza Asiática	-3
Antecedente de TEV	+3
Edad 80 o >	+1
Dexametasona dosis 120-160 mg mensuales	+1
Dexametasona dosis > 160 mg mensuales	+2

tores de riesgo o uno solo, aspirina 81-325 mg. Dos o más factores de riesgo, enoxaparina 40 mg diarios o warfarina RIN 2-3. Las 17 condiciones son: a) del paciente: 1) obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>); 2) TEV previo; 3) CVC; 4) cardiopatía; 5) insuficiencia renal crónica, 6) diabetes; 7) infección aguda; 8) inmovilización; 9) cirugía general, 10) anestesia general, 11) poli-trauma; 12) empleo de eritropoyetina; 13) presencia de trombofilia; b) de la enfermedad: 14) mieloma con hiperviscosidad; c) del tratamiento: 15) empleo de dexametasona en altas dosis; 16) empleo de doxorrubicina, 17) poliquimioterapia.

En base a estos factores de riesgo, las recomendaciones de profilaxis de la IMWG son la administración de aspirina, 81-325 mg, si no hubiera ninguno de ellos o a lo sumo uno, y enoxaparina 40 mg diarios o warfarina con RIN blanco 2-3, si existieran dos o más de ellos.

La aspirina (n=176) se comparó contra enoxaparina 40 mg (n=166) en mielomas tratados con lenalidomida y dosis bajas de dexametasona en un

estudio randomizado abierto<sup>(29)</sup>. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas (TVP con aspirina 2.2% vs 1.2% con enoxaparina y TEP 1.7% vs 0%), con una tendencia a mayor efectividad para la HBPM. Como conclusión, la aspirina puede ser una alternativa efectiva y económica para pacientes de riesgo bajo tratados con IMID. Es interesante señalar que la edad del paciente, que en la mayoría de las neoplasias constituye un factor de riesgo para TEV cuanto mayor sea, en mieloma múltiple, resulta a la inversa. En una serie<sup>(30)</sup>, la menor edad al diagnóstico de mieloma (64 vs 69 años), independientemente de la duración de la enfermedad, fue predictiva de riesgo de TEV y la asociación de TEV con mieloma provocó una mortalidad 3.3 veces mayor que en el grupo sin trombosis.

Recientemente, dos estudios randomizados, el CASSINI y el AVERT<sup>(13,14)</sup> demostraron la efectividad de rivaroxabán *on treatment* y apixabán *on intention*, respectivamente, en pacientes neoplásicos ambulatorios con índice de Khorana ≥ 2 iniciando quimioterapia. Sólo 2.6% de los pacientes del estudio

AVERT tenían mieloma y no se incluyeron pacientes mielomatosos en el CASSINI.

Cornell y col<sup>(31)</sup> realizaron un estudio piloto con apixabán 2.5 mg cada 12 hs en 50 pacientes con mieloma tratados con IMiDs. No hubo ningún TEV, trombosis arterial ni sangrado mayor. Sólo 10 pacientes recibieron dexametasona. Sólo 2 estaban en primera línea.

Por su parte, Storrar y col<sup>(32)</sup> publicaron una serie de 70 pacientes consecutivos con mieloma e IMiDs bajo igual profilaxis con apixabán y seguidos por 6 meses. Tampoco hallaron ningún TEV, hubo un ACV y un IAM con un episodio de sangrado mayor por hemorragia digestiva.

Pegourie y col<sup>(33)</sup> realizaron otro estudio piloto con igual profilaxis en pacientes en primera línea con melfalán talidomida prednisona (n=11) o recaídos (n = 93) que recibían lenalidomida-dexametasona. Hubo sólo 2 eventos de TEV con el apixabán suspendido por trombocitopenia secundaria a lenalidomida, ninguna trombosis arterial y 1 sangrado mayor.

En conclusión, y con bajo nivel de evidencia, los pacientes con mieloma tratados con IMiD y riesgo bajo de TEV deberían recibir aspirina. En los de riesgo alto en profilaxis primaria, el apixabán en bajas dosis ha demostrado eficacia y seguridad, es más cómodo que el empleo crónico de dicumarínicos o HBPM y plantea los reparos habituales de alto costo y de límite de depuración de creatinina superior a 30 ml/min para su indicación.

### **Síndromes mieloproliferativos (SMP) bcr-abl negativos**

La incidencia de trombosis en policitemia vera (PV) va del 12% al 39% y en trombocitemia esencial (TE) del 11 al 25%. Un 8% de todas las muertes en SMP son por TEP. Trombosis no fatales ocurren en 3.8% de pacientes por año<sup>(34-36)</sup>.

La presencia de la mutación V617F en JAK-2 constituye un factor de riesgo esencial en estas patologías y afecta la activación plaquetaria y la interacción de plaquetas con leucocitos y endotelio vascular. Esa mutación se halla en el 96% de las PV, 50-60% de las TE y mielofibrosis (MFI). Comparado con los pacientes con *CALR* mutada (presente en el 25% de las TE y 35% de las MFI), *MPL* mutada (presente en el 3% de las TE y 10% de las MFI) o los triple negativos, el JAK-2 mutado duplica el riesgo de TEV. Mutaciones en *TET2* o *ASXL1* no aumentan el riesgo trombótico.

Los pacientes con PV y TE no tratados tienen aumento de eliminación urinaria de metabolitos de tromboxano A2 y elevación de expresión de P-selecina y CD40L.

Recientemente se ha descrito mayor sensibilidad a la activación por colágeno de su receptor integrina  $\alpha_2\beta_1$  por sobre-expresión de lisil-oxidasa<sup>(37)</sup>, una enzima que además puede modificar el receptor de PDGF y favorecer la fibrosis en estas neoplasias.

El tratamiento combinado en estas patologías (drogas antitrombóticas como aspirina en profilaxis primaria y dicumarínicos o DOACs como profilaxis secundaria más citorreducción con flebotomía o hidroxiurea o terapia dirigida a blanco molecular como ruxolitinib o interferón pegilado) es necesario en los grupos de riesgo alto.

En PV se considera riesgo alto la edad mayor a 60 años o el antecedente de trombosis y riesgo bajo la ausencia de esos dos factores. Independientemente del riesgo, como profilaxis primaria de trombosis se recomienda<sup>(38)</sup> mantener Hto <45% y aspirina 100 mg (100 mg cada 12 hs en presencia de factores de riesgo cardiovasculares, leucocitosis o sintomatología microvascular). En riesgo bajo puede emplearse interferón-pegilado en mujeres en edad reproductiva, ante necesidad de flebotomías muy frecuentes, esplenomegalia sintomática, prurito pertinaz o síntomas microvasculares resistentes a la antiagregación. En riesgo alto con antecedentes trombóticos arteriales se sugiere hidroxiurea con dosis inicial 1000 mg diarios y aspirina 100 mg cada 12 hs. Con antecedentes de trombosis venosas, la misma dosis de hidroxiurea más dicumarínicos o DOAC. El interferón pegilado se emplea ante resistencia o intolerancia a la hidroxiurea y el ruxolitinib ante resistencia o síntomas que evidencian transformación a MFI. Los pacientes de edad avanzada pueden recibir cito-reducción con busulfán.

La hidroxiurea y el ruxolitinib no sólo producen citorreducción sino que disminuyen la adhesión de leucocitos con mutación JAK-2 sobre endotelio activado.

La TE tiene una frecuencia de trombosis arterial a 10 años de 10.3%. Los factores de riesgo para esta complicación son edad mayor a 60 años y antecedentes trombóticos más factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión, diabetes y tabaquismo. La frecuencia de trombosis venosa a 10 años es 3.7% (60% en miembros inferiores y 40% en territorio

esplácnico) y los factores de riesgo, la edad, el JAK-2 mutado y neutrofilia. La evolución a mielofibrosis ocurre en un 3.9% en una década y el marcador de riesgo es la anemia. Se considera de muy bajo riesgo de trombosis al paciente menor de 60 años, sin trombosis previa y sin JAK-2 mutado, riesgo bajo con similares características pero con JAK-2 mutado, riesgo intermedio, sin trombosis previa, edad mayor de 60 años y JAK-2 no mutado mientras que riesgo alto es aquél con antecedentes trombóticos, edad mayor de 60 años y JAK-2 mutado<sup>(39)</sup>. Este último grupo se acerca al riesgo trombótico de la PV. ¿Qué aportan los DOAC en SMP? Un trabajo multi-institucional reciente<sup>(40)</sup> analiza en forma retrospectiva pacientes con SMP que han recibido DOAC ya sea por fibrilación auricular (FA) concomitante o para tratamiento de TEV. En FA, 166 pacientes recibieron profilaxis primaria y 37 profilaxis secundaria. El índice anual de trombosis fue 1.5% y el sangrado 8.4% en profilaxis primaria; la recurrencia 4.6% y la hemorragia nula en profilaxis secundaria. En los pacientes con TEV de miembros inferiores (n= 158) la recurrencia anual fue 5.1% (en sujetos sin SMP los DOACs se asocian a recurrencia en 1.5%) y el sangrado 5.7%. Los que padecieron TV esplácnica (n=51) tuvieron recurrencia anual en 3.2% y sangrado en 2%. Los factores de riesgo para sangrado fueron el diagnóstico de mielofibrosis y el uso de dabigatrán como DOAC. En conclusión los DOAC podrían considerarse una alternativa a los dicumarínicos en pacientes con SMP. Los autores no mencionan si se empleó aspirina con los DOAC. Las tasas de recurrencia justificarían anticoagulación permanente en profilaxis secundaria de síndromes mieloproliferativos. Series más pequeñas se han comunicado en Italia, Alemania y Reino Unido con resultados similares<sup>(41-43)</sup>.

En conclusión, no olvidar de insistir al paciente el uso de aspirina y control estricto del hematocrito en policitemia vera como profilaxis primaria de trombosis y ciertas dudas en la seguridad con los DOAC por las tasas de sangrado, ya sea por anticoagulación de FA o de TEV. La asociación DOAC con aspirina podría ser la responsable.

### **Leucemia aguda linfoblástica tratada con L-asparaginasa**

Un meta-análisis de 17 estudios prospectivos sobre complicaciones trombóticas en LLA pediátrica demostró una tasa de 5.2%; más de la mitad de los pacientes con trombosis en SNC<sup>(44)</sup>.

En adultos hay más TEP y trombosis de miembros superiores relacionadas a CVC

La mayoría de los eventos trombóticos ocurren en el primer ciclo de tratamiento

Se han descrito como factores de riesgo: mayor edad, sexo masculino, LLA T, LLA de riesgo alto, grupo sanguíneo no 0, dosis bajas por períodos de tiempo más prolongados, trombofilia congénita concomitante, empleo de antraciclina e indicación de prednisona vs dexametasona<sup>(45-47)</sup>.

Los mecanismos propuestos se basan en la alteración de la síntesis proteica. Se han descrito déficit de AT, PC, PS por plegamiento anormal de la molécula, hipo-disfibrinogenemia, activación plaquetaria y endotelial.

Se menciona en las series una mortalidad por trombosis del 0.8%, pero tener TEV aumenta 40% la mortalidad en 1 año.

Existe controversia considerable sobre la efectividad de la profilaxis con plasma fresco, crioprecipitados, concentrados de antitrombina o empleo de enoxaparina en estos pacientes<sup>(48)</sup>.

En la tabla 4 se resumen los trabajos en la materia,

**Tabla 4.** Profilaxis de TEV por L-asparaginasa.

Estudio (año)	Diseño	N pacientes y grupo etario	Profilaxis	Incidencia de TEV (%)
Abbott (2009)	Retrospectivo	719 niños	PFC/Criop vs 0	TV en CNS 0 vs 1.5
Lauw (2013)	Retrospectivo	240 adultos	PFC vs 0	6 vs 19 p=0.02
Mitchell (2003)	Randomizado	85 niños	AT vs 0	28 vs 37 p= ns
Hunault Berger (2008)	Retrospectivo	214 adultos	AT vs 0	4.8 vs 12/2 p=0.04
Elhasid (2001)	Prospectivo	91 niños	Enoxaparina 0.8 mg/kg/d vs 0	2 vs 4
Sibai (2016)	Prospectivo	140 adultos	Enoxaparina vs 0	18.9 vs 21.7 p=ns
Meister (2008)	Prospectivo	112 niños	Enoxaparina más AT vs AT	0 vs 12.7 p<0.05

PFC: plasma fresco congelado, AT: antitrombina. Criop: crioprecipitados

considerando grupo etario, diseño e incidencia de TEV con y sin profilaxis. Como se aprecia, no hay un estándar de prevención ni de tratamiento. La trombosis venosa (generalmente de senos cerebrales) requiere tratamiento con enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs por 1-3 meses a pesar de la hemorragia parenquimatosa frecuente que la acompaña. Es debatible el agregado de concentrados de AT. Si la concentración de ésta es menor a 60%, la sugerencia de la Subcomisión de ISTH es aportar concentrados, aunque con escasa evidencia. También apoya indicar fibrinógeno o crioprecipitados si la concentración es menor de 50 mg/dl o con sangrado<sup>(49)</sup>. Se sugiere interrumpir la administración de L-asparaginasa y en la re-exposición a la droga hacer profilaxis con dosis bajas de enoxaparina desde el día previo a la quimioterapia hasta 1 semana después de finalizada. Dado que la quimioterapia de la leucemia linfoblástica continúa con otras drogas, se sugiere durante el tiempo de anticoagulación mantener plaquetas en niveles superiores a 50.000/ul y suspender la enoxaparina 24 hs antes de cada punción lumbar.

### **Leucemia mieloide aguda (LMA)**

La incidencia de TEV en el *California Cancer Registry*<sup>(50)</sup> sobre 5394 casos de LMA es 5.2% en 2 años (2/3 de los casos en los primeros 3 meses, o sea 3.3%). Factores predisponentes fueron el sexo femenino, edad avanzada, número de comorbilidades y CVC. La asociación no tuvo relación con mayor mortalidad.

Un estudio retrospectivo del *MD Anderson Cancer Center* sobre 996 LMA muestra una incidencia de 3.4 por 100 personas/años<sup>(51)</sup>. El 81% de los episodios de TEV ocurrió en los primeros 12 meses y con trombocitopenia. La forma clínica más común fue TVP de miembros superiores asociada a CVC (73%). No hubo fallo empleando profilaxis farmacológica. La frecuencia es mayor (11%) en leucemia promielocítica (M3). La complicación trombótica fue más frecuente en <39 años y en inducción. TEP ocurrió en 8% de los casos y recurrencias en 18.6%. Tampoco aquí se halló relación con mortalidad. En LMA M3 la tasa de trombosis es 8.8% con ATRA-idarrubicina, con igual frecuencia de TEV o trombosis arterial. Predictores de trombosis son hiperleucocitosis, isoforma Bcr3, FLT3 con *internal tandem* duplicación y expresión de CD2 y CD 15 en promielocitos. La tasa de sangrado es de hasta 20% con 50% de mortalidad

si ocurre en SNC. El 15% de los pacientes sufre trombosis y sangrado simultáneo<sup>(52)</sup>.

Aunque el sangrado es la complicación más temible de la LMA M3, la tasa de trombosis no es despreciable, suele ocurrir hacia el final del período de inducción cuando el balance hemostático logrado con ATRA o ATO se inclina hacia la hipercoagulabilidad. En la serie de PETHEMA<sup>(53)</sup>, sobre 759 pacientes, 5.1% tuvieron clínica de trombosis, ya sea infarto agudo de miocardio, infarto isquémico cerebral o TEV. La presencia de hipofibrinogenemia, la M3v y el ácido tranexámico fueron factores de riesgo. Las recomendaciones más recientes del panel de expertos de la *European Leukemia Net* no abordan el tema de la trombosis sino el de la coagulopatía en la que no introducen cambios respecto de lo publicado 10 años antes: Inicio inmediato de ATRA, transfusiones de fibrinógeno, crioprecipitados, plaquetas o plasma fresco para mantener concentraciones de fibrinógeno por encima de 100-150 mg/dl, recuentos plaquetarios entre 30 y 50000/ul y RIN < 1.5, monitoreo diario de los parámetros de coagulopatía, evitar CVC, punciones lumbares u otro procedimiento invasivo durante la inducción. Respecto de los beneficios de heparina, ácido tranexámico u otros agentes hemostáticos resultan cuestionables y no deben emplearse de rutina fuera del contexto de ensayos clínicos<sup>(54)</sup>.

Otras series de la era del ATRA, con menor número de pacientes (n=33), describen tasas de trombosis de 18.2%<sup>(55)</sup>.

Mecanismos de trombosis descritos en LMA M3 son generación de micropartículas de varios orígenes (blastos, endotelio, plaquetas, leucocitos) con expresión de factor tisular, presencia de procoagulante del cáncer con activación directa de FX, síntesis de citoquinas por los blastos como IL-1b, IL-6, TNF-a que alteran el endotelio vascular produciendo actividad de factor tisular, PAI-1 y regulación negativa de trombomodulina<sup>(56)</sup>.

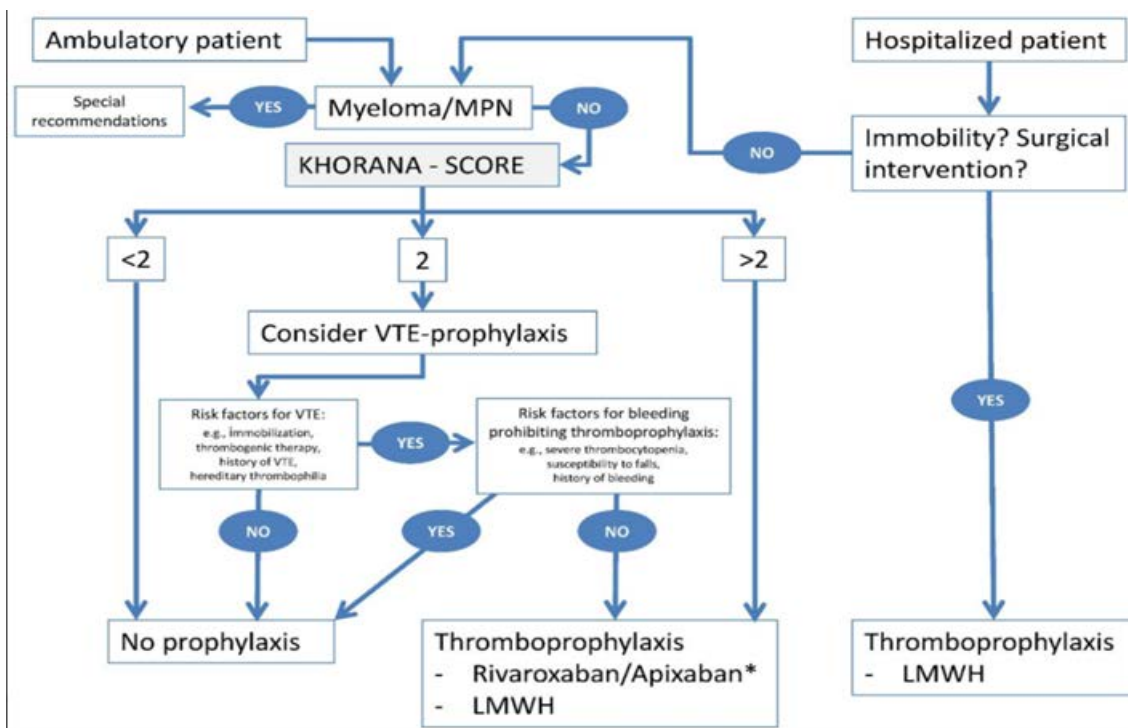
### **Profilaxis o terapéutica con HBPM en pacientes con leucemias agudas y plaquetopenia**

Ésta es una disyuntiva habitual en pacientes con leucemia aguda<sup>(57)</sup>. Por un lado la necesidad de anticoagular distintas gradaciones del TEV: embolia pulmonar sintomática vs incidental, submasiva vs subsegmentaria, TVP proximal vs distal, TEV menor de 1 mes vs crónico, trombosis por CVC vs

espontánea. Por el otro lado de la balanza: sangrado actual vs potencial, localización cerebral vs sitio de hemorragia con posibilidad de cohibirse localmente o embolizarse, expectativa de duración de la trombocitopenia, respuesta transfusional a la misma, presencia de otra alteración hemostática como déficit de vitamina K, insuficiencia renal o fallo hepático, procedimientos invasivos no postergables. El registro RIETE aporta un dato fundamental: ¿en esa disyuntiva los pacientes mueren más frecuentemente por TEP o por hemorragia? La muerte a 3 meses por TEP fue 2.6% y por sangrado 1%. El sangrado mayor con niveles de plaquetas menores de 80.000/ul y anticoagulación simultánea fue 5.8%<sup>(58)</sup>. Hay diversas guías para anticoagulación en el paciente trombocitopénico. El manejo de estos pacientes, por la posibilidad de interrupción del efecto anticoagulante en caso de sangrado clínicamente relevante, es realizado con HBPM, de corta vida media<sup>(59)</sup>. Una guía reciente de un grupo austríaco y alemán<sup>(60)</sup> recomienda en contra de trombo-profilaxis farmacológica con recuentos plaquetarios < 25.000/ul. En cambio, ésta puede considerarse con recuentos plaquetarios entre 25.000 y 50.000/ul y recomienda evitar profilaxis mecánica en pacientes con recuentos < 50.000/ul. En el mismo artículo hay

un algoritmo de tromboprofilaxis en pacientes oncohematológicos según que el paciente esté ambulatorio o internado, tenga una patología que requiera una profilaxis especial como mieloma o síndromes mieloproliferativos o pueda evaluarse con índice de Khorana menor, igual o mayor a 2 (Figura 1) . En el caso de grados diversos de trombocitopenia e incluyendo pacientes generalmente ambulatorios que estén recibiendo profilaxis con DOAC, se considera útil para el lector la tabla 5, modificada del algoritmo de Samkari H y col<sup>(57)</sup>. La tabla 6 muestra otra forma de graficar la conducta según el nivel plaquetario: el consenso de GIMEMA<sup>(61)</sup>, que evaluó 11 estudios en leucemias agudas, 24 en síndromes mieloproliferativos, 18 en síndromes linfoproliferativos y 15 en MGUS y mielomas. ¿Cuál es la evidencia de que se puede emplear HBPM sin aumentar peligrosamente el sangrado si el recuento de plaquetas es al menos 50.000/ul? En un estudio observacional sobre 5 años y 82 pacientes con TEV y plaquetopenia por neoplasias hematológicas en el *Fred Hutchinson Cancer Research Center*<sup>(62)</sup>, 67 pacientes recibieron anticoagulación y en 15 se omitió. Recibieron transfusiones plaquetarias con un blanco de 50.000 plaquetas/ul, 88% de los anticoagulados. Se observó sangrado menor en

Figura 1. Algoritmo de tromboprofilaxis en patologías onco-hematológicas<sup>(60)</sup>



22 pacientes y mayor en 9. Al tiempo de sangrado el recuento medio plaquetario fue 54.000/ul. Hubo 7 pacientes con progresión o recurrencia de TEV. Reacciones transfusionales tuvieron 11 pacientes y en 30, sobrecarga de volumen que requirió diuréticos o diálisis. Conclusiones: las transfusiones de plaquetas para mantener anticoagulación con un blanco de 50.000 plaquetas no son inocuas y se acompañan de efectos adversos importantes.

