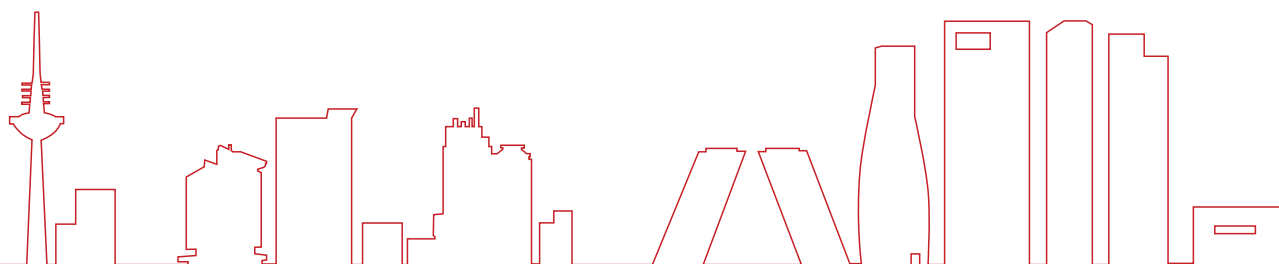


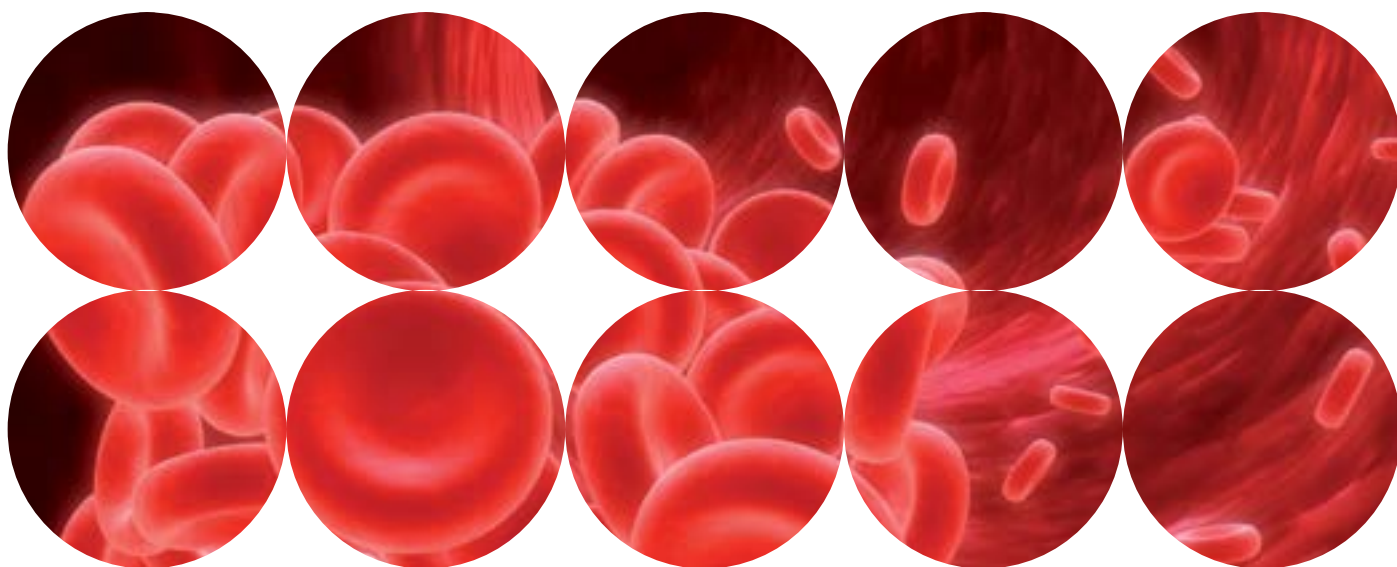


IX CONGRESO ANUAL AMHH

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia



MADRID. HOTEL HOLIDAY INN



**PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO
Y ORGANIZADOR:**

Dr. Rafael Cabrera Marín

Hospital U. Puerta de Hierro
Majadahonda. Madrid

ACREDITACIÓN:

Acreditado con 2,3 créditos
Comisión de Formación Continua
de las Profesiones Sanitarias
de la Comunidad de Madrid,
Sistema Nacional de Salud.



WEB DEL CONGRESO:

www.aymon.es/congresoamhh2014

**24/25
ABRIL
2014
MADRID**



**asociacion madrileña de
hematología y hemoterapia**



Queridos compañeros:

En nombre del **Comité Científico y Organizador del IX Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH)**, que tendrá lugar en Madrid los próximos días **24 y 25 de Abril de 2014**, os doy la bienvenida.

Los miembros integrantes del Comité hemos trabajado durante los últimos meses para intentar conseguir que la reunión sea un éxito en lo científico y en lo social y humano, y que fomente la cooperación entre los hematólogos de los distintos hospitales de Madrid.

Hemos elaborado un programa científico, que se ha confeccionado siguiendo la normativa de la AMHH, que espero despierte el interés de todos, y que tiene por objetivo principal revisar y actualizar la mayoría de las áreas de la especialidad, como son la Hematología Clínica, el Laboratorio de Hematología y Hemostasia y la Medicina Transfusional, intentando conseguir la participación de ponentes de la mayoría de los hospitales de Madrid, y contando además, con expertos en estas áreas que serán los moderadores de los diferentes simposios.

Se dedicarán 7 simposios a Hematología Clínica en los que se expondrán conceptos etiopatogénicos y nuevos planteamientos terapéuticos en onco-hematología (leucemias agudas, síndromes mieloproliferativos crónicos, síndromes linfoproliferativos y gammopatías monoclonales), situación actual de las infecciones en el paciente hematológico y de las citopenias inmunes. Además, en el simposio de Hemostasia se expondrán temas de laboratorio y temas clínicos eminentemente prácticos. En la sección de Citología Hematológica se expondrán casos clínico-

citológicos relacionados con la patología del megacariocito y contaremos con la colaboración de un excelente docente como el Dr. Carrillo Farga. Por último, en el campo dedicado a la Hemoterapia y Terapia Celular, se tratarán temas prácticos actuales y se hará una reflexión de como puede evolucionar la Hemoterapia en el futuro.

Durante la celebración del Congreso tendrá lugar la Asamblea General a la que, en nombre de la Junta Directiva de la AMHH, os invitamos a participar.

Agradecemos sinceramente los apoyos recibidos por las instituciones y autoridades, así como la colaboración imprescindible de la industria farmacéutica y de diagnóstico. Sin la ayuda de todos, esta reunión científica no sería posible.

Para finalizar, nuestro agradecimiento a la Junta Directiva de la AMHH, a los Grupos de Trabajo y a todos los socios, por su confianza, apoyo y ayuda para llevar a cabo este importante encuentro.

Un fuerte abrazo,

Dr. José Rafael Cabrera Marín

Presidente del Comité Científico y Organizador

Comité de Honor,

Junta Directiva, Comité Organizador y Científico

Comité de Honor

PRESIDENCIA DE HONOR

Dña. Letizia Ortiz Rocasolano
S.A.R. La Princesa de Asturias

Exmo. Sr. D. Francisco Javier Rodríguez
Consejero Sanidad
de la Comunidad de Madrid

Sr. D. José M^a Moraleda Jiménez
Presidente de la Sociedad Española
de Hematología y Hemoterapia (SEHH)

Comité Organizador y Científico

PRESIDENTE

Dr. José Rafael Cabrera Marín

VOCALES

Dr. Jorge Gayoso Cruz
Servicio de Hematología
Hospital General U. Gregorio Marañón
Madrid.

Dr. José Antonio García Marco
Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda
Madrid.

Dr. Rafael Martínez Martínez
Servicio de Hematología
Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

Junta Directiva

PRESIDENTE

Dr. Pedro Sánchez Godoy

VICEPRESIDENTA PRIMERA

Dra. Ángela Figuera Álvarez

VICEPRESIDENTE SEGUNDO

Dr. Miguel Ángel Canales Albendea

SECRETARIA

Dra. Patricia Font López

Dra. Guiomar Bautista Carrascosa
Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda
Madrid.

Dr. José Ángel Hernández Rivas
Servicio de Hematología
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid

Dr. Javier Anguita Velasco
Servicio de Hematología
Hospital General U. Gregorio Marañón
Madrid.

TESORERERO

Dr. Jose Ángel Hernández Rivas

VOCALES

Dra. Rosa María Ayala Díaz

Dra. Celina Benavente Cuesta

Dra. Pilar Massó Asensio

Dra. Montserrat López Rubio

Dra. Gemma Moreno Jiménez

Dra. Elena Prieto Pareja

Dr. Santiago Gil García
Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro
Majadahonda Madrid.

Dr. Jesús Cesar Pérez
Servicio de Hematología
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Montserrat López Rubio
Servicio de Hematología
Hospital U. Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares. Madrid

IX CONGRESO ANUAL AMHH

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

24/25
ABRIL
2014
MADRID

Ponentes

Dr. Adrián Alegre Amor
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. de La Princesa. Madrid

Dr. Javier Anguita Velasco
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Reyes Arranz Sáenz
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. de La Princesa. Madrid.

Dra. Karmele Arribalzaga Juaristi
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid.

Dra. Pilar Bravo Barahona
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

Dr. José Luis Bueno Cabrera
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda
Madrid

Dr. Miguel Ángel Canales Albendea
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Paz. Madrid

Dr. Joaquín Carrillo Farga
Instituto de Hematopatología de México

Dr. Jorge Cartier Gómez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Severo Ochoa. Leganes. Madrid

Dr. Jesús María César Pérez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid.

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Infanta Sofía
S. Sebastián de los Reyes. Madrid

Dr. Javier de la Serna Torroba
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Dr. Rafael Forés Cachón
Servicio de en Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda Madrid

Dr. José Antonio García Marco
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda
Madrid

Dr. Jorge Gayoso Cruz
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Dr. Santiago Gil García
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda Madrid

Dr. Juan José Gil Fernández
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
Madrid

Dr. José Ángel Hernández Rivas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Leonor. Madrid.

Dra. Isabel Krsnik Castelló
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda
Madrid

Dra. Ana Esther Kerguelen Fuentes
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Paz. Madrid

Dr. Mi Kwon
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid.

Dr. Manuel Lizasoain Hernández
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Dr. Daniel López Lacomba
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital de Fuenlabrada. Madrid

Dra. Montserrat López Rubio
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.
Madrid

Dr. Javier López Jiménez
Médico Especialista en Hematología
y Hemoterapia
Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Estela Martín Clavero
Médico Especialista en Hematología
y Hemoterapia
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Dra. Paz Martín Hernández
Médico Especialista en Hematología
y Hemoterapia
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Dra. Carmen Martínez Chamorro
Médico Especialista en Hematología
y Hemoterapia
Hospital Quirón. Madrid

Dra. Esther Martínez Muñoz
Médico Especialista en Hematología
y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda
Madrid

Dr. Rafael Martínez Martínez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

Dra. María Victoria Mateos Manteca
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Clínico de Salamanca.

Dra. Marta Morado Arias
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. La Paz. Madrid

Dr. Alberto Morell Baladrón
Servicio de Farmacia
Hospital U. La Princesa. Madrid

Dra. Cristina Pascual Izquierdo
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Dra. Adriana Pascual Martínez
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Infanta Elena. Valdemoro. Madrid

Dr. Francisco Javier Peñalver Párraga
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Dr. Miguel Piris Villaespesa
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda
Madrid

Dra. M^a Pilar Ricard Andrés
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

Dra. Ana Sebrango Sadia
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital de Torrejón. Madrid

Dr. Juan Luis Steegman Olmedillas
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. de La Princesa. Madrid

15:00-16:00 h

SIMPOSIUM AMGEN

MODERADOR:

Dr. José Luis Díez

Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Últimos datos sobre el manejo de la PTI con Romiplostim

Dr. Emilio Ojeda

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda:

Resultados prometedores con Blinatumomab

Dr. Carlos Grande

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Novedades en el tratamiento del mieloma múltiple:

resultados con Carfilzomib

Dr. Juan José Lahuerta

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

16:00-17:00 h

Leucemias Agudas

MODERADOR:

Dr. Jorge Gayoso Cruz

Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Nuevos agentes farmacológicos en el tratamiento

de la Leucemia Aguda

Dra. Carmen Martínez Chamorro

Hospital U. Quirón. Madrid

Terapia celular en LMA

Dr. Rafael Forés Cachón

Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

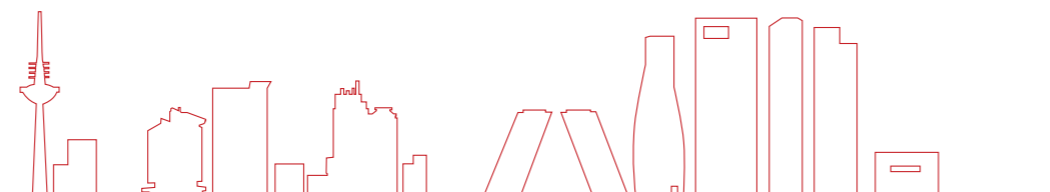
Trasplante con donantes alternativos en LMA

Dr. Mi Kwon

Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid.

17.00-17:30 h

Pausa / Café



17:30-18:30 h

Symposium de Hemoterapia y Terapia Celular

MODERADOR:

Dr. Javier Anguita Velasco

Hospital G.U. Gregorio Marañón. Madrid

Necesidad de fenotipado eritrocitario en medicina transfusional

Dr. Daniel López Lacomba

Hospital U. de Fuenlabrada. Madrid

Aféresis terapéutica

Fundamentos, indicaciones y estrategias

Dra. Paz Martín Hernández

Hospital Clínico de San Carlos. Madrid

La Trasfusión dentro de 15 años.

Una predicción de cómo será el futuro

Dr. José Luis Bueno Cabrera

Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

18:30-19:30 h

Infecciones en el paciente Hematológico

MODERADOR:

Dr. José Ángel Hernández Rivas

Hospital U. Infanta Leonor. Madrid

Resistencia bacteriana en el paciente inmunodeprimido.

Aspectos clínicos

Dr. Manuel Lizasoain Hernández

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Micosis emergentes en el paciente hematológico

Dra. Pilar Bravo Barahona

Hospital U. de Fuenlabrada. Madrid

Tratamiento farmacológico de las infecciones víricas

Dr. Javier López Jiménez

Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid

19:30

Final de la Jornada Científica

08:30-09:30 h

Citopenias inmunes

MODERADORA:

Dra. Montserrat López Rubio

Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Tratamiento de segunda línea de la trombopenia inmune:

tratamiento médico o esplenectomía

Dr. Francisco Javier Peñalver Párraga

Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

Análogos del receptor de la trombopoyetina en trombopenias no primarias

Dr. Juan José Gil Fernández

Hospital U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Neutropenias inmunes

Dra. Ana Sebrango Sadía

Hospital U. de Torrejón. Madrid

09:30-10:30 h

Síndromes mieloproliferativos crónicos

MODERADOR:

Dr. Juan Luis Steegman Olmedillas

Hospital U de La Princesa. Madrid

El camino hacia la curación en la Leucemia Mieloide Crónica

Dr. Raúl Córdoba Mascuñano

Hospital U. Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

Nuevas estrategias en el tratamiento de los SMP 1 Ph negativos

Dra. Ana Esther Kerguelen Fuentes

Hospital U. La Paz. Madrid

Síndromes Hipereosinofílicos

Dr. Jorge Cartier Gómez

Hospital U. Severo Ochoa. Leganés. Madrid

10:30-11:00 h

Pausa Café

11:00-12:15 h

Síndromes linfoproliferativos

MODERADOR:

Dr. José Antonio García Marco

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Impacto de la evolución clonal en la progresión clínica de la LLC. Investigación

Dr. Miguel Piris Villaespesa

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Aproximación al tratamiento actual de la LLC en el anciano

Dr. Javier de la Serna Torroba

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Linfoma del Manto: tratamiento más allá de la 1ª línea. Trasplante de precursores hematopoyéticos (cuándo y fuente de progenitores) vs tratamiento con nuevas moléculas (elección de fármacos y potenciales combinaciones)

•A favor de trasplante:

Dr. Miguel Ángel Canales Albendea

Hospital U. La Paz. Madrid

•A favor de nuevos fármacos:

Dra. Reyes Arranz Sáenz

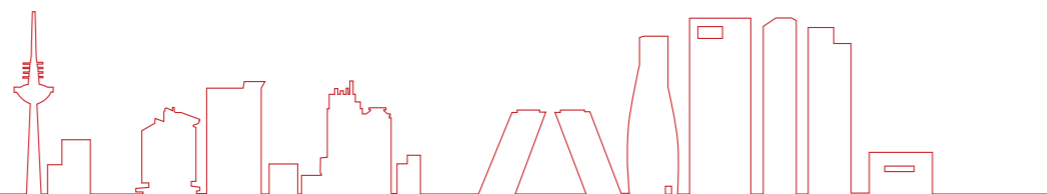
Hospital U. de La Princesa. Madrid

12:15-13:00 h

Asamblea AMHH

13:00-13:30 h

Clausura



VIERNES 25 abril 2014

13:30-14:15 h

SYMPOSIUM ROCHE

MODERADOR:

Dr. Pedro Sánchez Godoy

Hospital U. Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Aspectos clínicos de anticuerpos biosimilares

Dr. Miguel Ángel Canales Albendea

Hospital U. La Paz. Madrid

**Anticuerpos monoclonales biosimilares.
La visión del Farmacéutico**

Dr. Alberto Morell Baladrón

Hospital U. Princesa. Madrid

14:15-15:00 h

Cocktail

15:00-15:45 h

SYMPOSIUM NOVARTIS:

**Actualización en infecciones causadas por
gérmenes Gram + en Hematología**

MODERADOR:

Dr. Rafael Martínez Martínez

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Epidemiología de las infecciones de Gram +
en Hematología**

Dr. Jaime Pérez de Oteyza

Servicio de Hematología

Hospital Madrid Sanchinarro. Madrid

**Tratamiento de las infecciones de Gram + en
Hematología**

Dr. José Barberán

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospitales Madrid.

Caso Clínico

Dr. Javier de la Serna

Servicio de Hematología

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

15:45-17:15 h

Diagnóstico cito-hematológico

MODERADOR:

Dr. Santiago Gil García

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

**Aspectos morfológicos de la
megacariopoyesis**

Dr. Joaquín Carrillo Farga

Instituto de Hematopatología de México

Síndrome Mieloide Transicional

Dr. Estela Martín Clavero

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

Neonato con purpura

Dr. Marta Morado Arias

Hospital U. La Paz. Madrid

Pancitopenia grave en varón joven

Dr. María Esther Martínez Muñoz

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Anemia con megacariocitos cambiantes

Dr. M^a Pilar Ricard Andrés

Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

17:15-17:45 h

Pausa Café

17:45-18:45 h

Gammopatías monoclonales

MODERADOR:

Dr. Rafael Martínez Martínez

Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

**GMSI y Mieloma asintomático. Estratificación
del riesgo**

Dr. María Victoria Mateos Manteca

Hospital Clínico U.de Salamanca. Salamanca

**Nuevos fármacos en el tratamiento del
Mieloma Múltiple**

Dr. Adrián Alegre Amor

Hospital U. de La Princesa. Madrid

Abordaje interdisciplinar de la Amiloidosis

Dr. Isabel Krsnik Castelló

Hospital U. Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

18:45-19:45 h

**Complicaciones de la anticoagulación y
situaciones especiales**

MODERADOR:

Dr. Jesús César Pérez

Hospital U. Ramón y Cajal. Madrid.

**Trombopenia inducida por Heparina:
Novedades en el diagnóstico y el tratamiento**

Dr. Cristina Pascual Izquierdo

Hospital G. U. Gregorio Marañón. Madrid

**Anticoagulación durante el embarazo:
Lectura crítica de la guía ACCP 2012**

Dr. Adriana Pascual Martínez

Hospital U. Infanta Elena. Valdemoro. Madrid

**Control de laboratorio: nuevos
anticoagulantes orales:
Situación actual**

Dr. Karmele Arribalzaga Juaristi

Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

19:45-20:00 h

Conclusiones finales y despedida



cuestionario, ponencias y acreditaciones

Cuestionario

Una vez finalizado el curso, estará disponible a partir del 10 de mayo del 2014 en la web: www.aymon.es/congresoamhh2014 el cuestionario de satisfacción que deberá rellenar con sus datos identificativos para obtener la acreditación.

Ponencias

A partir del 25 de mayo del 2014 desde la web: www.aymon.es/congresoamhh2014 se irán colocando las distintas ponencias presentadas.

USUARIO: amhh
CONTRASEÑA: 2014

Acreditaciones

A partir del 25 de mayo del 2014 si ha cumplido todos los requisitos de asistencia y cumplimentación del cuestionario, podrá descargar desde:

www.aymon.es/congresoamhh2013 el diploma acreditativo de la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, Sistema Nacional de Salud.

Nota

Es necesario que conserven el N° de su tarjeta acreditativa, ya que sin él no podrán acceder al Cuestionario y Diploma.

Información general

Sede de la reunión

Hotel Holiday Inn Madrid
Plaza Carlos Trías Bertrán, 4.
28020 Madrid. España.

Médios de transporte

Metro: Línea 10, 8 y 10: Nuevos Ministerios.
Autobús: L6 y L8. Nuevos Ministerios.
Tren: C-1, C-2, C-3, C-4, C-7, C-8, C-10.
Nuevos Ministerios.

Horario de entrega de la documentación

Jueves: 24 de abril de 2014
de 14.00 a 15.00 horas
Viernes: 25 de abril de 2014
de 08.00 a 08.30 horas

Fechas y horario del curso

Jueves: 24 de abril de 2014
de 15.00 a 19.30 horas
Viernes: 25 de abril de 2014
de 08.30 a 20.00 horas

Organizado por

Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia **A.M.H.H.**



Acreditación

Acreditado con **2,3 créditos** por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid, Sistema Nacional de Salud.