El estudio *VENUS Network Investigation*<sup>(63)</sup> es prospectivo y multicéntrico. Incluyó 121 pacientes de 6 instituciones, con neoplasia activa, TEV y plaquetas < 100.000/ul. Recibieron dosis completa de anticoagulación, 75 y dosis intermedia, 33. Es interesante que 31 de 33 padecían neoplasias hematológicas. No recibieron anticoagulación 13 pacientes. A 60 días hubo en el grupo con dosis completa 12.8% de hemorragia mayor y 5.6% de recurrencias. En el grupo de dosis intermedias, la hemorragia mayor ocurrió en 6.6% y no se registraron recurrencias.

La conclusión es que en neoplasias hematológicas con recuentos plaquetarios menores a 50.000/ul frecuentes, las dosis intermedias de HBPM (50% de la dosis terapéutica) ofrecen una efectividad atractiva y la mitad de riesgo de sangrado mayor respecto de las dosis completas.

¿Cuántos especialistas norteamericanos indican profilaxis farmacológica en leucemias agudas?

Un cuestionario a 215 hematólogos que atienden leucemias agudas en USA<sup>(64)</sup> revela que el 47% de ellos indica heparinas en inducción y un 45% en consolidación. Un 36% indica profilaxis mecánica y un 15%, ninguna. El motivo de la indicación o no se basa en el alto riesgo de sangrado (51%), ausencia de datos que provean evidencia (38%) y bajo riesgo de TEV (11%).

¿Cuántos pacientes oncológicos están advertidos por sus médicos tratantes que el TEV es una complicación frecuente y peligrosa en su condición? Un cuestionario<sup>(65)</sup> revela que el 53% de los pacientes

**Tabla 5.** Conducta con TEV y plaquetopenia según se emplee HBPM o DOAC.

Recuento de plaquetas	Conducta
>50.000/ul	DOAC o HBPM en dosis terapéuticas
<50.000/ul con posibilidad de transfusión	Mantener blanco en 50.000/ul y emplear DOAC o HBPM en dosis terapéuticas
< 50.000/ul sin posibilidad de transfusión o con respuesta transfusional insuficiente	Sin riesgo alto de progresión trombotica: No anticoagular Con riesgo alto de progresión trombotica: Si HBPM: Dosis intermedias si el recuento plaquetario es >20.000/ul Si se indica rivaroxabán y el recuento plaquetario es >25.000/ul dosis profilácticas; si es < 25.000 no anticoagular ¿Filtro en vena cava inferior? Si se indica apixabán y el recuento plaquetario es <50.000/ul no anticoagular ¿Filtro en vena cava inferior?

Modificado de Al Samkari H y col.<sup>(57)</sup>

**Tabla 6.** Conducta frente a TEV agudo según Consenso de GIMEMA

TEV agudo y HBPM	Plaquetas > 50<100 x 10 <sup>9</sup> /L	Plaquetas >30<50 x 10 <sup>9</sup> /L	Plaquetas <30 x 10 <sup>9</sup> /L
Dosis terapéuticas	Apropiado 11/11	Incierto 6/11	Inapropiado 9/11
Dosis 50%	Inapropiado 11/11	Apropiado 8/11	Inapropiado 6/11
Dosis de profilaxis	Inapropiado 10/11	Incierto 6/11	Incierto 6/11
Suspender HBPM	Inapropiado 11/11	Inapropiado 9/11	Apropiado 8/11
Filtro en VCI y profi-laxis con HBPM	Inapropiado 10/11	Inapropiado 10/11	Apropiado 8/11
Transfusión de plaque-tas	Inapropiado 11/11	Inapropiado 11/11	Apropiado 8/11

oncológicos ignoran esta relación y los síntomas de presentación, así como la necesidad de consulta médica rápida en caso de aparición.

Parece razonable como regla general las sugerencias de las guías de los países de habla germana. No emplear profilaxis mecánica por debajo de 50.000 plaquetas/ul por provocar sangrado con la compresión venosa, emplear enoxaparina 40 mg hasta esa cifra de plaquetas y sobre casos individuales entre 25 y 50.000 plaquetas/ul y omitir toda conducta antitrombótica farmacológica por debajo de 25.000/ul, indicando según evaluación individual para cada paciente filtro en vena cava inferior.

**Linfomas**

La incidencia de TEV es variable<sup>(66)</sup>. Un meta-análisis sobre 18.018 pacientes<sup>(67)</sup> muestra 6.5% en linfoma no Hodgkin (LNH) y 4.7% en Hodgkin (LH). Las series con linfoma difusos B de células grandes (LDCGB) o agresivos revelan incidencias del 10-15%. ¡En linfomas primarios de SNC (LPSNC)<sup>(68)</sup> llega hasta 60%! La mayor incidencia se halla en los primeros 3 meses de diagnóstico y tratamiento.

Han sido referidos como factores de riesgo: sexo femenino, estadios avanzados, extremos de BMI, ECOG >2, compromiso de SNC o de mediastino, linfomas agresivos B o T periféricos, TEV previo, anticuerpos antifosfolípidos presentes, índice IPI 4-5 (20% de TEV vs IPI 2-3 10% de TEV), CVC, QT con antraciclinas o metotrexate, empleo de lenalidomida. Si bien los linfomas están incluidos como alto riesgo en el índice de Khorana (aunque la frecuencia de TEV hallada fue 2.2%), este puntaje no ha sido validado en LDCGB, que se asocian a la mayoría de los TEV en LNH. Sólo el 12.8% de los pacientes con TEV y linfomas en la serie original de Khorana mostraban un puntaje de riesgo alto.

Otros índices postulados para esta asociación son el Throly<sup>(69)</sup> que se muestra en la tabla 7 (el índice Throly sólo fue validado en una institución) y el Tic-Lympho<sup>(70)</sup> que combina 4 polimorfismos (2 de FV, 1 de FXIII y Serpina 10) con variantes clínicas como masa mediastinal, estadio IV de Ann Arbor, agresividad y localización del linfoma, inmovilización, historia familiar de TEV y BMI. En 208 pacientes con linfomas, de los cuales 15% tuvo TEV, el índice fue más predictivo que el de Khorana y el Throly.

Incorporaciones recientes al tratamiento de los linfomas, como la lenalidomida en el esquema R2 libre de quimioterapia o los inhibidores de puntos de control inmune, también han demostrado aumentar el riesgo de TEV. En el primer caso<sup>(71)</sup>, un meta-análisis sobre 28 trabajos de lenalidomida en diferentes linfomas demuestra que el IMID empleado solo tiene una incidencia de TEV a 6 meses de 6.4%, asociado a rituximab de 2.9% y junto con quimioterapia 5.2%. Estas incidencias son algo menores a las de lenalidomida en mieloma. En el segundo caso<sup>(72)</sup>, la utilización en tumores sólidos (en más del 80%, nivolumab y pembrolizumab) se asoció a 12.9% de trombosis venosas, incluidas las esplácnicas y 1.8% de tromboembolismo arterial.

**Profilaxis con DOAC en linfomas**

En el estudio AVERT, 574 pacientes se randomizaron entre apixabán y HBPM. La incidencia de TEV con apixabán fue 4.2% vs.10.2% y el sangrado mayor 3.5% vs 1.8%. (NNT 17 y NNH 59). Se incluyeron 145 pacientes con linfomas. (25.2%). No se han comunicado las cifras para esta subpoblación.

En el estudio CASSINI, la randomización se realizó en 841 pacientes entre rivaroxabán y HBPM. Hubo detección inicial con eco-doppler venoso en

**Tabla 7.** Índice Throly. 0-1: bajo riesgo; 2-3: riesgo intermedio; >3: riesgo alto

Características del paciente	Puntaje
Antecedentes de TEV/IAM/ACV	2
Movilidad reducida (ECOG 2-4)	1
Obesidad (BMI > 30 kg/m <sup>2</sup> )	2
Localización extranodal	1
Compromiso mediastinal	2
Neutrófilos < 1.000/ul	1
Hemoglobina <10 g/dl	1

pacientes asintomáticos de 4.5% que se excluyeron de la randomización. La incidencia de TEV con rivaroxabán *on treatment* fue 2.6% vs 6.4% para la HBPM, sin diferencias en el sangrado mayor. (NNT 26 y NNH 100). Los pacientes con linfoma incluidos fueron 57 (7.0%) y no se ha comunicado la evolución en ese subgrupo.

En mi opinión, a los pacientes que reciben lenalidomida les cabe la misma conducta que la expuesta en mieloma múltiple. Para los pacientes con factores de riesgo ambulatorios se sugiere discusión con ellos sobre el empleo de apixabán en dosis profilácticas.

### Discusión

Hay escasa evidencia para efectuar recomendaciones firmes en profilaxis de TEV para pacientes con patologías oncohematológicas. Sin embargo, la posible complicación tromboembólica está presente con una frecuencia para nada despreciable. Por lo tanto merece que se considere el riesgo futuro en la evaluación inicial de nuestros pacientes, tanto como la fragilidad o las comorbilidades ya presentes al diagnóstico. Los índices de riesgo, todavía imperfectos, ayudan a identificar a los individuos más susceptibles para un futuro TEV y la existencia de una profilaxis efectiva obliga a tener presente la posibilidad de emplearla. Un caso clínico de la práctica habitual podría ilustrar mejor este panorama.

Una mujer de 66 años consulta por síntomas B de 3 meses de evolución. Pérdida de fuerzas que requiere ayuda para las actividades de la vida diaria como bañarse. Adenopatías supra e infra-diafragmáticas, cuya biopsia revela linfoma difuso de células grandes B de probable origen centrolinfocítico. LDH 1.200. Hto 27%, 3.200 leucocitos con 45% polimorfonucleares, plaquetas 72.000/ul. Hepatograma normal. Calcio 8.6 mg/dl. Creatinina 1 mg/dl. Biopsia de médula ósea con infiltración del 40% por elementos linfocíticos con marcación de linfoma folicular. Fracción de eyección 62%. PET con múltiples áreas de captación en territorios linfocíticos supra e infra-diafragmáticos con SUV entre 14 y 16.5. La propuesta es R-CHOP 21 y colocación de CVC tunelizado.

La paciente nos pregunta por las complicaciones del tratamiento. Mencionamos casi instantáneamente el riesgo de neutropenia febril. ¿Tenemos presente con la misma convicción el riesgo de TEV? ¿Le damos a la paciente pautas de alarma tanto para el problema infeccioso como para el trombotico? La paciente tie-

ne 7 factores de riesgo para desarrollar TEV en los próximos meses y una estimación moderada de al menos 10% de probabilidad de que tal complicación ocurra. ¿Le propondríamos profilaxis ambulatoria con HBPM? ¿Con DOAC?

Estos son problemas a resolver en la práctica diaria de la hematología y a ello apunta el artículo. Aleccionar traumatólogos para profilaxis en caderas no es difícil, lograr adherencia y convicción de hacer lo correcto, sí lo es. Las guías ayudan, pero la adherencia a las guías no es necesariamente prolija ni estricta<sup>(73)</sup>. Pero en éste como en otros casos somos los médicos asistenciales en Hematología los que debemos proponer la conducta. Se debe recordar que la guía de ASCO<sup>(8)</sup> sobre el tema impulsa la educación del paciente sobre los síntomas de TEV y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento rápidos. La disyuntiva no es profilaxis a todos los pacientes neoplásicos o a ninguno, aunque ambas posiciones tengan razones atendibles<sup>(74, 75)</sup>. No parece adecuado imponer profilaxis en base a un meta-análisis de Cochrane<sup>(76)</sup> que muestra que la HBPM disminuye la trombosis asociada a cáncer con un riesgo relativo de 0.54, contra un aumento no significativo de sangrado mayor de 1.44. Deben balancearse los beneficios contra la molestia de aplicación diaria subcutánea, altos costos frecuentemente afrontados por los pacientes y un NNT relativamente alto. De lo contrario seguiremos en la situación actual de escaso empleo de profilaxis de TEV en enfermos neoplásicos ambulatorios y una sugerencia convertida en letra muerta.

Es atendible el argumento que expone Carrier M<sup>(74)</sup> sobre la aceptación universal de tromboprofilaxis en un paciente neoplásico internado por razones médicas o de profilaxis prolongada en cirugía oncológica abdomino-pelviana, con una tasa para ambas de TVP proximal sintomática no mayor del 1.5 con HBPM. Contrasta esto con la renuencia a indicar profilaxis similar a un paciente con un cáncer de alto riesgo según el índice de Khorana que tiene proyectada una tasa de 5.8% de TEV a 6 meses. La diferencia está, en mi opinión, en la duración y quién afronta los costos.

Por otra parte, van Es<sup>(75)</sup> enfatiza el número creciente de pacientes oncológicos que debería recibir profilaxis en base a un índice de Khorana de 2 o mayor, con sus imperfecciones para detectar el paciente con alto riesgo de trombosis. El uso de ese índice resulta en una relación de sólo 1.5 vez de ese riesgo entre

un grupo de bajo o de alto peligro trombótico (calcula que agregaría a unos 400.000 pacientes por año para profilaxis solamente en USA). La distribución diferente de neoplasias entre los dos estudios con DOAC y el diseño del estudio CASSINI que excluyó a los pacientes con TVP asintomática diagnosticada por ultrasonografía mandatoria al comienzo del mismo (situación no reproducible en la práctica clínica) son otras razones atendibles del autor para no proponer ya a los DOAC como trombotoprofilaxis más amigable que la HBPM.

Mientras esperamos más datos convincentes por venir y con nuestra paciente con linfoma a decidir hoy qué conducta proponer, en mi modesta opinión sugiero 1) estar familiarizado con los índices de trombosis que irán surgiendo y que mejorarán la estimación de riesgo<sup>(77,78)</sup>, 2) informarse con revisiones sobre el tema, que son escasas -les propon-

go, si llegaron hasta aquí, la publicada por expertos italianos y españoles-<sup>(79,80)</sup> y 3) leer las guías de las sociedades científicas como la del ASH 2021<sup>(81)</sup>, que aunque apunta mucho más a tumores sólidos, se renueva constantemente y tiene nada menos que 403 referencias.

Dado el incremento previsible del empleo de DOAC para profilaxis de TEV en pacientes con tumores sólidos o hematológicos, creo de interés recurrir a la tabla 8, modificada de Gatti y col<sup>(82)</sup>.

Ud se preguntará qué haría el autor con la paciente: instruirla sobre el riesgo trombótico y las pautas de alarma y tratar que su plan de salud le cubra apixabán 2.5 mg cada 12 hs que tomará mientras sus plaquetas superen 25.000/ul. La clave es que el auditor entienda que es más económica y menos riesgosa la profilaxis que el tratar un TEV en una paciente trombocitopénica (y que aunque sea hojee este artículo).

**Tabla 8.** Interacciones de DOAC con agentes orales de blanco específico más empleados en Hematología. Modificado de Gatti M y col<sup>(82)</sup>

Agente oral	Metabolismo	Inhibe	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán	Implicancia
Everolimus	Inhibe Pgp y BCRP	Tirosina K	x	x	x	Control de sangrado o monitoreo
Ibrutinib	Inhibe Pgp y GP plaquetarias	BTK	xx	xx	xx	Mayor riesgo de sangrado
Ruxolitinib	Inhibe CYP 3A 4 y Pgp	JAK	xx	xx	xx	Riesgo de sangrado
Idelalisib	Inhibe CYP 3A 4 y Pgp	PI3K	x	xx	xxx	Evitar apixabán. Monitoreo con los otros
Panobinostat	Inhibe CYP 3A 4	HDAC	xx	xx	xx	Mayor riesgo de sangrado
Ixazomib	--	Proteosoma	--	--	--	Sin interacción
Venetoclax	Inhibe Pgp	BCL2	xx	xx	x	Monitoreo
Bosutinib	--	BCR-ABL	--	--	--	Sin interacción
Dasatinib	Inhibe CYP 3A 4	BCR-ABL	x	x	x	Mayor riesgo de sangrado.
Imatinib	Inhibe CYP 3A 4 y 2C9	BCR-ABL	--	xx	xx	Trombocitopenia
Nilotinib	Inhibe CYP 3A 4 y 2C8 y 9	BCR-ABL	x	xx	xx	Mayor riesgo de sangrado
Ponatinib	Inhibe Pgp	BCR-ABL	xx	xx	xx	Trombocitopenia

CYP: citocromo P450, P-gp: P-glicoproteína, BCRP: *breast cancer resistance protein*

Sin interacción – ; Potencial interacción x; Potencial interacción considerar cambio de droga o monitoreo de DOAC xx; Contraindicación xxx

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

### Bibliografía

1. Kakkar VV. Deep vein thrombosis. Detection and prevention. *Circulation*. 1975;51: 8-19.
2. Gallus AS, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. *Sem Thromb Hemost*. 1976; 4:232-90.
3. Korin J, Sánchez Ávalos JC. Profilaxis de trombosis venosa. Sí, pero... *Medicina (B Aires)*. 1996; :299-307.
4. Pelzer U, Opitz B, Deutschinoff G y col. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol*. 2015;18:2028-34.
5. Macbeth F, Noble S, Evans J y col. Randomized Phase III Trial of Standard Therapy Plus Low Molecular Weight Heparin in Patients With Lung Cancer: FRAGMATIC Trial. *J Clin Oncol*. 2016 5: 88-94.
6. Bosch FTM, Mulder FI, Kamphuisen PW y col. Primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients with a high Khorana score: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv*. 2020;4:5215-5225.
7. Wang TE, Zwicker JI, Ay C y col. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;10:1772-1778.
8. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM y col. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2019;38: 496-520.
9. Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C y col. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lancet*. 2009;10:943-949.
10. Agnelli G, George DJ, Kakkar AK y col. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 2012;366:601-609.
11. phase III trial of low-molecular-weight heparin enoxaparin in addition to standard treatment in small-cell lung cancer: the RASTEN trial. *Ann Oncol*. 2018;29:398-404.
12. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E y col. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008;111:4902-4907.
13. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK y col. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:720-728.
14. Carrier M, Abou-Nassar K, Mallick R y col. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2019;380:711-719.
15. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res*. 2010;125:490-493.
16. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2001;344:1951-1952.
17. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K y col. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1568-1574.
18. Kristinsson SY, Pfeiffer RM, Bjorkholm M y col. Arterial and venous thrombosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2010;115:4991-4998.
19. Auwerda JA, Sonneveld P, De Maat MP y col. Prothrombotic coagulation abnormalities in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92:279-280.
20. Sallah S, Husain A, Wan J y col. The risk of venous thromboembolic disease in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Oncol*. 2004;15:1490-1494.
21. Rajkumar SV, Jacobus S, Collander N y col. Phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone vs lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2007;11:29-37.
22. Zangari M, Barlogie B, Cavallo F y col. Effect on survival of treatment-associated venous thromboembolism in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007;18:595-598.
23. Zangari M, Fink L, Zhan F y col. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:228-236.
24. Giuffrida G, Conticello C, Calafiore V y col. VTE incidence in RRMM treated with NOVEL agents: A Monocentric Real Life Experience. *Blood*. 2019;134 (Suppl 1):4972.

25. Sanfilippo KM, Carson KR, Wang TF y col. Evaluation of the Khorana score for prediction of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma. *Res Pract Thromb Hemost.* 2022;Jan 6 (1):e 12634.
26. Sanfilippo KM, Luo S, Wang TF y col. Predicting Venous Thromboembolism in Multiple Myeloma: Development and Validation of the IMPEDE VTE Score. *Am J Hematol.* 2019; 4:1176-1184.
27. Li A, Wu Q, Luo S y col. Derivation and Validation of a Risk Assessment Model for Immunomodulatory Drug-Associated Thrombosis Among Patients With Multiple Myeloma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17:840-847.
28. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA y col. Prevention of thalidomide-and lenalidomide-associated thrombosis in mieloma. *Leukemia.* 2008;22:414-423.
29. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S y col. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood.* 2012;119:933-939.
30. Barrett A, Quinn J, Glavey S y col. Younger age at diagnosis is associated with increased risk of venous thromboembolism in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132 (Suppl1):1223.
31. Cornell R, Goldhaber SZ, Engelhardt BG y col. Primary prevention of venous thromboembolism with apixaban for multiple myeloma patients receiving immunomodulatory agents. *Br J Haematol.* 2020;190:555-561.
32. Storrar NPF, Mathur A, Johnson PRE y col. Safety and efficacy of apixaban for routine thromboprophylaxis in myeloma patients treated with thalidomide- and lenalidomide-containing regimens. *Br J Haematol.* 2019;185:142-144.
33. Pegourie B, Karlin L, Benbouker L y col. Apixaban for the prevention of thromboembolism in immunomodulatory-treated myeloma patients: Myelaxat, a phase 2 pilot study. *Am J Hematol.* 2019;94:635-640.
34. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Polycythemia vera: historical oversights, diagnostic details and therapeutic views. *Leukemia.* 2021;35:3339-3351.
35. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F y col. Risk factors for arterial and venous thrombosis in WHO-defined essential thrombocythemia: An international study of 891 patients. *Blood.* 2011;117:5857-5859.
36. Rumi E, Pietra D, Pascutto C y col. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR or MPL in primary myelofibrosis. *Blood.* 2014;124:1062-1069.
37. Matsuura S, Mi R, Koupenova M y col. Lysyl oxidase is associated with increased thrombosis and platelet reactivity. *Blood.* 2016; 27:1493-1501.
38. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L y col. Prognostic factors for thrombosis, myelofibrosis and leukemia in essential thrombocythemia: a study of 605 patients. *Haematologica.* 2008;93:1645-1651.
39. Robinson AJ, Godfrey AL. Low risk essential thrombocythemia: a comprehensive review. *Hemasphere.* 2021; Feb;5(2):e521.
40. Barbui T, De Stefano V, Mascarenhas J. Direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasms: results from an international study on 442 patients. *Leukemia.* 2021;35:2989-2993.
41. Serrao A, Breccia M, Napolitano M y col. A multi-center real-life study on anticoagulant treatment with direct oral anticoagulants in patients with Ph negative myeloproliferative neoplasms. *Am J Hematol.* 2020;5:E329-32.
42. Huenerbein K, Sadjadian P, Becker T y col. Direct oral anticoagulants (DOAC) for prevention of recurrent arterial or venous thromboembolic events (ATE/VTE) in myeloproliferative neoplasms. *Ann Hematol.* 2020;100:2015-2022.
43. Curto-Garcia N, Doyle AJ, Breen KA y col. Outcomes of patients receiving direct oral anticoagulants for myeloproliferative neoplasm-associated venous thromboembolism in a large tertiary centre in the UK. *Br J Haematol.* 2020;89:e79-81.
44. Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A y col. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood.* 2006;108:2216-2222.
45. De Stefano V, Sora F, Rossi E y col. The risk of thrombosis in patients with acute leukemia: occurrence of thrombosis at diagnosis and during treatment. *J Thromb Haemost.* 2005;9:1985-1992.
46. Hernandez-Espinosa D, Miñano A, Martínez C y col. L-Asparaginase-induced Antithrombin Type I deficiency: Implications for Conformational Diseases. *The Am J of Pathol.* 2006;169:142-153.
47. Goyal G, Raj Bhatt V. L-asparaginase and venous thromboembolism in acute lymphocytic leukemia. *Future Oncology.* 2015;11:2459-2470.
48. Payne JH, Vora AJ. Thrombosis and acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol.* 2007;138:430-445.

49. Wang TF, Makar RS, Anti D y col. Management of hemostatic complications in acute leukemia: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2020;18:3174-3185.
50. Ku GH, White RH, Chew HK y col. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors and effects on survival. *Blood.* 2009;113:3911-3917.
51. Vu K, Luong NV, Hubbard J y col. A retrospective study of venous thromboembolism in acute leukemia patients treated at the University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Cancer Medicine.* 2015;4:27-35.
52. Lad D, Jain A, Varma S. Complications and management of coagulation disorders in leukemia patients. *Blood Lymphat Cancer.* 2017;7:61-72.
53. Montesinos P, de la Serna J, Vellenga E y col. Incidence and risk factors for thrombosis in patients with acute promyelocytic leukemia. Experience of the PETHEMA LPA96 and LPA99 protocols. *Blood.* 2006;108:1503.
54. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European Leukemia Net. *Blood.* 2019;133:1630-43.
55. Bai Y, Shi M, Yang X y col. The value of FDP/Fib and D dimer/Fib ratios in predicting high-risk APL-related thrombosis. *Leuk Res* 2019;79:34-37
56. Hambley BC, Tomuleasa C, Ghiaur G. Coagulopathy in Acute Promyelocytic Leukemia: Can We Go Beyond Supportive Care? *Front Med (Lausanne).* 2021 Aug 17;8:722614.
57. Al Samkari H, Connors JM. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding and anticoagulation in patients with malignancies. *Blood Adv.* 2019; 22: 3770-3779.
58. Monreal M, Falgá C, Valdés M y col. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2006; 9: 1950-1956.
59. Di Micco P, Ruiz-Giménez N, Nieto JA y col. Platelet count and outcome in patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2013;110:1025-1034.
60. Kirschner M, Hartmann N do O, Parmentier S y col. Primary Thromboprophylaxis in Patients with Malignancies: Daily Practice Recommendations by the Hemostasis Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO), the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), and the Austrian Society of Hematology and Oncology (ÖGHO). *Cancers (Basel).* 2021 Jun 10;13(12):2905.
61. Napolitano M, Sacullo G, Marietta M y col. Platelet cut-off for anticoagulant therapy in thrombocytopenic patients with blood cancer and venous thromboembolism: an expert consensus. *Blood Transfusion.* 2019;17:171-180.
62. Samuelson Bannow BT, Walter RB, Gernscheimer TB. Patients Treated for Acute VTE During Periods of Treatment-Related Thrombocytopenia Have High Rates of Recurrent Thrombosis and Transfusion-Related Adverse Outcomes. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44:442-447.
63. Carney BJ, Wang TF, Ren S y col. Anticoagulation in cancer-associated thromboembolism with thrombocytopenia: a prospective, multicenter cohort study. *Blood Adv.* 2021;24:5546-5553.
64. Lee EJ, Smith D, Merrey JW y col. Patterns of Venous Thromboembolism Prophylaxis During Treatment of Acute Leukemia: Results of a North American Web-Based Survey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:766-770.
65. Sousou T, Khorana AA, Cancer patients and awareness of venous thromboembolism. *Cancer Investig.* 2010;28:44-45.
66. Hohaus S, Bartolomei F, Cuccaro A y col. Venous thromboembolism in lymphoma: Risk stratification and antithrombotic prophylaxis. *Cancer (Basel).* 2020;12:1291-1308.
67. Caruso V, Di Castelnuovo A, Meschengieser S y col. Thrombotic complications in adult patients with lymphoma: A meta-analysis of 29 independent cohorts including 18,018 patients and 1149 events. *Blood.* 2010;115:5322-5328.
68. Goldschmidt N, Linetsky E, Shalom E y col. High incidence of thromboembolism in patients with central nervous system lymphoma. *Cancer.* 2003;98:1239-1242
69. Antic D, Milic N, Nikolovski S y col. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. *Am J Hematol.* 2016;91:1014-1019.
70. Bastos Oreiro M, Ortiz J, Pradillo V y col. Incorporating genetic and clinical data into the prediction of thromboembolism risk in patients with lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10:7585-7592.
71. Yamshon S, Christos PJ, Demetres M y col. Venous thromboembolism in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with lenalidomide: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv.* 2018;12:1429-1438.

72. Moik F, Chan WSE, Wiedemann S y col. Incidence, risk factors, and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune check-point inhibitor therapy. *Blood*. 2021;137:1669-1678.
73. Bateman AG, Sheaff R, Child S y col. The implementation of NICE guidance on venous thromboembolism risk assessment and prophylaxis: a before-after observational study to assess the impact on patient safety across four hospitals in England. *BMC Health Services Research*. 2013;13:203-209.
74. Carrier M. Debate: Thromboprophylaxis should be considered in all patients with cancer-Yes. *Thromb Res*. 2020;191:142-144.
75. van Es N. Debate: Thromboprophylaxis should be considered in all patients with cancer-No. *Thromb Res*. 2020;191:34-35.
76. Di Nisio M, Porreca E, Candeloro M, De Tursi M, Rusi I, Rutjes AW. Primary prophylaxis for venous thromboembolism in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 1;12(12):CD008500.
77. Mulder F, van Es N. Puntuaciones de predicción clínica para el tromboembolismo venoso en pacientes con neoplasia hematológica. IV SIMPOSIO CONJUNTO EHA- SAH. *Hematología Vol 23 Numero Extraordinario*. XXIV Congreso Argentino de Hematología: 325-329. Octubre 2019.
78. Annibali O, Napolitano M, Avissati G y col. Incidence of venous thromboembolism and use of anticoagulation in hematological malignancies: Critical review of the literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018;124:41-50.
79. Chan T SY, Hwang YY, Tse. Risk assessment of venous thromboembolism in hematological cancer patients: a review. *Expert Rev Hematol*. 2020;13:471-480.
80. Sorigue M, Cañamero E, Siguenza P y col. Recent developments and persisting challenges in the prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hematological malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2020;61:1277-1291.
81. Lyman GH, Carrier M, Ay C y col. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5:927-974.
82. Gatti M, Raschi E, Poluzzi E y col. The complex management of atrial fibrillation and cancer in the COVID-19 era: Drug Interactions, Thromboembolic Risk and Pro-Arrhythmia. *Current Heart Failure Reports*. 2020;17:365-383.



**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.

# Linfoma linfocítico B intracraneal primario dural: reporte de 2 casos

## CPPrimary intracranial dural B cell small lymphocytic lymphoma: report of 2 cases

Vidal Rojas, C.<sup>1</sup>; Cabezas Osorio, C.<sup>2</sup>;  
Figueroa Faúndez, F.<sup>1</sup>; Briones Muñoz, V.<sup>1</sup>; Chandía Cabas, M.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico "Dr. Guillermo Grant Benavente", Concepción, Chile.

mchcabas@gmail.com

Fecha recepción: 3/12/2021  
Fecha aprobación: 19/4/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 86-91  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** linfoma primario del sistema nervioso central, células pequeñas, linfoma linfocítico B.

**Keywords:** primary central nervous system lymphoma, small cell, B lymphocytic lymphoma.

### Resumen

El linfoma no Hodgkin B intracraneal primario dural es un tipo de linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), sin evidencia de linfoma sistémico al momento del diagnóstico. Corresponde a una patología muy poco frecuente, cuya histología más habitual corresponde a linfomas de tipo MALT. El linfoma linfocítico del SNC es muy raro, y en los casos publicados tiene buen pronóstico el uso de terapia localizada. En este reporte describimos dos casos de linfoma linfocítico dural intracraneal que se presentaron al diagnóstico con manifestaciones clínicas y de imágenes sugerentes de meningioma tratándose con cirugía y radioterapia. Uno de los casos recayó en forma sistémica, evolución muy inhabitual y no descrita previamente.

### Abstract

Dural primary intracranial non-Hodgkin B lymphoma is a type of primary central nervous system (CNS) lymphoma, with no evidence of systemic lymphoma at the time of diagnosis. It corresponds to a very rare pathology, whose most common histology corresponds to MALT-type lymphomas. CNS lymphocytic lymphoma is very rare, and in published cases it has a good prognosis with localized therapy. In this report we describe two cases of intracranial dural lymphocytic lymphoma that present with clinical manifestations and images suggestive of meningioma and are treated with surgery and radiotherapy. One of the cases relapses in a systemic way, a not previously reported evolution.

## Introducción

El linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC) se origina en cerebro, ojos, leptomeninges o médula espinal, sin evidencia de linfoma sistémico al momento del diagnóstico. Corresponde entre el 1-2% de los linfomas no Hodgkin (LNH), siendo en su mayoría de células B, y aproximadamente el 4% de los tumores cerebrales primarios<sup>(1)</sup>. La mayor incidencia se encuentra en la sexta década de vida, pero su aparición es más precoz en pacientes inmunodeprimidos. En más de un 95% de los casos la histología corresponde a un linfoma difuso de células grandes B, siendo muy poco frecuente la presencia de otros tipos de linfoma. Un tipo de LNH de bajo grado es el linfoma linfocítico de células pequeñas, que se caracteriza por su curso indolente y buen pronóstico. Sin embargo algunas alteraciones genéticas, como alteraciones del gen *P53* o estatus no mutado de la cadena pesada de la inmunoglobulina, pueden producir una evolución desfavorable<sup>(2)</sup>.

Presentaremos dos casos de linfoma linfocítico de células pequeñas B intracraneal primario dural en pacientes inmunocompetentes.

## Caso clínico

**Caso 1.** Mujer de 52 años al momento del diagnóstico, que consulta por cefalea lateralizada a izquierda de un mes de evolución, asociada a náuseas y vómitos de predominio nocturno. Posteriormente se asocia signos de parálisis de III y IV par craneano izquierdo con ptosis palpebral izquierda, epifora y diplopía. Se realiza resonancia magnética cerebral que informa proceso expansivo sólido izquierdo de aproximadamente 6,2 cm en sentido cráneo caudal, 2,8 cm en el sentido transversal y 3 cm en sentido anteroposterior, con aspecto de meningioma, con compromiso del seno cavernoso, extensión intraorbitaria a fosa infratemporal y espacio carotídeo ipsilateral. La angiorresonancia magnética cerebral y la tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis no demuestran hallazgos patológicos. Se realiza resección quirúrgica subtotal de la lesión en otro centro. La biopsia es informada como linfoma linfocítico de células pequeñas con expresión de CD20, CD43, CD5, CD23 y Bcl-2 en células tumorales y Ki-67 de 30%. La citometría de flujo y la biopsia de médula ósea no muestran infiltración por linfoma. El estudio de líquido cefalorraquídeo con citología y citometría de flujo demuestra ausencia de

infiltración por linfoma. La electroforesis de proteínas no muestra componente monoclonal. El hemograma y el perfil bioquímico no muestran alteraciones. Se decide realizar radioterapia con 21,8 Gy. La resonancia nuclear magnética de control demuestra cambios postquirúrgicos, sin evidencia de recidiva de tumor. En los meses siguientes mantiene molestias secuelas como amaurosis izquierda y síntomas vertiginosos, sin evidencia de recidiva tumoral.

Dos años después consulta por presentar dolor lumbar irradiado a extremidad inferior izquierda. La resonancia magnética de columna lumbar muestra múltiples lesiones de localización secundaria en vértebras lumbosacras sugerentes de compromiso por tumor, asociadas a proceso expansivo sacro que compromete el canal raquídeo y agujeros sacros. Se realiza PET-CT que informa linfonodo intraparotídeo izquierdo (SUV 3.1), nódulo pulmonar izquierdo de 28 x 22 mm (SUV 6.6), adenopatía hilio pulmonar izquierdo de 53 x 28 mm (SUV de 7.3), masa pelviana en relación a fosa ovárica izquierda de 48 x 36 mm (SUV de 6.5), adenopatías inguinales bilaterales (SUV de 5.2), múltiples focos hipermetabólicos a nivel de hueso medular (SUV de 19.2) y lesión en cara anterior del sacro de 51 x 20 mm con SUV 5.6. Se sospecha recidiva tumoral y se realizan 10 ciclos de radioterapia (RT) paliativa en columna lumbosacra. No se realiza biopsia previa a terapia por escasez de cupos de quirófano secundario a presión asistencial en contexto de pandemia. Dos meses después se realiza biopsia del nódulo pulmonar, que indica linfoma linfocítico de células B pequeñas, que muestra expresión positiva de CD20, CD5 y Bcl-2, y negativa para ciclina-D1 y SOX-11, con Ki67 expresado en menos de 5% de las células tumorales. La biopsia de médula ósea demuestra depleción de células hematopoyéticas con extensa fibrosis medular sin compromiso tumoral. La citometría de flujo de médula ósea no demuestra infiltración por células linfoides B clonales.

Se inicia quimioterapia con protocolo fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (FCR), de los cuales alcanza a recibir sólo 4 de 6 ciclos programados, debido a toxicidad hematológica y por presentar infección concomitante por SARS-COV2 con PCR persistentemente positiva y lesiones fibróticas pulmonares residuales. La tomografía de mitad de tratamiento muestra lesiones óseas escleróticas residuales y desaparición de adenopatías descritas inicialmente. Posteriormente se realiza radioterapia

de lesión de cadera y cresta ilíaca izquierda. No se puede realizar PET-CT de control por falta de disponibilidad en el sistema. Luego de 1 año de seguimiento permanece sin signos de nueva recidiva y citopenias moderadas que, estudiadas con biopsia de médula ósea, inmunofenotipo y morfología, corresponderían a hipoplasia medular y mielodisplasia secundaria a la quimioterapia.

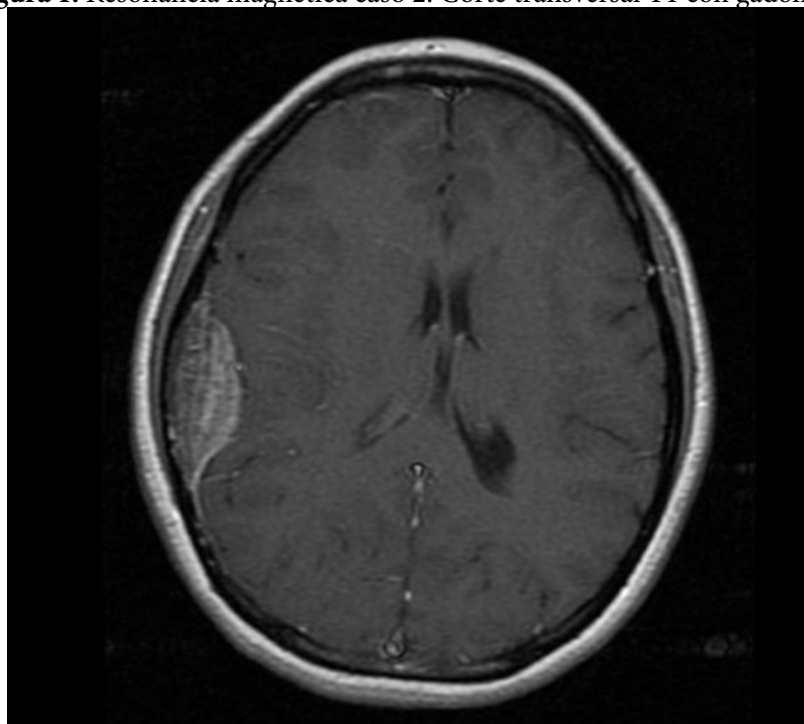
**Caso 2.** Mujer de 26 años al momento del diagnóstico, que consulta por cefalea crónica, por lo que se realiza resonancia magnética de cerebro con contraste que informa proceso expansivo extraaxial sésil, biconvexo frontoparietotemporal derecho con efecto de masa moderado de 4,9 x 2 x 5,4 cm en sentido cefalocaudal, transverso y anteroposterior, sugerente de meningioma (Figura 1). Se realiza resección quirúrgica del tumor con craniectomía parcial. La biopsia informa tejido meníngeo y fragmento óseo infiltrados por tumor linfoide compatible con linfoma linfocítico de células B pequeñas (Figura 2), con estudio inmunohistoquímico positivo en células tumorales para CD20, CD43, CD45Ro, CD79a y Bcl-2 y focal para CD5 y CD23 y negativa para ciclina D1 y CD10, con un Ki-67 positivo en 1% (Figura 3). La tomografía computada de tórax, abdomen y

pelvis no demuestra signos de compromiso por linfoma. La biopsia e inmunofenotipo de médula ósea no muestran infiltración por células con fenotipo de linfoma linfocítico de células B. El perfil bioquímico es normal. El hemograma muestra una anemia normocítica leve (Hb 10 g/dL) con velocidad de eritrosedimentación (VHS) levemente elevada (57 mm en la primera hora). Se realiza radioterapia localizada con 36 Gy. Luego de 5 años de seguimiento permanece sin evidencia de recidiva.