Cuotas de inscripción

| ESPECIALIDAD | PRECIO |
|--------------|--------|
| Socio | 165 € |
| No Socio | 360 € |
| Residente | 105 € |

Web de la reunión

www.aymon.es/congresoamhh2014

Secretaría Técnica

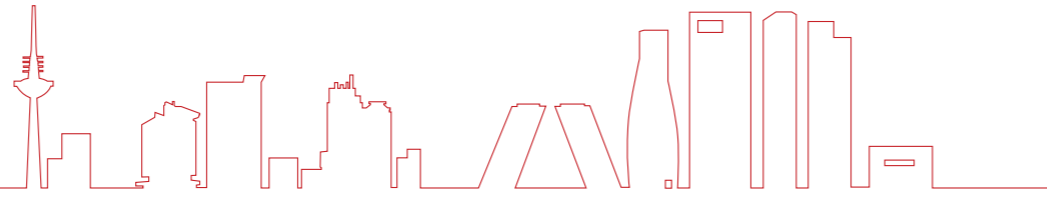
Aymon Solution Spain
www.aymon.es
T: 91 639 27 86.
Fax: 91 639 29 88

Personas de contacto:

Lola Aguilar
M: 618 564 565.
l.aguilar@aymon.es

Leonor Suárez

M: 689 306 120.
l.suarez@aymon.es



MESA REDONDA: Leucemias Agudas

NUEVOS AGENTES FARMACOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA

Dra. Carmen Martínez Chamorro
Hospital U. Quirón. Madrid

La leucemia aguda tanto linfoblástica como mieloblástica es una enfermedad muy heterogénea, con un pronóstico limitado en adultos (tasas de curación de alrededor del 30-40%), siendo todavía más desfavorable en pacientes mayores o con comorbilidades o cuando se produce una recaída o la enfermedad es refractaria. En las últimas décadas los avances producidos en su tratamiento farmacológico son modestos y debidos fundamentalmente a la optimización de las combinaciones de los citotóxicos clásicos y a la mejora del tratamiento de soporte. Se precisan nuevos tratamientos más eficaces y con menor toxicidad.

La abundante investigación básica en la leucemia aguda nos ha permitido conocer su gran heterogeneidad biológica y la identificación de potenciales dianas moleculares. Así se han desarrollado un gran número de fármacos dirigidos que se encuentran en fase de ensayo clínico.

En cuanto a la leucemia aguda linfoblástica (LAL) las principales nuevos tratamiento son:

1) Citotóxicos: quimioterápicos clásicos encapsulados en liposomas (Peg-asparaginasa, vincristina liposómica, daunorrubicina liposómica, Ara-C depot liposómica), que generalmente tienen una menor toxicidad. También nuevos análogos de nucleósidos como la nelarabina (aprobada para la LAL/linfoma linfoblástico T que no han respondido o han recaído tras recibir al menos dos líneas de quimioterapia) y la clofarabina (aprobada para pacientes de hasta 21 años, en recaída o refractarios después de recibir al menos dos regímenes de tratamiento). Asimismo están en fase de ensayo nuevos antimetabolitos.

2) Anticuerpos monoclonales fundamentalmente frente a CD19 y CD22, ya que aproximadamente el 80% de las LAL son de precursores B, y de ellas más del 90% expresan CD19 y más del 80% CD22. Uno de los fármacos nuevos más prometedores es el blinatumomab y constituye una nueva clase terapéutica. El blinatumomab es un anticuerpo monoclonal biespecífico que se fija al antígeno CD19 de las células leucémicas y al CD3 de los linfocitos T citotóxicos, causando éstos últimos citotoxicidad directa a las células leucémicas. Consiguió un 80% de RC moleculares en pacientes con LAL de precursores B con enfermedad mínima residual detectable tras tratamiento estándar y un 68% de RC moleculares en pacientes con LAL de precursores B en recaída/refractariedad morfológica. Las respuestas parecen ser duraderas, aunque el número de pacientes incluidos es limitado. Se esperan los resultados del ensayo fase 3 en primera línea de LAL de precursores B con quimioterapia con o sin blinatumomab.

Los anticuerpos monoclonales antiCD22 más estudiados son el epratuzumab, que un anticuerpo humanizado y inotuzumab-ozogamicin, que es un inmunoconjugado de antiCD22 y el citotóxico calicheamicina. Los estudios fase 2 sugieren un aumento de la tasa de respuestas con la asociación de epratuzumab al tratamiento quimioterápico convencional en pacientes en recaída/refractariedad. El inotuzumab-ozogamicin es otro de los fármacos más prometedores, con una tasa de RC muy significativa (57%), muchas de ellas moleculares en un estudio fase 1/2 en pacientes en recaída muy tratados.

El rituximab además de su papel asociado a la quimioterapia específica en la LAL B madura, se ha estudiado en LAL de precursores B, ya la mitad de los casos expresan CD20 y se asocia con un peor pronóstico. En dos estudios fase 2 en pacientes con LAL de precursores B la asociación de rituximab al tratamiento quimioterápico de 1ª línea mejoró la tasa de RC y la supervivencia global (SG) en comparación con controles históricos; no disponemos aún de estudios aleatorizados.

3) Tratamientos dirigidos a dianas moleculares. Además de la LAL Ph+, los inhibidores de la tirosinasa de ABL pueden ser eficaces en un pequeño subgrupo de LAL-T (6%), que tiene el reordenamiento episómico NUP214-ABL1. También pueden ser de utilidad en LAL con reordenamientos del PDGFRB. Otros inhibidores como el ponatinib han demostrado eficacia en la LAL Ph+ con mutaciones del ABL, incluida la T315I.

Las LAL con reordenamiento CRLF2 se asocian con mutación JAK2, por lo tienen una potencial diana terapéutica con inhibidores de JAK2 como el ruxolitinib. También en estas LAL se ha evidenciado una señalización aberrante en la vía mTOR/PI3K, lo que comporta otra posible diana molecular.

En las LAL con reordenamiento MLL hay sobreexpresión de la tirosinasa del FLT3 y también se requiere para el desarrollo y mantenimiento de la LAL de DOT1L, que es una metiltransferasa de histona, por lo que los inhibidores de FLT3 y de DOT1L son potenciales tratamientos dirigidos en esta LAL.

Las LAL con mutaciones CREBBP pueden responder al tratamiento con inhibidores de la histona deacetilasa y las LAL con hipodiploidia a inhibidores de MEK y PI3K.

En relación con la leucemia aguda mieloblástica (LAM) los principales nuevos fármacos son:

1) Fármacos hipometilantes (azacitidina y decitabina). La azacitidina está aprobada por la EMA para LAM con 20-30% de blastos y displasia multilineal y más reciente la decitabina para LAM de novo o secundaria en pacientes mayores de 65 años no candidatos a tratamiento quimioterápico estándar de inducción.

El estudio fase 3 (AZA-001) comparó tratamiento con azacitidina (75 mg/m²/día durante 7 días cada 28 días) frente al tratamiento convencional (tratamiento de soporte, Ara-C subcutáneo a dosis bajas o quimioterapia de inducción) en 358 pacientes con SMD de riesgo intermedio-2 y alto, de ellos 113 presentaban 20-30% de blastos en médula ósea. En estos pacientes

con LAM el tratamiento con azacitidina mejoró significativamente la supervivencia (mediana de SG de 24.5 vs 16 meses y SG a 2 años de 50% vs 16%). Resultados similares son los del estudio fase 3 del CALGB 9221. En estudios retrospectivos de azacitidina en paciente mayores con LAM la tasa de respuestas globales es aproximadamente del 25-50% y la de RC de 10-25% con medianas de SG de 7-13 meses y SG al año de 25-55%. Se esperan los resultados del ensayo clínico fase 3 AZA-AML-001 en pacientes mayores de 65 años con LAM con más de un 30% de blastos (azacitidina vs tratamiento convencional: terapia de soporte, Ara-C subcutáneo a dosis bajas, quimioterapia de inducción).

En el ensayo fase 3 DACO-016 que incluyó a 485 pacientes con LAM mayores de 65 años se comparó decitabina (20mg/m² iv durante 5 cada 28 días) con el tratamiento de elección (Ara-C subcutáneo o tratamiento de soporte), mostrando una significativa mayor tasa de RC (18% vs 8%) y una tendencia a una mayor mediana de SG (7.7 meses vs 5 meses) en los pacientes tratados con decitabina. El tratamiento con decitabina se asoció con una mayor tasa de neutropenia febril (24% vs 14%) y de neumonía (20% vs 15%).

2) Inhibidores de FLT3, especialmente los más nuevos que son más potentes: sorafenib, midostaurin y quizartinib. Son pequeñas moléculas inhibidores de varias cinasas, además de la del FLT3. Ésta es una diana de especial relieve en LAM, ya que el 25-30% de las LAM tienen la mutación FLT3-ITD y se asocia con leucocitosis, alta tasa de recaídas y pronóstico desfavorable. Se están estudiando tanto como agentes únicos como en combinación con citotóxicos estándar o con fármacos hipometilantes. Alcanzan una significativa tasa de respuestas en pacientes con LAM con FLT3-ITD.

También se encuentran en ensayo clínico otros inhibidores de cinasas como: volasertib (inhibidor de PLK) y flavopiridol (inhibidor de múltiples cinasas serina-treonina ciclo dependiente).

3) Otros fármacos citotóxicos como: vosaroxin, que es un inhibidor de la topoisomerasa II, elacitarabina y sapacitabina, que son análogos de nucleósidos y CPX-315, que una encapsulación liposomal de Ara-C y daunorrubicina.

4) anticuerpos monoclonales fundamentalmente antiCD33. El gemtuzumab-ozogamicin (GO) es inmunoconjugado de antiCD33 y el citotóxico calicheamicina que fue aprobado por la FDA en el año 2000 tras un ensayo fase 2 que demostraba su eficacia como agente único en pacientes mayores de 60 años en 1ª recaída de LAM. En 2010 el fármaco fue retirado voluntariamente del mercado, tras un ensayo fase 3 del SWOG que estudió la asociación de GO a la quimioterapia de inducción y consolidación en pacientes jóvenes con LAM, sin encontrar diferencias en la tasa de RC, supervivencia libre de progresión (SLP) ni SG y con una tasa de mortalidad en la inducción mayor en la rama de GO comparada con el brazo control (5% vs 1%, respectivamente). Dos estudios posteriores en pacientes mayores y con dosis más bajas o fraccionadas de GO demostraron una mejoría discreta en la supervivencia en la rama de GO, al igual que un metanálisis recientemente publicado.

Se están estudiando otros anticuerpos monoclonales antiCD33 (lintuzumab, SGN33a).

En resumen, el mejor conocimiento biológico de las leucemias agudas está permitiendo ampliar de manera considerable el armamento terapéutico. Pero dado que en la génesis de las leucemias agudas acontecen múltiples eventos genéticos es poco probable que el tratamiento frente a una única alteración molecular se traslade en un éxito clínico relevante. Por otro lado, dada la heterogeneidad molecular de las leucemias agudas, para documentar la efectividad de un tratamiento molecularmente dirigido se deben diseñar ensayos para subgrupos de pacientes que presenten determinadas alteraciones moleculares, porque de otra manera el potencial beneficio se verá oscurecido al emplearlo en pacientes con leucemias agudas tan diversas.

BIBLIOGRAFIA:

Advani AS. New immune strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukemia: antibodies and chimeric antigen receptors Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:131-7.

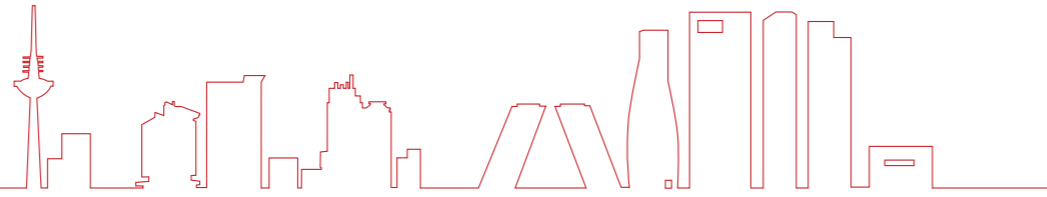
Harrison CJ. Targeting signaling pathways in acute lymphoblastic leukemia: new insights. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:118-25

Sweet K, Lancet JE. Novel therapeutics in acute myeloid leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2014 Mar 16 (epub ahead of print).

Pratz KW1, Luger SM. Will FLT3 inhibitors fulfill their promise in acute myeloid leukemia?. Curr Opin Hematol. 2014 Mar;21(2):72-8.

Topp MS1, Gökbüget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. Blood. 2012 Dec 20;120(26):5185-7.

Topp MS, Goekbuget N, Zugmaier G et al. Effect of anti-CD19 BiTE blinatumomab on complete remission rate and overall survival in adult patients with relapsed/refractory B-precursor ALL. J Clin Oncol 2012;30(15 Suppl):Abstract 6500.



MESA REDONDA: Leucemias Agudas

<NUEVOS AGENTES FARMACOLÓGICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA>

BIBLIOGRAFIA:

Kantarjian H, Thomas D, Wayne AS, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calechiamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol* 2012;13(4):403-411.

Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121(24):4854-60.

Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2010;28(4):562

Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2670. ■

TERAPIA CELULAR EN LA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Dr. Rafael Forés Cachón

Hospital U. Puerta de Hierro. Madrid

A pesar de los avances en el tratamiento de la LMA, su pronóstico en términos de supervivencia a los cinco años sigue siendo malo. Aquellos pacientes elegibles para tratamiento curativo se tratan con quimioterapia y si logran una remisión, son sometidos a un trasplante alogénico si, basándose en la edad y otras comorbilidades, se consideran elegibles. Una gran parte del efecto terapéutico del trasplante alogénico deriva del efecto injerto-contra-leucemia, pero este procedimiento también posee potenciales complicaciones derivadas de la toxicidad del régimen de acondicionamiento, los tratamientos inmunosupresores y la enfermedad del injerto-contra-huésped con una relevante morbi/mortalidad. Desde hace años se conoce bien el efecto antileucémico que tiene la infusión de leucocitos del donante en aquellos casos que recaen tras un trasplante alogénico (1).

En los últimos años se han desarrollado diversas estrategias de terapia celular alogénica empleando diversas fracciones celulares entre las que destacan los ensayos con infusión de células NK haploidenticas (previa linfodepleción con fludarabina/ciclofosfamida) (2)(3) y los ensayos con dosis bajas de radioterapia e infusión de linfocitos T.(4)(5)(6) En este último tratamiento se ha descrito, entre otras complicaciones, un síndrome postinfusional (“haploimmunostorm”) característico. (5)(7)

Es conocido también que el rechazo del injerto en el contexto del trasplante alogénico, bien espontaneo (8) o inducido (9) posee un efecto anti-tumoral (“huésped-contra-tumor”) mediante un mecanismo humoral (citoquinas) o celular que persiste a pesar de perderse el quimerismo. En modelos murinos se ha reproducido dicho efecto en el que por un mecanismo complejo los linfocitos T CD4+ del donante inducen una activación del sistema inmune del receptor (donde intervienen linfocitos T CD8+, linfocitos iNKT, células NK, células presentadoras de antígenos e INF-gamma), que conduce en último término a una rotura de la tolerancia del huésped frente al tumor. (9) (10)

Recientemente Mei Guo et al (11) han publicado un estudio aleatorio en 58 casos de LMA de pacientes de edad avanzada en donde las infusiones de leucocitos/células stem postquimioterapia mejoraba los resultados de esta, tanto en tasa de remisiones (80% vs 43%) como en supervivencia libre de leucemia (39% vs 10%) sin prendimiento ni toxicidad relevante. Con un esquema similar los mismos autores (12) han tratado a 101 pacientes con LMA de riesgo bajo/intermedio en primera remisión con una SLL a los 5 años de 85% y 60% respectivamente. En ambos casos se ha podido demostrar la existencia de un microquimerismo sin evidencia de EICH y en el segundo estudio un efecto huésped-contra-leucemia mediado por linfocitos CD8 anti-WT1.

Nuestro grupo ha tratado a pacientes con LMA empleando un esquema similar (“microtrasplantes”) (13). Presentamos los resultados de 14 infusiones de leucocitos de 7 donantes (todos excepto uno haploidenticos) administradas a 6 pacientes con LMA (2 casos LMA de novo, 3 casos LMA en recidiva, 1 LMA post-SMD, 1 LMA post-TE) en combinación con quimioterapia. A los donantes se les realizó una o dos aféresis tras movilización con filgrastim. En cuatro procedimientos se realizó como terapia postremisión y en tres desde el ciclo de inducción. El tratamiento fue bien tolerado sin presentar los pacientes complicaciones relevantes. No ha habido casos de EICH y únicamente en un caso se documentó un quimerismo mixto transitorio. Todos los casos alcanzaron remisión completa y actualmente todos están vivos con una mediana de seguimiento de 12 meses (dos pacientes han presentado una recidiva incipiente, un caso tratado con éxito con un segundo microtrasplante y el otro está en tratamiento con azacitidina).

BIBLIOGRAFIA:

Forés R, Díez-Martín JL, Briz M, et al. Donor leukocyte infusions for treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:439-441.

Rubnitz JE, Inaba H, Ribeiro RC, et al. NKAML: A pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010, 28:955-959.

Regidor C, Forés R, Krsnik I, et al. Obtención y purificación de células “natural killer” alogénicas para uso clínico. Comunicación nº 142 en la XLVII reunión nacional de la AEHH, Madrid 27, 28 y 29 de octubre de 2005. Publicado en *Haematologica*, vol 90, S2, p 47, 2005.

Ballen KK, Becker PS, Emmons RV, et al. Low-dose total body irradiation followed by allogeneic lymphocyte infusion may induce remission in patients with refractory hematologic malignancy. *Blood*, 2002, 100:442-450.

Colvin GA, Berz D, Ramanathan M, et al. Nonengraftment haploidentical cellular immunotherapy for refractory malignancies: tumor responses without chimerism. *Biol Blood Marrow transplant*, 2009, 15:421-431.

Reagan JL, Fast LD, Winer ES, et al. Nonengraftment haploidentical cellular therapy for hematologic malignancies. *Advances in Hematology*, 2012,

Reagan JL, Fast LD, Safran H, et al. Cellular immunotherapy for refractory haematological malignancies. *J Transl Med*, 2013, 11:150

Dey BR, McAfee S, Colby C, et al. Anti-tumour response despite loss of donor chimaerism in patients treated with non-myeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol*, 2005, 128:351-59.

Rubio MT, Yong-Mi K, Sachs T, et al. Antitumor effect of donor marrow graft rejection induced by recipient leukocyte infusions in mixed chimeras prepared with nonmyeloablative conditioning: critical role for recipient-derived IFN-gamma. *Blood*, 2003, 102:2300-7.

Symons HJ, Levy MY, Wang J, et al. The allogeneic effect revisited: exogenous help for endogenous, tumor-specific T cells. *Biol Blood Marrow transplant*, 2008, 14:499-509.

Guo M, Hu KX, Yu CL, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients. *Blood*, 2011, 117: 936-941

Guo M, Hu KX, Liu GX, et al. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up. *J Clin Oncol*, 2012, 30:4084-90.

Forés R, Dorado N, Vilches C, et al. HLA-partially matched cellular therapy (stem-cell microtransplantation) for acute myeloid leukaemia. Description of four cases. *Br J Haematol*, 2014. ■

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON DONANTES ALTERNATIVOS EN PACIENTES CON LMA

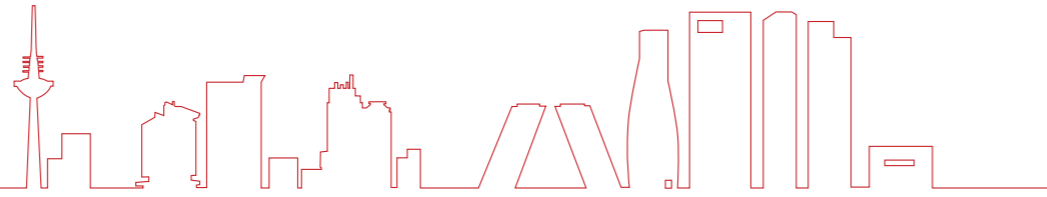
Dr. Rafael Forés Cachón

Servicio de Hematología, UTMO,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid

Para muchos pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de un donante HLA-idéntico es el único procedimiento que ofrece posibilidades de cura. Sin embargo, en la actualidad, sólo un 30% de los pacientes que requieren un trasplante disponen de un donante familiar histocompatible, y con la reducción del número de hijos que tienden a tener las familias actuales, este porcentaje está destinado a caer aún más. Las fuentes alternativas de progenitores que se han hecho disponibles para las situaciones donde carecemos de un donante familiar compatible son los donantes voluntarios no relacionados, la sangre de cordón umbilical y los donantes haploidenticos.

La indicación de trasplante alogénico en primera remisión completa (RC) está bien definida para aquellos pacientes con donante familiar HLA-idéntico: los que no alcanzan la remisión con quimioterapia de inducción inicial, LMA secundaria, citogenética de alto riesgo, citogenética de riesgo intermedio, exceptuando los que presentan NPM1+ sin la mutación FLT-ITD3, y citogenética de bajo riesgo con mutaciones del c-kit.

<CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA>



MESA REDONDA: Leucemias Agudas

<TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON DONANTES ALTERNATIVOS EN PACIENTES CON LMA >

DONANTE NO EMPARENTADO

Los estudios que analizan el valor del trasplante de donante no emparentado HLA-idéntico en pacientes con LMA en primera RC muestran resultados comparables a la utilización de un hermano familiar HLA-idéntico. Por lo tanto, se considera razonable aceptar las mismas indicaciones para la utilización de donantes no emparentados con identidad 10 de 10.1,2

El problema fundamental de este procedimiento consiste en el tiempo relativamente prolongado que se requiere para identificar y procesar muestras de este tipo de donante, mientras que en general, el paciente requiere el trasplante de forma urgente en la mayoría de los casos. Así, a pesar los 20 millones de donantes voluntarios registrados en el Programa de Donantes de Médula Osea estadounidense y sus registros afiliados³, muchos pacientes, particularmente los que provienen de ascendencias étnicas diversas, no disponen de un donante voluntario no emparentado con identidad HLA en el tiempo requerido para el trasplante. En Europa, sólo un 50% de los pacientes en esta situación tendrán un donante adecuado disponible en una mediana de 4 meses desde el inicio de la búsqueda.

SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL

Los resultados con trasplante de sangre de cordón umbilical (SCU) en pacientes con LMA que muestran un potente efecto contra leucemia con bajas tasas de EICH, lo han posicionado dentro de la primera línea terapéutica en numerosos centros cuando no se dispone de donante adulto compatible.⁴ Una de las mayores ventajas de esta fuente es que puede ser enviada en días desde que se requiere la unidad seleccionada. Sin embargo, una de las mayores limitaciones del trasplante de SCU en pacientes adultos es el tiempo de prendimiento de leucocitos, que a menudo es variable y tardío, con tasas de fracaso del injerto que rondan entre el 10 y 30%, lo cual deriva en serias complicaciones infecciosas durante el período de aplasia prolongada. El riesgo de estas complicaciones está relacionado a la cantidad de células que contiene la unidad de cordón umbilical infundida. Existen numerosas líneas de investigación con el objetivo de mejorar el prendimiento leucocitario de este tipo de trasplantes. La estrategia que más se ha extendido en su uso es la que incluye la infusión de múltiples unidades de cordón, más comúnmente 2 unidades, lo cual permite infundir un número suficiente de células para promover el prendimiento en la mayoría de los receptores. Sin embargo, aún en esta estrategia, el prendimiento leucocitario sigue requiriendo tiempos prolongados y a menudo no es predecible.⁵ A este hecho, se suma el aspecto económico dado que esta estrategia duplica el costo inicial de un trasplante de cordón, relativamente alto de por sí.

Otra aproximación de gran utilidad ante la ausencia de un donante familiar es la combinación de una única unidad de sangre de cordón junto con células de un familiar HLA-no idéntico desprovistas de linfocitos T (TPH dual o "haplo-cord").⁶ La adición de las células del donante familiar HLA no idéntico, ofrece un prendimiento precoz hasta que las células del cordón prenden y sustituyen a las anteriores células de forma permante ("prendimiento puente"). Además de la ventaja de la rapidez de la obtención de la fuente celular, tanto la unidad del cordón como las células del donante auxiliar, este procedimiento permite el uso de una sola unidad de cordón, con un coste significativamente menor comparado por ejemplo al trasplante de doble cordón. Dado los buenos resultados, maduros después de un largo seguimiento con pacientes en su mayoría con leucemias agudas, otros grupos de trasplante han adoptado esta estrategia en pacientes sin donante y con necesidad de un trasplante urgente reproduciendo los mismos resultados.^{7,8}

DONANTE FAMILIAR HAPLOIDÉNTICO

El trasplante haploidéntico se trata de la utilización de células progenitoras derivadas de un donante familiar con identidad HLA sólo parcial con el paciente, típicamente la madre, padre, un hermano o hijo. Una de las características más ventajosas de esta fuente de progenitores es la disponibilidad de este tipo de donante en casi todos los pacientes y la rapidez de dicha disponibilidad.⁹ En los primeros años de su uso, la experiencia no fue exitosa debido a las alta incidencia de fracasos del injerto, alta incidencia de EICH y la deficiente recuperación inmune con complicaciones infecciosas serias como consecuencia. Una de las estrategias que se desarrolló con el fin de mejorar los resultados fue la utilización de dosis masivas de células madre (células CD34+) desprovistas de forma relativa de linfocitos T, con la que se pudo prevenir el fracaso del injerto, alcanzando prendimientos seguros sin tasas excesivamente altas de EICH. De esta forma mejoraron los resultados de este tipo de trasplante particularmente en niños y adultos jóvenes.¹⁰ Sin embargo, en adultos más mayores, es más frecuente la inmunosupresión severa y prolongada con las consecuentes infecciones oportunistas que a menudo son fatales. Estudios utilizando células haploidénticas sin manipular junto con la infusión de dosis altas de ciclofosfamida post-infusión para la prevención efectiva de EICH severa han logrado extender el uso de esta fuente de progenitores con resultados particularmente buenos para patología de origen linfoide.¹¹ Variantes más recientes con acondicionamientos mieloablativos muestran resultados similares en pacientes con LMA, incluso comparables a los obtenidos con donantes HLA-idénticos.¹²

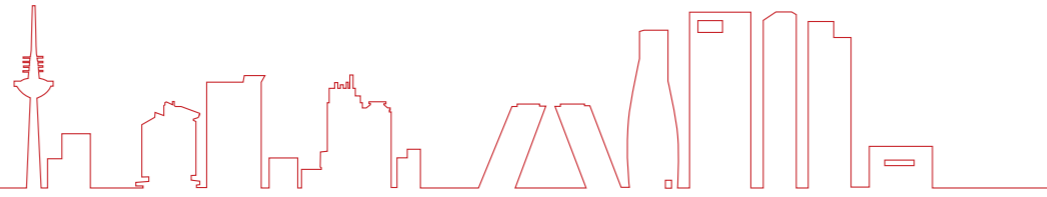
MIRANDO AL FUTURO: UN DONANTE PARA TODOS

Los avances en el trasplante de SCU como de donante haploidéntico han permitido en las últimas décadas que un gran número de pacientes con enfermedades incurables, especialmente con LMA, hayan podido beneficiarse del trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos a pesar de no disponer de un hermano compatible. De hecho, en la actualidad, con todas las estrategias disponibles, virtualmente ningún paciente que necesita un trasplante alogénico debería quedar excluido por la ausencia de un donante. Por lo tanto, es fundamental sentar adecuadamente y a tiempo las indicaciones de trasplante alogénico en nuestros pacientes con LMA.

Los esfuerzos en este campo se dirigen a perfilar e identificar adecuadamente el mejor donante para cada paciente y cada enfermedad en particular con el fin de obtener el máximo beneficio con la menor toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides. (2012).
2. Pagel JM, Gooley TA, Petersdorf EW, et al. Outcome following hematopoietic cell transplantation for patients with AML-CR1: comparison between matched-sibling and unrelated allografts. *Blood*. 110, abstract#330 (2007).
3. Appelbaum, F. R. Pursuing the goal of a donor for everyone in need. *N. Engl. J. Med.* 367, 1555–1556 (2012).
4. Ballen, K. K. & Barker, J. N. Has umbilical cord blood transplantation for AML become mainstream? *Curr. Opin. Hematol.* 20, 144–149 (2013).
5. Gutman, J. A., Turtle, C. J., Manley, T. J., Heimfeld, S., Bernstein, I. D., Riddell, S. R., et al. Single-unit dominance after double-unit umbilical cord blood transplantation coincides with a specific CD8+ T-cell response against the nonengrafted unit. *Blood* 115, 757–765 (2010).
6. Fernández, M. N., Regidor, C., Cabrera, R., García-Marco, J. A., Forés, R., Sanjuán, I., et al. Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. *Exp. Hematol.* 31, 535–544 (2003).
7. Liu, H., Rich, E. S., Godley, L., Odenike, O., Joseph, L., Marino, S., et al. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions. *Blood* 118, 6438–6445 (2011).
8. Kwon, M., Balsalobre, P., Serrano, D., Pérez Corral, A., Buño, I., Anguita, J., et al. Single cord blood combined with HLA-mismatched third party donor cells: comparable results to matched unrelated donor transplantation in high-risk patients with hematologic disorders. *Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant.* 19, 143–149 (2013).
9. Symons, H. J. & Fuchs, E. J. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant.* 42, 365–377 (2008).
10. Aversa, F., Tabilio, A., Velardi, A., Cunningham, I., Terenzi, A., Falzetti, F., et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N. Engl. J. Med.* 339, 1186–1193 (1998).
11. Jorge Gayoso Cruz, Pascual Balsalobre, Mi Kwon, et al. Trasplante haploidéntico con dosis altas de ciclofosfamida post-infusión de progenitores para la prevención de enfermedad de injerto contra huésped en pacientes con neoplasias hemtológicas de alto riesgo. LV Congreso de la SEHH, sesión plenaria (2013).
12. Bashey, A., Zhang, X., Sizemore, C. A., Manion, K., Brown, S., Holland, H. K., et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J. Clin. Oncol.* 31, 1310–1316 (2013).



MESA REDONDA: Simposium de Hemoterapia y Terapia Celular

NECESIDAD DE FENOTIPADO ERITROCITARIO EN MEDICINA TRANSFUSIONAL

Daniel López Lacomba
Hospital U. de Fuenlabrada. Madrid

Uno de los principales problemas que deben abordar los Servicios de Transfusión en su labor asistencial clínica, y con frecuencia de forma acuciante, es la aparición de aloanticuerpos eritrocitarios en pacientes previamente transfundidos o sensibilizados por otras vías, como las gestaciones.

Es difícil evaluar la prevalencia real de aloanticuerpos frente a hemantígenos de origen transfusional pues existe una gran heterogeneidad de factores propios de los pacientes y en las políticas transfusionales que se siguen en los diferentes Servicios de Transfusión (1).

En un país como Francia, en el que aproximadamente el 70% de todos los pacientes transfundidos reciben profilácticamente sangre Rh (D, C, E, c, e) y K compatible y en el que es obligatorio notificar a la red nacional de hemovigilancia la aparición de aloanticuerpos, encontramos una prevalencia de los mismos de un 0.32% entre los pacientes transfundidos. Esa tasa será claramente inferior a la esperable en países en que tan sólo se contemple la transfusión ABO/D compatible. Los datos disponibles en la literatura estiman una prevalencia global de pacientes aloinmunizados entre el 0.8% y el 3.1% (2).

Los datos en España no están bien definidos. La tasa de notificaciones de efectos adversos en el año 2013 fue solamente de 1,5 por cada 1000 unidades transfundidas (frente a los 2,8 de Francia), con un total de 273 casos de aloanticuerpos (desconocemos el número total de pacientes transfundidos). En Madrid, con una tasa de 0.8%, no se notificaron casos en el 2013 (3).

ESPECIFICIDAD Y GENERACIÓN DE LOS ALOANTICUERPOS

Actualmente hay identificados más de 30 sistemas antigénicos eritrocitarios y por encima de 300 aloantígenos hemáticos. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes aloinmunizados lo están frente a antígenos diana pertenecientes a 5 principales sistemas de grupos sanguíneos: Rh (D, C, E, c, e), Kell (K), Duffy (Fya, Fyb), Kidd (Jka, Jkb) y MNS (S, s) (1).

La aparición de los mismos depende de múltiples factores como la frecuencia del antígeno en la población general, la inmunogenicidad del mismo y la capacidad de respuesta del huésped.

La inmunogenicidad es máxima para el antígeno D, lo que es explicable por tratarse de la presencia o ausencia de toda una estructura antigénica, pero para el resto de los sistemas la mayoría de los polimorfismos de grupo se deben a mutaciones puntuales de un aminoácido en la estructura proteica y sin embargo, por ejemplo, el Ag Jka es 90 veces más inmunogénico que el Jkb. Existen otros factores genéticos como los ligados al sistema HLA (especialmente a las moléculas HLA de clase II (DR)) o la existencia de polimorfismos no exofaciales (NEPs) (4).

La capacidad de respuesta del huésped también está influida por factores genéticos y por factores exógenos como enfermedades, tratamientos inmunosupresores, etc.

¿QUÉ PACIENTES SON CANDIDATOS A RECIBIR HEMATÍES FENOTIPADOS?

Existen dos tipologías de pacientes que deberían recibir unidades de hematíes fenotipadas: aquellos afectos de patologías, congénitas o adquiridas, que sean subsidiarias de requerir un soporte transfusional elevado a lo largo de su existencia, y aquellos afectos de procesos que "per se" presentan una complejidad inmunohematológica condicionadora.

Entre los primeros destacan hoy día las hemoglobinopatías estructurales: drepanocitosis y talasemias. La anemia de células falciformes ha adquirido una gran preponderancia en nuestro medio bajo la influencia de la inmigración y es, quizás, la más compleja de manejar dado que los fenotipos que encontramos entre los pacientes, mayoritariamente de raza negra, son poco habituales entre los donantes habituales de nuestro país, de raza blanca. Los síndromes mielodisplásicos, anemias crónicas congénitas o adquiridas o aplasias medulares.

El otro grupo está compuesto por pacientes en los que es necesario prevenir ya en las primeras transfusiones la potencial aparición de aloanticuerpos, como es el caso de los fenotipos "raros" y "nulos", o en los que es difícil descartar con seguridad la presencia de los mismos, como las anemias hemolíticas autoinmunes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Peyrard T, Bardiaux L, Krause C, Kobari L, Lapillonne H, Andreu G, et al. Banking of pluripotent adult stem cells as an unlimited source for red blood cell production: potential applications for alloimmunized patients and rare blood challenges. *Transfus Med Rev* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Jul [cited 2014 Mar 24]; 25(3):206–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21377319>
2. Rapport annuel d'hémovigilance. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS); 2008.
3. Informe anual de Hemovigilancia año 2012. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación;
4. Muñiz Díaz E. Transfusión de hematíes de fenotipo compatible: Indicaciones y criterios de selección. *Partnering for Enhanced Safety and Efficiency in the Transfusion Medicine Laboratory*. Granada; 2012.

AFÉRESIS TERAPÉUTICA: FUNDAMENTOS, INDICACIONES Y ESTRATEGIAS

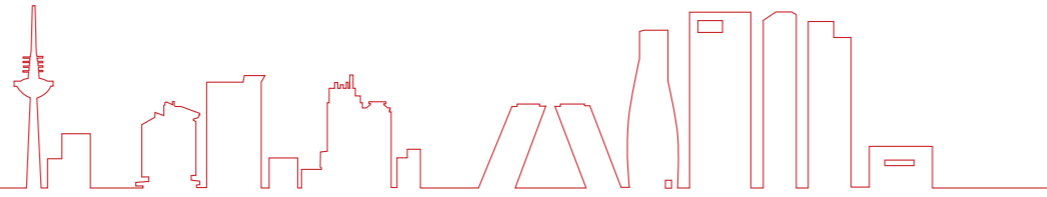
Dra. María Paz Martín
Hospital Clínico San Carlos

La aféresis es el procedimiento por el cual la sangre total se separa en sus componentes para extraer, eliminar ó modificar alguno de ellos. La mayoría de los instrumentos de aféresis que usamos en hematología, tienen como principio básico de funcionamiento, la distinta colocación de los componentes sanguíneos, por gradiente de densidad, cuando son sometidos a fuerzas de centrifugación.

En la tabla 1 se especifican los procedimientos de aféresis disponibles. La aféresis terapéutica (AT) es aquella que tiene por objeto mejorar una patología determinada en un paciente. Las dos AT más utilizadas en centros hospitalarios son la extracción de progenitores hematopoyéticos y el recambio plasmático terapéutico (RPT). Conocer los fundamentos básicos de cada procedimiento con el objeto de mejorar parámetros de eficacia y seguridad es una de las responsabilidades del hematólogo que dirige el área de aféresis. En este resumen nos referiremos a: los fundamentos básicos y cambios fisiológicos del recambio plasmático terapéutico, por las implicaciones que tiene, respecto a la mayor simplicidad de una extracción celular; a la homeostasis de calcio y citrato, presente en cualquier procedimiento de aféresis, cuyo conocimiento es la base de la prevención de efectos adversos; y por último y, brevemente, a la personalización de estrategias terapéuticas.

PRINCIPIOS BÁSICOS DEL RECAMBIO PLASMÁTICO TERAPÉUTICO

El RPT es el procedimiento por el que un volumen de plasma se elimina y se repone con un fluido de reposición. El uso de RPT como modalidad terapéutica asume que una enfermedad determinada está causada por una sustancia patogénica que se encuentra en el plasma. La eliminación de éste puede disminuir la presencia de esta sustancia a niveles que permitan, la resolución parcial ó total de la enfermedad. La efectividad de un RPT depende del volumen de plasma extraído en relación al volumen de plasma del paciente, de la distribución intravascular y extravascular de la sustancia patogénica que se quiere eliminar y de la rapidez con que las sustancias se reequilibran entre compartimentos. La eliminación de una sustancia limitada al espacio intravascular se describe según la ecuación exponencial $Y/Y_0=e^{-X}$, donde Y es la concentración final, Y_0 es la concentración inicial y X es el número de veces que se recambia el volumen plasmático del paciente. La eliminación de una sustancia al 100% no es posible por la dilución continua del plasma por el líquido de reposición. Por cada 1-1.5 volúmenes de plasma recambiado aproximadamente se eliminará el 60-70% de las sustancias presentes en el plasma al inicio de un recambio. Realizar recambios plasmáticos de más volúmenes añade muy poco beneficio adicional (un 6-7%) a expensas de prolongar más el procedimiento y con ello la aparición más frecuente de EA. Por este motivo la práctica habitual es la de recambiar entre 1-1.5 volúmenes plasmáticos. La anterior ecuación asume que durante el RPT no hay intercambio entre el nicho intravascular y el extravascular. También asume que durante el RPT la síntesis ó el catabolismo de una sustancia permanecen estables. Sin embargo esto no es válido para algunas sustancias que pueden trasladarse rápidamente de un espacio a otro por su pequeño tamaño ó aquellas que tienen síntesis compensatoria aumentada, cuando sus niveles en sangre disminuyen. Por todo ello, cuando un RPT se hace con un líquido de reposición distinto al plasma, las sustancias pueden disminuir de acuerdo a 4 patrones: tipo 1 ó sustancias que descienden más de lo esperable con la aplicación de la ecuación, como el fibrinógeno; sustancias de tipo 2 que descienden lo esperado, Ej. IgG, IgM e inmunocomplejos; sustancias de tipo 3 que descienden un poco menos de lo esperado, por ejemplo enzimas hepáticas y tipo 4, sustancias que descienden mucho menos de lo esperado ó prácticamente no descienden como solutos inorgánicos pequeños como el K^+ . Es importante conocer la capacidad de recuperación de las sustancias que intentamos eliminar, y de aquellas cuya retirada pasiva con el plasma conduce a efectos adversos potencialmente serios. Las inmunoglobulinas, responsables patogénicas de la mayoría de enfermedades tratables con RPT, suelen recuperarse un 48% a las 48 horas. La mayoría de las sustancias que no son inmunoglobulinas se recuperan al 100% en 48 ó 72 horas. Ello nos da idea de la frecuencia con la que deben de hacerse los RPT: rara vez mayor a cada 48 hora (a excepción de la Púrpura Trombótica Trombocitopénica donde es crucial reponer ADAMST-13 y factores de coagulación). Conocer el patrón de eliminación de una proteína y la rapidez con que se recupera después de un RPT, tiene también implicaciones en cuanto a la seguridad. En este sentido interesa conocer los efectos del RPT en la coagulación. La eliminación de fibrinógeno suele seguir un patrón de tipo 1 y descender algo más de lo esperado. Sin embargo por comportarse también como reactante de fase aguda su producción es variable. Cuando el fibrinógeno cae a niveles por debajo de 100mg/dl los tiempos de coagulación se alteran, en ausencia de otras deficiencias. En general la mayoría de los trabajos coinciden en que los tiempos de protrombina y APTT se alargan y suelen volver a la normalidad en 24 a 72 horas. El tiempo de trombina permanece en general sin alteraciones. Los niveles de fibrinógeno se encuentran al 50 % de los niveles normales y permanecen un 32% por debajo de lo normal a las 72 horas del RPT. Proteína C, antitrombina III y niveles de protrombina se reducen lo esperado según el volumen intercambiado y vuelven a niveles normales a las 24 horas. Los niveles de factor II, y factor XI disminuyen al 57 y 50% respectivamente, los niveles de factor V bajan levemente al 90% y Factores VII, VIII, y IX no se alteran. En general, las complicaciones hemorrágicas ó trombóticas después de RPT se ven de forma esporádica. Por tanto se concluye que los pacientes que no tienen coagulopatía asociada a su enfermedad y que se tratan con RPT con una frecuencia inferior a cada 48 horas, raramente precisan reposición con plasma. A la inversa pacientes con sangrados previos, coagulopatías ó necesidad de RPT diarios pueden precisar que parte del recambio se haga con plasma. La medición del fibrinógeno es el parámetro más fiable en estos casos para tomar decisiones. En estos casos, el plasma debe administrarse al final de la aféresis.



MESA REDONDA: Simposium de Hemoterapia y Terapia Celular

<AFÉRESIS TERAPÉUTICA: FUNDAMENTOS, INDICACIONES Y ESTRATEGIAS >

BALANCE ANTICOAGULACIÓN/TOXICIDAD POR CITRATO

Todos los procedimientos de aféresis requieren anticoagulación que sirve para asegurar que la sangre extracorpórea permanece fluida. El citrato es el anticoagulante de elección debido a la anticoagulación efectiva que produce al quelar el calcio y bloquear la unión de éste a los factores de la coagulación dependientes de calcio, así como por su vida media corta. El reto está en conseguir un balance entre una adecuada anticoagulación y la potencial toxicidad por hipocalcemia.