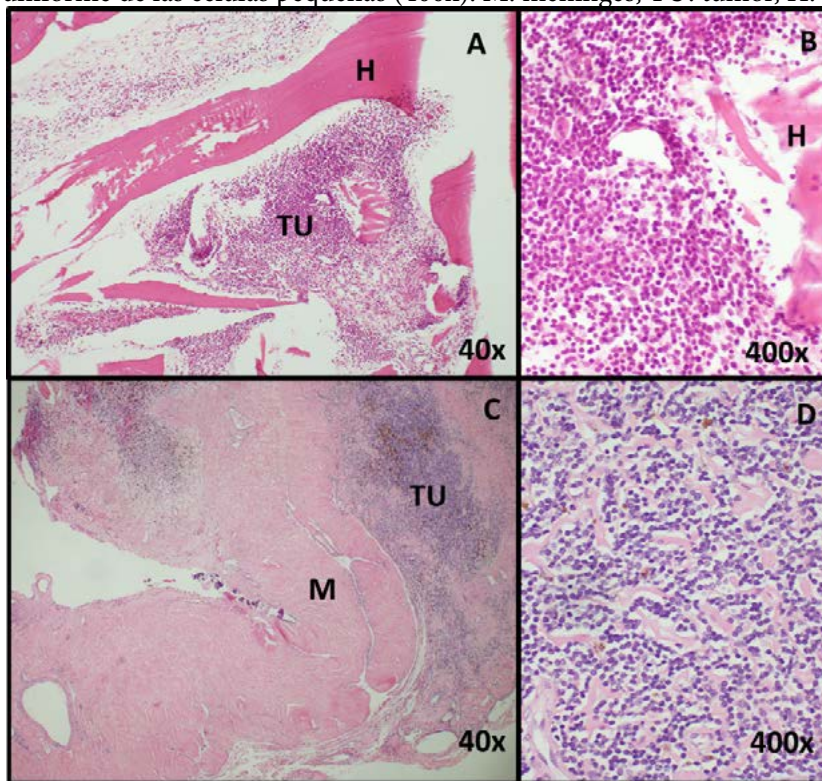
### Discusión

El LPSNC se presenta clínicamente con signos neurológicos, incluyendo déficits neurológicos focales (56% a 70%), alteración del comportamiento y estado mental (32% a 43%), convulsiones (11% a 14%), cefalea (32% a 33%) y síntomas oculares (4%)<sup>(5)</sup>, como ocurrió en ambos casos. El estudio inicial incluye historia clínica, examen físico y neuroimagen que puede ser tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), y la confirmación diagnóstica se realiza con biopsia. Una vez confirmado el diagnóstico de linfoma, se debe descartar que sea LPSNC o diseminación secundaria de otro LNH, para lo cual se debe realizar un estudio que incluya imágenes, biopsia de médula ósea y estudio de LCR<sup>(2-4)</sup>.

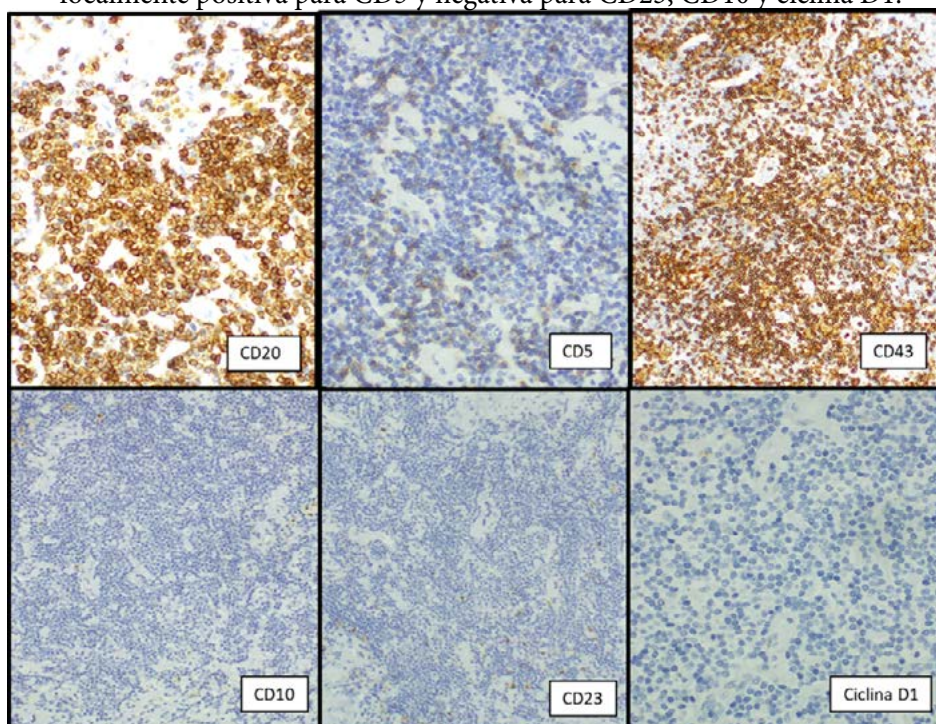
**Figura 1.** Resonancia magnética caso 2. Corte transversal T1 con gadolinio.



**Figura 2.** Tinción de hematoxilina-eosina de caso 2. A la izquierda (A y C) se observa invasión del tumor en las meninges y en el hueso craneal (40x). A la derecha (B y D) se aprecia a mayor aumento la morfología uniforme de las células pequeñas (400x). M: meninges, TU: tumor, H: hueso.



**Figura 3.** Tinción de inmunohistoquímica del caso 2. Se observa expresión manifiesta para CD20 y CD43, focalmente positiva para CD5 y negativa para CD23, CD10 y ciclina D1.



Los LPSNC son en su mayoría de alto grado e intraparenquimatosos, manifestándose en la resonancia nuclear magnética como hipointensidad única o, menos frecuente, múltiple en T2 con realce ávido en masas periventriculares. Los LPSNC de bajo grado presentan algunas diferencias en la RNM como son la ubicación en estructuras profundas o en médula espinal, ausencia de ubicación periventricular, hiperintensidad en T2 y realce de contraste moderado o escaso<sup>(3)</sup>. El compromiso meníngeo se observa comenzando en la interfaz leptomeníngea/duramadre dándole la apariencia de una masa en la base dural, como en nuestros casos<sup>(3)</sup>.

El linfoma linfocítico del SNC representa un tipo de LPSNC de bajo grado que, es de difícil diagnóstico por su curso clínico insidioso, a diferencia de otros linfomas que se presentan de forma más agresiva<sup>(4)</sup>. Asimismo, la apariencia de la neuroimagen puede ser poco habitual simulando otras lesiones<sup>(3)</sup>, por lo cual existen diversos diagnósticos diferenciales de naturaleza benigna y maligna<sup>(5)</sup>. Dentro de ellas, destaca el meningioma, que representa el tumor primario más común del cerebro y la médula espinal, siendo el 33,8% de todos los tumores diagnosticados del SNC<sup>(6)</sup>. El diagnóstico se establece por hallazgos radiológicos característicos de una masa extra-axial supratentorial con una cola dural que es típicamente isodensa en la tomografía computarizada TC e isointensa en imágenes de resonancia magnética RM ponderada T1 y T2, y aumenta en intensidad con gadolinio como en uno de nuestros casos (Figura 1). Otros diagnósticos diferenciales incluyen enfermedades desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, y gliomas<sup>(3)</sup>.

Los linfomas linfocíticos primarios del SNC son poco frecuentes y en la literatura se han reportado

remisiones completas y de síntomas sin cambios en las lesiones<sup>(4)</sup>. El compromiso dural está más relacionado con histologías tipo MALT, siendo el linfoma linfocítico observado sólo en 3 de 46 casos incluidos en un reporte de casos con revisión de la literatura<sup>(7)</sup>. Las manifestaciones clínicas de baja agresividad se acompañan de una expresión escasa de Ki67, que en general en los LPSNC es mayor de un 50%, mientras que en nuestros casos fue de 30% y 1% respectivamente. En una revisión retrospectiva de LPSNC indolentes, la mayoría de los cuales fueron intraparenquimatosos, el factor pronóstico más importante fue la edad<sup>(8)</sup>, siendo los menores de 60 años los que presentan la mayor sobrevida a largo plazo. Otros tipos de linfoma de bajo grado que pueden comprometer en forma poco frecuente el SNC son el linfoma linfoplasmocítico y folicular, pero se diferencian de nuestros casos por no tener expresión de CD5. El linfoma del manto puede expresar CD5, pero no CD23, y además son ciclina D1 positivos, lo que no ocurrió en los casos descritos. Debido a la baja frecuencia de los casos, el tratamiento del LPSNC de bajo grado no está estandarizado, pero suele indicarse una terapia menos agresiva y más localizada consistente en cirugía y radioterapia, como nuestros casos<sup>(8)</sup>.

La recaída sistémica de un linfoma linfocítico de células B intracraneal dural es excepcional, no existiendo en nuestro conocimiento casos similares descritos en la literatura nacional o extranjera. El caso que recayó tardíamente pudo ser controlado en forma inicial con cirugía y radioterapia, pero esto no impidió su diseminación sistémica. La presentación inicial de este caso fue localmente agresiva, lo que sugiere que otros factores intrínsecos al tumor puedan haber comandado esta evolución desfavorable.

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

### Bibliografía

1. Sinicrope K, Batchelor T. Primary Central Nervous System Lymphoma. *Neurol Clin.* 2018;36 (3):517-532.
2. Jahnke K, Thiel E, Schilling A, Herrlinger U, Weller M, Coupland SE et al. Low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *Br J Haematol.* 2005;128 (5):616-24.
3. Jahnke K, Schilling A, Heidenreich J, Stein H, Brock M, Thiel E et al. Radiologic Morphology of Low-Grade Primary Central Nervous System Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Am J Neuroradiol.* 2005; 26:2446-2454.
4. Guo R, Zhang X, Niu C, Xi Y, Yin H, Lin H, Chang T. Primary central nervous system small lymphocytic lymphoma in the bilateral ventricles: two case reports. *BMC Neurol.* 2019;19 (1):200.
5. Starr CJ, Cha S. Meningioma mimics: five key imaging features to differentiate them from meningiomas. *Clin Radiol.* 2017; 72(9):722-728.
6. Douleh DG, Morone PJ, Forbes JA, Thompson RC. Intracranial Marginal Zone B-Cell Lymphoma Mimicking Meningioma. *World Neurosurg.* 2016;91:676.e9-676.e12.
7. Giordano A, Perrone T, Guarini A, Ciappetta P, Rubini G, Ricco R et al. Primary intracranial dural B cell small lymphocytic lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007;48(7):1437-43.
8. Jahnke K, Korfel A, O'Neill BP, Blay J-Y, Abrey LE, Martus P et al. International study on low-grade primary central nervous system lymphoma. *Ann Neurol.* 2006;59 (5),755-762.



**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.

# Trombosis venosa cerebral en paciente joven con COVID-19

## Cerebral venous thrombosis in a young patient with COVID-19 infection

Bustos A<sup>1</sup>, Ceresetto J<sup>2</sup>, González F<sup>1</sup>, Caiza Zambrano F<sup>1</sup>, Bala M<sup>1</sup>, Bando L<sup>1</sup>, Uribe Roca C<sup>1</sup>, León Cejas L<sup>1</sup>, Stemmelin G<sup>2</sup>, Fernández Pardal M<sup>1</sup>, Reisin R<sup>1</sup>, Bonardo P<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Neurología

<sup>2</sup> Servicio de Hematología del Hospital Británico de Buenos Aires

ariellbustos@gmail.com

Fecha recepción: 13/12/2021

Fecha aprobación: 20/4/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 n° 1: 92-95

Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** COVID-19, SARS-CoV-2, trombosis venosa cerebral.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, cerebral venous thrombosis.

### Resumen

La trombosis de senos venosos cerebrales (TSVC) es una entidad infrecuente que afecta más habitualmente a mujeres jóvenes. Entre algunos de los factores de riesgo que se han descrito se destacan la trombofilia, el cáncer, la utilización de anticonceptivos orales con estrógenos y el embarazo. La manifestación clínica más común es la cefalea. Describimos el caso de un paciente masculino sin factores de riesgo que presentó TSVC en contexto de neumonía bilateral por SARS-CoV-2. El paciente recibió tratamiento anticoagulante con buena evolución. Durante la pandemia actual de COVID-19 se ha descrito una posible asociación entre la infección por virus SARS-CoV-2 y la aparición de TSVC. Se postulan diferentes mecanismos fisiopatológicos que podrían explicar la asociación, como la injuria endotelial y el estado de hipercoagulabilidad asociado a formas severas de infección. El tratamiento recomendado actualmente es la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K durante 3 meses, aunque se requieren estudios clínicos específicamente dirigidos a fin de definir la estrategia terapéutica óptima para esta población especial de pacientes.

### Abstract

Cerebral sinus venous thrombosis (CSVT) is an uncommon disease affecting mainly young women. Several risk factors have been described, such as thrombophilia, cancer, oral contraception and pregnancy. Headache is the most common clinical manifestation. Here we describe the case of a young man without risk factors who developed CSVT in association with SARS-CoV-2 bilateral pneumonia. He was treated with anticoagulants with good clinical outcome. A possible association between SARS-CoV-2 infection and occurrence of CSVT has been described since COVID-19 pandemic began. Pathophysiology has been linked to endothelial injury and hypercoagulable state seen in severe forms of disease. Anticoagulation with vitamin K antagonist for a period of three months is the treatment of choice, but specifically directed clinical trials are required in order to define a best therapeutic strategy in this special patient population

### Introducción

Introducción

La TSVC es una entidad poco frecuente que afecta

preponderantemente a pacientes jóvenes y de género femenino. La incidencia se estima en 1,3 a 1,6 casos por cada 100.000 personas<sup>(1)</sup>. Los eventos tromboticos pueden ocurrir tanto en los senos duros como en las venas cerebrales corticales o profundas. Las manifestaciones clínicas más habituales son cefalea, convulsiones, presencia de signos neurológicos focales, encefalopatía, deterioro del sensorio e hipertensión endocraneana<sup>(2)</sup>. Se han identificado diferentes factores de riesgo, tales como trombofilias hereditarias, cáncer, enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, síndrome antifosfolípido), embarazo y puerperio, infecciones de cabeza y cuello, traumatismo encefalocraneano y utilización de anticonceptivos orales, entre otros<sup>(1)</sup>. El virus SARS-CoV-2, causante de la pandemia actual de COVID-19, ha sido asociado a diferentes eventos vasculares como trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y ACV isquémico o hemorrágico. Recientemente se han descrito también casos de TSVC en pacientes con COVID-19 no asociados a vacunación contra el SARS-CoV-2<sup>(3)</sup>.

### Caso clínico

Paciente de 52 años de edad con antecedente de hipertrigliceridemia familiar que ingresa a nuestra institución por cuadro de neumonía bilateral por COVID-19. Al sexto día de internación (y día 16 desde la fecha de inicio de síntomas) evoluciona con cefalea y náuseas y 24 horas después presenta crisis tónica clónica generalizada y posterior deterioro del sensorio con requerimiento de intubación orotraqueal, por lo cual se inicia tratamiento con levetiracetam. Requiere asistencia respiratoria mecánica durante 7 días. Se realiza angioTC de vasos intracraneales que evidencia trombosis a nivel de la prensa de Herófilo, seno transverso, vena anastomótica de Labbé y vena yugular derecha. Se inicia anticoagulación con enoxaparina en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas. En exámenes de laboratorio presenta los siguientes valores: ferritina 2933 ng/mL (valor normal 4.6 -204 ng/mL), eritrosedimentación 1ª hora 67 mm (valor normal menor a 20 mm), proteína C reactiva (PCR) cuantitativa 5.9 mg/dL (valor normal menor a 0.8 mg/dL), LDH 451 U/L (valor normal 125 -220 U/L), anticuerpos anticardiolipina IgM 15 MPL e IgG 1 GPL (valor normal menor a 10), anticuerpos anti  $\beta$ 2-glicoproteína IgG e IgM 1 U/mL (valor normal menor a 5), factor V Leiden negativo

y homocisteinemia 8  $\mu$ mol/L (valor normal 5 - 15  $\mu$ mol/L), recuento plaquetario en valores normales durante toda la internación y nivel de actividad anti-Xa posterior al inicio del tratamiento con HBPM de 1,28 U/mL. Intercurre con fibrilación auricular de alta respuesta ventricular que requiere tratamiento con amiodarona. Posterior a la extubación comienza a referir trastornos visuales transitorios, y en su examen neurológico se evidencia disimetría en prueba índice-nariz derecha. En dicho contexto se realiza RMN de cerebro que evidencia lesiones isquémicas en hemisferio cerebeloso derecho y región occipital izquierda en relación al territorio vascular venoso comprometido. Evoluciona favorablemente con estabilidad desde el punto de vista clínico y neurológico, y egresa con tratamiento con acenocumarol.

### Discusión

Presentamos el caso de un paciente varón joven sin factores de riesgo que presenta TSVC en el curso de infección por COVID-19 a las dos semanas del inicio de síntomas de infección. La evidencia actual sugiere una asociación entre ambas entidades. Se ha observado que la TSVC puede presentarse aun en ausencia de otros factores predisponentes y se han propuesto al respecto diferentes mecanismos fisiopatológicos. En primer lugar, la infección por SARS-CoV-2 puede producir elevación de marcadores protrombóticos e inflamatorios como el fibrinógeno, el dímero D, la PCR y la interleuquina 6, desencadenando de esta manera un estado de hipercoagulabilidad. Por otra parte, la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) podría resultar en injuria endotelial, con la consecuente activación de la cascada de la coagulación<sup>(3)</sup>. Si bien los eventos tromboticos asociados a COVID-19 se han presentado principalmente en aquellos pacientes con formas moderada o severa de la enfermedad, también se han reportado casos en pacientes cursando formas leves de infección. Asimismo, es importante remarcar que está descripta la ocurrencia de la TSVC tanto en forma aislada o bien asociada con otros fenómenos tromboticos venosos<sup>(3)</sup>. Por otra parte, se ha observado elevación de títulos de anticuerpo anti-cardiolipina en estados de hipercoagulabilidad y en el contexto de ciertas infecciones virales sistémicas, aunque no está claro si esto juega un papel patogénico en la ge-

neración de la TSVC<sup>(4)</sup>. En nuestro caso no se pudo evaluar la presencia de inhibidor lúpico, ya que el paciente se encontraba bajo tratamiento con HBPM. Si bien el episodio de COVID-19 parece tener una relación temporal directa con TSVC en este caso, siempre se deben considerar también otras causas subyacentes que pueden provocar un evento trombótico, como otras trombofilias congénitas (entre ellas la mutación 20210 del gen de la protrombina y la mutación JAK2 asociada a síndromes mieloproliferativos crónicos). Nuestro paciente desarrolló TSVC más de dos semanas después del inicio de síntomas de COVID-19 y presentó afectación aislada de senos venosos duros. La relación temporal de la TSVC con la infección por COVID-19 es variable, pudiendo en algunos casos ser la manifestación inicial de la enfermedad<sup>(5)</sup> o bien presentarse incluso hasta tres meses posteriores al inicio de la infección<sup>(6)</sup>. La TSVC como complicación trombótica del COVID-19 debe ser sospechada en pacientes que desarrollan signos o síntomas neurológicos en el transcurso de la infección. Más allá de la posible asociación causal entre la infección por SARS-CoV-2 y TSVC, debe profundizarse el estudio del paciente para descartar otros factores de riesgo

habitualmente presentes en la TSVC.

En relación al tratamiento de la TSVC, se recomienda la terapia inicial con heparina de bajo peso molecular seguida de anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K, aunque la duración no está del todo definida y las decisiones deben tomarse teniendo en cuenta el escenario clínico de cada paciente y la etiología del cuadro. Esta indicación de tratamiento se ha extrapolado para los pacientes con COVID-19, aunque se requieren estudios clínicos específicamente diseñados para definir la terapéutica más adecuada<sup>(7,8)</sup>.

### Conclusiones

Presentamos el caso de un paciente que desarrolló TSVC en contexto de infección por SARS-CoV-2 que evolucionó favorablemente con el tratamiento anticoagulante instaurado. La TSVC suele ser un diagnóstico dificultoso y en ocasiones tardío, debido a que la sintomatología en algunas situaciones puede ser sutil o atribuida a otra etiología. Es importante tener una alta sospecha clínica, ya que el diagnóstico y tratamiento precoz pueden cambiar el pronóstico del paciente.

**Figura 1.** TC cerebro sin contraste corte axial que evidencia imagen espontáneamente densa a nivel de la prensa de Herófilo (flecha negra)



**Figura 2.** AngioTC venosa corte sagital que muestra ausencia de contraste a nivel de la confluencia de los senos, compatible con presencia de trombo (flecha negra)



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

### Bibliografía

1. Silvis SM, Aguiar de Sousa D, Ferro JM, Coutinho JM. Cerebral venous thrombosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:555-565.
2. Ropper AH, Klein JP. Cerebral venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385:59-64.
3. Dakay C, Cooper J, Bloomfield J y col. Cerebral venous sinus thrombosis in COVID-19 infection: a case series and review of the literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(1):105434.
4. Klein DE, Libman R, Kirsch C, Arora R. Cerebral venous thrombosis: atypical presentation of COVID-19 in the young. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(8):104989.
5. Al-Mufti F, Amuluru K, Sahni R y col. Cerebral venous thrombosis in COVID-19: a New York metropolitan cohort study. *Am J Neuroradiol.* 2021;42(7):1196-1200.
6. Şimşek F, Tosunoğlu R. Massive cerebral venous thrombosis and venous watershed infarction as late complications of COVID-19: a case report. *Neurol Sci.* 2021 Nov;42(11):4421-4423.
7. Ghosh R, Roy D, Mandal A y col. Cerebral venous thrombosis in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):1039-1045.
8. Medicherla CB, Pauley RA, De Havenon A, Yaghi S, Ishida K, Torres JL. Cerebral venous sinus thrombosis in the COVID-19 pandemic. *J Neuroophthalmol.* 2020;40:457-462



**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.

# Síndrome de Richter: variante linfoma de Hodgkin. A propósito de un caso

## Hodgkin's Lymphoma variant of Richter's Syndrome: A clinical case report.

González Hobecker M; Devecchi A; Beligoy M; Stemberg E; Bernard H

*Hospital Escuela de Agudos. Dr. Ramón Madariaga*

fernandagonzalezhobecker@gmail.com

Fecha recepción: 15/12/2021

Fecha aprobación: 20/4/2022



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 nº 1: 96-98

Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** Leucemia linfática crónica, Linfoma de Hodgkin, Síndrome de Richter.

**Keywords:** Chronic lymphocytic leukemia, Hodgkin's Lymphoma, Richter's Syndrome.

### Introducción

El síndrome de Richter (SR) es el desarrollo de un linfoma agresivo en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC). Se reconocen dos variantes patológicas de SR: la variante del linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) y la variante poco común del linfoma de Hodgkin (LH)<sup>(1)</sup>.

La tasa de incidencia anual de SR en pacientes con LLC se ha estimado en alrededor del 0,5-1%, con una tasa de incidencia global en aproximadamente el 5-16% de todos los pacientes con LLC<sup>(2)</sup>.

Se estima que, del total de los casos, 90% corresponden a la variante LDGCB, mientras que el 10% restante al LH<sup>(2)</sup>.

Como generalidad, en el SR existen características clínicas que predisponen a esta entidad, tal como,

progresión de la enfermedad, presencia de proteína ZAP 70, CD 38+, CD 49 d+, TP 53, ATM, trisomía del cromosoma 12 y antecedentes de tratamiento quimioterápico<sup>(3,4)</sup>.

Mutaciones que involucran a genes relacionados a la regulación de la proliferación como ser CDKN2A, NOTCH1, MYC y de la apoptosis, TP53, se asocian en un 90% de los casos con la variante de tipo DLB-CL, mientras que en la variante LH, su naturaleza sigue siendo en gran parte desconocida<sup>(1)</sup>.

Presentamos a continuación el caso de un paciente con SR tipo LH.

### Caso clínico

Paciente masculino de 54 años de edad, con diagnóstico de LLC estadio RAI I, Binnet A, IPI de bajo

riesgo, TP53 y ATM negativos, IGVH no disponible. Descripción de la citometría de flujo al diagnóstico: 34% de células patológicas con marcación: CD 45++, CD19++, CD 20 +/-, CD 38 -, CD10-, CD 5 ++, CD23+, CD43++, CD200 ++, CD25-, CD 11c -/+, CD79 b-. Citogenético con cariotipo normal.

Al momento del diagnóstico el paciente se encuentra sin criterio de tratamiento, pero pasado un año desarrolla adenomegalias latero-cervicales derechas con LDH normal (Figura 1).

Se realiza biopsia escisional del ganglio, y la inmunohistoquímica concluye en linfoma de Hodgkin clásico, variedad esclero nodular: CD 45-; CD 15 +; CD30+; CD 20-; CD3 -; PAX 5 + débil.

En el período de espera de los resultados el paciente desarrolla síntomas B.

Se asume como síndrome de Richter, variante linfoma de Hodgkin, estadio Ann Arbor IB, con factores de riesgo desfavorables, e inicia tratamiento con ABVD, cediendo los síntomas con el primer ciclo de quimioterapia, cumpliendo 6 ciclos en total.

Tanto la tomografía axial corporal total con emisión de positrones (PET-TC) interina y de fin de tratamiento presentan respuesta metabólica completa.

Actualmente el paciente se encuentra asintomático, sin criterio de tratamiento para LLC.

## Discusión

Se presenta una variedad poco frecuente de SR como es el linfoma de Hodgkin. Existen pocos estudios de tal entidad debido a la baja incidencia de la misma, pero la mayoría concluyen en que se tratan de personas de edad promedio 65 años, con un intervalo de 4,6 a 7,5 años entre el diagnóstico de LLC y SR.

En el SR tipo LH, las células de Reed-Sternberg (CRS) conservan el inmunofenotipo clásico que se observa en el LH *de novo*, manteniéndose la positividad para Pax 5, CD30 y CD15.

Desde el punto de vista histopatológico, el SR tipo LH se caracteriza por dos patrones distintos, tipo I y II.

En el tipo I las células de Reed-Sternberg coexisten con las células de la LLC, mientras que en el tipo II las CRS se presentan en un fondo inflamatorio que se observa comúnmente en el LH.

No se ha encontrado diferencias con respecto a la respuesta al tratamiento ni al pronóstico de la enfermedad en los dos tipos.

Se conoce que las CRS en el LH *de novo* surgen de una célula B post-centro germinal que ha sufrido una hipermutación en el gen de las inmunoglobulinas. Es por eso que se ha planteado la hipótesis que en el SR variante LH se podría encontrar la mutación del IGVH en las células leucémicas.

**Figura 1.** Corte axial de tomografía computada donde se observa adenomegalia a nivel cervical.



Además se ha evidenciado el antecedente de infección por el virus Epstein Barr (EBV) en un 67% de los casos. Sin embargo aún es controvertido si el estado del EBV condiciona la relación clonal entre la LLC y LH<sup>(2)</sup>.

Los pacientes que desarrollaron SR posterior al tratamiento de LLC con esquemas basados en fludarabina presentaron evoluciones desfavorables<sup>(3)</sup>.

La LLC con transformación en LH presenta peor pronóstico en comparación con los casos de novo. Los pacientes se vieron favorecidos con tratamiento quimioterápico ABVD<sup>(5,6)</sup>. La tasa de respuesta varía de 40% a 60% y la mediana de SG es de 4 años<sup>(1)</sup>.

## Conclusión

Si bien el SR es una entidad poco frecuente dentro de la LLC, se debe considerar su búsqueda particularmente frente a pacientes que presenten progresión de adenopatías y aumento de LDH.

El diagnóstico de certeza se verá reflejado en la histopatología e inmunomarcación. Los pacientes con LLC que sufrieron transformación a LH, a pesar de presentar peor pronóstico, se benefician con esquemas estándar de LH.

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

## Bibliografía

- Rossi, David et al. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood*. 2018;131(25):2761–2772.
- Allan J, Furman R. Current trends in the management of Richter's syndrome. *Int J Hematol Oncol*. 2019 Jan 8;7(4):IJH09.
- Parikh, Sammer et al. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 2014 Mar 13;123(11):1647-57.
- Tsimberidou AM, Keating MJ. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005 Jan 15;103(2):216-28.
- Kaźmierczak M, Kroll-Balcerzak R, Balcerzak A, Czechowska E, Gil L, Sawiński K, Szczepaniak A, Komarnicki M. Hodgkin lymphoma transformation of chronic lymphocytic leukemia: cases report and discussion. *Med Oncol*. 2014 Jan;31(1):800.
- Janjetovic S, Bernd HW, Bokemeyer C, Fiedler W. Hodgkin's lymphoma as a rare variant of Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia: A case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol*. 2016 Mar;4(3):390-392.
- Parikh, Sammer et al. Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2015 Apr;90(4):334-8.
- Ben Dali Yasmin et al. Risk Factors Associated with Richter's Transformation in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 2018;132 (Supplement 1):1697.



**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.

# Terapias celulares: rol de los nuevos anticuerpos en el manejo de neoplasias linfoides

## Cellular therapies: role of new antibodies in the treatment of lymphoid neoplasias

Mahuad, C.

*Servicio de Hematología. Hospital Alemán, Buenos Aires*

cmahuad@hospitalaleman.com

Fecha recepción: 6/3/2022

Fecha aprobación: 15/3/2022



NUEVAS  
DROGAS

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 99-108  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** linfomas B,  
inmunoterapia,  
agentes nóveles,  
anticuerpos biespecíficos,  
anticuerpos conjugados.

**Keywords:** B cell lymphomas,  
immunotherapy,  
novel agents,  
bispecific antibodies,  
antibody-drug conjugates.

### Resumen

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer. Existen diferentes enfoques, dentro de los que se incluyen los anticuerpos monoclonales, los anticuerpos conjugados, los anticuerpos con mayor actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo y los llamados anticuerpos biespecíficos, los inhibidores de puntos de chequeo y las células CART, todos con una tasa importante de éxito. Estos nuevos anticuerpos están estudiándose en el escenario de los linfomas no Hodgkin tanto agresivos como indolentes, con tasas de respuesta general alentadoras que incluyen remisiones completas. Estas respuestas se observan incluso en poblaciones de pacientes muy pretratados, como aquéllos que han recaído luego de CART. Las toxicidades potenciales de los BsAbs incluyen síndrome de liberación de citoquinas, la neurotoxicidad y la reacción de llamada tumoral, lo que requiere una serie de estrategias para poder mitigar estos riesgos. En los siguientes

párrafos se describen estos nuevos anticuerpos, los principales resultados publicados en los últimos 5 años, su mecanismo de acción, ensayos en curso y principales eventos adversos.

### Abstract

Immunotherapy has revolutionized the treatment of cancers. There are several approaches, including naked monoclonal antibodies, antibody-drug conjugates, monoclonal antibodies with increased activity in antibody-dependent cytotoxicity and the so-called bispecific antibodies, immune-checkpoint inhibitors and CART cell therapies, all of them with an important success rate. Novel antibodies are being investigated in both aggressive and indolent non-Hodgkin lymphoma with encouraging overall response rates including complete remissions. These responses are seen even in heavily pre-treated patient populations such as those who have relapsed after CART-cell therapy. Potential toxicities include

cytokine release syndrome, neurotoxicity and tumor flare, requiring a number of strategies to mitigate these risks. The following paragraphs describe these new antibodies, the main results published in the last 5 years, their mechanism of action, ongoing trials and main adverse events.

## Introducción

En los últimos años se han introducido nuevos anticuerpos monoclonales (mAbs) en el tratamiento de neoplasias linfoides, predominantemente en el escenario de la enfermedad recaída/refractaria (R/R), siendo el principal grupo de estudio los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin difuso a células grandes B (LNH DCGB) que recaen o progresan al estándar terapéutico de primera línea (1L). Para este grupo existe una clara necesidad no cubierta, y es aquí donde comienzan a introducirse las distintas estrategias de terapias celulares. Las células CART han sido el paradigma de estas nuevas terapias. Sin embargo, en forma paralela, se han desarrollado múltiples mAbs que representan para nuestro medio, quizás una estrategia con mayor posibilidad de acceso en un futuro cercano. Dentro de los nuevos anticuerpos se incluyen los anticuerpos conjugados a drogas (ADC), mAbs con actividad incrementada en la citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) y los llamados anticuerpos biespecíficos *-Bispecific T-cell engagers o BiTes-* (BsAbs). Estas estrategias representan una opción terapéutica para pacientes no elegibles para tratamientos intensivos, en quienes su enfermedad se ha comportado como refractaria a los estándares de cuidado, sin comprometer ello el desenlace terapéutico favorable.

En los párrafos siguientes se describen estos nuevos anticuerpos, los principales resultados publicados en los últimos 5 años, su mecanismo de acción, ensayos en curso y principales eventos adversos.

### ***Anticuerpos que inducen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)***

#### ***Tafasitamab***

Tafasitamab (MOR208) es un anticuerpo monoclonal anti-CD19 que utiliza una nueva tecnología que mejora el potencial de ADCC de los anticuerpos que se fijan al dominio FC. Los estudios preclínicos mostraron un incremento en la actividad de las células NK cuando tafasitamab era incubado en forma conjunta con células de pacientes con diagnóstico de LLC<sup>(1)</sup>.

La eficacia clínica de tafasitamab fue evaluada en un ensayo de rama única, multicéntrico, fase 2 (L-MIND), en el cual este anticuerpo fue administrado en combinación con lenalidomida por hasta 12 ciclos, a pacientes con diagnóstico de LNH DCGB R/R que no fueran candidatos a autotrasplante de médula ósea, seguido por mantenimiento con tafasitamab. En este ensayo se observaron respuestas a largo plazo con una tasa de respuesta global (ORR) del 60% y tasas de remisión completa (RC) del 43%<sup>(2,3)</sup>. Estos resultados condujeron a una aprobación de emergencia por la FDA de esta combinación en julio de 2020<sup>(4)</sup>. Como evento adverso frecuente y serio de la combinación se describió la neutropenia, con recuperación habitual dentro de la semana de inicio de G-CSF. La trombocitopenia también fue descrita como evento hematológico frecuente. Dentro de los eventos adversos no hematológicos se incluyeron diarrea, eritema, fatiga, excepcionalmente grado 3 o mayores<sup>(2)</sup>. Asimismo, el estudio fase 1b FIRST-MIND mostró una tolerabilidad adecuada de la combinación de tafasitamab/lenalidomida con R-CHOP en el escenario de 1L. Actualmente existen abiertos, incluso en nuestro país, ensayos probando la eficacia de esta combinación con reclutamiento activo para el estudio MOR208C310: estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se comparan la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida junto con R-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con diagnóstico reciente de LDCGB con riesgo intermedio-alto y alto que no han recibido tratamiento previo.

### ***Anticuerpos biespecíficos (BsAbs)***

Los BsAbs son anticuerpos dirigidos contra un epítopo blanco en la célula tumoral y otro en la célula inmune. De este modo se facilita el acercamiento celular, la activación de la célula efectora a través del mecanismo ADCC, de una forma independiente del HLA<sup>(5-7)</sup>. En la actualidad hay más de 100 BsAbs en desarrollo con diferentes estructuras bioquímicas y conformación. En la mayoría de los casos, las células inmunes blanco son células T, y los anticuerpos son dirigidos al CD3. En algunos casos, las células blanco son células NK y macrófagos, siendo los BsAbs dirigidos al CD16A. Respecto de la célula B tumoral, el antígeno contra el que usualmente se dirige el anticuerpo es CD19 o CD20. Como se muestra en la

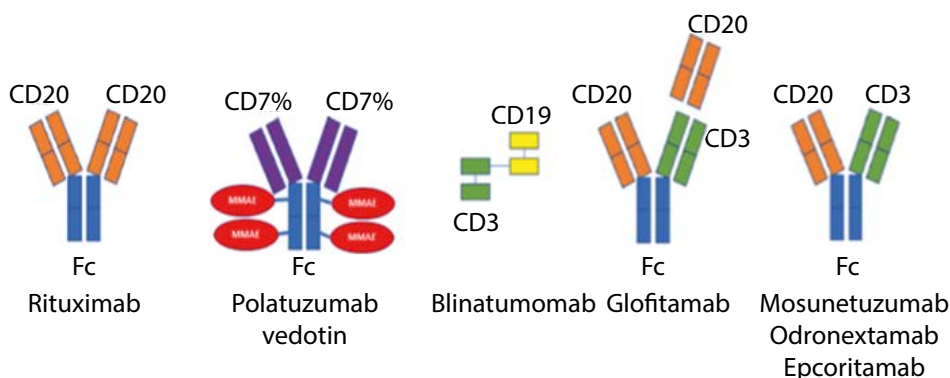
figura 1, la estructura química de los BsAbs es variable. Pueden ser clasificados en dos grupos diferentes: BsAbs sin región Fc (conformados por dos cadenas únicas de anticuerpo unidas por un ligante) y BsAbs con una estructura IgG-símil (tienen una región Fab y Fc en su estructura) (Figura 1). Los primeros tienen tamaño pequeño y vida media corta, con lo cual se necesita una administración continua del fármaco, conformando una limitación significativa en su uso. Los segundos, por su estructura misma, tienen un tamaño mayor y mayor vida media, lo que permite un mayor intervalo entre las aplicaciones.

La mayoría de los BsAbs con estructura IgG-símil tienen un dominio Fc con una actividad de fijación reducida al FcγR, lo cual disminuye la frecuencia del síndrome de secreción de citoquinas (CRS), mejora la tolerancia, reduce las interrupciones de los tratamientos y maximiza, de este modo, su eficacia (Tabla 1).

*Blinatumomab*

Blinatumomab (MT103) fue el primer BsAb aprobado para neoplasias hematológicas. Su aprobación inicial fue para LLA R/R y LLA B con EMR

**Figura 1.** Estructura de los diferentes BsAbs. MMAE= monometil-auristatina E<sup>(5)</sup>



**Tabla 1.** Principales estudios fase 1/2 con BsAbs en LNH DCGB<sup>(5)</sup>

Fármaco	Blinatumomab	Glofitamab	Mosunetuzumab	Mosunetuzumab	Odronextamab	Odronextamab
Blanco	CD17/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3	CD20/CD3
Estructura	Cadena única	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil	IgG-símil
Administración	Ev	Ev	Ev	Sc	Ev	Sc
Fase de estudio	2	1	1	1	1	1
Número de pacientes	41	38	270	23	136	68
ORR en linfomas agresivos	37%	50%	37%	60%	DCGB >80 mg sin CART previo (n=11) 55% DCGB >80 mg con CART previo (n=24) 33%	Dosis 12-60mg (n=22) 68% Dosis 48-60mg (n=11) 91%
RC en linfomas agresivos	22%	29%	20%	20%	DCGB >80 mg sin CART previo (n=11) 55% DCGB >80 mg con CART previo (n=24) 21%	Dosis 12-60mg (n=22) 46% Dosis 48-60mg (n=11) 55%
CRS >G3	2%	3%	1%	0%	7%	0%
Neurotox G>3	24%	0%	1%	0%	3.7%	3%
Referencia	Cyle, Leuk Lymph 2020	Hutchings, ASH 2020	Matasar, ASH 2020	Phillips, ASH 2020	Bannerji, ASH 2020	Hutchings, ASH 2020

positiva<sup>(5-7)</sup>. Está conformado por una única cadena dirigida contra CD19 y CD3 (Figura 1). No contiene dominio Fc, por lo cual su vida media es corta y requiere infusión continua. Blinatumomab fue testeado también en LNH B, especialmente en DCGB<sup>(8)</sup>. Me et al, en un estudio fase 1, incluyeron varios subtipos de LNH B y reportaron que la mejor dosis del anticuerpo era 60 µg/m<sup>2</sup>/día. Por debajo de estas dosis las tasas de respuesta fueron pobres. Los eventos neurológicos fueron los limitantes de dosis. Entre 35 pacientes tratados con esta dosis, la ORR fue 69% (55% en los 11 pacientes con DCGB). La mediana de duración de la respuesta fue de 404 días. Los eventos adversos neurológicos grado 3 se registraron en un 22% de los pacientes. En otro estudio fase 2, con la mayoría de los pacientes recibiendo una dosis progresiva del anticuerpo (9-28-112 µg/día con incremento semanal)<sup>(9)</sup>, la tasa de respuesta en los 21 pacientes con LNH DCGB (promedio 3 líneas previas) fue de 43% con una RC reportada de 19% luego del primer ciclo. Nuevamente la neurotoxicidad fue la limitante (4/5 pacientes debieron suspender el fármaco por eventos neurológicos).

#### *Glofitamab*

Glofitamab (RG6026) es un BsAb Ig-G símil humanizado de ratón anti CD20/CD3. Tiene una porción Fc modificada desprovista del FcγR y posibilidad de unión al complemento, y dos sitios de unión a CD20 (derivado de obinutuzumab, modificado por glicoingeniería) para incrementar su afinidad a los blancos CD20+ positivos (Figura 1). En un estudio reciente fase 1, los pacientes con diagnóstico de LNH B recibieron glofitamab en dos regímenes diferentes de dosis ascendentes (2.5-10-16 mg o 2.5-10-30 mg) para disminuir el riesgo de CRS<sup>(10)</sup>. Glofitamab se administró en forma EV cada 3 semanas por hasta 12 ciclos. Obinutuzumab se administró 7 días antes de la primera dosis de glofitamab (depleción de células B), a fin de reducir la prevalencia de CRS. En el estudio se incluyeron 38 pacientes (28 con LNH agresivos: 12 con DCGB; 10 con linfomas indolentes). La mediana de terapias previas fue 3 (rango 1-12): 71% habían sido refractarios al último tratamiento recibido. Dentro de los 24 pacientes con linfomas agresivos evaluables, la ORR fue 50%; RC 29%. 58 pacientes presentaron CRS, sólo uno grado ≥ 3; ninguno presentó eventos neurológicos grado ≥ 3.

#### *Mosunetuzumab*

Mosunetuzumab (RG7828, RO7030816) también es un BsAb humanizado de ratón heterodimérico IgG1 dirigido contra CD20/CD3 con una porción Fc modificada desprovista del FcγR y posibilidad de unión al complemento, con un solo sitio de unión a CD20 (Figura 1). Mosunetuzumab se testeó como monoterapia o en combinación con esquemas tipo CHOP u otras inmunoterapias, tanto en el escenario de enfermedad R/R como en 1L de tratamiento. En 2019 Schuster y col. presentaron los resultados del grupo B del estudio fase 1/1b GO29781, un ensayo de dosis escalada en el cual mosunetuzumab fue administrado en pacientes con LNH R/R con dosis ascendentes en los días 1, 8 y 15 del C1, y luego en dosis fijas en el día 1 de los ciclos subsiguientes, con intervalos de 21 días<sup>(11)</sup>. El 67% de los pacientes que recibieron mosunetuzumab tenían diagnóstico de linfoma agresivo y 32%, indolente. La ORR fue 37% y la tasa de RC 20% para los linfomas agresivos. En este estudio 30 pacientes fueron tratados con CART. Para esta subpoblación, la ORR fue 39% y la tasa de RC 22%, mostrando eficacia en pacientes previamente expuestos a CART. Es de destacar que a 16 meses de iniciado el tratamiento, el 70% de los pacientes con linfomas agresivos mantenían la respuesta. Respecto de la tolerancia, el 29% presentó CRS, pero sólo 1% CRS grado ≥ 3 y eventos adversos neurológicos grado ≥ 3.