El ácido cítrico es un componente que se encuentra en todas las células humanas. Tiene tres grupos carboxilos, dos de los cuales se unen a cationes divalentes (por ejemplo calcio y magnesio) mientras que el último grupo carboxilo mantiene una alta solubilidad en soluciones fisiológicas. Cuando el ácido cítrico se une a un ion cargado positivamente se transforma en citrato (Ej.: citrato sódico ó citrato cálcico). Su avidez por el calcio es lo que le confiere su utilidad como anticoagulante. Varios aspectos hay que tener en cuenta:

- A PH fisiológico el citrato tiene sólo moderada capacidad de unión al calcio. Por cada 0,5 mmol/L de aumento de citrato el calcio iónico desciende 0,1 mmol/L.
- El citrato una metabolización hepática rápida, con una vida media de 30-60 minutos y una total normalización de los niveles de citrato a las 4 horas de terminarse la aféresis. Ello es una ventaja importante para su uso en aféresis y explica por qué el paciente/donante no permanece anticoagulado.
- Bolan y col. demostraron en estudios con donantes de plaquetas que a los pocos minutos de iniciarse la infusión de citrato y consecuente descenso del calcio iónico se pone en marcha el mecanismo de compensación de secreción de PTH que va aumentando hasta alcanzar un pico máximo a los treinta minutos de iniciarse la aféresis, disminuyendo progresivamente a pesar de ulteriores descensos de calcio.

El efecto final de la infusión de citrato es la disminución de calcio iónico en un 23-33%. De ello se ha deducido que tasas de infusión de citrato de aproximadamente 65-95 mg/kg/hora son seguras. En una aféresis terapéutica además confluyen otros factores, cuya suma con sus variaciones producirá mayor o menor grado de hipocalcemia: la utilización de plasma fresco congelado como líquido de reposición conlleva más infusión de citrato; la albúmina por su avidez por el calcio iónico contribuye en parte a la hipocalcemia; debido a que la mayor parte de la metabolización del citrato es hepática los pacientes con insuficiencia hepática toleran peor la AT. Se considera que, en general, los síntomas de hipocalcemia aparecen cuando las cifras de calcio bajan por debajo de 7mg/dl ó las cifras de calcio iónico bajan por debajo de 0,8 mmol/L. Particularmente, en un paciente sometido a una aféresis terapéutica, esta cifra puede modificarse en función de la rapidez del descenso, de la cantidad total de calcio iónico inicial, del PH del plasma, de la presencia de sedación, ó de las cifras de magnesio, potasio y sodio.

La disminución de calcio iónico aumenta la excitabilidad de las membranas de los nervios, produciendo una despolarización espontánea. Ésto habitualmente se traduce en los caso leves con aparición de parestesias periorales, disgeusia, ó síntomas gastrointestinales. En caso de hipocalcemia severa aparece tetania franca, espasmos con posibilidad de laringoespasma, crisis epilépticas, prolongación de QT, hipocontractilidad miocárdica, arritmia y muerte. Varios estudios sugieren, que en caso de RPT, los suplementos de calcio en el líquido de reposición, pueden disminuir aproximadamente un 50% la aparición de síntomas de hipocalcemia. En el resto de procedimientos de AT la administración de calcio oral ó IV antes ó durante la aféresis puede contribuir a la disminución de este EA.

INDICACIONES DE LA AFÉRESIS TERAPÉUTICA

Ante una consulta para un procedimiento de AT, los dos aspectos a tener en cuenta son:

1. Indicación correcta. Además de la opinión experta del especialista que realiza la petición, el médico responsable del área de aféresis debe realizar una evaluación independiente. Una vez se está de acuerdo en el diagnóstico la decisión de realizar la aféresis debe basarse en la evidencia de eficacia que exista para cada patología. Para ello el instrumento imprescindible del que disponemos actualmente es la categorización realizada por la American Society for Apheresis (ASFA) que periódicamente (última vez en 2013) se revisa y actualiza. Además de ello, debe realizarse una revisión de la literatura especialmente en caso de patologías infrecuentes, con condicionantes inusuales.

2. La existencia de factores de riesgo que puedan influenciar la tolerancia del paciente a la AT. Los puntos críticos de esta evaluación son: inestabilidad hemodinámica, anemia, coagulopatía, historia de disfunción cardíaca, renal, hepática, accesos vasculares, alergias y medicación actual.

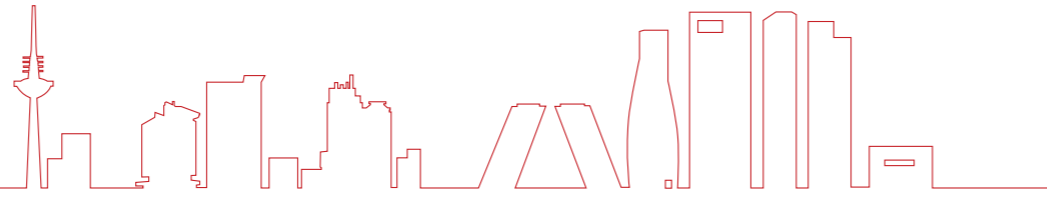
En lo relativo a la estrategia terapéutica a seguir es importante conocer cuál es el tratamiento concomitante que para la patología objeto de aféresis recibe el paciente. Además hay que planificar aspectos como el número, frecuencia y líquido de reposición de la aféresis. Para ello las guías de la ASFA suponen una importante ayuda, siempre moduladas por una cuidadosa individualización de todos los elementos expuestos.

TABLA 1. TIPOS DE PROCEDIMIENTOS DE AFÉRESIS

| PROCEDIMIENTO | DESCRIPCIÓN |
|--|---|
| Leucocitoaféresis | Extracción de leucocitos que se transfunden en caso de transfusión de granulocitos ó recogida de progenitores hematopoyéticos ó se eliminan en caso de hiperleucocitosis. |
| Fotoaféresis extracorpórea | Tipo de leucocitoaféresis en el cual las células se tratan con un psoraleno, se exponen a rayos U.V. A y se reinfunden para conseguir un efecto inmunomodulador. |
| Plaquetoféresis | Extracción a un donante de plaquetas para transfusión. |
| Trombocitoaféresis | Extracción de plaquetas a un paciente con trombocitosis para eliminarlas. |
| Eritrocitoaféresis | Extracción de hematíes de un donante para transfusión ó de un paciente con aumento de hematíes para su eliminación. |
| Intercambio de hematíes | Intercambio de hematíes anormales por hematíes sanos. |
| Plasmaféresis | Extracción de plasma de donante para transfusión. |
| Extracción selectiva de constituyentes del plasma | Tipo de plasmaféresis modificada para extracción específica de sustancias (Ej. Inmunoadsorción, aféresis de LDL) |
| Recambio plasmático terapéutico | Procedimiento por el que un volumen de plasma se elimina y se repone con un fluido de reposición. |

BIBLIOGRAFIA:

- Apheresis Principles and practice. 3rd Edition. Bruce McLeod. AABB PRESS.
- Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice. Evidence Based Approach from the apheresis applications committee of the American Society of Apheresis. Journal of Clinical Apheresis. Vol 28, number 3, 2013.
- Hester JP, Ayvar R. anticoagulation and electrolytes. J Clin Apher 1984; 2:41-51).
- Bolan CD, Ceccosa, Wesley RA et al. Controlled study of citrate effects and response to IV calcium administration during allogeneic peripheral blood progenitor cell donation. Transfusion 2002; 42: 935-46
- Prevention of citrate reactions during therapeutic plasma exchange by constant infusion of calcium gluconate with the return fluid. J Clin Apher 1996; 11:204-210.



MESA REDONDA: **Simposium de Hemoterapia y Terapia Celular**

LA TRANSFUSIÓN DENTRO DE 15 AÑOS. UNA PREDICCIÓN DE CÓMO SERÁ EL FUTURO

Dr. José Luis Bueno

Hospital U.Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

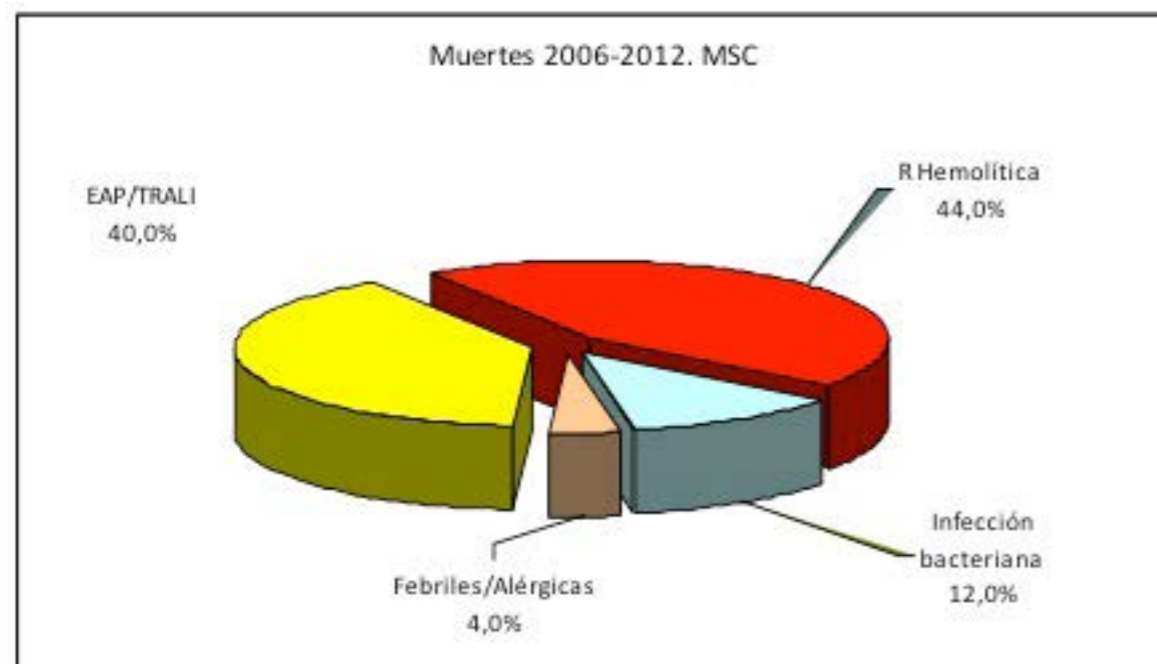
La **Transfusión** ha permitido a lo largo de la Historia, el desarrollo de importantes avances médicos y quirúrgicos; sin cuya disponibilidad no habrían sido posibles. Esa dependencia continúa existiendo hoy y es aún más cierta si dentro de la Transfusión incluimos el uso de fármacos **hemoderivados** de origen plasmático. Después de décadas de **inmovilismo**, estamos actualmente siendo testigos de una verdadera **revolución conceptual**¹ sobre la Transfusión que pone en entredicho argumentos que considerábamos sólidamente establecidos. Este cambio de modelo se concreta en tres artículos y un editorial publicados en Lancet en mayo de 2013,²⁻⁴ y donde de forma resumida, la Transfusión se identifica como un recurso médico **limitado, inseguro** y con **escasa evidencia de eficacia**. Con estas premisas, el futuro de la Medicina Transfusional debe afrontar retos difíciles y ambiciosos en el Futuro que se pueden tomar dos posibles direcciones; una **continuista**; dirigida a optimizar el modelo de donación y transfusión tradicional; y otra innovadora; que asume que el modelo de Donación/Transfusión clásico es ineficaz, y propone alternativas tecnológicas diferentes.

LA TRANSFUSIÓN DEL FUTURO EN EL MODELO CONTINUISTA.

La dependencia de donantes de sangre y plasma es un problema crónico que periódicamente pone en peligro el abastecimiento de componentes sanguíneos y hemoderivados. Este problema es previsible que se agrave en el futuro debido al **envejecimiento** de la población, lo que limitará el número de donantes y aumentará la demanda transfusional en la población anciana. Esta evolución demográfica requerirá decisiones sociales y políticas que cambien el modelo de promoción de la donación de nuestro país; que se ha demostrado históricamente ineficaz. Este aspecto es especialmente preocupante en España en el ámbito de los **hemoderivados**, donde el autoabastecimiento está comprometido y existe una importante dependencia externa para hacer frente a nuestra demanda. Las estrategias para el aumento de los recursos transfusionales se deberán complementar con la consolidación de **protocolos de ahorro de sangre** peri-quirúrgicos de **optimización de la anemia y/o la trombopenia** con el uso de fármacos clásicos (**tranexámico, hierro, folatos...**) o nuevos ("**poietinas**"), y especialmente, con la progresiva aceptación por los médicos prescriptores de las nuevas evidencias en Transfusión que sugieren que dinteles de transfusión **restrictivos** son seguros² y en algunos casos incluso más eficaces que dinteles **conservadores**⁵.

En el ámbito de la Seguridad, La Transfusión continúa siendo un procedimiento inseguro y peligroso. Entre 2006 y 2011 en España murieron 25 pacientes por causas directamente relacionadas con la Transfusión. (2,3 por millón de transfusiones)⁶ (Fig 1).

Figura 1. Causas de muertes relacionadas con la Transfusión en España 6. Años 2006-2011.



Las tres causas más frecuentes de muerte relacionada con la Transfusión carecen actualmente de una solución definitiva y constituyen un reto importante para ser abordados en el Futuro. La reducción del riesgo de la lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (**LPART/TRALI**) probablemente requiera prescindir del uso del plasma de donantes aloimmunizadas, y especialmente una mejor formación de los médicos transfusores en el diagnóstico y tratamiento precoz de una complicación que es difícil de diagnosticar y probablemente mucho más común de lo referido. El abordaje de los otros dos problemas requiere, por un lado, el desarrollo de dispositivos a cabecera del paciente que físicamente puedan bloquear la infusión de un concentrado de **hematíes ABO incompatible** en el paciente –error debido habitualmente en la identificación del enfermo–, y por otro lado, dispositivos que sean capaces de detectar la presencia de **bacterias en el componente** –habitualmente plaquetas– en el momento preciso de la transfusión. El riesgo de transmisión de **infecciones virales conocidas** se ha reducido de forma significativa en las últimas décadas gracias a la mejora de los sistemas de detección, pero el temor a nuevas **infecciones emergentes** no permite considerar solucionado este problema. La **inactivación de patógenos**, probablemente, crecerá en interés, convirtiéndose en una de las líneas de desarrollo más importantes en la reducción del riesgo infeccioso de la Transfusión.

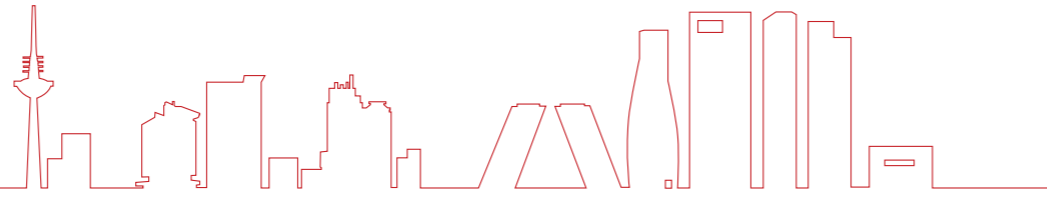
LA TRANSFUSIÓN DEL FUTURO EN EL MODELO INNOVADOR

El modelo innovador de la Transfusión parte de la premisa de que el modelo de Donación/Transfusión tradicional es imperfecto e insolucionable con las medidas clásicas. No acepta la dependencia de la donación para disponer de los componentes transfusionales que requiere el modelo Sanitario del Futuro, y aborda la búsqueda de alternativas que ofrezcan la posibilidad de **1-controlar la producción de componentes** sin restricciones, **2-exentos** o con un **reducido riesgo infeccioso**, **3-que permita el almacenamiento prolongado** de los componentes y **4-que reduzca o elimine las complicaciones inmunes** asociadas a la Transfusión clásica (compatibilidad de componentes, aloimmunización, etc). Los abordajes para alcanzar estos objetivos ofrecen diferentes opciones; desde **1- la fabricación de fármacos - sustitutos sanguíneos**⁷; **2- el procesamiento de componentes sanguíneos caducados o de origen animal** como fuente de hemoglobina susceptible de ser encapsulada en vehículos pseudo-celulares artificiales y **3- la expansión in vitro de componentes celulares sanguíneos** a partir de progenitores hematopoyéticos^{8,9}. De estas tres opciones, las dos primeras han evidenciado fracasos en su desarrollo y parecen actualmente poco prometedoras; especialmente en materia de seguridad; sin embargo la expansión celular de hematíes y plaquetas de manera industrial es un abordaje prometedor que puede actuar como puente que complemente y finalmente sustituya la dependencia de donantes en el Futuro. La perspectiva en el ámbito de los hemoderivados plasmáticos es más incierta, y probablemente algunas de las proteínas sencillas que actualmente son de origen humano puedan ser progresivamente sustituidas por proteínas recombinantes, pero la disponibilidad de los hemoderivados más complejos o de contenido heterogéneo (inmunoglobulinas, complejo protrombínico, etc...) probablemente continúe dependiendo de la donación de plasma. En el apasionante y creciente ámbito de los cultivos celulares y la Terapia Celular, la búsqueda de alternativas "serum-free" que limiten el temor a infecciones de origen animal asociadas al **suero bovino fetal**¹⁰, constituye un ámbito de desarrollo que puede tener un impacto importante tanto en la Transfusión como en la Terapia celular del Futuro.

Alcanzar una Transfusión **Segura, Suficiente y Eficaz** en el Futuro requiere abordar **ahora** iniciativas inteligentes, globales y audaces; porque el objetivo –como dice la cita latina– es factible; "**Audentes fortuna iuvat**"

BIBLIOGRAFIA:

- Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. Lancet 2003;361(9352):161-169.
- Goodnough LT, Levy JH, Murphy MF. Concepts of blood transfusion in adults. Lancet 2013;381(9880):1845-1854.
- Goodnough LT. Blood management: transfusion medicine comes of age. Lancet 2013;381(9880):1791-1792.
- Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. Lancet 2013;381(9880):1866-1875.
- Villanueva C, Colomo A, Bosch A et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. N Engl J Med 2013;368(1):11-21.
- Medicina Transfusional. Ministerio de Sanidad. 2014. 1-3-0014. <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/home.htm>
- Alayash AI. Blood substitutes: why haven't we been more successful? Trends Biotechnol 2014;32(4):177-185.
- Douay L, Andreu G. Ex vivo production of human red blood cells from hematopoietic stem cells: what is the future in transfusion? Transfus Med Rev 2007;21(2):91-100.
- Douay L, Lapillonne H, Turhan AG. Stem cells--a source of adult red blood cells for transfusion purposes: present and future. Crit Care Clin 2009;25(2):383-98, Table.
- Fekete N, Gadelorge M, Furst D et al. Platelet lysate from whole blood-derived pooled platelet concentrates and apheresis-derived platelet concentrates for the isolation and expansion of human bone marrow mesenchymal stromal cells: production process, content and identification of active components. Cytotherapy 2012;14(5):540-554.



MESA REDONDA: Infecciones en el paciente Hematológico

RESISTENCIA BACTERIANA EN EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO. ASPECTOS CLÍNICOS

Dr. Manuel Lizasoain Hernández
Unidad de Enfermedades Infecciosas
Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

La infección bacteriana sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el paciente onco-hematológico, constituyendo un obstáculo para el tratamiento de la enfermedad de base.

La susceptibilidad de estos pacientes a la infección es variable dependiendo de la enfermedad de base, la fase evolutiva de la misma y los tratamientos recibidos. En los pacientes con enfermedades onco-hematológicas, tanto por la enfermedad de base como por el tratamiento se va a producir una alteración de los distintos mecanismos de defensa a lo largo de su evolución. Esto incluye la rotura de las barreras cutáneo-mucosas, la alteración en la inmunidad innata (neutropenia) y de la inmunidad adquirida humoral y celular.

Clásicamente, se ha considerado a la neutropenia como el factor de riesgo de infección fundamental en estos pacientes. Esto sigue siendo así, pero, en la actualidad habría que sumar la infección bacteriana relacionada con la realización de procedimientos invasivos ya sean diagnósticos o terapéuticos y al uso de dispositivos como catéteres intravasculares permanentes.

Para asegurar la eficacia y seguridad de los protocolos de tratamiento de infección bacteriana en las distintas situaciones, se deben revisar éstos periódicamente para adecuarlos al contexto epidemiológico local teniendo en cuenta el ámbito de la adquisición (extrahospitalaria vs intrahospitalaria) y los patrones de resistencia.

La aparición de bacterias multi-resistentes como enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente por diversos mecanismos de resistencia y más recientemente enterobacterias con carbapenemasas han obligado a buscar regímenes alternativos.

Esto incluye el uso de nuevos antibióticos, y así se ha estudiado el uso de daptomicina y de linezolid en pacientes oncológicos con infecciones por cocos Gram positivos. La daptomicina por su eficacia y seguridad, y por sus características farmacológicas que permiten su uso en dosis única diaria, es una alternativa en el tratamiento parenteral en régimen de hospitalización domiciliaria o en hospital de día. Así mismo el linezolid es una alternativa en el tratamiento ambulatorio por vía oral.

Sin embargo el tratamiento de bacterias Gram negativas multiresistentes plantea más dificultades por la escasez, por no decir ausencia, de nuevos antibióticos con actividad frente a estos microorganismos. Se ha probado el uso de tigeciclina en estos pacientes con resultados no del todo satisfactorios.

Esta situación ha llevado a la recuperación de viejos antibióticos que se habían abandonado por su bajo índice terapéutico como es el caso de la colistina, y también a revisar la posología de los antibióticos disponibles en base a sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y mecanismo de acción. Éste es el caso de la administración de beta-lactámicos en perfusión continua o extendida y de la modificación propuesta para la administración de colistina con dosis de carga y dosis unitarias más altas y más espaciadas. Además se están estudiando nuevas combinaciones de antibióticos. Es necesario probar la eficacia y seguridad de todas estas nuevas pautas de tratamiento en los pacientes oncológicos.

Además, hay que considerar que las unidades de onco-hematología no son departamentos estancos dentro de un hospital general por lo que habrá que seguir las medidas de control de infección hospitalaria establecidas adaptándolas a las características de cada unidad y de cada grupo de pacientes, sin olvidar áreas de especial tránsito como el área de hospital de día.

Por último, y en este mismo sentido, se deberán seguir y adaptar las medidas de vigilancia, control y uso adecuado de antibióticos para evitar que el sobre-uso e incluso el mal uso de éstos favorezcan el desarrollo o la selección de bacterias multi-resistentes. Esto es especialmente importante en el manejo de estos pacientes dado el uso de antibióticos de amplio espectro en el tratamiento antibacteriano empírico de la neutropenia febril. Es difícil, en la situación actual, restringir el uso inicial de pautas de antibioterapia combinada de amplio espectro, pero sí podemos actuar en la diversificación, “desescalada” y duración de los antibióticos utilizados según la evolución y la filiación clínico-microbiológica.