Matasar y col.<sup>(12)</sup> presentaron en 2020 los resultados del estudio GO29781. Mosunetuzumab se administró en forma subcutánea cada 3 semanas por hasta 12 ciclos para reducir la severidad de los CRS y su frecuencia, reducir la necesidad de hospitalización y mejorar la calidad de vida del paciente. Dentro de los 22 pacientes con linfomas agresivos en quienes se evaluó eficacia, la ORR fue 69%, y la tasa de RC 20%. Luego de una mediana de seguimiento de 7 meses, todos los pacientes en RC excepto uno permanecían en RC. La administración SC fue bien tolerada y no hubo CRS grado ≥ 2 con dosis < 13.5 mg. Todos los CRS ocurrieron durante el C1 y resolvieron sin necesidad de ingreso a unidad cerrada.

En el estudio fase 1b/2 GO40515, mosunetuzumab se administró en combinación con CHOP (M-CHOP) por 6 ciclos totales cada 21 días, en pacientes con diagnóstico de LNH DCGB en 1L y en algunos pacientes R/R<sup>(13)</sup>. La dosis de mosunetuzumab también fue administrada en forma progresiva para disminuir la frecuencia de CRS. Para los pa-

cientes con respuesta parcial o enfermedad estable, mosunetuzumab podía administrarse hasta por un total de 11 ciclos adicionales. Dentro de los 27 pacientes con DCGB en 1L, la ORR fue 96% y la tasa de RC 85%. No hubo CRS grado  $\geq 3$  ni neurotoxicidad inmunomediada (ICANS) de ningún grado.

Mosunetuzumab está siendo evaluado en 1L en pacientes ancianos con diagnóstico de LNH DCGB que no pueden recibir esquemas tipo R-CHOP (estudio fase 1/2)<sup>(5)</sup>.

#### *Odronextamab*

Odronextamab (REGN1979) es una BsAb heterodimérico humano basado en un IgG4 dirigido contra CD20/CD3 (monovalente para ambos antígenos). Se encuentra en curso un estudio fase 1 que incluye pacientes con linfomas indolentes y agresivos R/R (NCT02290951). Odronextamab se administró semanalmente hasta 12 semanas con un rango de dosis entre 0.03-320 mg. Luego, cada 2 semanas como fase de mantenimiento<sup>(14)</sup>. Se incluyeron 136 pacientes, 78 con DCGB R/R, en su mayoría politratados. Respecto de las toxicidades, el 61% experimentó CRS, pero sólo el 7% grado  $\geq 3$ . El 3.7% presentó ICANS grado  $\geq 3$ . De los 11 pacientes con diagnóstico de DCGB que recibieron odronextamab  $\geq 80$  mg sin haber recibido CART previamente, 6/11 (55%) respondieron y alcanzaron RC. De los 24 pacientes que habían recibido previamente CART y fueron tratados con dosis  $\geq 80$  mg, 8/24 (33%) respondieron y 5/24 (21%) alcanzaron RC.

#### *Epcoritamab*

Epcoritamab (GEN3013) es un BsAb heterodimérico, humanizado de ratón basado en IgG1 dirigido contra CD20/CD3, con una modificación en la región Fc. Se administra en forma subcutánea. En el estudio NCT03625037 en curso (fase 1/2) en pacientes con DCGB, LF y LCM R/R, epcoritamab fue administrado en ciclos de 28 días hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable (semanalmente durante los C1-2, cada 15 días en los C3-6 y posteriormente, mensual)<sup>(15)</sup>. Dentro de los 68 pacientes incluidos, 46 tenían diagnóstico de DCGB R/R. 59% de los pacientes tuvieron algún grado de CRS, no hubo CRS grado  $\geq 3$ . Dos pacientes presentaron ICANS grado 1, 2 pacientes grado 3. En los pacientes con DCGB que recibieron dosis entre 12 y 60 mg, la ORR fue 68%; RC 46%. En los que recibieron dosis entre 48 y 60 mg, las

mismas ascendieron a 91% y 55%, respectivamente. Las tasas de respuesta fueron también destacables en los pacientes con LF, LCM, así como en aquéllos que recayeron luego de CART.

#### *Anticuerpos conjugados*

##### *Polatuzumab vedotin*

Polatuzumab vedotin (DCDS4501A) es un anticuerpo anti CD79b que combina el segmento BCR a vedotin, que es un agente disruptor del microtúbulo<sup>(6,16)</sup>. En un estudio inicial fase 1, polatuzumab mostró una ORR de 56% como monoterapia en pacientes con LNH<sup>(17)</sup>. La FDA lo aprobó en combinación con bendamustina y rituximab (BR) en 2019 luego de la publicación del estudio GO29365, en el cual 80 pacientes con LNH DCGB R/R no aptos para autotrasplante de médula ósea (TAMO), fueron aleatorizados 1:1 para recibir BR o polatuzumab-BR. La tasa de respuestas completas (CR) fue superior en el grupo tratamiento (40.0% vs 17.5%;  $p = 0.02$ ), con un 15% de pacientes mostrando respuestas duraderas de más de 20 meses<sup>(18)</sup>. Los principales eventos adversos registrados fueron fatiga, malestar gastrointestinal, anemia, neutropenia y trombocitopenia. La combinación polatuzumab-BR se encuentra dentro de las preferidas en las últimas guías de NCCN como segunda línea o subsecuente en el tratamiento de LNH DCGB R/R<sup>(19)</sup>.

##### *Loncastuximab-tesirine*

El loncastuximab-tesirine (ADCT-402) es un mAb dirigido contra CD19, conjugado con tesirine, una pirrolbensodiazepina, con actividad antitumoral a través del establecimiento de enlaces cruzados entre hebras de ADN<sup>(20,21)</sup>. El uso de esta medicación como monoterapia fue evaluada en el estudio fase 2 LOTIS-2, que enroló 145 pacientes con LNH DCGB R/R<sup>(5,6)</sup>. La mayoría de los pacientes incluidos habían recibido al menos 3 líneas previas. Sólo una minoría había sido autotrasplantada o había recibido CART previamente. La ORR fue 48%, habiendo alcanzado la mitad de ellos RC. Debe destacarse que la mitad de los pacientes que alcanzaron RC no habían progresado al momento de la presentación de los datos del estudio<sup>(22)</sup>. Loncastuximab-tesirine fue bien tolerado. Hubo citopenias con baja incidencia en grado 3 o mayores. Como eventos adversos no hematológicos se reportaron: fatiga, reacciones a la infusión, náuseas y tos, mayormente grado 1-2<sup>(22)</sup>.

**Brentuximab vedotin (Bv)**

A diferencia de los otros mAbs, Bv ganó importancia en el tratamiento de neoplasias tanto B como T. Es un anticuerpo conjugado con vedotin, dirigido contra CD30. El CD30 es un antígeno específico de los tejidos inmunes y se expresa tanto en linfocitos B como T, haciéndolo un blanco terapéutico razonable para múltiples neoplasias linfoides dentro de las que se encuentran el linfoma de Hodgkin, ALCL, linfomas T cutáneos y DCGB<sup>(23)</sup>. La eficacia de Bv en DCGB R/R se reportó en un ensayo fase 2 que incluyó 49 pacientes con LNH DCGB con expresión de CD30, expuestos a Bv en dosis de 1.8 mg/kg como monoterapia en ciclos de 21 días. El tratamiento fue continuo hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. La ORR fue de 44% y CR 17%. Del mismo modo que en otras publicaciones, no hubo correlación entre el nivel de expresión de CD30 y las tasas de respuesta<sup>(24)</sup>. Dentro del perfil de toxicidad hematológica, la neutropenia es la más relevante. La neuropatía periférica se encuentra dentro de los eventos adversos específicos del Bv, que puede ser irreversible. Es usualmente sensitiva y puede ser responsable tanto de la disminución de la dosis como de la suspensión del fármaco, dependiendo de la severidad del síntoma (Tabla 2).

**Perspectivas y conclusiones**

El campo de la inmunoterapia en neoplasias lin-

foproliferativas se encuentra en expansión exponencial, aumentando las opciones terapéuticas, incluso con posibilidades de remisiones sostenidas y, en algunos casos, la curación, para pacientes que años atrás no tenían más opción que el cuidado paliativo. El desarrollo de ADC y BsAbs ha incrementado significativamente las opciones terapéuticas. Existen incluso nuevas moléculas en desarrollo, nuevos blancos en células tumorales y toxinas para ADC, así como diferentes células del sistema inmune reclutadas por BsAbs (BsAbs dirigidos contra CD16A y reclutando células NK y macrófagos)<sup>(6,25,26)</sup>.

En la tabla 3 se describen algunos de los ensayos clínicos en curso evaluando mAbs, ADC, BsAbs, solos o en combinación con quimioterapia para LNH DCGB. La misma expansión se observa en el escenario de los linfomas indolentes R/R.

Dentro de los principales desafíos a los que se enfrentan estas tecnologías figuran, en primera instancia, la evaluación en etapas más tempranas del tratamiento (1L), secuencia óptima en los algoritmos terapéuticos, combinaciones óptimas para lograr una mayor eficacia y definir la secuenciación correcta frente a otras terapias noveles como las células CART. Cabe destacar que, a la fecha, no existe comparación directa entre CART y BsAbs (Figura 2).

Por otro lado, la principal dificultad en el mundo y, sobre todo, en nuestro medio, la representan los costos en salud y el acceso a estas nuevas tecnologías.

**Tabla 2.** Listado de nuevos anticuerpos monoclonales en el tratamiento de neoplasias linfoides B (excluyendo *BiTes*). RC: remisión completa, ORR: tasa de respuesta global

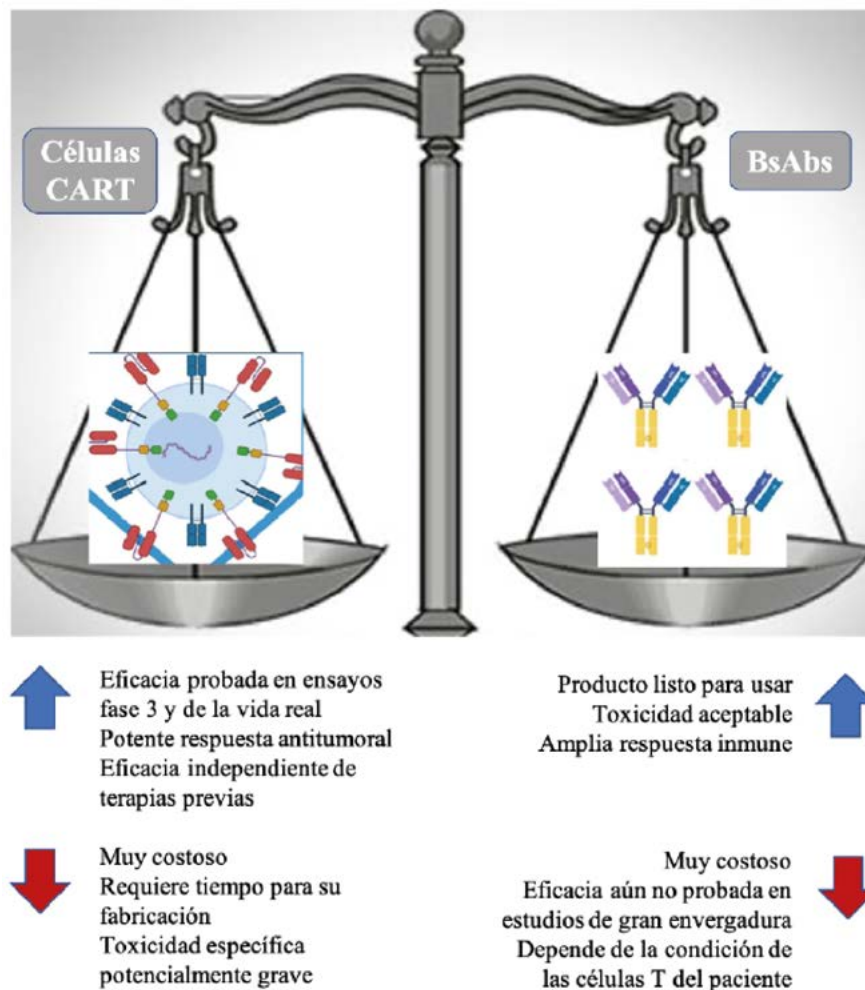
Anticuerpo	Blanco	Combinación	Régimen	Principal publicación	Eficacia	Consideraciones especiales
<b>Polatuzumab vedotin</b>	CD79b	Bendamustina+ Rituximab	1.8 mg/kg ev en día 2 del C1 y en día 1 en ciclos subsiguientes. BRsegún estándares en ciclos de 21 días	Sehn et al (2020) (GO29365)	RC40% con Pola-BR	
<b>Polatuzumab vedotin</b>	CD79b	-	1.8 mg/kg ev cada 21 días	Munschhauscr et al., 2019. (ROMULUS)	ORR54%	
<b>Loncastuximab tesarine</b>	CD19	-	150 mg/kg en. C 1 y C2, luego 75 mg/kg cada 21 días. Max 1 año	Caimi et al., 2021 (LO-TIS-2)	ORR 48%	Evitar luz solar Ajuste dosis si BMI> 35 kg/m2
<b>Brentuximab Vedotin</b>	CD30	-	1.8 mg./kg cv cada 21 días	Jacobsen et al., 2015	ORR 44% RC 17%	Monitoreo de neuropatía
<b>Tafasitamab</b>	CD19	Lenalidomida	Tafasitamab 12 mg/kg semanal por los pimeros 3 meses, luego semanas alternas. Lenalidomida 15 mg/d cn D1 -21. Ciclos de 28 días	Salles et al., 2020 (L-MIND)	ORR 60% RC 43%	Soporte con G-CSF

**Tabla 3.** Ensayos clínicos con mAbs, ADC o BiAbs en LNH DCGB. Fuente ClinicalTrials.gov.<sup>(5)</sup>

Tipo de inmunoterapia	Droga	Antígenos blanco	Patología	Fase del estudio	Número NCT
mAb	Rituximab + Acalabrutinib + Lenalidomide + Tafasitamab +/- CHOP	CD19	Untreated non-GC DLBCL	2	NCT04978584
mAb	Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP vs R-CHOP	CD19	Untreated DLBCL	3	NCT04824092
mAb	Tafasitamab + Lenalidomide + R	CD19	Untreated DLBCL	2	NCT04974216
mAb	Tafasitamab alone or + Lenalidomide or + parsaclisib in R/R DLBCL Tafasitamab + Lenalidomide + R-CHOP in untreated DLBCL	CD19	Untreated and R/R DLBCL	1	NCT04661007
ADC	Loncastuximab tesirine + Ibrutinib	CD19	R/R DLBCL R/R MCL	1/2	NCT03684694
ADC	Loncastuximab tesirine + R-CHOP	CD19	Untreated DLBCL	1	NCT04974996
ADC	Loncastuximab tesirine + R vs R-GemOx	CD19	R/R DLBCL	3	NCT04384484
ADC	R-GemOx +/- Polatuzumab vedotEn	CD79b	R/R DLBCL	3	NCT04182204
ADC	R-ICE + Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	2	NCT04665765
ADC	R-ICE +/- Polatuzumab vedotin	CD79b	R/R DLBCL	3	NCT04833114
ADC	R-miniCHOP vs R-miniCHP + Polatuzumab vedotin	CD79b	Untreated DLBCL	3	NCT04332822
ADC	Polatuzumab vedotin venetoclax + R-CHP	CD79b	Untreated DLBCL (Bcl-2 positive in immunohistochemistry)	1	NCT04790903
ADC	Polatuzumab vedotin + R-CHP	CD79b	Untreated High-grade B-cell lymphoma	2	NCT04479267
ADC	Polatuzumab vedotin + R-CHP + etoposide	CD79b	untreated aggressive B-NHL	1	NCT04231877
ADC	Polatuzumab vedotin ViPOR (Venetoclax Ibrutinib Prednisone Obinutuzumab Lenalidomide)	CD79b	B-NHL	1	NCT04739813
ADC	Rituximab + Lenalidomide +/- Brentaximab vedotin	CD30	R/R DLBCL	3	NCT04404283
ADC	Brenturimab vedotin + R-DHAP	CD30	R/R DLBCL	1/2	NCT03356054
ADC	STRO-001	CD74	B-cel lymphoma myeloma	1	NCT03424603
bsAb	Blinatumomab + Lenalidomide	CD19/CD3	B-NHL	1	NCT02568553
bsAb	Glofitamab	CD20/CD3	R/R LBCL	1	NCT04657302
bsAb	Glofitamab-GernOx vs R-GemOx	CD20/CD3	R/R DLBCL	3	NCT04408638
bsAb/ADC	Mosutenuzumab as consolidation after immunochemotherapy (cohort A) Mosunetuzumab alone in elderly/unfit patients (cohort B) Mostmetuxuanab + Polatuzumab vedotin hi elderly/unfit patients (cohort C)	CD20/CD3 CD79b	Untreated DLBCL	1/2	NCT03677154
bsAb	Glofitamab + R-CHOP	CD20/CD3	Untreated DLBCL	1	NCT03467373
bsAb	Glofitamab + R-CHOP	CD20/CD3	Untreated DLBCL	2	NCT04980222
bsAb/ADC	R-CHOP + Glofitamab R-CHP + Polatuzumab vedotin + Glofitamab	CD20/CD3 CD79b	Untreated DLBCL	1/2	NCT04914741
bsAb	Glofitamab	CD20/CD3	B-NHL relapsing alter CAR T-cells	2	NCr04703686
bsAb	Glofitamab or Mosunetuzumab after anti-CD19 CAR T-cells	CD20/CD3	R/R DLBCL	2	NCT04889716

bsAb	Odronextamab	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1	NCT02290951
bsAb	Epcoritamab	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1/2	NCT04542824
bsAb	Epcoritamab	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1/2	NCT03625037
bsAb	Epcoritamab vs R-GerriOx or R-Bendamustine	CD20/033	R/R DLBCL	3	NCT04628494
bsAb	Epcoritamab + various combinations: Arm 1: + R-CHOP untreated DLBCL Arm 2: + R + Lenalidomide R/R FL Arm 3: + R-Bendamustine untreated FL Arm 4: + R-DHAC/X 8,1R DLBCL eligible for ASCT Arm 5: + GernOx R/R DLBCL ineligible for ASCT	CD20/ CD3	untreated and R/R DLBCL untreated and R/R FL	1/2	NCT04663347
bsAb	XmAb 13676	CD20/ CD3	R/R B-NHL	1	NCT02924402

**Figura 2.** Beneficios y limitaciones de las células CART y BsAbs



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

### Bibliografía

1. Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, y col. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain-engineered monoclonal antibody. *Blood* 2010; 115 (6) 1204-1213.
2. Salles G, Duell J, González Barca E, y col. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020; 21 (7) 978-988.
3. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E y col. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106 (9):2417-2426.
4. US Food & Drug Administration. FDA grants accelerated approval to Tafasitamab- cxix for diffuse large B-cell lymphoma. 2020;1-2.
5. Paillassa J, Safa F. Novel biologic therapies in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: CAR-T is not the only answer. *Leuk Res Rep* 2021 Dec 10;17:100282.
6. Rampotas A, Sangha G, Collins G. Integration of cell therapies and bispecific antibodies into the treatment pathway of relapsed diffuse large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol*; 2021, Vol. 12: 1-12.
7. Castaneda-Puglianini O, Chavez JC. Bispecific antibodies for non-Hodgkin's lymphomas and multiple myeloma. *Drugs Context*. 2021;10:2021-2-4.
8. Goebeler ME, Knop S, Viardot A y col. Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Antibody Construct Blinatumomab for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma: Final Results From a Phase I Study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (10) 1104-1111.
9. Viardot A, Goebeler ME, Hess G y col. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 127 (11) 1410-1416.
10. Hutchings M, Carlo-Stella C, Bachy E y col. Glofitamab step-up dosing induces high response rates in patients with hard-to-treat refractory or relapsed non-Hodgkin lymphoma, *Blood* 136 (2020) 46-48. Nov (Supplement 1).
11. Schuster SJ, Bartlett NL, Assouline S y col. Mosunetuzumab induces complete remissions in poor prognosis non-Hodgkin lymphoma patients, including those who are resistant to or relapsing after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies, and is active in treatment through multiple lines. *Blood* 2019; 134 (Supplement 1).
12. Matasar M, Chan Yoon Chea, Dok Hyun Yoon y col. Subcutaneous Mosunetuzumab in relapsed or refractory B-cell lymphoma: promising safety and encouraging efficacy in dose escalation cohorts. *Blood* 2020; 136 (Supplement 1) 45-46.
13. Phillips TJ, Olszewski AJ, Munoz J y col. Mosunetuzumab, a novel CD20/CD3 bispecific antibody, in combination with CHOP confers high response rates in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2020;136 (Supplement 1) 37-38.
14. Bannerji R, Allan JN, Arnason JE y col. Odronektamab (REGN1979), a human CD20 x CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patients refractory to CAR T therapy. *Blood* 2020;136 (Supplement 1) 42-43.
15. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, P y col. Subcutaneous Epcoritamab induces complete responses with an encouraging safety profile across relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma subtypes, including patients with prior CAR-T therapy: updated dose escalation data. *Blood* 2020;136 (Supplement 1) 45-46.
16. Pfeifer M, Zheng B, Erdmann T y col. Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Leukemia* 2015; 29 (7) 1578-1586.
17. Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G y col. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015; 16 (6) 704-715.
18. Sehn L, Herrera AF, Flowers CR y col. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020; 38 (2) 155-165.