BIBLIOGRAFIA:

1.- Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 428-32.
2.- Bow EJ. There should be no ESKAPE for febrile neutropenic cancer patients: the dearth of effective antibacterial drugs threatens anticancer efficacy. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 492-495.

MICOSIS EMERGENTES EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO

Dra. Pilar Bravo Barahona
Hospital U. Fuenlabrada. Madrid

Las infecciones fúngicas invasivas (IFI) constituyen un problema importante en los pacientes con enfermedades hematológicas y en los receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). Su incidencia ha aumentado en los últimos años debido en gran parte al creciente número de pacientes sometidos a terapias intensivas y al empleo de nuevos y cada vez más potentes agentes quimioterápicos. Esto condiciona no solo la expansión de la población susceptible de padecer estas complicaciones, sino una mayor intensidad y duración de la inmunosupresión.

A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas y de la disponibilidad de nuevos fármacos antifúngicos eficaces, la IFI hoy en día aún se asocia con una elevada morbimortalidad. En la actualidad continúa siendo difícil realizar un diagnóstico precoz, y el retraso en la instauración del tratamiento específico condiciona una evolución desfavorable.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de las IFI ha evolucionado en las últimas décadas, en relación con modificaciones en los factores de riesgo relacionados con el huésped y en las estrategias terapéuticas [1,2]. Estos cambios pueden resumirse en los siguientes aspectos: en primer lugar, tiende a reducirse la incidencia de infecciones invasivas ocasionadas por levaduras mientras aumenta la incidencia de infecciones causadas por hongos filamentosos, en gran parte debido al uso extendido de fluconazol en profilaxis. En segundo lugar, aunque los agentes etiológicos más frecuentes de las infecciones por levaduras y hongos filamentosos siguen siendo *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus* respectivamente, se ha producido un incremento en el número de patógenos de otras especies de *Candida* y *Aspergillus*. Por último, se observa un aumento de infecciones causadas por otros tipos de hongos tales como Mucorales (*Zygomycetes*), *Trichosporon*, *Fusarium* y *Scedosporium*, en parte debido al empleo de nuevos antifúngicos de amplio espectro como el voriconazol.

La mayor parte de las infecciones invasivas por levaduras (95-97%), están ocasionadas por especies de *Candida*, y aunque *C. Albicans* sigue siendo la más frecuente, cada vez están adquiriendo mayor importancia las infecciones ocasionadas por especies de *Candida* no *albicans* tales como *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*, algunas de ellas resistentes a azoles y a equinocandinas. El 3-5% restante incluye otras *C. albicans* spp y levaduras no *Candida* tales como *Trichosporon* spp., *Cryptococcus* spp., *Blastoschizomyces* spp y *Malassezia* spp.

Con respecto a las infecciones causadas por hongos filamentosos, la incidencia de aspergilosis invasiva (AI) por *A. fumigatus* ha aumentado de forma significativa, especialmente en el contexto del TPH alogénico y están apareciendo casos causados por especies distintas de *fumigatus* (*A. flavus*, *A. terreus*), así como infecciones por hongos resistentes a los agentes antifúngicos convencionales, como especies de *Fusarium* y Mucorales (*Zygomycetes*).

FACTORES DE RIESGO

Los pacientes con leucemias agudas y los receptores de TPH y de órganos sólidos representan los grupos de mayor riesgo de IFI. Una atención adecuada al tipo de defecto inmunológico subyacente, la duración y severidad del mismo, y a la exposición a factores epidemiológicos externos, puede ser de gran ayuda para predecir los posibles patógenos causantes de las infecciones en estos pacientes [1,2,3].

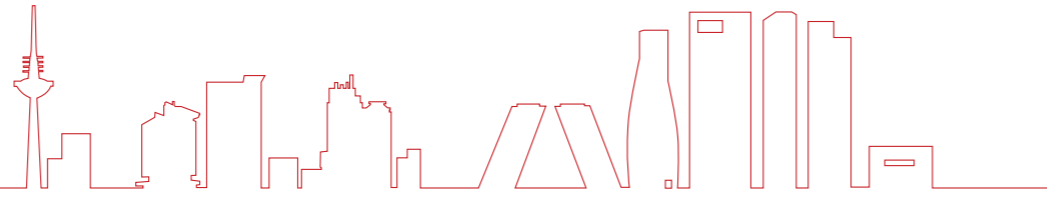
En pacientes con leucemias agudas, el riesgo de IFI se relaciona con factores como el estado y el tipo de leucemia, la severidad y duración de la neutropenia y el tipo de agentes quimioterápicos utilizados. Además, la presencia de alteraciones cutáneas o mucosas, frecuentes por el empleo de catéteres venosos centrales y el desarrollo de mucositis, predisponen al paciente a candidemia y aspergilosis.

En pacientes sometidos a TPH, factores relacionados con el huésped (edad, comorbilidades), y con el procedimiento (compatibilidad HLA, fuente de progenitores y empleo de tratamiento inmunosupresor durante la fase preinjerto) influyen en el riesgo de aparición de IFI en etapas precoces. Por otra parte, complicaciones del trasplante en etapas posteriores (EICH crónica, CMV) pueden favorecer el desarrollo de aspergilosis de aparición tardía y otras infecciones fúngicas como mucormicosis. Algunos factores biológicos como la malnutrición, la sobrecarga férrica, la diabetes y las citopenias, contribuyen a incrementar el riesgo de IFI en el periodo postrasplante.

El momento en el que se desarrollan las IFI tras el trasplante depende tanto del tipo de trasplante, del tipo y la duración de la profilaxis antifúngica, como del tipo de patógeno [4]. La aparición precoz de la candidiasis invasiva en trasplantes autólogos suele estar relacionada con la neutropenia y la mucositis, mientras que la instauración más tardía en trasplantes alogénicos se debe al desarrollo de EICH y la presencia de catéteres venosos centrales. La AI es más frecuente aunque más tardía en pacientes sometidos a trasplante alogénico que en trasplante autólogo y se asocia con tasas de mortalidad más elevadas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las IFI es difícil y controvertido. El proceso requiere un alto índice de sospecha e implica un elevado conocimiento de las circunstancias en las que se producen, del espectro de los síndromes de las infecciones fúngicas, y de las ventajas y limitaciones de las técnicas diagnósticas disponibles [1,2,3].



MESA REDONDA: Infecciones en el paciente Hematológico

< MICOSIS EMERGENTES EN EL PACIENTE HEMATOLÓGICO >

Los métodos diagnósticos en la actualidad continúan siendo insuficientes, tal como demuestran algunos estudios retrospectivos realizados sobre pacientes con neoplasias hematológicas [5], en los que se refleja una elevada prevalencia de IFI demostrada en autopsias (en torno a un 30%), cuando tan solo un tercio de estos casos fueron diagnosticados en vida utilizando los criterios actuales.

Los criterios propuestos por la EORTC/MSG para el diagnóstico de las IFI en la actualidad incluyen la combinación de factores relacionados con el huésped, datos clínicos, histopatológicos, pruebas de imagen y técnicas microbiológicas o marcadores indirectos. De esta forma se definen tres niveles de probabilidad diagnóstica: posible, probable y probada [6].

Los cultivos específicos para hongos son de bajo coste y permiten realizar estudios de sensibilidad a fármacos, un asunto de creciente relevancia en relación con los cambios en los patrones de resistencia. Sin embargo, su rendimiento es bajo y el diagnóstico se obtiene con demasiado retraso, algo crucial tratándose de complicaciones que deben ser tratadas de forma muy precoz para evitar la elevada mortalidad que llevan asociada. Además, la posibilidad de obtener muestras para estudios histológicos está muy limitada por las dificultades para realizar procedimientos invasivos en estos pacientes y estas muestras pueden no ser suficientemente específicas para algunas especies de hongos. Es necesario disponer de nuevos métodos que permitan detectar las IFI de forma precoz y con alta sensibilidad y especificidad.

La detección de galactomano, un componente de la pared celular de *Aspergillus* spp., es un test con sensibilidad y especificidad aceptables (71% y 89% respectivamente). Su detección en suero y en muestras de lavado broncoalveolar constituye un marcador para el diagnóstico de la AI. Recientemente se han desarrollado técnicas moleculares de detección mediante PCR con resultados prometedores que pueden aumentar la sensibilidad y la especificidad, aunque aún es necesario resolver problemas de estandarización.

El test para detección de beta-glucano, un constituyente fundamental de la pared de la mayoría de los hongos, permite detectar candidiasis invasiva y otras IFI (excepto mucormicosis), aunque su utilización no está muy extendida por las dificultades técnicas y por su baja especificidad.

Las pruebas de imagen (CT) son herramientas muy utilizadas en el estudio de IFI con afectación pulmonar o hepática en pacientes inmunodeprimidos. La identificación de algunas imágenes características, facilitan en muchos casos el inicio precoz de un tratamiento antifúngico adecuado.

TRATAMIENTO

Las estrategias terapéuticas actuales se clasifican en varias categorías en función de las circunstancias (tratamiento profiláctico, tratamiento anticipado, tratamiento empírico y tratamiento dirigido) [2].

Una evaluación individualizada del riesgo para cada paciente es fundamental para seleccionar el método profiláctico y terapéutico más adecuado y reducir la mortalidad. La decisión del momento de inicio y del antifúngico utilizado depende del nivel de riesgo, las características clínicas, la profilaxis realizada y los resultados de las exploraciones complementarias. Las guías clínicas y las recomendaciones más recientes publicadas por diferentes grupos de expertos se basan actualmente en la combinación de estos parámetros, proporcionando algoritmos de actuación [7,8].

Los antifúngicos disponibles más utilizados son el fluconazol, los azoles de amplio espectro con cobertura para hongos filamentosos (itraconazol, posaconazol, voriconazol), las equinocandinas (caspofungina, anidulafungina y micafungina) y la anfotericina B con sus formulaciones lipídicas.

El tratamiento de las infecciones causadas por la mayor parte de los hongos emergentes es especialmente complicado. En general son patógenos con un comportamiento clínico más agresivo y un amplio perfil de resistencias farmacológicas, por lo que lo ideal sería realizar un diagnóstico etiológico que implica la realización de pruebas invasivas y disponer así de estudios de susceptibilidad a antifúngicos. Esto permitiría administrar el tratamiento adecuado y reducir la elevada mortalidad asociada a estas IFI. Además, en algunos casos como en las mucormicosis, el tratamiento también debe incluir la reversión de los factores de riesgo asociados y la realización de técnicas quirúrgicas [9].

El tratamiento antifúngico combinado podría ser una opción en algunos de estos casos, aunque actualmente se desaconseja su uso extendido hasta poder disponer de evidencia suficiente que garantice la seguridad y eficacia de algunas de estas combinaciones.

BIBLIOGRAFIA:

- Bow EJ. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140(2):133-5.
- Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:423-7.
- Vallejo Llamas JC, Ruiz-Camps, I. Infección fúngica invasora en los pacientes hematológicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012; 30 (9): 572-579.
- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010 Apr 15;50(8):1091-100.

5. Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003) *Haematologica.* 2006 Jul;91(7):986-9.

6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group *Clin Infect Dis.* 2008 Jun 15;46(12):1813-21.

7. Barberán J, Mensa J, Vallejo JC, et al. Spanish Society of Chemotherapy. Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. *Rev Esp Quimioter.* 2011 Dec;24(4):263-70.

8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4): 56-93.

9. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood.* 2011 Aug 4;118(5):1216-24.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS INFECCIONES VÍRICAS

J. López-Jiménez, P. Herrera, G. Moreno, M. Calbacho, A. Chinea, M. Tenorio, V. García-Gutiérrez, M.J. Blanchard, M. Hernández-Jodra, J. García-Vela
S. de Hematología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Paciente de 63 años, diagnosticado de Leucemia Linfática Crónica hace 5 años, y con antecedentes de insuficiencia renal moderada (aclaramiento 50 ml/min) que ha presentado en los últimos tres meses duplicación de la cifra de linfocitos, adenopatías progresivas y esplenomegalia dolorosa a 11 cm del r.c.i. La evaluación pre-tratamiento mostró múltiples adenopatías y esplenomegalia a la exploración física, linfocitosis de 95.000/mm³ en el hemograma sin otras alteraciones relevantes, -2 microglobulina de 6 ng/ml. Las pruebas de imagen confirman la presencia de múltiples conglomerados adenopáticos, algunos de tamaño superior a los 6 cm a todos los niveles y esplenomegalia importante. Resto de estudios: Ausencia de TP53 pero presencia de del11q en el 55% de los núcleos analizados por FISH, ausencia de hipermutación somática de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, positividad para ZAP-70 y CD38, Coombs directo e indirecto negativos, serología positiva para CMV, anticore positivo (con HbsAg y anti-HbsAg negativos, PCR??), anticuerpos frente a HIV y VHC negativos, PCR para VHC negativos. Inició tratamiento con Bendamustina-Rituximab... INFECCIÓN 1

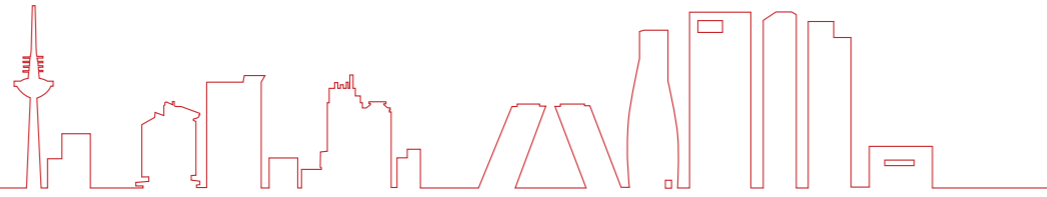
A los dos años de haber alcanzado remisión completa con Enfermedad mínima residual de 0.09%, vuelve a observarse ascenso de la cifra de linfocitos a 85.000/mm³ en el plazo de 4 meses y aparición de adenopatías de 2-5 cm de crecimiento rápido en el último mes. El estudio citogenético mostró del17p en el 90% de los núcleos estudiados por FISH. Se inició alemtuzumab y esteroides... INFECCIÓN 2

A los tres meses de iniciado este tratamiento se obtiene una buena respuesta parcial y el paciente recibe un trasplante hemopoyético de una hermana HLA-idéntica (con dos embarazos previos y CMV negativa). El acondicionamiento se realiza con Fludarabina-Melfalán y la profilaxis de la EICH con micofenolato-ciclosporina. Injerto granulocitario en el día +12 y plaquetar en el +15. EICH cutáneo grado II tras suspenderse el micofenolato por lo que se inician esteroides (1 mg/kg). Profilaxis antiinfecciosa: Trimetopim-sulfametoxazol, fluconazol y aciclovir. En el día +60 ingresa por fiebre, mialgias, disnea, patrón intersticio-alveolar en la placa de tórax insuficiencia respiratoria global. La viremia para CMV es negativa así como la antigenuria para neumococo y legionella. En el BAL se recibe positividad para... INFECCIÓN 3

1.INFECCIÓN. VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB) Y TRATAMIENTOS QUIMIOINMUNOTERÁPICOS:

La administración de quimioterapia ± inmunoterapia en pacientes con S. linfoproliferativos conlleva el riesgo de reactivación de VHB, desarrollo de hepatitis e incluso fallo hepático. Esto es debido a que, tras un antecedente de infección, el DNA replicativo del VHB puede quedar acantonado en los hepatocitos en la forma circular cerrada covalente (ccc VHB DNA). Este ccc VHB DNA juega un papel en el mantenimiento de la inmunidad frente al virus pero también en la reactivación del mismo con la inmunosupresión propia del tratamiento. Así, durante el periodo de inmunosupresión, VHB replicaría y la restauración de la citotoxicidad mediada por células T conllevaría hepatitis, incluso fulminante, por el ataque de esos linfocitos T a los hepatocitos infectados. Además, la liberación de ciertas citoquinas como IL-6 y la existencia de mutantes precoces podrían favorecer esta replicación por mecanismos no inmunes.

En nuestro medio la prevalencia de positividad para HBsAg y anti-HBc es del 0.7% y 8.7% respectivamente. El riesgo de reactivación es mayor en los pacientes positivos para HBsAg, afectos de neoplasia hematológica, varones jóvenes, pacientes tratados con esteroides y anticuerpos monoclonales (antiCD-20 fundamentalmente pero también alemtuzumab). Si ya existe



MESA REDONDA: Infecciones en el paciente Hematológico

< TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS INFECCIONES VÍRICAS >

replicación antes de iniciar la quimioinmunoterapia (determinada por positividad para el DNA viral, HBsAg o HBeAg positivo), el riesgo de reactivación es aún mayor. La pérdida de anti-HBs durante el tratamiento con Rituximab, en pacientes con positividad basal para anti-HBs y anti-HBc (infección "pasada"), también aumentaría también el riesgo de reactivación.

La determinación del status serológico para VHB es esencial antes de iniciarse el tratamiento quimioinmunoterápico en pacientes con LLC. Éste debe incluir al menos HBsAg y anti-HBc, aunque algunos estudios han señalado que únicamente la determinación de HBsAg es coste-efectiva debido a que en el 65-100% de los pacientes seropositivos para anti-HBc no se detecta carga viral de DNA.

Los pacientes con hepatopatía crónica deben ser tratados en consecuencia (evitando interferón durante el tratamiento antineoplásico). En pacientes sin hepatopatía pero con marcadores de infección por VHB:

- Positividad para HBsAg: estos pacientes deben recibir tratamiento antiviral profiláctico para evitar la reactivación. Algunos autores recomiendan, especialmente en pacientes que reciban fludarabina y rituximab, un estudio basal de mutaciones para elegir el antiviral por si hubiera resistencia. El tratamiento debe comenzarse antes de iniciar la quimioterapia, preferiblemente algunas semanas, y mantenerse durante entre seis y doce meses tras finalizar el tratamiento quimioinmunoterápico.

- Positividad aislada para anti-HBc (con HBs-Ab negativo): Estos pacientes podrían ser portadores de mutantes virales que justificarían su negatividad para HBsAg (bien por no replicar, bien por no detectarse el antígeno de superficie de estos mutantes por medios convencionales), encontrarse en "período ventana" o haber recibido inmunoglobulinas en las semanas previas:

- Parece razonable realizar una determinación del DNA viral en estos casos: si ésta es positiva se recomienda iniciar profilaxis y resto de estudios como en el caso anterior; si es negativa puede optarse entre vigilancia e iniciación de tratamiento profiláctico. Recientemente en un pequeño estudio español en el que se valoró, en pacientes con únicamente positividad para anti-HBc siendo el DNA viral negativo, el tratamiento con tenofovir versus observación: en ninguno de los pacientes con tenofovir se observó reactivación viral mientras que el 13% de los pacientes sometidos a observación positizaron el DNA viral (Estudio PREBLIN, datos no publicados).

- Si no se realiza esta prueba puede iniciarse tratamiento antiviral con lamivudina en los pacientes de alto riesgo (receptores de anticuerpos monoclonales, trasplante hemopoyético, fludarabina o esquemas de alta intensidad de dosis) y observar en el resto de los pacientes.

- Positividad para anti-HBc y anti-HBs (infección "pasada"): Pueden ser seguidos sin profilaxis farmacológica, salvo que los niveles de anti-HBs sean muy bajos. La vigilancia es necesaria ya que pueden darse casos de reactivación, especialmente en casos de negativización de anti-HBs por Rituximab.

- En los casos con positividad para anti-HBs aislada (vacunación): Es preciso tener en mente que la vacunación no protege contra cepas de VHB mutantes.

Lamivudina es la profilaxis estándar para evitar la reactivación viral en los pacientes con positividad para HBsAg o anti-HBc positivo con DNA viral positivo (siempre que la carga viral sea baja -2.000 ó 20.000 UI/ml según los diferentes autores-) y durante periodos "cortos" (inferiores al año). El fármaco es efectivo tanto si se usa como marcador de reactivación el aumento de copias del DNA viral o la elevación de transaminasas. La profilaxis con el fármaco también reduce la incidencia de fallo hepático y la de muerte en relación con infección por VHB. Se utiliza a dosis de 100 mg al día. Pueden aparecer resistencias durante el tratamiento con lamivudina y, en estos pacientes, puede utilizarse fundamentalmente tenofovir o entecavir.

Entecavir, el más potente inhibidor de la replicación de VHB y el antiviral teóricamente menos susceptible a presentar resistencias, es recomendado por algunos autores en pacientes en los que el número de copias de DNA viral es alto. En un reciente estudio entecavir mostró una mayor eficacia en prevenir la reactivación viral en relación a lamivudina, si bien la tasa de reactivaciones en los pacientes que recibieron lamivudina fue alta.

Tenofovir con/sin lamivudina (indicación no autorizada para la combinación) suele emplearse en pacientes con inmunodeficiencia grave, como los tratados con alemtuzumab.

2.INFECCIÓN. CITOMEGALOVIRUS (CMV) Y ALEMTUZUMAB EN PACIENTES CON S. LINFOPROLIFERATIVOS:

En pacientes con LLC no tratados, la inmunidad celular frente a CMV está bien conservada. En cambio, la reactivación de CMV se observa en el 4-66% (20-50% en la mayoría de las series) de los pacientes tratados con alemtuzumab, cifra que depende de la frecuencia con la que los pacientes son monitorizados para viremia por CMV, el tratamiento profiláctico administrado y el grado de inmunosupresión. Así esta incidencia aumenta en los pacientes que reciben concomitantemente esteroides y aquéllos tratados con altas dosis de alemtuzumab. La enfermedad por CMV en estos pacientes puede fijarse en torno al 5% en pacientes en fases avanzadas tratados con alemtuzumab.

Si aparece viremia con elevado número de copias durante el tratamiento con alemtuzumab, la mayoría de los autores recomiendan iniciar tratamiento frente a CMV, fundamentalmente con valganciclovir, y suspender temporalmente el tratamiento con el anticuerpo. Si la viremia no es muy importante, y el paciente está asintomático, puede ser suficiente la monitorización estrecha de la viremia o, al menos, puede continuarse el tratamiento con alemtuzumab instaurando terapia frente al CMV.

Valganciclovir es un fármaco eficaz en la profilaxis de la viremia, aunque no puede recomendarse su empleo de forma rutinaria. A la hora de utilizarlo es preciso sopesar el riesgo de citopenias. El tratamiento con alemtuzumab, en el caso de infección asintomática por CMV, puede continuarse salvo si la viremia aumenta rápidamente. Si el paciente desarrolla síntomas, alemtuzumab debe suspenderse.

El riesgo de desarrollo de resistencias a ganciclovir/valganciclovir es bajo, pero debe considerarse en pacientes con inmunosupresión severa que reciben antivirales frente a CMV durante periodos prolongados. La mayoría de las cepas de CMV resistentes a ganciclovir lo son por mutaciones en la fosfotransferasa viral (UL97) y el resto por mutaciones en el gen UL54 de la DNA polimerasa. Las primeras son las primeras en aparecer y pueden solventarse aumentando la dosis de ganciclovir en ciertos casos o cambiando el tratamiento a foscarnet/cidofovir. Las resistencia mediada por UL54 suele verse acompañada de resistencia mediada por UL97 y cursa con resistencia a ganciclovir, cidofovir pudiendo también hacer la cepa resistente a foscarnet.

Se encuentran en desarrollo varios fármacos con actividad frente a cepas de CMV resistente:

- Maribavir mostró buenos resultados en profilaxis en pacientes con trasplante hemopoyético demostrando una reducción en la infección por CMV. Sin embargo, los resultados no fueron corroborados en los ensayos fase III. El fármaco ha sido utilizado con éxito en pacientes con infección or CMV.

- Letermovir es un inhibidor oral de la terminasa cuya acción es independiente de DNA polimerasa. Su potencia es 1000 veces superior a la de ganciclovir y es eficaz en cepas resistentes mediante mutaciones en UL54. El fármaco no presenta toxicidad hemopoyética ni renal y su potencial de interacciones es bajo.

- Otros fármacos con actividad frente a cepas de CMV resistentes son artesunato (antimalárico) y leflunomida (inmunosupresor desarrollado para el tratamiento de la artritis reumatoide).

3.INFECCIÓN. INFLUENZA A:

Los virus respiratorios (virus sincitial, influenza, parainfluenza, adenovirus y picornavirus) son importantes causas de patología respiratoria en el paciente inmunocomprometido.

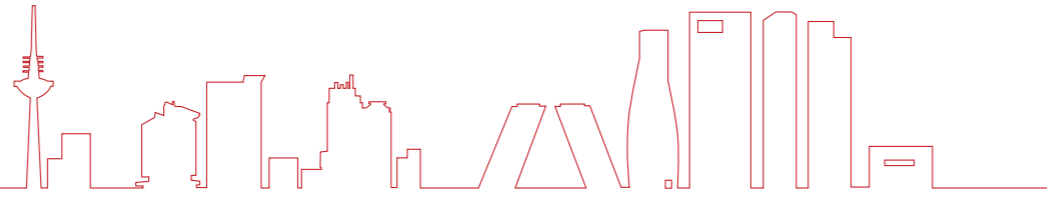
La neumonía es la principal complicación de la infección por influenza aunque también puede verse miocarditis, complicaciones neurológicas, síndrome hemoagocítico, etc. Entre los factores de riesgo destaca la linfopenia, el uso crónico de esteroides y el retraso en iniciar el tratamiento antiviral. La mortalidad de la neumonía por influenza está en torno al 20%, en ocasiones debida a sobreinfección por otros patógenos, entre ellos Aspergillus.

El diagnóstico puede establecerse mediante PCR cualitativa de exudados nasales y de garganta. Otras técnicas rápidas son específicas pero carecen de sensibilidad. Desde un punto de vista práctico, la sospecha clínica debe acompañarse de toma de muestra pero empezando el tratamiento de modo empírico sin demora.

El tratamiento se basa en osetalmivir oral o zanamivir inhalado como segunda opción. Aunque se añaden frecuentemente esteroides, su utilidad está discutida y pueden incrementar el riesgo de infecciones oportunistas. La vacunación anual con virus inactivado es recomendada. El poder inmunógeno es menor que en el paciente no inmunocomprometido. En trasplantados parece deseable una segunda dosis de vacunación, aunque su beneficio es marginal. Es esencial la buena higiene para evitar la transmisión (descrita transmisión entre pacientes ingresados en Unidades de Hematología) y la vacunación del personal sanitario y cuidadores.

BIBLIOGRAFIA:

- Melchardt A, Weiss L, Greil R, Egle A. Viral infections and their management in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymph* 2013; 54: 1602-1613.
- Mandalà Nm Fagioli S, Francisci D et al. Hepatitis B in immunosuppressed cancer patients: Pathogenesis, incidence and prophylaxis. *Crit Rev Onc/Hematol* 2013; 87: 12-27.
- Tsutsumi Y, Yamamoto Y, Shimono J Ohhigashi H, Teshima T. Hepatitis B reactivation with rituximab-containing regimen. *World J Hepatol* 2013; 5: 616-620.
- Te Raa GD, Pascutti MF, García-Vallejo J. CMV-specific CD8+ T-cell function is not impaired in CLL. *Blood* 2014; 123: 717-724.
- Vallejo C, Ríos E, de la Serna J. Incidence of CMV infection and disease in patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Expert Rev hematol* 2011; 4: 9-16.
- Kotton CN. CMV: Prevention, Diagnosis and Therapy. *Am J Transp* 2012; 13: 24-40.
- Le Page AK, Jager MM, Iwasenko JM, Scott GM, Rawlinson WD. Clinical aspects of CMV antiviral resistance in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1018-29.
- Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS and ELN. *Transp Inf Dis* 2013; 15: 219-232.



MESA REDONDA: Citopenias inmunes

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE LA TROMBOPENIA INMUNE: TRATAMIENTO MÉDICO O ESPLENECTOMÍA

Francisco Javier Peñalver Párraga

Unidad de Hematología
Hospital U. Fundación Alcorcón

La trombopenia inmune (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por una disregulación inmune heterogénea que cursa con trombopenia aislada (plaquetas < 100 x 10⁹/L) y tendencia al sangrado. Se produce por una destrucción acelerada de plaquetas opsonizadas por autoanticuerpos en el sistema retículo endotelial, predominantemente en el bazo. Los autoanticuerpos también tienen especificidad frente a antígenos de los megacariocitos produciendo una supresión variable de la producción de plaquetas.

El tratamiento standard de primera línea son los corticoides aunque se consiguen respuestas duraderas en solo el 20-30 % de los pacientes. Los pacientes que no responden, recaen, precisan dosis inaceptables o prolongadas de esteroides para mantener recuentos de plaquetas hemostáticos necesitaran tratamiento adicional.

El tratamiento de segunda línea de los pacientes con PTI ha cambiado en los últimos años y en la actualidad es controvertido principalmente porque no disponemos de ensayos comparativos de las diferentes opciones. La esplenectomía ha sido considerada durante décadas la primera opción de tratamiento para los pacientes que requieren tratamiento después del fallo de los esteroides. La esplenectomía consigue respuestas duraderas en una alta proporción de pacientes con un riesgo de complicaciones aceptable. Sin embargo, la aparición de nuevas drogas ha permitido disponer de nuevas perspectivas de tratamiento y ha aumentado la tendencia generalizada de evitar o retrasar la esplenectomía. Así, el Rituximab ha permitido conseguir respuestas mantenidas a los 5 años en un 20-30 % de pacientes, con un aceptable perfil de seguridad, aunque debe ser utilizado y manejado con precaución por el riesgo de complicaciones infecciosas graves. Por otro lado, los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TRA) han demostrado ser eficaces en pacientes con PTI refractaria, aunque el tratamiento debe ser indefinido.

La disponibilidad de todas estas opciones terapéuticas hace difícil seleccionar el tratamiento óptimo de segunda línea. Tampoco nos ayudan mucho las últimas publicaciones, el Consenso Internacional, las guías revisadas de ASH ni el documento de consenso de la SEHH.

El Consenso Internacional plantea una lista de 10 opciones terapéuticas de segunda línea, incluyendo la esplenectomía sin indicar recomendaciones concretas o preferencias. Sin embargo, la Guía revisada de ASH recomienda la esplenectomía como tratamiento de segunda línea (grado de evidencia IB) y los TRA para pacientes que tienen contraindicada la esplenectomía (grado de evidencia IB) y sugieren el tratamiento con TRA y Rituximab preesplenectomía (grado 2C). El documento de consenso nacional considera la esplenectomía como el tratamiento más eficaz para la PTI y los TRA como la alternativa para los pacientes en quienes la esplenectomía esté contraindicada o no la acepten.

ESPLENECTOMÍA

La esplenectomía es la única opción terapéutica que puede "curar" la PTI al retirar el órgano principal implicado en la destrucción de plaquetas y un importante lugar de producción de anticuerpos antiplaquetarios. Las plaquetas aumentan rápidamente en un 85 % de los pacientes y aunque algunos pacientes recidivan, principalmente en los primeros 2 años postcirugía, el 60-65% de los pacientes mantienen la respuesta después de 5-10 años, resultados no comparables con ningún otro tratamiento. Además, los pacientes que responden requieren poco seguimiento. La esplenectomía no perjudica las posibilidades de respuesta a otros terapias en las recaídas. Así, TRA y Rituximab son igualmente efectivos en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados. Algunos pacientes pueden ser manejados con dosis menores de esteroides que antes de la esplenectomía.

La esplenectomía tiene un perfil de seguridad aceptable, bien caracterizado y las complicaciones son generalmente predecibles. Las complicaciones perioperatorias propias de la cirugía como sangrado, infecciones y trombosis se minimizan realizando esplenectomía laparoscópica por cirujanos expertos, una apropiada selección de los pacientes excluyendo aquellos con comorbilidades graves para la cirugía y pacientes mayores, optimizando el recuento de plaquetas preoperatorio y el uso de antibióticos y tromboprolifaxis. Pero la esplenectomía es un procedimiento invasivo no exento de complicaciones y mortalidad. La tasa de morbilidad y mortalidad a los 30 días es menor en la esplenectomía laparoscópica (9,6% y 0,2%) que en la esplenectomía abierta (12,9% y 1%). Las complicaciones a largo plazo incluyen la sepsis grave por bacterias encapsuladas y los eventos vasculares/trombóticos. La vacunación contra gérmenes encapsulados (pneumococo, meningococo y hemófilus) y la educación sanitaria con el uso temprano de antibióticos postesplenectomía ha conseguido prevenir la sepsis o minimizar su gravedad. La vacunación puede no ser efectiva en pacientes que han recibido Rituximab en los 6 meses previos. Los casos comunicados de sepsis mortal son anteriores a la introducción de la vacuna antineumocócica. En 2 estudios italianos que incluyeron 612 pacientes con PTI esplenectomizados no se ha registrado ningún caso de sepsis mortal. El riesgo de tromboembolismo venoso (TV) fue 2,7 (95% CI, 1,1-6,3) veces mayor que en controles de la misma edad. En un reciente estudio francés de 275 pacientes esplenectomizados por diversas enfermedades hematológicas (76% PTI) sólo el 1% desarrolló TV.

Quizás la mayor limitación de la esplenectomía es que siendo un procedimiento irreversible, extirpando un órgano sano, la respuesta es impredecible. No disponemos de un test capaz de predecir la respuesta salvo la demostración del secuestro esplénico de plaquetas autólogas marcadas con 111In, el cual no está disponible en la gran mayoría de los centros. Los pacientes

jóvenes consiguen mejores tasas de respuesta y el único factor que identifica un menor riesgo de recaída es conseguir una respuesta completa (RC).

RITUXIMAB

El Rituximab puede ser una opción sugerente por su capacidad potencial de alcanzar respuestas prolongadas, ser relativamente seguro y por la familiaridad de su uso por los hematólogos. En un estudio, consiguió retrasar 2 años la esplenectomía en un 40% de pacientes. Los pacientes que alcanzan RC generalmente se mantiene al menos un año y aproximadamente en el 20% de 2-5 años. Podrían conseguirse mejores respuestas combinado con dosis altas de esteroides. El retratamiento puede conseguir respuestas repetidas en algunos pacientes. Puede producir reacciones infusionales y aumento de infecciones, además de otras complicaciones menos frecuentes y raras como la reactivación del VHB, incluyendo hepatitis fulminante, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, neutropenia tardía (más frecuente en inmunoterapia) e hipogammaglobulinemia. Sólo disponemos de un estudio randomizado reciente. No está aprobado para su uso en PTI ni por la FDA ni por la EMA.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA TROMBOPOYETINA

Los TRA son los únicos fármacos de segunda línea validados por ensayos controlados randomizados. La tasa de respuesta varía entre el 85-88%. Son eficaces antes y después de la esplenectomía, Rituximab y otros agentes. Muy pocos pacientes suspenden el tratamiento por efectos adversos. Solo unos pocos pacientes pierden la respuesta. En pacientes respondedores consiguen disminuir el sangrado, reducir o suspender otros tratamientos y mejorar la calidad de vida. En estos pacientes, la dosis puede ser individualizada y puede incrementarse si se precisa mayor número de plaquetas por cirugía, etc. Romiplostin se administra vía subcutánea semanalmente y hasta un 60% de pacientes mediante autoadministración. Elthrombopag es un fármaco oral que debe tomarse diariamente con el estómago vacío y separado 4 horas de alimentos con calcio (lácteos, etc). La hepatotoxicidad es su principal efecto adverso, lo que hace necesario monitorizar periódicamente la función hepática. La evidencia actual no indica que el tratamiento prolongado con TRA produzca fibrosis medular progresiva ni un aumento de TV. En general, el perfil de seguridad a corto y largo plazo es aceptable, pero todavía con un seguimiento limitado. Su principal limitación es que la gran mayoría de los pacientes recaen al suspenderlos. Pocos pacientes mantienen un número adecuado de plaquetas al suspender los TRA, relacionado con un aumento de las células T reguladoras (Tregs). No están aprobados en Europa para su uso preesplenectomía salvo en pacientes en los que está contraindicada la esplenectomía. También se han utilizado como tratamiento puente a la esplenectomía. Recientemente se han comunicado los resultados del análisis interim del tratamiento con Romiplostin en pacientes con PTI de menos de 6 meses desde el diagnóstico, refractarios a esteroides, con respuestas en el 93% de los pacientes y un 29% mantienen la respuesta al suspenderlo.

En conclusión, la decisión del tratamiento de segunda línea debe ser individualizada, considerando la edad, las comorbilidades, el estilo de vida y las preferencias del paciente, valorando los pros y los contras de cada opción, la adherencia al seguimiento y al tratamiento (tabla 1). La recomendación de algunos autores de diferir la esplenectomía 1-2 años desde el diagnóstico puede hacer de esta una opción más de tercera que de segunda línea. Sin embargo, la esplenectomía puede ser la opción preferida para pacientes jóvenes pues les permitiría desarrollar una actividad profesional y de ocio prácticamente normal con menos monitorización. En general, se evitaría la esplenectomía en pacientes mayores de 65-70 años, frágiles o con comorbilidades, por tener menores tasas de respuesta y mayores de complicaciones. En estos pacientes, en los que se pretende retrasar la esplenectomía y en el periodo preesplenectomía, el tratamiento de elección serían los TRA y en algunos pacientes seleccionados el Rituximab.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Provan D et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115:168-186.

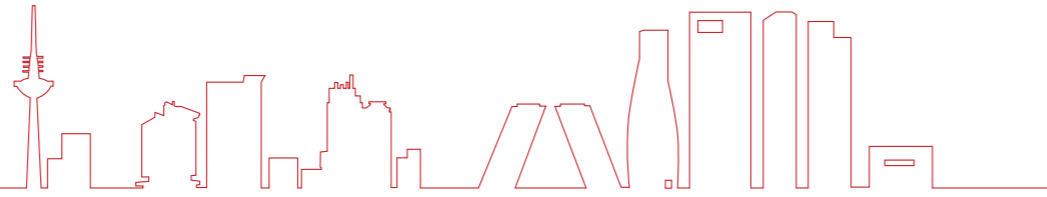
- Neunert C et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117:4190-4207

- Sanz MA, Vicente V et al. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de consenso. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

- Ghamina W et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood*. 2012;120:960-969

- Stasi R et al. Should medical treatment options be exhausted before splenectomy is performed in adult ITP patients? A debate. *Ann Hematol* 2010;89:1185-1195

- Vianelli N et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica* 2013;98:875-880



MESA REDONDA: Citopenias inmunes

ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN TROMBOCITOPENIAS NO PRIMARIAS

Juan José Gil Fernández

Servicio de Hematología

Hospital U. Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.

ELTROMBOPAG EN LA TROMBOCITOPENIA ASOCIADA A HEPATITIS C: UNA NECESIDAD HECHA REALIDAD ¿POR QUÉ UNA NECESIDAD?

En primer lugar por la magnitud del problema de que se trata. A ninguno se nos escapa la importancia epidemiológica de la hepatitis C (a la que bien podemos definir como una “epidemia silenciosa”) ni la extraordinaria frecuencia con la que estos pacientes exhiben trombocitopenia en diferentes grados y por diversos mecanismos fisiopatológicos (infección directa del VHC de los progenitores megacariocíticos, autoinmunidad, hipersplenismo...).

La disponibilidad de modernos tratamientos antivirales combinando diferentes agentes frente el virus de la hepatitis C como son el Interferon alfa, la ribavirina y más recientemente los agentes inhibidores proteasa como el boceprevir y el telaprevir junto con sus frecuentes efectos tóxicos sobre las series hematopoyéticas, hacen muy deseable poder disponer de fármacos que permitan la administración de estos tratamientos pero reduciendo sus efectos adversos hematológicos. En este contexto, los pacientes con trombocitopenia asociada al VHC y potencialmente candidatos a recibir un tratamiento antiviral tenían un problema añadido y compartido por los especialistas tanto de la hepatología como de la hematología. Desde el punto de vista hematológico aquellos pacientes con trombocitopenias no severas (>30-50x10⁹/l), en ausencia de clínica hemorrágica no serían los candidatos ideales a recibir un tratamiento tipo TPI (corticoides y/o inmunosupresores) tanto por la toxicidad inherente a los mismos como por las circunstancias particulares de cada caso (por ejemplo historial de HDA o presencia de varices esofágicas...). Desde el punto de vista del hepatólogo la presencia de una trombocitopenia (plaquetas < 80x10⁹/l) podría resultar una contraindicación para iniciar y mantener un correcto tratamiento anti-VHC.

¿POR QUÉ UNA NECESIDAD HECHA REALIDAD?

Porque desde septiembre de 2013, las agencias reguladoras han aprobado el uso del agente mimético de la trombopoyetina (Eltrombopag) para el tratamiento de pacientes con trombocitopenia asociada al VHC, basándose en los resultados de eficacia y de seguridad de esta molécula derivados de los estudios clínicos en Fase III (ENABLE I y ENABLE II). En ambos estudios se contemplaba una fase previa de tratamiento abierto con Eltrombopag durante un período máximo de 9 semanas para alcanzar un recuento plaquetar superior a 90x10⁹/l (E1) o a 100x10⁹/l (EII), antes de randomizar a los pacientes a recibir Eltrombopag Vs Placebo junto con el tratamiento antiviral (IFN-Alpha2a-PEG+Ribavirina en el ENABLE I o IFN-Alpha-2b-PEG+Ribavirina en el ENABLE II). En ambos estudios se cumplió el objetivo primario siendo la Respuesta Viroológica Mantenido (SVR) superior en la rama de los pacientes tratados con eltrombopag (23% y 19%) que en la rama de placebo (14% y 13%), alcanzándose en ambos estudios unas diferencias estadísticamente significativas a favor de Eltrombopag (p=0,0064 en E1 y p=0,020 en EII).

ANÁLOGOS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: UN DESEO HEMATOLÓGICO

Los SMD son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas clonales de células madre pluripotenciales caracterizados por una hematopoyesis ineficaz, displasia medular y citopenias. La trombocitopenia ocurre en un 35-65% de los pacientes con SMD y ocasiona complicaciones hemorrágicas (potencialmente mortales) hasta en un 25% de los pacientes con SMD. Además, muchos de los tratamientos actualmente disponibles en SMD (IMiDs, Hipometilantes) pueden agravar, al menos inicialmente la trombocitopenia. Diferentes ensayos clínicos en fase II han estudiado el papel del Romiplostim administrado a dosis fijas semanales (entre 500 y 750 microgramos/Sc) sólo o en combinación con agentes hipometilantes (azacitidina o decitabina) o con IMiD (lenalidomida) en pacientes con trombocitopénicos con SMD mayoritariamente de Bajo riesgo o riesgo Int-1 o Int-2, existiendo en algunos de ellos una rama control de pacientes que recibían Romiplostim+placebo. Los objetivos de estos estudios han sido evaluar la eficacia y la seguridad del uso de Romiplostim así como analizar los eventos hemorrágicos clínicamente significativos. Las preguntas a resolver con el uso de romiplostim en SMD son: ¿es eficaz romiplostim en pacientes con SMD?; ¿incrementa los recuentos plaquetarios?; ¿reduce los eventos hemorrágicos?; ¿reduce las transfusiones plaquetarias?; ¿cuál es la tolerabilidad del romiplostim en SMD?; ¿es seguro romiplostim en pacientes con SMD?; ¿es inmunogénico?; ¿es inductor de fibrosis medular? y finalmente ¿es inductor de transformación leucémica? En los estudios realizados se corroboró que Romiplostim es eficaz en incrementar y mantener más elevados los recuentos plaquetarios con una adecuada tolerancia, no resultando inmunogénico ni induciendo fibrosis medular y reduciendo las transfusiones plaquetarias y las complicaciones hemorrágicas. Todos estos beneficios se han visto tristemente ensombrecidos y empequeñecidos por el desarrollo de blastosis transitorias y ocasional progresión a LAM en una minoría de pacientes.