19. National Comprehensive Cancer Network. B-Cell Lymphomas (Version 1.2022-2.2022).
20. Zammarchi F, Corbett S, Adams L y col. ADCT-402, a PBD dimer-containing antibody drug conjugate targeting CD19-expressing malignancies. *Blood* 2018; 131 (10) 1094-1105.
21. Hartley JA, Flynn MJ, Bingham JP y col. Pre-clinical pharmacology and mechanism of action of SG3199, the pyrrolbenzodiazepine (PBD) dimer warhead component of antibody-drug conjugate (ADC) payload tesirine. *Sci. Rep* 2018; 8 (1) 1-10.
22. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP y col. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22 (6) 790-800.
23. Chiarle R, Prolla A, Prolla G, Gong J, Thorbecke G, Inghirami G col. CD30 in normal and neoplastic cells. *Clin. Immunol* 1999; Vol. 90 157-164.
24. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y y col. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015; 125 (9) 1394-1402.
25. Einsele H Borghaei H, Orłowski RZ y col. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: Development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*; 2020 Jul 15;126(14):3192-3201.
26. Salvaris R Ong J, Gregory GP. Bispecific Antibodies: A Review of Development, Clinical Efficacy and Toxicity in B-Cell Lymphomas. *J. Pers. Med.* 2021, 11 (5): 355.



**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.

# Preservación de la fertilidad en pacientes con diagnóstico de cáncer en etapa infanto-juvenil

## Fertility preservation in patients diagnosed with cancer in the childhood-juvenile stage

Morici M, Santa Maria J, Deana A, Maidana K, Lioy G, Noriega S, Garbini C, Bonifacio M, Pantano V, Moratto E, Coscia L, Garabito M, Sala J, Mendez T, Trimboli I, Forclaz V, Riccheri C.

*Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina*

mercedesmorici@gmail.com

Fecha recepción: 28/03/2022

Fecha aprobación: 5/4/2022



PEDATRÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 nº 1: 109-114

Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** preservación fertilidad, cáncer, niños y adolescentes.

**Keywords:** fertility preservation, cancer, children and adolescents.

### Resumen

La preservación de la fertilidad es importante para los pacientes sobrevivientes de cáncer. Muchos de ellos mantendrán su potencial reproductivo después de completar con éxito el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, ciertos esquemas terapéuticos como la radiación corporal total, la radiación gonadal y los regímenes de quimioterapia que contienen altas dosis de alquilantes pueden poner a las mujeres en riesgo de insuficiencia ovárica o menopausia prematura y a los hombres en riesgo de azoospermia temporal o permanente. Los métodos establecidos para preservar la fertilidad son la criopreservación de embriones, ovocitos y tejido ovárico en mujeres y la criopreservación de espermatozoides en hombres antes del inicio de la terapia. Proporcionar información sobre el riesgo de infertilidad y las intervenciones posibles para mantener el potencial reproductivo es fundamental para los pacientes pediátricos y adolescentes en el momento del diagnóstico.

### Abstract

Fertility preservation is important for childhood and adolescent cancer survivors. Many patients will

maintain their reproductive potential after successful completion of cancer treatment. However, total body radiation, gonadal radiation and chemotherapy regimens containing high doses of alkylating agents may put women at risk of ovarian failure or premature menopause and men at risk of temporary or permanent azoospermia. Established methods for preserving fertility are cryopreservation of embryos, oocytes, and ovarian tissue in women and cryopreservation of sperm in men before initiation of therapy. Providing information about the risk of infertility and possible interventions to maintain reproductive potential is critical for pediatric and adolescent patients at the time of diagnosis.

### Introducción

Los avances en los tratamientos oncológicos han mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes pediátricos, con tasas de curación a 5 años que se acercan al 75-80% de los casos<sup>(1)</sup>.

El compromiso de la fertilidad se produce en el 8-12% de las mujeres sobrevivientes<sup>(2)</sup> y en un tercio de los hombres adultos sobrevivientes<sup>(3)</sup> de cáncer infantil.

Es necesario proteger la función reproductiva y sexual para disminuir las secuelas permanentes y la imposibilidad de procrear de los pacientes curados. Identificar los pacientes con mayor riesgo de afectación gonadal y estimar el riesgo de infertilidad previo al tratamiento oncológico es fundamental para evitar esta secuela.

Algunas de las enfermedades oncológicas presentan compromiso de la función gonadal desde el diagnóstico, como por ejemplo el 18.2 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin y el 9.1% de los pacientes con linfoma No Hodgkin presentan azoospermia al diagnóstico de su enfermedad<sup>(3)</sup>.

El riesgo de infertilidad por el tratamiento contra el cáncer depende de varios factores:

- el tipo y la dosis de fármacos utilizados,
- la dosis de radiación administrada y el sitio donde ésta se dirige,
- cirugías que comprometen a los órganos reproductivos,
- el tipo de cáncer,
- la edad y el sexo del paciente,
- si el paciente presenta problemas de fertilidad antes del tratamiento contra el cáncer.

Tanto la quimioterapia como la radioterapia son leves para las células germinales. Las mujeres presentan riesgo de insuficiencia ovárica o menopausia prematura y los hombres riesgo de azoospermia temporal o permanente<sup>(4)</sup>.

Dentro de los agentes quimioterapéuticos, las drogas con alto potencial de compromiso de la fertilidad son: ciclofosfamida con dosis acumulada de 19 g/m<sup>2</sup>, busulfán 600 mg/m<sup>2</sup>, melfalán 140 mg/m<sup>2</sup>, ifosfamida 42 g/m<sup>2</sup>, procarbazona 4 g/m<sup>2</sup> y cisplatino 600 mg/m<sup>2</sup><sup>(5)</sup>.

Otros agentes como el metotrexato, mercaptopurina, vincristina, vinblastina, asparaginasa, bleomicina y actinomicina poseen menor efecto gonadotóxico<sup>(6)</sup>. Los tratamientos radiantes también pueden causar daño sobre el testículo y el ovario. El efecto sobre las células reproductoras varía en función de la dosis administrada<sup>(6,10)</sup>.

En los varones dosis de 2-3 Gy generan azoospermia temporal y dosis mayores a 6 Gy provocan daño permanente testicular<sup>(6,9)</sup>.

En las mujeres las dosis de irradiación pueden ser esterilizantes en el 97.5% de los casos. Acorde a la edad, en recién nacidas dosis de 20.3 Gy, en niñas de 10 años dosis de 18.4 Gy, en mujeres de 20 años

dosis de 16.5 Gy y mujeres de 30 años dosis de 14.3 Gy afectan la función gonadal<sup>(6,9-10)</sup>.

Las mujeres que reciben radioterapia (RDT) corporal tienen mayor riesgo de abortos espontáneos (40%), partos prematuros (>80%) y recién nacidos con bajo peso al nacer<sup>(7,10-11)</sup>.

El tratamiento radiante también puede afectar al útero, alterando su elasticidad y lesionando su vasculatura. El tamaño uterino se afecta más en las mujeres jóvenes con más dosis de RDT (dosis mayores de 30 Gy provocan daño irreversible al útero)<sup>(7-8,10)</sup>.

De acuerdo a los esquemas terapéuticos, el estado clínico del paciente, las dosis de quimioterapia y RDT empleadas en las patologías oncológicas pediátricas y la bibliografía disponible se puede dividir el riesgo de trastornos en la fertilidad en tres grupos<sup>(4,12)</sup>:

- **Riesgo bajo** (<20%) de compromiso de la fertilidad son: los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA), tumor de Wilms, sarcoma de tejido blando no rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, tumores cerebrales tratados con cirugía y RDT menor a 24 Gy.
- **Riesgo moderado** de compromiso de la fertilidad (20-80%): los pacientes diagnosticados con hepatoblastoma, osteosarcoma, leucemia mieloide aguda (LMA), sarcoma de Ewing sin metástasis, sarcoma sinovial y rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, tumores cerebrales tratados con cirugía y RDT mayor de 24 Gy.
- **Riesgo alto** de compromiso (80%): RDT corporal total, RDT pelviana o testicular, trasplante de médula ósea, linfoma de Hodgkin, sarcoma de tejido blando con metástasis, sarcoma de Ewing con metástasis.

*The American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomienda que todos los pacientes con cáncer y los padres o tutores de niños con cáncer sean informados del riesgo de infertilidad y las opciones de preservación de la fertilidad previo al inicio del tratamiento oncológico<sup>(16)</sup>.

#### **Las opciones de preservación para las mujeres incluyen<sup>(16)</sup>:**

- criopreservación del embrión,
- criopreservación de ovocitos,
- ovariopexia o transposición ovárica: se trasladan quirúrgicamente los ovarios a otro lugar de su

cuerpo, alejado de la zona donde recibe la radioterapia,

- criopreservación del tejido ovárico en niñas pre púberes y pacientes en quienes apremia el inicio del tratamiento oncológico,
- análogos de GnRH durante la quimioterapia.

### Las opciones de preservación para los hombres incluyen<sup>(16)</sup>:

- criopreservación de semen,
- criopreservación de tejido testicular en prepúberes.

### Material y métodos. Nuestra experiencia

En el Hospital Nacional Prof. A. Posadas iniciamos hace 3 años un programa con un equipo interdisciplinario para ofrecer a los pacientes oncohematológicos pediátricos y adolescentes la preservación de fertilidad.

El equipo interdisciplinario está integrado por los Servicios de Oncohematología, Clínica y Pediatría, Endocrinología, Sección de Planificación Familiar y Fertilidad, Cirugía Infantil, Patología, Ecografía, Laboratorio, Psicología y Servicio Social.

Se realizó previamente un trabajo retrospectivo, descriptivo y observacional para estimar la cantidad de pacientes que tendrían indicación de preservación de la fertilidad en nuestro servicio desde 01/2017 a 12/2020.

Se analizaron los pacientes ingresados en la Unidad de Hematología y Oncología Pediátrica con diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloblástica aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda recaída (LLA-REC), leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma Hodgkin (LH), linfoma no Hodgkin (LNH) y tumores sólidos.

Se los clasificó de acuerdo a la bibliografía en riesgo alto (RA), intermedio (RI) y bajo (RB) de compromiso de la fertilidad como se expuso anteriormente. Analizamos 226 pacientes (pts.): 106 pts. de sexo femenino/120 pts. de sexo masculino.

La media de edad al diagnóstico oncológico fue de 7.7 años (rango 0.1-17.2).

De los 226 pts., el 72% (163 pts.) presentaron patologías hematológicas malignas: LLA 58% (131 pts.), LMA 20% (45 pts.), LLA-REC 12% (27 pts.), LH 5,5% (12 pts.), LNH 5% (11 pts.), LMC 1% (2 pts.), y un 28% (63 pts.) presentaron tumores sólidos: rena-

les 9% (6 pts.), hepáticos 5% (3 pts.), SNC 32% (20 pts.), sarcoma de partes blandas 13% (8 pts.), ovario y testículo 8% (5 pts.), neuroblastoma 16% (10 pts.), óseos 8% (5 pts.) y otros 9% (pancreatoblastoma 1 pt., Ca cavum 1 pt., sarcoma histiocítico 1 pt. y fibromatosis 3 pts.)

De los pts. con patología hematológica, 8% (13 pts.) tuvieron indicación de preservación de la fertilidad: 3 mujeres prepuberales, 8 mujeres puberales y 2 varones puberales. Los diagnósticos eran LH, LLA-REC que requirieron trasplante y LPA.

De los pts. con tumores sólidos 39% (25 pts.): 5 mujeres prepuberales, 12 mujeres puberales y 8 varones puberales con hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumores cerebrales con RDT y/o quimioterapia, osteosarcomas, sarcoma de Ewing, tumores germinales que realizaron quimioterapia y neuroblastoma.

A partir del trabajo realizado estimamos que un total de 38 pacientes (17%) en 3 años serían candidatos a preservación de la fertilidad.

### Metodología de trabajo:

Una vez conocido el diagnóstico oncológico se realiza una valoración clínica y de laboratorio a los pacientes.

A las pacientes femeninas les realizamos:

1. evaluación clínica endocrinológica: historia clínica (diagnóstico, riesgo oncológico), examen físico, estadio de Tanner,
2. evaluación bioquímica: hormona antimulleriana (AMH), hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol,
3. evaluación ginecológica,
4. ecografía ginecológica.

Concomitantemente con el inicio de la quimioterapia, se administra el análogo de GnRH (acetato de triptorelina 3,75 mg o acetato de leuprolide 7.5 mg, intramuscular cada 21-28 días).

A los pacientes masculinos:

1. evaluación clínica endocrinológica: historia clínica (diagnóstico, riesgo oncológico), examen físico, estadio de Tanner,
2. evaluación bioquímica: LH, FSH, testosterona,
3. evaluación por andrología,
4. espermograma.

Se realiza una entrevista conjunta con psicología y médico tratante explicando los riesgos de infertilidad y los beneficios de preservar la fertilidad en caso de que esté indicado.

Las muestras de tejido ovárico se evalúan en el servicio de anatomía patológica y se derivan posteriormente para su preservación.

Se han preservado a la actualidad 6 mujeres y 4

hombres. Todas las mujeres han preservado el tejido ovárico.

En las tablas 1 y 2 se presentan los pacientes preservados, características clínicas y técnica utilizada.

**Tabla 1.** Pacientes de sexo femenino

Pts.	Edad (años)	Dg	Tanner/ Menarca	LH uUI/ml	FSH uUI/ml	Estradiol pg/ml	AMH ng/ml	Ecografía	Tej. preserv	A. patol	Total preservado
F1	19	SMD 2 <sup>ría</sup> a tto	5 11.3	6,8	7,81	<15	0,75	TV OD 21,1 mm OI 27,1 mm No folículo dominante	Ooforectomía izq	Libre de infiltración	Piezas de 2x2 mm c/u
F2	18	LH	5 10	3,75	6,39	59	1,3	TV OD 36x23 mm FDI 4,9mm OI 31x21mm pequeños	Ovárico	Libre de infiltración	3 viales con 4 piezas 2 mm c/u
F3	18	LLA-REC	5 13	3,6	6,1	53	1,3	TV OD 9 cm <sup>3</sup> 6 FA OI 6,53 cm <sup>3</sup> 5FA	Ovárico	Libre de infiltración	6 viales con 5 piezas 2 mm c/u
F4	15	LH	5 12	6,18	5,65	46	4,6	TV OD 3,43 cm <sup>3</sup> 4FA OI 3,62 cm <sup>3</sup> 3 FA	Ovárico	Libre de infiltración	6 frag en 3 soporte
F5	13.3	LPA	5 11.4	1,98	4,46	46	5	TV OD 25*15 OI 28*17 microfoliculos	Ovárico	Libre de infiltración	3 viales con 4 piezas 2 mm c/u
F6	17,7	Meduloblastoma	5 11.2	0,71	4,93	56	3	TV OD 13,7 cm <sup>3</sup> 7 FA OI 7,3 cm <sup>3</sup> 9 FA	Ovárico	Libre de infiltración	5 viales con 5 a 7 piezas 1,5 x 1,5 mm c/u

**Tabla 2.** Pacientes de sexo masculino

Pts.	Edad (años)	Dg	Tanner	Volumen testicular	LH uUI/ml	FSH uUI/ml	Testosterona ng/ml	Espermo-grama	Tej. preservado
M.1	18	LNH	5	TD 25/TI 20-25 ml	5,45	16,49	4,66	30 x 10 <sup>6</sup> movilidad 30%	semen
M.2	15,1	LH	4	TD 20/TI 20 ml	5,54	8,87	2,3	28 x 10 <sup>6</sup> movilidad 50%	semen
M.3	16.9	LNH	5	TD25/ TI 25 ml	3.85	2.55	3.71	28.5 x 10 <sup>6</sup> movilidad 31.6%	semen
M.4	14.9	Meduloblastoma	3	TD15/ TI18 ml	0.98	2.19	0.63	0.4 x 10 <sup>6</sup> movilidad 75%	semen

Sostenemos que es importante trabajar de forma multidisciplinaria ya que todos poseemos diferentes perspectivas valiosas sobre nuestros pacientes, sus derechos y su enfermedad.

Algunos de los pacientes que se niegan refieren no poder pensar en la fertilidad al momento del diagnóstico de una enfermedad oncológica.

En el año 2017 se fundó la Sociedad Argentina para la Preservación de la Fertilidad (SAPREF), única en Argentina y Latinoamérica.

SAPREF tiene como principal objetivo *“Establecer una red interdisciplinaria e interprofesional de especialistas médicos, científicos y académicos que están explorando las relaciones entre la salud, la enfermedad, la supervivencia y la preservación de la fertilidad en pacientes niños, adolescentes y adultos con cáncer y otras patologías y/o terapéuticas que puedan resultar en una amenaza a su fertilidad”*<sup>(17)</sup>.

### Conclusión

En las últimas décadas, los avances en las terapias contra el cáncer, han conducido a un aumento marcado en la sobrevida de los pacientes.

A pesar del incremento en las tasas de curación, los tratamientos de quimio y radioterapia no son inocuos y muchos de ellos pueden ocasionar secuelas e incrementar el riesgo de afectar la capacidad reproductiva de los pacientes.

Considerando este riesgo y la sobrevida a largo plazo de niños y adultos en edad reproductiva es que ha

habido un interés creciente en ampliar las opciones para preservar la fertilidad para esta población.

Los sobrevivientes de cáncer y la comunidad médica han reconocido la importancia del asesoramiento a los pacientes y la búsqueda de opciones para preservar la fertilidad. Como resultado, varias organizaciones han establecido pautas que alientan a los equipos de oncología a ofrecer a estos pacientes derivaciones a especialistas en reproducción para discutir las implicancias de sus tratamientos en la capacidad reproductiva futura y ofrecer opciones para la preservación de la fertilidad.

Por todo lo anteriormente expuesto y acorde a la bibliografía, podemos concluir que se debe plantear a los pacientes que reciben tratamientos oncológicos de riesgo alto y moderado de compromiso de la fertilidad, la posibilidad de ofrecerles preservar la misma, evaluando las diferentes técnicas según la edad, el sexo, el estadio puberal y el riesgo de compromiso de la función reproductiva asociado a los tratamientos oncológicos realizados.

Existen aún muchos interrogantes y dificultades principalmente en los pacientes prepúberes.

Informar sobre los riesgos de pérdida de la fertilidad y la posibilidad de preservación es importante antes de instaurar una terapia gonadotóxica.

Es fundamental el trabajo interdisciplinario, ya que hay que tener en cuentas muchas variables (pronóstico de la enfermedad, edad del paciente, urgencia terapéutica), previas a la proposición planteada.

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

### Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. Female age-related fertility decline. *Fertil Steril*. 2014;101:633-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032.
2. American Society for Reproductive Medicine. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril*. 2013;99(1):37-43.
3. Ataman L, Rodrigues J, Marinho R et al. Creating a global community of practice for oncofertility. *J Glob Oncol*. 2016 Apr;2(2):83-96.
4. Gatta G, Botta L, Rossi S et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:35-4.
5. Phillips SM, Padgett LS, Leisenring WM et al. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015; 24: 653-63.
6. Lass A, Akagbosu F. A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility center: lessons from 8 years' experience. *Hum Reprod*. 1998 Nov;13(11): 3256-61.
7. Woodruff TK & Gosiengfiao YC. Pediatric and Adolescent Oncofertility. *Best Practices and Emerging Technologies*. Springer International Publishing Switzerland 2017. Pediatric and Adolescent Oncofertility. doi 10.1007/978-3-319-32973-4
8. Jahnukainen K, Stukenborg JB. Present and Future Prospects of Male Fertility Preservation for Children

- and Adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 Dec; 97 (12): 4341-4351.
9. Ge N, Dedi A. Organs at risk radiation dose constraints. *Cancer/Radiothérapie*. 2021; 26(1-2):59-75.
  10. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014;2014:482968.
  11. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol*. 2005 Apr;6(4):209-18.
  12. Patterson BC, Wasilewski-Masker M. Endocrine Health Problems Detected in 519 Patients Evaluated in a Pediatric Cancer Survivor Program *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012 March; 97(3): 810-818.
  13. Nandagopal R, Laverdière C. Endocrine Late Effects of Childhood Cancer Therapy: A Report from the Children's Oncology Group. *Horm Res*. 2008;69:65-74.
  14. Robison LL, Hudson M. Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*. 2014 Jan; 14(1):61-70.
  15. Gleeson HK, Shalet SM. Endocrine complications of neoplastic diseases in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Aug;13(4):346-51.
  16. Oktay K, Harvey B, Partridge G et al. Fertility Preservation in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *JCO*.2018; 36(19):1994-2001.
  17. Sapref\_ar@saprefoncofertilidad @maimonides.edu. Hidalgo 775. CABA, Bs. As. Argentina. C1405BCK



**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.

# Requerimientos analíticos y preanalíticos para el análisis de ferritina

## Analytical and preanalytical requirements for ferritin analysis

A. Bertoncin; M. Dicugno

Laboratorio Central del Hospital Británico de Buenos Aires

abertoncin@hbritanico.com.ar

Fecha recepción: 23/3/2022

Fecha aprobación: 4/4/2022



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 nº 1: 115-120

Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** ferritina,  
hierro,  
métodos.