Indudablemente existe un riesgo teórico de que los Agonistas del R-TPO favorezcan la progresión del SMD a LAM: el R-TPO se expresa en la superficie celular de progenitores hematopoyéticos; in Vitro la TPO a concentraciones de 20-200 ng/ml puede estimular ciertos subgrupos de blastos mieloides; los agonistas del R-TPO podrían acelerar el crecimiento de neoplasias mieloides pre-existentes, del mismo modo que el G-CSF puede producir incremento transitorio de blastos reversibles tras su suspensión

A pesar del hecho de que los pacientes con SMD la trombocitopenia severa per se es considerada como un factor de riesgo adverso independiente para la SVG y de que el 25% de los SMD con plaquetas de entre 20-49x10⁹/l tienen una mediana de evolución a LAM de 1,3 años (vs 3,8 años en SMD con plaq > 100x10⁹/l), las alertas de seguridad generadas por el propio laboratorio promotor de las investigaciones a la FDA resultaron en una interrupción del desarrollo clínico de Romiplostim en pacientes con SMD y trombocitopenia.

ELTROMBOPAG EN LA ANEMIA APLÁSICA SEVERA (AAS) REFRACTARIA A TERAPIA INMUNOSUPRESORA: LA SORPRENDENTE Y DESAFIANTE RUPTURA DE OTRO AXIOMA.

La AAS es en la gran mayoría de los casos una enfermedad inmunológicamente mediada (Young NS, Blood 2006). A pesar de los tratamientos actualmente disponibles existen pacientes refractarios para los cuales son necesarias con urgencia otras opciones terapéuticas. Hasta un 30% de los pacientes con AAS no responden al tratamiento inmunosupresor (IST) inicial y hasta un 30% de los respondedores al tratamiento IST recaen y son refractarios a un ulterior tratamiento IST. El uso de FCH en AAS (EPO, G-CSF, GM-CSF), ha resultado bastante poco exitoso, fundamentalmente debido a la escasez de células Stem y células progenitoras sobre las que deben actuar estos FCH. En modelos animales de ratones modificados genéticamente y carentes del receptor de la trombopoyetina (ratones Mpl -/-), se observó una disminución en la producción de plaquetas pero también se objetivó una disminución del número de células Stem hematopoyéticas (HSC) así como una disminución funcional en la capacidad de repoblar la MO de ratones irradiados. El sistema TPO-Mpl (R-TPO) tiene no sólo un efecto sobre la maduración de la línea MGK-plaquetar sino que también juega un papel en la “formación y funcionamiento de las células Stem” así como en la producción de progenitores hematopoyéticos comprometidos. El c-Mpl (R-TPO) se expresa tanto en HSC como en otras células progenitoras hematopoyéticas precoces. La TPO “in vitro” es capaz de provocar la expansión de HSC definidas tanto fenotípicamente como funcionalmente (de Graaf CA, Cell Cycle 2011). En los ratones Knockout (Mpl -/-) se observa un efecto paradójico puesto que aunque inicialmente la pérdida del gen Mpl ocasiona un incremento de la división de las HSC, finalmente se produce un agotamiento del Pool de células Stem que ocasiona una cuadro de aplasia de MO. Con estas bases teóricas un reciente ensayo Fase II, propuso la administración del análogo oral no péptido del R-TPO, Eltrombopag, a pacientes con AAS refractarios a IST y con plaquetas < 30x10⁹/l a una dosis inicial de 50 mg al día, pudiéndose escalar el mismo cada 2 semanas hasta una dosis de 150 mg al día. Se observó un 44% de respuestas hematológicas (11 de 25 pacientes) en al menos 1 línea celular hemopoyética tras 12 semanas de tratamiento (Olnes MJ et al, N Engl J Med. 2012), pudiéndose hipotetizar que los pacientes con AAS podrían tener un defecto adquirido del R-TPO que lo haría no sensible a la TPO endógena pero sí sensible al eltrombopag y sugiriendo la existencia de un defecto en la vía de señalización de Mpl en pacientes con AAS. En una actualización y ampliación de los datos de este Ensayo, el doctor Ronan Desmond presentó recientemente los resultados observados en una cohorte de 43 pacientes con una mediana de edad de 44 años, con AAS refractaria a > 2 líneas de IST y dependientes de transfusión de hematíes (93%) y de plaquetas (98%). En esta cohorte se objetivó un 40% de respuestas hematológicas (17/43) a las 16 semanas del tratamiento con ELT con la siguiente distribución: 11 pacientes con rpta plaquetar, 4 pacientes rpta eritroide y 8 ptes rpta neutrofilica. Como dato muy positivo se observó que 4 pacientes con Rpta hematológica robusta y mantenida pudieron discontinuar el tratamiento con ELT sin objetivarse recaída y sin necesidad de reiniciar el ELT durante una mediana de 10,5 meses. Como dato negativo se documentó el desarrollo de alteraciones citogenéticas clonales durante el tratamiento con ELT en 7 pacientes

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Eltrombopag en PTI asociada a VHC: Nueva Indicación Aprobada

- Data on File. Study TPL108390 (2011N120792_00). 2012. Available at <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>. *
McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. N Engl J Med 2007;357 (22): 2227-2236.

Romiplostim en SMD

- Kantarjian H, Fenaux P, Sekeres MA, Becker PS, Boruchov A, Bowen D, Hellstrom-Lindberg E, Larson RA, Lyons RM, Muus P, et al: Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. J Clin Oncol 2010, 28(3):437-444.

- Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, Paquette RL, Wang ES, Gabilove JL, Garcia-Manero G, Hu K, Franklin JL, Berger DP: Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. Blood 2010, 116(17):3163-3170.

- Sekeres MA, Kantarjian H, Fenaux P, Becker P, Boruchov A, Guerci-Bresler A, Hu K, Franklin J, Wang YM, Berger D: Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. Cancer 2011, 117(5):992-1000.

- Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, Damon L, Roboz G, Hu K, Yang AS, Franklin J: A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome (MDS) receiving decitabine. Leuk Lymphoma 2012, Nov 15.

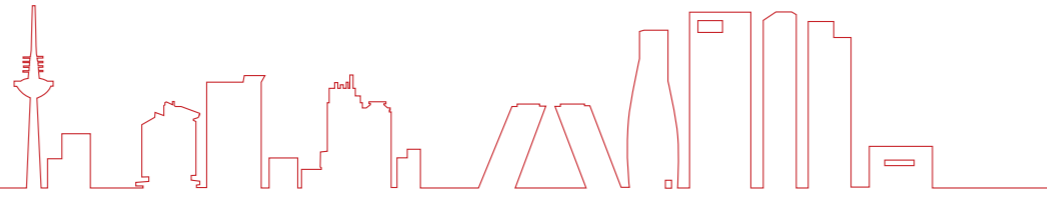
- Wang ES, Lyons RM, Larson RA, Gandhi S, Liu D, Matei C, Scott B, Hu K, Yang AS. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide. J Hematol Oncol. 2012;5:71.

Eltrombopag en SMD

- Oliva EN, Santini V, Zini G, Palumbo GA, Poloni A, Cortelezzi A, Voso MT, Molteni A, Sanpaolo G, Marino A, et al. Efficacy and safety of eltrombopag for the treatment of thrombocytopenia of low and intermediate-1 IPSS risk myelodysplastic syndromes: interim analysis of a prospective, randomized, single-blind, placebo-controlled trial (EQoL-MDS). Blood. 2012;120:20.

Eltrombopag en AAS

- Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, Parikh AR, Soto S, Biancotto A, Feng X, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367:11-9.



MESA REDONDA: Citopenias inmunes

NEUTROPENIA INMUNE

Dra. Ana Sebrango Sadia
Hospital U. de Torrejón

INTRODUCCIÓN

La neutropenia se define como el recuento absoluto de neutrófilos en sangre periférica inferior a $1.5 \times 10^9/L$. Se considera que la neutropenia es leve cuando la cifra de neutrófilos está comprendida entre 1 y $1.5 \times 10^9/L$; moderada si está comprendida entre 0.5 y $1 \times 10^9/L$; y severa si es inferior a $0.5 \times 10^9/L$.

Las neutropenias se pueden clasificar en congénitas y adquiridas (más frecuentes). Las neutropenias inmunes forman parte de las neutropenias adquiridas, y a su vez se dividen en primarias y secundarias.

Los pacientes con neutropenia inmune se caracterizan por tener en la mayoría de los casos una médula normo o hiper celular, con un stop madurativo a nivel de cayado. Esta reserva medular normal posibilita que no se vea aumentada la tasa de infecciones.

FISIOPATOLOGÍA

La neutropenia inmune se produce por la presencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos específicos de los neutrófilos. Se han descrito cinco antígenos específicos, denominados HNA (antígeno neutrofilico humano). El principal es HNA-1, que se expresa en la glicoproteína de membrana RFc IIIb. Esta glicoproteína pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas, formando el complejo CD16, y se expresa en fases tardías de la maduración granulocítica, a partir de metamielocito.

CURSO CLÍNICO

La neutropenia puede ser totalmente asintomática, siendo un hallazgo casual en una analítica de rutina. El riesgo de infección es variable, según la gravedad de la neutropenia, la duración de la misma y la reserva medular.

Las manifestaciones infecciosas más frecuentes son estomatitis y gingivitis, abscesos perirectales y celulitis. Las complicaciones infecciosas severas (neumonías, meningitis, sepsis) son raras. Las infecciones fúngicas más frecuentes son las candidiasis orales.

DIAGNÓSTICO

Se basa en la presencia de neutropenia y en la demostración de anticuerpos antineutrófilos, que se realiza, al igual que en otras citopenias inmunes, por métodos directos e indirectos. Es más fácil su detección por métodos indirectos, debido a la dificultad de manipular in vitro los neutrófilos por su fragilidad y corta supervivencia, y por el número insuficiente de células en el paciente neutropénico. Las técnicas diagnósticas más empleadas son:

- **Test de inmunofluorescencia granulocítica (GIFT):** Alta sensibilidad. Aplicable a métodos directos e indirectos. Se basa en la detección del anticuerpo al unir los neutrófilos fijados a glutaraldehído con una antiglobulina marcada con un fluorocromo.

- **Test de aglutinación granulocítica (GAT):** Incubación de granulocitos con el suero del paciente.

- **Inmovilización específica de antígenos granulocíticos con anticuerpos monoclonales específicos (MAIGA):** Es el test más específico. Los neutrófilos con especificidad antigénica definida se incuban con el suero del paciente y con anticuerpos monoclonales específicos. Es una técnica de inmunocaptura, aplicable a ambos métodos.

Ningún test por sí solo es capaz de detectar todos los anticuerpos antineutrófilos relevantes. Se recomienda por tanto combinar las técnicas GIFT y GAT.

Se recomienda realizar inmunofenotipo linfocitario en casos de neutropenia grave inexplicada, debido a la presencia de una proliferación de linfocitos T en el curso de entidades como la aplasia medular, la hemoglobinuria paroxística nocturna, y los síndromes mielodisplásicos, apoyando la hipótesis autoinmune de estos síndromes, y el papel inhibitorio de la hematopoyesis de estos linfocitos T autorreactivos. Lo mismo ocurre en el caso de la leucemia de linfocitos grandes granulares.

CLASIFICACIÓN

- **NEUTROPENIA NEONATAL ALOINMUNE:** Se produce por el paso a través de la barrera placentaria de anticuerpos maternos sensibilizados contra antígenos neutrofilicos paternos. La médula ósea muestra celularidad normal o aumentada. Suele cursar con infecciones bacterianas en un niño por lo demás sano. La evolución es favorable. Recuperación espontánea a las 12-15 semanas de vida.

- **NEUTROPENIA AUTOINMUNE PRIMARIA:** Es aquella que se produce sin estar asociada a ninguna otra patología. Ocurre por la producción de autoanticuerpos dirigidos principalmente contra el grupo HNA-1 (RFc IIIb) de los neutrófilos. Es más frecuente en la edad pediátrica, donde constituye la causa principal de neutropenia. Su incidencia estimada es de 1 de cada 100.000 nacidos. Aparece entre los 5 y 15 meses de edad. Es muy frecuente la remisión espontánea. Generalmente la neutropenia es moderada o severa, pudiendo acompañarse en el 30% de los casos de monocitosis. La médula ósea es normal. Cuando se asocia a infecciones, suelen ser leves, por lo que no está indicado ningún tratamiento de forma global. En caso de infecciones severas, es eficaz asociar a los antibióticos, G-CSF. El diagnóstico diferencial debe hacerse con las neutropenias neonatales aloinmunes, las neutropenias cíclicas y las neutropenias congénitas severas.

En el adulto, la neutropenia autoinmune primaria es excepcional, y cuando se produce, su curso es crónico, sin tendencia a la remisión espontánea.

- **NEUTROPENIA AUTOINMUNE SECUNDARIA:** Representa la mayoría de las neutropenias autoinmunes en vida adulta.

Generalmente va asociada a enfermedades sistémicas autoinmunes, que cursan con hipoplasia medular en algunos casos. El tratamiento de la neutropenia generalmente es el de la enfermedad subyacente. Se pueden clasificar en:

- **Leucemia de linfocitos grandes granulares (LLGG):** Constituyen las neutropenias autoinmunes secundarias a síndromes linfoproliferativos más frecuentes. La LLGG es una proliferación clonal de linfocitos T citotóxicos o NK. La neutropenia se observa en más del 80% de los casos, siendo severa en la mitad de los mismos. La edad media de presentación son los 60 años. Cursa con neutropenia crónica, alteraciones cromosómicas, infiltración en médula ósea, esplenomegalia y hepatomegalia. La reserva medular está claramente disminuída. El diagnóstico de sospecha se establece por la presencia de citopenias y/o manifestaciones autoinmunes, asociado a exceso de linfocitos grandes granulares. La citometría de flujo y reordenamiento TCR permiten confirmar el diagnóstico.

- **Síndrome de Felty:** Se da en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución con manifestaciones sistémicas. Se define como la asociación de neutropenia con esplenomegalia, en el curso de una artritis reumatoide. La presencia de un clon T (con o sin linfocitos grandes granulares) en más de la mitad de los pacientes, y la presencia de HLA DR4+, tanto en el síndrome de Felty como en la LLGG, sugiere un espectro común de ambas entidades. La neutropenia en estos pacientes es generalmente crónica. Puede ser severa y complicarse con infecciones recurrentes. La neutropenia se produce por autoanticuerpos e inmunocomplejos que ocasionan una destrucción acelerada de los neutrófilos, y por una inhibición de la granulopoyesis medular por ciertas citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF α , IFN- γ).

- **Neutropenia asociada al lupus eritematoso sistémico (LES):** Se produce neutropenia en el 50% de los pacientes con LES. Es un marcador de actividad del lupus. La neutropenia se atribuye a anticuerpos específicos contra los neutrófilos, a una apoptosis incrementada y a una producción medular disminuída.

- **Neutropenia autoinmune secundaria en la infancia:** Es rara y suele estar asociada a síndromes linfoproliferativos autoinmunes.

- **Otras patologías autoinmunes:** Síndrome linfoproliferativo autoinmune ligado al X, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria.

- **Neutropenia inmune asociada a inmunodeficiencias:** Inmunodeficiencia común variable.

- **Infecciones:** VIH, Parvovirus B19, VHB, VHC, H.pylori, micoplasma

- **Trasplantes:** Trasplante de progenitores hematopoyéticos, autólogo y alogénico. Probablemente, debido a la disregulación de células T. Está descrita sobre todo en trasplantes con depleción de células T, lo cual reduce el número de células T reguladoras, permitiendo el desarrollo de clones autorreactivos.

- **Medicamentos:** Alta tasa de complicaciones infecciosas, y una mortalidad del 10%. Los medicamentos más frecuentes: anti-tiroideos, cefalosporinas, penicilinas, anticonvulsivos. Rituximab, Fludarabina.

TRATAMIENTO

De forma global no está indicado ningún tratamiento dado que estos pacientes presentan una reserva medular normal, lo que permite una liberación granulocítica a la periferia en caso de daño tisular.

El tratamiento se reserva para complicaciones infecciosas. El que ha demostrado más eficacia es G-CSF, que induce una normalización rápida de los neutrófilos.

Otros tratamientos: los corticoides a altas dosis han demostrado eficacia en el 50% de los pacientes; gammaglobulina a dosis de 1-3 g/kg de dos a cinco días; ciclosporina A; tacrolimus. Las citopenias inmunes complicadas pueden requerir tratamiento con alemtuzumab.

En el caso de las neutropenias inmunes secundarias, la tasa de infecciones es mayor debido a la escasa reserva medular, por lo que suelen requerir tratamiento en la mayoría de los casos. El tratamiento de elección es el de la enfermedad de base.

BIBLIOGRAFÍA:

- Akhtari M, Curtis B, Waller E. Autoimmune neutropenia in adults. Autoimmunity reviews. 2009; 9: 62-66

neutropenia by neutrophil-bound IgG and IgM antibodies. J Pediatr Hematol Oncol. 2011 Oct; 33(7):552-5.

- Aubert O, Sberro-Soussan R, Scemla A, et al. Autoimmune neutropenia after kidney transplantation: a disregarded entity of posttransplant neutropenia. Transplantation. 2014; 97: 725-729

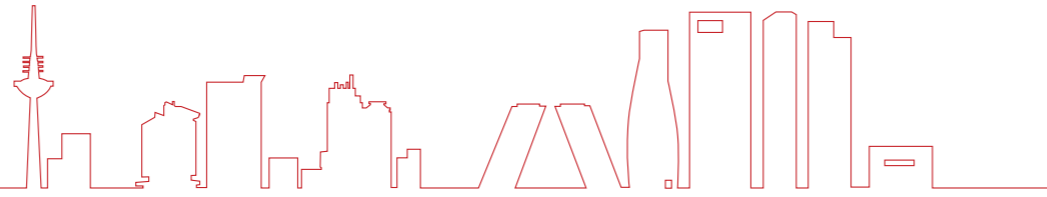
- Martin J, Audrain M, Durant C, et al. Neutropénies auto-immunes. La revue de médecine interne. 2011; 32: 26-32

- Berliner N, Horwitz M, Loughran T. Congenital an acquired neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004; 63-79

- Tandra P, Krishnamurthy J, Bhatt VR, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. Facts and Myths. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013 Nov 4;5(1)

- Ito T, Taniuchi S, Tsuji S, et al. Diagnosis of autoimmune

- Youinou P, Jamin C, Le Pottier L, et al. Diagnostic criteria for autoimmune neutropenia. Autoimmunity reviews. 2014; 13: 574-576



MESA REDONDA: Síndromes mieloproliferativos crónicos

EL CAMINO HACIA LA CURACIÓN EN LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Raúl Córdoba Mascuñano

Sección de Hematología y Hemoterapia

Hospital U. Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid.

La historia natural de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha cambiado en los últimos 30 años gracias a la posibilidad de aplicar terapias con potencial efecto curativo como el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y a la aparición de terapias moleculares dirigidas como los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) frente a la proteína de fusión BCR-ABL, responsable de la patogenia de la LMC. Antes de la aparición de los ITKs, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos era la única alternativa de tratamiento efectivo para estos pacientes, si bien estaba restringido a un pequeño subgrupo de pacientes jóvenes, con donante histocompatible y sin otras comorbilidades. En cambio, tras la aparición de los ITKs, pasamos de un modelo con intención curativa como era el trasplante, a otro modelo de cronicidad de la enfermedad, en la que el objetivo de alcanzar respuestas moleculares y evitar progresiones a fases avanzadas de la enfermedad. Pero datos recientes hacen pensar que incluso con el uso actual de los ITKs, podemos plantearnos de nuevo la posibilidad de curación de la LMC, al menos en algún subgrupo de los pacientes.

¿QUÉ NOS HA HECHO PENSAR QUE PODEMOS CURAR LA LMC?

Son dos las estrategias que han hecho pensar que la curación de la LMC es posible.

La primera de ellas son los datos de curación obtenidos tras un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

El grupo de Hammersmith en el Reino Unido ha presentado sus resultados de pacientes sometidos a un trasplante alogénico en la era pre-imatinib de los últimos 30 años, mostrando cómo aquellos pacientes sometidos al trasplante en fase crónica, obtenían supervivencias muy prolongadas sin evidencia de enfermedad, y por tanto, potencialmente curados [1]. Pero es sabido por todos, que este procedimiento no está libre de toxicidad, presentado una mortalidad relacionada con el procedimiento entre el 15-25%. Y además, sólo se les podría ofrecer a pacientes jóvenes, con donante histocompatible, y sin otras comorbilidades que contraindicara el procedimiento. Por ello, el trasplante alogénico estaba restringido a un pequeño grupo de pacientes. Analizando los posibles mecanismos de potencial efecto curativo del trasplante alogénico, no sólo estaba el efecto mielotóxico del acondicionamiento para el trasplante, sino que se postula también el efecto inmunoterápico del injerto en el control de la enfermedad residual. Apoyando esta teoría están los datos de inmunoterapia conseguidos tras la infusión de linfocitos del donante (ILD) en pacientes en recaída citogenética o molecular tras el trasplante [2].