**Keywords:** ferritin,  
iron,  
methods.

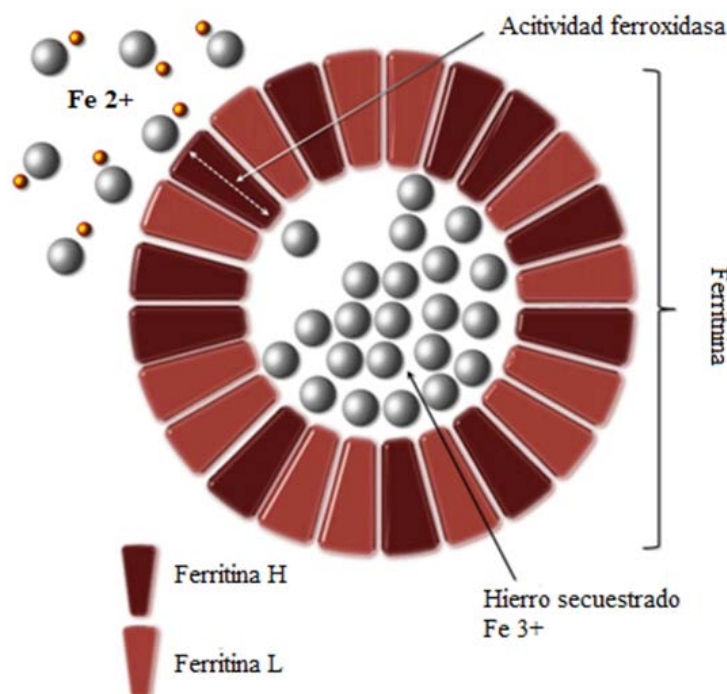
### Resumen

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento de hierro, cuya actividad de ferroxidasa convierte al Fe (II) en Fe (III) a medida que lo internaliza en su núcleo. Esto permite que el hierro esté disponible para procesos celulares críticos, protegiéndolo de los efectos potencialmente tóxicos del hierro libre.

Su estructura está compuesta por una capa proteica de 24 subunidades de alto peso molecular (450 kD) y un núcleo de hierro almacenado, que puede contener hasta 4000-4500 átomos del mismo (Figura 1). Estas subunidades proteicas son denominadas H (*heavy*) y L (*light*), designando sus nombres según su movilidad electroforética. Por un lado, la ferritina rica en subunidades H se encuentra en corazón, riñón y tejido tumoral y su principal función es ser

intermediaria en la transferencia del hierro. Por el otro, la ferritina rica en subunidades L está en hígado, médula ósea y bazo, su función es la de almacenar el hierro a largo plazo.

La disponibilidad de métodos sensibles para medir la ferritina sérica ha aumentado la posibilidad de detectar la insuficiencia y sobrecarga de hierro. Desde el punto de vista clínico, las concentraciones bajas de ferritina pueden ayudar en el diagnóstico de la anemia ferropénica, mientras que las concentraciones elevadas se encuentran en casos de enfermedades infecciosas o inflamatorias, por ser una proteína reactante de fase aguda. Esta proteína también está elevada en casos de sobrecarga de hierro, ya sea anemia hemolítica, sideroblásticas, múltiples transfusiones, hemocromatosis y en pacientes con hepatopatías.

**Figura 1.** Estructura de la ferritina

El hierro en estado ferroso es tóxico en los sistemas celulares debido a su capacidad para generar especies reactivas (mostradas como esferas amarillas) que pueden dañar directamente el ADN y las proteínas<sup>(1)</sup>.

### Fundamento del ensayo

La ferritina puede medirse a través de diversos tipos de inmunoensayos en los que varía la tecnología que se utiliza para la detección del inmunocomplejo antígeno-anticuerpo. Entre éstos se encuentran principalmente los ensayos radiométricos (RIA/IRMA -en desuso-), los no radiométricos (inmunofluorescencia, quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia) y los ensayos por aglutinación (inmunoturbidimetría o nefelometría).

Los ensayos inmunométricos (sándwich) requieren, en primer término, que los anticuerpos anti-ferritina inmovilizados en una fase sólida (tubo, perlas, fibra de vidrio o partículas paramagnéticas) reaccionen con la ferritina y, luego, sean lavados. Posteriormente se agrega un exceso de un segundo anticuerpo anti-ferritina marcado con un trazador luminiscente o fluorescente, que se unirá en forma directamente proporcional con las moléculas de ferritina capturadas en la primera etapa de la reacción. En el caso de

los ensayos inmuniturbidimétricos, la ferritina presente en la muestra reacciona con partículas de látex sensibilizadas con anticuerpos anti-ferritina humana, produciendo aglutinación. La turbidez causada es proporcional a la concentración de ferritina en la muestra y puede ser medida por turbidimetría o nefelometría.

La tabla 1 muestra las distintas especificaciones técnicas, las características preanalíticas y los valores de referencia propuestos de los ensayos más utilizados. Se comparan los valores de precisión a través de CV% total a niveles de decisión médica provisto por los insertos de las distintas marcas comerciales.

Si bien no existe un método de laboratorio patrón oro para la determinación de ferritina, la recomendación internacional sugiere elegir un método que cuente con calibradores comerciales trazables a un material de referencia internacional (p. ej. patrón de la OMS). Se puede observar en la tabla 1 que los métodos por ECLIA y quimioluminiscencia muestran un rango lineal mayor y un límite de detección menor que los métodos por turbidimetría.

Se destaca la importancia en el procesamiento de controles internos al menos una vez cada 24 horas, cada día de su uso, como también la participación de encuestas de control externo de calidad.

Tabla 1. Principales estudios fase 1/2 con BsAbs en LNH DCGB<sup>(5)</sup>

	Método	Origen de IgG anti-ferritina humana	Tipo de muestra	Estabilidad de la muestra	Calibrador	Sin interferencias hasta*	Rango lineal (ng/ml)	Sensibilidad analítica (ng/ml)	Valores de referencia (mg/dl)	Precisión CV%	
										Nivel 1	Nivel 2
Roche	Electro-quimioluminiscencia (ECLIA)	Ratón biotinilada	Suero, heparina de litio o sodio, EDTA tripotásico, citrato de sodio	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 8°C 12 meses: -15 -25 °C	Estándares internacionales IS80/578 IS94/572	Bilirrubina: 65 mg/dl Hemoglobina: 100 mg/dl Triglicéridos: 3300 mg/dl Biotina: 50 ng/ml Factores reumatoideos: 2500	0,5-2000	0,5	Hombres de 20 a 60:30-400 Mujeres de 17-60: 13-150	7,7	2,1
	Inmunturbimetría	Conejo	Suero, heparina de litio, EDTA di o tripotásico	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 8°C 12 meses: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 60 mg/dl Hemoglobina: 960 mg/dl Índice de lipemia: 160	10-484	10	Hombres de 20 a 60:30-400 Mujeres de 17-60: 13-151	7,8	3,4
Beckman-Coulter	Inmunturbimetría <i>Near Infrared Particle Immunoassay (NIPIA)</i>	Conejo	Suero	8 horas: 20-25°C 24 horas: 2 - 8°C No refiere: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 60 mg/dl Hemoglobina: 960 mg/dl Índice de lipemia: 160	10-450	5	Hombres: 20-250 Mujeres: 10-120	5,5	4,1
Abbot	Inmunturbimetría partículas de látex	Conejo	Suero, EDTA di o tripotásico	9 horas: 20-25°C 2 días: 2 - 8°C No refiere: -15 -25°C	Patrón internacional OMS (80/602)	Bilirrubina: 20,8 mg/dl Hemoglobina: 480 mg/dl Triglicéridos: 490mg/dl	10,0 - 500,0	6	Niños y adolescentes: 15 a 120 Hombres: 30 a 300 Mujeres < 50 años: 15 a 160 Mujeres > 50 años: 20 a 300	2,5	1,6

### Valores de referencia

Las concentraciones de ferritina son altas al nacer y continúan aumentando hasta la edad adulta. Sin embargo, a partir de la adolescencia, los varones tienen valores más altos que las mujeres y esta tendencia persiste hasta la edad adulta tardía. Los valores entre los hombres alcanzan su punto máximo entre los 30 y

los 39 años y, luego, tienden a permanecer constantes hasta los 70 años. Entre las mujeres, en cambio, los valores de ferritina sérica permanecen relativamente bajos hasta la menopausia y luego aumentan.

Además de las variaciones según la edad y el sexo, los valores son afectados por factores geográficos, alimenticios y medioambientales. Por estos motivos

Abbot	Quimio-luminiscencia de micro-partículas (CMIA)	Ratón	Suero, heparina de litio, EDTA tripotásico	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 8°C 12 meses: -15 -25°C	Patrón internacional OMS (80/602)	Bilirrubina: 20 mg/dl Hemoglobina: 200 mg/dl Triglicéridos: 3000 mg/dl Proteínas entre 2 g/dl y 12 g/dl	1,0 - 2000,0	1	Hombres 21,81 - 274,66 Mujeres 4,63 - 204,00	5,6	5,5
Wiener	Inmunturbimetría	Conejo	Suero, EDTA di o tripotásico	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 10°C No refiere: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 20,0 mg/dl Hemoglobina: 1000 mg/dl Triglicéridos: 490 mg/dl No se observa efecto prozona hasta ferritina: 4000 ng/m	5-500	5	Niños y adolescentes: 15 - 120 Hombres: 30 - 300 Mujeres < 50 años: 15 - 160 Mujeres > 50 años: 20 - 300	2,11	1,99
	Qui-mioluminiscencia	Cabra	Suero	8 horas: 20-25°C 2 días: 2 - 10°C No refiere: -15 -25°C	No declara en inserto	Bilirrubina: 60 mg/dl Hemoglobina: 900 mg/dl Triglicéridos: 2000 mg/dl	0,5- 1650	0,5	Hombres: 22-322 Mujeres: 10-291	6	4,7
Siemens	Inmune-felometría	Ratón	Suero, heparina	24 horas: 20-25°C 7 días: 2 - 10°C 3 meses: -15 -25°C	No declara en inserto	Muestras lipémicas o turbias no deben ser usadas. Factor reumatoideo 2800 IU/m	No declara en inserto	De-terminada por el límite inferior de la curva de referencia	Hombres: 20-290 µg/L Mujeres pre menopausia: 4.5- 170 Mujeres postmenopausia: 24-260	5,1	1,8

\*: Referirse a la bibliografía de Young para los efectos de las drogas en el presente método

es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios valores de referencia o verifique con su propia población los provistos por el proveedor (Tabla 1). Y en el seguimiento de pacientes se recomienda que, una vez seleccionado un método, se utilice el mismo durante las diferentes medidas de seguimiento.

### Utilidad clínica

#### Concentraciones disminuidas de ferritina

Las concentraciones de ferritina inferiores a 12 ng/

ml son un indicio altamente específico de la ausencia de reservas de hierro según la Organización Mundial de Salud. Aunque la biopsia de médula ósea con tinción de hierro sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de deficiencia de hierro, es un método subjetivo, semicuantitativo, invasivo y no habitual para realizar frente a una sospecha de anemia ferropénica. Por fuera de este diagnóstico sólo se conocen dos condiciones que reducen la ferritina sérica: el hipotiroidismo y la deficiencia de ascorbato.

En pacientes con anemia ferropénica y con inflamación o infección subyacente los valores de ferritina pueden verse falsamente aumentados por ser una proteína reactante de fase aguda y no por tener un aumento de depósitos. Se sugiere utilizar valores de corte superior a aproximadamente 40 ng/ml para excluir la deficiencia de hierro en la mayoría de los pacientes, mientras que un nivel superior a 70 ng/ml para excluir la deficiencia de hierro en pacientes con inflamación.

### Concentraciones aumentadas de ferritina

El aumento de la síntesis de ferritina puede indicar aumento en las reservas de hierro del organismo o ser una consecuencia de su característica de reactante de fase aguda.

Dentro del primer grupo, la sobrecarga de hierro ocurre por una absorción anormal o una administración excesiva: terapias con hierro oral o transfusiones múltiples. Las mediciones de la ferritina sérica son útiles en el seguimiento del control del incremento de los depósitos férricos en estos pacientes bajo terapia y para determinar cuándo se puede interrumpir la misma, sin llegar a un nivel de sobrecarga o, en el caso de las terapias con trasfusiones crónicas (ej.: talasemia mayor), complementar la terapéutica con un quelante de hierro.

En cuanto al metabolismo del hierro, el único punto de regulación es la absorción, ya que no existe un mecanismo de excreción del mismo. La hemocromatosis es un trastorno autosómico recesivo que expresa la proteína HFE alterada que provoca una mayor absorción de hierro depositándose en hígado y corazón. Esto lleva a una insuficiencia cardíaca y hepática progresiva. El dosaje de ferritina es una estrategia recomendada frente a la sospecha de la enfermedad y como seguimiento de la flebotomía terapéutica.

Otra de las enfermedades caracterizadas por aumento de depósitos de ferritina son las anemias sideroblásticas, pero al ser su causal una eritropoyesis

ineficaz, a diferencia de la hemocromatosis genética, el depósito de hierro se produce en los macrófagos de la médula ósea.

Por último, la ferritina sérica es reconocida como un reactante de fase aguda y se encuentra elevada de manera inespecífica en una amplia gama de afecciones inflamatorias, incluidas la enfermedad renal crónica, la artritis reumatoidea y otros trastornos autoinmunes, infecciones agudas y malignidad. La ferritina elevada en estos estados refleja un aumento del almacenamiento total de hierro en el cuerpo, pero, paradójicamente, estos depósitos están secuestrados y no están disponibles para la hematopoyesis. Se presume que esta deficiencia relativa de hierro (en la inflamación y la malignidad) se desarrolló como un mecanismo de defensa para restringir la utilización del hierro sérico por parte de patógenos y tumores.

Uno de estos casos es la anemia de los procesos crónicos (APC), donde se tienen valores de ferremia y saturación de transferrina disminuida; sin embargo, para realizar el diagnóstico diferencial con la anemia ferropénica se utiliza la ferritina ya que en la APC se encuentra elevada.

En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica, la ferritina sérica no es un buen marcador de hierro biodisponible, porque suelen presentar valores elevados debido a la inflamación crónica de estos pacientes. La deficiencia absoluta de hierro se define utilizando otra medida de laboratorio como saturación de transferrina <20% o el receptor soluble a la transferrina.

Por último, las inflamaciones sistémicas consecuentes a enfermedades autoinmunes como lupus o por infecciones virales, particularmente el virus de Epstein -Bar, también cursan con valores constantemente elevados de ferritina y pueden desencadenar en un síndrome hemofagocítico, siendo una de sus características diagnósticas la hiperferritinemia (valores mayores de 500 ng/dl).

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

**Bibliografía**

1. Knovich MA, Storey JA, Coffman LG, Torti SV, Torti FM. Ferritin for the clinician. *Blood Rev.* 2009 May;23(3):95-104.
2. Garcia-Casal MN, Peña-Rosas JP, Urrechaga E, Escanero JF, Huo J, Martinez RX, Lopez-Perez L. Performance and comparability of laboratory methods for measuring ferritin concentrations in human serum or plasma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 May 3;13(5):e0196576.
3. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Aug;1800(8):760-9.
5. Young DS. "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5th ed., 2000.



**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.

# Manifestaciones cutáneas secundarias al esquema ABVD

## Secondary cutaneous manifestations to the ABVD regimen

Fernández J; Antelo G; Fornillo F; Moreira F; Laviano J; Gotta D; García Altuve J.I; Cazap N; Dupont J.C.

CEMIC, C.A.B.A., Argentina.

pepefernandezgrande@gmail.com

Fecha recepción: 27/8/2021

Fecha aprobación: 6/4/2022



IMÁGENES  
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 26 n° 1: 121-124  
Enero - Abril 2022

**Palabras claves:** dermatitis flagelada, eritrodisestesia palmar, bleomicina, doxorubicina, ABVD.

**Keywords:** flagellate dermatitis, palmar erythrodysesthesia, bleomycin, doxorubicin, ABVD.

### Resumen

El esquema ABVD se utiliza en primera línea de tratamiento para linfoma de Hodgkin. Entre las complicaciones más frecuentes del tratamiento se encuentra la toxicidad cutánea. La eritrodisestesia palmoplantar secundaria a doxorubicina y la dermatitis flagelada por bleomicina son dos de ellas. Presentamos un caso de eritrodisestesia palmar y otro de dermatitis flagelada.

### Abstract

The ABVD regimen is a first-line treatment for Hodgkin's lymphoma. Skin toxicity is among the most common side effect of this treatment. Two examples are palmoplantar erythrodysesthesia due to doxorubicin and flagellate dermatitis related to bleomycin. We report a case of palmar erythrodysesthesia and another one of flagellate dermatitis.

### Introducción

La eritrodisestesia palmoplantar (EPI) es una inflamación cutánea secundaria al 5-fluorouracilo, doxorubi-

cina, docetaxel, capecitabina, vinorelbina, gemcitabina y sorafenib<sup>(1)</sup>. Es un exantema eritematoso y doloroso en palmas, dedos de manos y plantas de los pies. Las lesiones pueden ser leves, con edema y descamación, o severas, con ampollas y úlceras interfiriendo en las actividades diarias. Las características histológicas incluyen necrosis de queratinocitos, infiltrados linfocíticos y separación parcial de la epidermis.

Se describen 2 tipos: el tipo 1 es común con la quimioterapia y puede ocurrir en forma temprana (1-21 días) con dosis altas, o tardíamente (varios meses) con dosis bajas. Las lesiones pueden explicarse por la excreción del fármaco con el sudor. Típicamente se presenta con eritema, ampollas y descamación. El tipo 2 es común en la terapia con inhibidores multiquinasas (sorafenib, sunitinib). El tratamiento indicado son esteroides tópicos y, en los casos más severos, la suspensión del agente causal<sup>(2)</sup>.

La bleomicina es un antibiótico antineoplásico que inhibe la incorporación de timidina al ADN. Es inactivada por la hidrolasa en todos los órganos, excepto la piel y los pulmones. Ésta sería la razón

por la que la mayoría de los efectos secundarios se manifiestan preferentemente en estos órganos.

La toxicidad cutánea más habitual de la bleomicina incluye alopecia y cambios en las uñas. Hallazgos menos comunes, pero más característicos, son: nódulos inflamatorios dolorosos en los dedos, placas verrugosas en rodillas y codos, gangrena digital, ampollas y placas violáceas hiperpigmentadas difusas, parcheadas o flageladas. Se han notificado varios casos de dermatitis flagelada (DF) inducida por bleomicina<sup>(3)</sup>. La DF presenta eritema lineal o hiperpigmentación a predominio de tronco y miembros superiores. Se considera que la reacción es dosis dependiente y el tiempo de aparición varía entre 1 día y 9 semanas tras la administración del fármaco y suele remitir de 3 a 4 meses después de su interrupción. Otras drogas menos comunes causales de DF son la bendamustina y el docetaxel.

#### Caso clínico 1

Mujer de 51 años con diagnóstico de LH clásico variante esclerosis nodular (EN), estadio IIIB S. Inició esquema ABVD. Luego del 4to ciclo presentó eritema y descamación de ambas manos, que se interpretaron como EPI grado 1 secundaria a doxorubicina convencional. Remitieron espontáneamente luego de dos meses, sin tratamiento y sin suspensión de la doxorubicina (Figuras 1 y 2).



**Figura 1.** Eritrodisestesia palmar

#### Caso clínico 2

Varón de 48 años con antecedente de LH, estadio IA de variante EN diagnosticada en el año 2006. Recibió esquema ABVD por cuatro ciclos más radioterapia, alcanzando remisión completa. En diciembre de 2019 recae con LH clásico estadio IVB variante EN, con lesiones óseas e infiltración de médula. Inicia esquema ABVD. Evoluciona con toxicidad cutánea y pulmonar grado 4 secundaria a bleomicina posterior al último ciclo (6to) de ABVD.

Las lesiones dérmicas se presentaron como lesiones hiperpigmentadas lineales en muslos y espalda, acompañadas de prurito intenso (Figuras 3 y 4). Las lesiones desaparecieron con la suspensión de la medicación.

#### Discusión

La EPI y la DF son efectos cutáneos secundarios a quimioterapia. La primera paciente presentaba lesiones compatibles con EPI sólo en las manos luego del tratamiento con ABVD. Las manos y los pies son áreas saturadas de glándulas sudoríparas, lo que las vuelve más susceptibles a la EPI por doxorubicina. Además, la evolución complementa el diagnóstico. En el caso N°2, el paciente evoluciona luego del tratamiento con ABVD con lesiones compatibles con DF característica de la bleomicina que desaparecieron con la interrupción del fármaco.



**Figura 2.** Eritrodisestesia palmar.



**Figura 3.** Dermatitis flagelada: lesiones hiperpigmentadas lineales en espalda.



**Figura 4.** Dermatitis flagelada: lesiones hiperpigmentadas lineales en muslos.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs.* 2007 Jul;11(3):238-46.
2. Salzmann M, Marmé F, Hassel JC. Prophylaxis and Management of Skin Toxicities. *Breast Care (Basel).* 2019 Apr;14(2):72-77.
3. Fernandez-Obregon AC, Hogan KP, Bibro MK. Flagellate pigmentation from intrapleural bleomycin. A light microscopy and electron microscopy study. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Sep;13(3):464-8.
4. Moulin G, Fièrè B, Beyvin A. Pigmentation cutanée par la bléomycine. Cutaneous pigmentation caused by bleomycin. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* 1970;77(2):293-6.



**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.

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

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, Sj 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 anatómico-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

Julían 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

- 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)