En la era de los ITKs desde la aparición de Imatinib, el trasplante alogénico dejó de emplearse como tratamiento de primera línea en los pacientes con LMC, tal y como recomiendan las diferentes guías internacionales [3]. Y es por ello, que en la actualidad todos los pacientes reciben tratamiento de primera línea con un ITK, bien Imatinib, o bien los ITKs de segunda generación como Nilotinib y Dasatinib, que han obtenido la indicación para su uso en primera línea. Pero los ITKs no están exentos de toxicidad, y algunos pacientes suspendieron el tratamiento por ese motivo, y no presentaron signos de recaída [4], sugiriendo por tanto la posibilidad de que no era necesario un tratamiento indefinido en algunos pacientes. Estos datos aislados se confirmaron en mujeres que querían quedarse embarazadas, y el tratamiento se suspendió durante la gestación, sin presentar datos de recaída tras el embarazo [5]. Estos resultados aislados llevaron a poner en marcha dos ensayos clínicos, un de ellos por el grupo francés, el estudio STIM [6], y otro por el grupo australiano, el estudio TWISTER [7], en el que pacientes con respuesta molecular completa mantenida de forma estable, se les discontinuaba el tratamiento con Imatinib, observando cómo un 40% aproximadamente de los pacientes en ambos estudios, permanecían en respuesta molecular tras la interrupción de los mismos, apoyando de nuevo la idea de potencial curación de la enfermedad.

¿PODREMOS CURAR A TODOS LOS PACIENTES CON LMC?

Para los estudios de discontinuación, uno de los requisitos de los pacientes para poder participar era alcanzar una respuesta molecular completa, definida en esos estudios por una respuesta molecular RM4, y que dicha respuesta fuera mantenida en el tiempo y no existieran oscilaciones en el nivel de transcritos BCR-ABL detectables. Y con los resultados procedentes de los estudios que dieron la indicación a los ITKs de segunda generación para su uso en primera línea, el estudio ENESTnd para Nilotinib y el estudio DASISION para Dasatinib, el porcentaje de RM4.0 obtenidas por Imatinib a 36 meses de seguimiento era del 44% en el estudio ENESTnd [8] y de 22% en el estudio DASISION [9], mientras que el porcentaje de RM4.0 se incrementaba en aquellos pacientes tratados en primera línea con Nilotinib al 50% [8] y con Dasatinib al 35% [9].

Con estos datos podemos obtener dos conclusiones: 1) con los ITKs de segunda generación en primera línea podemos obtener un mayor porcentaje de pacientes que obtengan una RM profunda, y por tanto, podremos ofrecer en un futuro a más pacientes la posibilidad de discontinuación y posible curación de la enfermedad; 2) si bien la probabilidad de alcanzar una RM profunda se va incrementando con el tiempo, ésta no es alcanzada por la totalidad de los pacientes, por lo que la posibilidad de curación no es accesible para todos.

¿QUÉ ESTRATEGIAS EXISTEN PARA CONSEGUIR LA POSIBLE CURACIÓN DE LA LMC?

Todas las estrategias existentes en la actualidad se pueden resumir en dos bloques:

- Inmunoterapia
- Erradicar la "célula madre leucémica", la llamada leukemic stem cell.

INMUNOTERAPIA

El mecanismo que explicaría el efecto de la inmunoterapia nos lo dan los resultados de supresión de actividad de Linfocitos T en pacientes con LMC, con descenso del recuento de CD4+ y CD8+, tener un repertorio de TcR reducido y una menor expresión antigénica de CD3 [10]. Además, se han identificado clones de linfocitos T citotóxicos contra antígenos específicos de la LMC, como pueden ser WT1 y el propio BCR-ABL [11,12].

En todo este mecanismo de regulación del sistema inmune, juega un papel central el receptor Program Death 1, PD1. Este receptor se encuentra en los Linfocitos T CD8+ y participa en fenómenos de tolerancia y anergia en la respuesta inmune. Recientemente se ha descubierto que las células leucémicas en la LMC presentan en su superficie su ligando, PD1L, inhibiendo por tanto la actividad citotóxica de los linfocitos T citotóxicos, y por tanto, induciendo un efecto de tolerancia del sistema inmune al tumor [13]. Y es en este punto donde los diferentes ITKs juegan un papel diferencial en su influencia en la regulación de la respuesta inmune a las células neoplásicas de la LMC, con efectos inmunosupresores sobre algunas células del sistema inmune, e inmunoestimuladores sobre otras [14].

En el campo de las vacunas, se están desarrollando estudios con vacunas frente a péptidos relacionados con la LMC, como vacunas frente a BCR-ABL, WT1 o frente a otros "Antígenos Asociados a la Leucemia", como la telomerasa, PR1, hyaluronan acid-mediated motility (RHAMM), CML-66, CML-28, CML-Ag165, NM23-H2, PPP2R5C, PR3, ELA2, PRAME y un nuevo epítipo derivado de la proteína M-phase phosphoprotein 11 protein (MPP11) [10].

Respecto a la "terapia adoptiva" podemos encontrar terapias experimentales de infusión de linfocitos de donante contra antígenos asociados a la leucemia y las células T con modificaciones en su receptor, las llamadas "CARs" (chimeric antigen receptor) [15], que si bien su principal campo de desarrollo son las neoplasias linfoides, con resultados prometedores contra el antígeno CD19, su uso en LMC está en exploración.

ERRADICACIÓN DE LA "LEUKEMIC STEM CELL" (LSC)

En la actualidad existen 2 vías de abordaje la erradicación de la LSC diferentes a la inmunoterapia:

- bloquear vías de señalización específicas
- terapias contra el nicho de la LSC: el microambiente

En cuanto a las vías de señalización propias de la LSC se encuentran en vías de investigación las siguientes [16]:

- JAK2
- PI3K/AKT/mTOR
- WNT/beta catenina
- Hedgehog
- ALOX5
- Estabilidad de BCR/ABL
- Autofagia
- Epigenética
- BCL2

Respecto a los abordajes contra el microambiente, encontramos:

- Citoquinas
- Moléculas de adhesión
- Interacción con las células del nicho tumoral, como las Myeloid-suppressor cells (MSC).

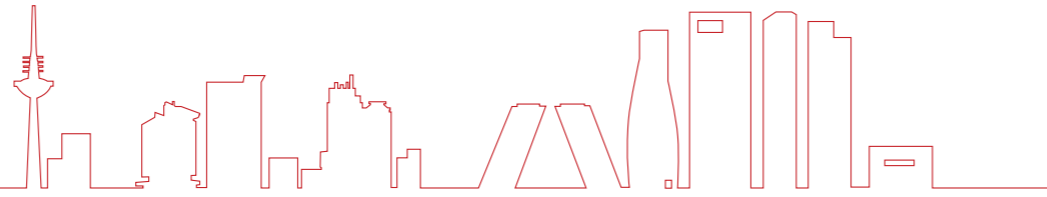
BIBLIOGRAFÍA:

1. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? Blood. 2011 Jan 20;117(3):755-63.

2. Shanavas M, Messner HA, Kamel-Reid S, Atenafu EG, Gupta V, Kuruvilla J, Kim DD, Uhm J, Lambie A, Ellis L, Lipton JH. A

comparison of long-term outcomes of donor lymphocyte infusions and tyrosine kinase inhibitors in patients with relapsed CML after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2014 Feb;14(1):87-92.

<CONTINÚA EN LA SIGUIENTE PÁGINA>



MESA REDONDA: Síndromes mieloproliferativos crónicos

BIBLIOGRAFÍA:

3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for treatment of Chronic Myelogenous Leukemia 2014. www.nccn.org

4. Guastafierro S, Falcone U, Celentano M, Coppola M, Ferrara MG, Sica A. Is it possible to discontinue imatinib mesylate therapy in Chronic Myeloid Leukemia patients with undetectable BCR/ABL? A case report and a review of the literature. *Leuk Res.* 2009 Aug;33(8):1079-81.

5. Kobayashi K, Takebayashi C, Miyata S, Narimatsu H, Kami M. Successful delivery after planned discontinuation of imatinib in a patient with chronic myeloid leukemia. *Intern Med.* 2009;48(5):369-71.

6. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, Legros L, Charbonnier A, Guerci A, Varet B, Etienne G, Reiffers J, Rousselot P; Intergroupe Français des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11(11):1029-35.

7. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarzer AP, Arthur C, Yeung DT, Dang P, Goyne JM, Slader C, Filshie RJ, Mills AK, Melo JV, White DL, Grigg AP, Hughes TP. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood.* 2013 Jul 25;122(4):515-22.

8. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, Clark RE, Etienne G, Kim DW, Flinn IW, Kurokawa M, Moiraghi B, Yu R, Blakesley RE, Gallagher NJ, Saglio G, Kantarjian HM. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012 Oct;26(10):2197-203.

9. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C, Chuah C, Pavlovsky C, Mayer J, Cortes J, Baccarani M, Kim DW, Bradley-Garelik MB, Mohamed H, Wildgust M, Hochhaus A. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014 Jan 23;123(4):494-500.

10. Li Y, Lin C, Schmidt CA. New insights into antigen specific immunotherapy for chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell Int.* 2012 Dec 15;12(1):52.

11. Gao L, Bellantuono I, Elsässer A, Marley SB, Gordon MY, Goldman JM, Stauss HJ. Selective elimination of leukemic CD34(+) progenitor cells by cytotoxic T lymphocytes specific for WT1. *Blood.* 2000 Apr 1;95(7):2198-203.

12. Smahel M. Antigens in chronic myeloid leukemia: implications for vaccine development. *Cancer Immunol Immunother.* 2011 Dec;60(12):1655-68.

13. Mumprecht S, Schürch C, Schwaller J, Solenthaler M, Ochsenbein AF. Programmed death 1 signaling on chronic myeloid leukemia-specific T cells results in T-cell exhaustion and disease progression. *Blood.* 2009 Aug 20;114(8):1528-36.

14. Nishioka Y(1), Aono Y, Sone S. Role of tyrosine kinase inhibitors in tumor immunology. *Immunotherapy.* 2011 Jan;3(1):107-16.

15. Wang D, Zhang L, Li Y, Wang H, Xiao Q, Cao W, Feng W. Construction and expression of humanized chimeric T cell receptor specific for chronic myeloid leukemia cells. *Biotechnol Lett.* 2012 Jul;34(7):1193-201.

Tabla 1: Mutaciones somáticas en las NMPc. TE: trombocitemia esencial; PV: policitemia vera; MF: mielofibrosis; LMA: leucemia mieloide aguda.

| Gene | TE (%) | PV (%) | MF (%) | LMA (%) |
|--------------|--------|--------|--------|---------|
| JAK2 V617F | 50-60 | 95-98 | 50-60 | |
| JAK2 exón 12 | | 1-3 | | |
| MPL | 1-5 | | 5-10 | |
| LNK | <5 | <5 | <5 | 10 |
| TET2 | 4-11 | 7-16 | 8-17 | 17-32 |
| ASXL1 | 5-8 | 2-5 | 7-17 | 19 |
| DNMT3A | 3 | 7 | 7-15 | 17 |
| CBL | | | 6 | |
| IDH 1/2 | 1 | 2 | 4 | 21 |
| IKZF1 | | | | 19 |
| EZH2 | | 5-13 | | |
| p53 | | | | 27 |
| SRSF2 | | | | 19 |

■ Mutaciones en vía de señalización canónica

■ Mutaciones en reguladores epigenéticos

■ Frecuencia alta

■ Frecuencia intermedia

■ Frecuencia baja

Las anomalías en las vías epigenéticas que controlan la metilación del ADN y la modificación de la cromatina, así como las mutaciones en los factores de señalización (tabla 1), se han convertido en importantes aspectos de la patogénesis de las NMP, creando desafíos y oportunidades para el desarrollo de fármacos. Las mutaciones en moléculas de señalización y en los reguladores epigenéticos pueden tener funciones complementarias en la patogénesis. De este modo, las mutaciones en el gen TET2 fueron reportadas por primera vez en las NMP en 2009, y desde entonces un grupo cada vez mayor de modificadores epigenéticos (Tabla 1) ha sido implicado en la biología de las NMP. Los mecanismos de acción de los reguladores epigenéticos son múltiples y distintos. Las mutaciones en la mayoría de estos genes se producen de forma recurrente en la fase avanzada de neoplasias mieloproliferativas (MF) y son comunes en otras malignidades mieloides, incluyendo mielodisplasia (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA).

Las mutaciones en el gen JAK2 (exón 12 o 14) se han identificado en la práctica totalidad de los pacientes diagnosticados de PV, sin embargo 40-60% de los pacientes diagnosticado de MF o TE son JAK2V617F(-). El reciente descubrimiento de las mutaciones en el gen CALR(2) permite, junto con la detección de mutaciones en MPL, el diagnóstico de TE y MF JAK2V617F(-). Todas las mutaciones de CALR eran inserciones o deleciones que afectan su exón 9, con 2 variantes comunes L367fs*46 (delección de 52 pb) y K385fs*47 (inserción de 5 pb). De 148 mutaciones identificadas en CALR, había 19 variantes distintas. Se está investigando el papel de estas mutaciones en el pronóstico y supervivencia en TE y MF JAK2V617F(-).

FASE CRÓNICA: TROMBOCITEMIA ESENCIAL (TE) Y POLICITEMIA VERA (PV)

El tratamiento se basa en el empleo de aspirina a baja dosis, para aliviar la sintomatología secundaria a los trastornos de la microcirculación y anticoagulación si es necesario tras una valoración individualizada del caso. Es obligado un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular y el inicio de terapia citoreductora en pacientes de alto riesgo. En este sentido se están incorporando, al clásico tratamiento con Hydrea y/o anagrelide, el empleo de interferón (3) y los inhibidores de JAK2 como Ruxolotinib y otros inhibidores en fase II (Tabla 2).

La capacidad leucemógena de la hydrea no ha podido ser demostrada, sin embargo la resistencia al fármaco está asociada a un incremento significativo del riesgo de muerte (4). Destacamos otros agentes actualmente en vías de desarrollo como givinostat, imetestat, vorinostat, entre otros, tanto en TE como en PV.

MIELOFIBROSIS (MF)

La mielofibrosis es una enfermedad heterogénea por lo que el tratamiento debe ser individualizado. En este sentido, el tratamiento debe basarse principalmente en el pronóstico del paciente y la sintomatología (el tipo y la gravedad), y siempre debe tener en cuenta que estos dos elementos no son estables, sino dinámicos. Dada la heterogeneidad pronóstica (supervivencia a largo plazo varía desde 20 años hasta 1-2 años) es obligado una evaluación rigurosa del pronóstico al diagnóstico y durante el seguimiento mediante el Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) y el IPSS dinámico (DIPSS y DIPSS-plus). El TMO alogénico es actualmente el único tratamiento con potencial curativo que resuelve la fibrosis medular, consigue remisión molecular y restaura la hematopoyesis. Sin embargo, este procedimiento por lo general se limita a los pacientes con enfermedad de alto riesgo. Además de los factores pronósticos clásicos incluidos en el IPSS, hay evidencia de características moleculares específicas asociadas a un peor pronóstico. El perfil molecular de alto riesgo (5) está definido por la presencia de mutaciones en EZH2, ASXL1,

NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SMP PH 1 NEGATIVOS

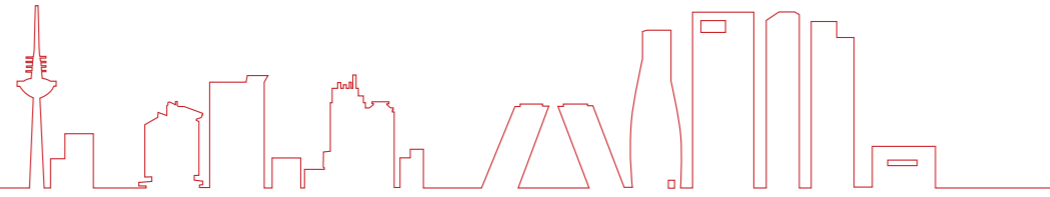
Dra. Ana Esther Kerguelen Fuentes
Hospital U. La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La complejidad molecular de las neoplasias mieloproliferativas crónicas negativas para el cromosoma filadelfia (NPMcPh (-)) es cada vez más evidente. El conocimiento de nuevos agentes (epigenéticos, inmunomoduladores, antifibróticos, etc.) en investigación clínica, plantea la necesidad de nuevas estrategias de tratamiento en la práctica clínica.

Biología de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph (-):

En modelos murinos se ha demostrado (1) que la mutación V617F en el gen JAK2 es suficiente para producir un fenotipo mieloproliferativo. Sin embargo son comunes a todas las NMP los eventos mutacionales previos y posteriores a la adquisición de la mutación V617F en el gen JAK2. Alteraciones que ocurren en genes asociados a diferentes rutas metabólicas o de señalización (Tabla 1) contribuyen al inicio y la progresión de la enfermedad. La mutación V617F puede surgir en un sustrato clonal anormal preexistente que justifica que la clona mieloproliferativa con baja o nula carga alélica y que, por el contrario, es portadora de un alto número de anomalías citogenéticas, pueda progresar a leucemia mieloide aguda (LMA).



MESA REDONDA: **Síndromes mieloproliferativos crónicos**

< **NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SMP PH 1 NEGATIVOS** >

SRSF2 o IDH1 y 2, y ayuda a la toma de decisiones relativas a la indicación de un trasplante en pacientes con IPSS de bajo riesgo. En ausencia de un tratamiento efectivo capaz de cubrir todas las manifestaciones clínicas del paciente, la elección de la terapia debe guiarse principalmente por el tipo de síntoma predominante y con mayor repercusión en el paciente. La mielofibrosis primaria “pre-fibrótica” se reconoce en la actual clasificación de la OMS. Sin embargo el manejo de estos pacientes debe ser guiado por su perfil clínico y su evolución en lugar de por sus características histológicas.

El conocimiento de los mecanismos subyacentes en la MF permitiría el desarrollo de nuevas terapias con mayor potencial de modificar su curso natural y eventualmente curarla.

INHIBIDORES JAK2V617F

El descubrimiento de la mutación V617F en el gen JAK2 desencadenó el desarrollo de terapias moleculares dirigidas para las NMP, especialmente en la MF. Sin embargo, los inhibidores de JAK2 no han podido reproducir el enorme éxito de los inhibidores de la tirosina quinasa en la leucemia mieloide crónica.

Estos agentes inhiben principalmente la desregulación de la ruta de señalización JAK-STAT, presente en todos los pacientes con MF, independientemente del estado mutacional de JAK2.

No son específicos para la mutación en JAK2(6) y tienen actividad solapada de inhibición contra otros miembros de la familia JAK (que incluyen a JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y, a veces, contra otras tirosinas quinasas. La variabilidad en la selectividad de destino, la potencia y la farmacocinética del fármaco, podría explicar las diferencias en su toxicidad y su eficacia (Tabla 2).

Hasta la fecha, los inhibidores de JAK2 disponibles para la MF son cinco: Ruxolitinib (anteriormente conocido como INCB018424), SAR302503 (anteriormente conocido como TG101348), CYT387, SB1518 y CEP-701, mientras que otros agentes están en una anterior fase de desarrollo clínico (Tabla 2). En los ensayos clínicos, los inhibidores de JAK2 se han administrado a pacientes con intermedia-2 o de alto riesgo de MF. Los beneficios ya demostrados (COMFORT-I y II) de estos fármacos son la reducción de la esplenomegalia (objetivo primario) y de los síntomas constitucionales (objetivo secundario). La esplenomegalia es una característica cardinal de MF y está vinculada a dolor abdominal y deterioro de la calidad de vida. En COMFORT-I, en la semana 24 el 41,9 % de los pacientes en el brazo de ruxolitinib en comparación con 0,7 % en el grupo placebo (P < 0,001) alcanzaron una reducción en el volumen del bazo del ≥35% (7). En COMFORT-II, en la semana 24 el 31,8 % y en la semana 48 el 28,5 % de los pacientes tratados con ruxolitinib lograron una reducción del volumen del bazo ≥35 % en comparación con el 0%, en los tratados con la mejor terapia disponible (8). En ambos ensayos, casi todos los pacientes experimentaron con ruxolitinib cierta reducción de tamaño del bazo, con una reducción media del volumen del bazo superior a 30 %. Hay evidencia de que la eficacia y la seguridad se mantienen con el tratamiento a largo plazo con ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis. La probabilidad de supervivencia de los pacientes tratados con ruxolitinib (COMFORT-I y II) IPSS intermedio 2 o alto riesgo, es mayor en comparación con el grupo control (9), y la mejoría en la supervivencia persistía en los pacientes con independencia del perfil molecular de bajo o alto riesgo. La media de reducción en el tamaño del bazo (ya sea por palpación o volumétrica por imagen) es similar en el resto de los ensayos con otros inhibidores como fedratinib, momelotinib y pacritinib. Superadas las diferencias en el diseño/elegibilidad de los ensayos, el estudio comparativo de estos fármacos podría ayudarnos a definir mejor sus efectos sobre la magnitud y duración de la reducción del bazo. En la siguiente tabla (Tabla 2) se resumen los principales efectos de los inhibidores de JAK1 y JAK2 disponibles (aprobados) y en ensayos clínicos (FI, II o III) tanto en MF como en PV y en TE en relación a disminución del bazo, mejora de la sintomatología, mejora de la anemia y/o efecto en la supervivencia en MF; y disminución del conteo celular, mejora de la sintomatología y/o disminución de los eventos vasculares tanto en TE como en PV.

Tabla 2: Eficacia de los inhibidores de JAK1 y JAK2 (STO: sintomatología constitucional; HB: anemia; SUPV: supervivencia; CITO: citopenias; E.VV: enfermedades vasculares; F: fase de ensayo clínico).

| INHIBIDORES JAK1 Y JAK2 | MIELOFIBROSIS | | | | POLICITEMIA VERA | | | TROMBOCITEMIA ESENCIAL | | |
|-------------------------------------|---------------|-----|----|------|------------------|-----|------|------------------------|-----|------|
| | BAZO | STO | HB | SUPV | CITO | STO | E.VV | CITO | STO | E.VV |
| Ruxolitinib-Aprobado | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| SAR 302503-FII JAKARTA (suspensión) | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| Pacritinib-FII en marcha | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| CYT387 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| LY 2784544 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| NS-018 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| BMS-911543 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| INC0339118 (JAK1) | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |
| CEP701 | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI | SI |

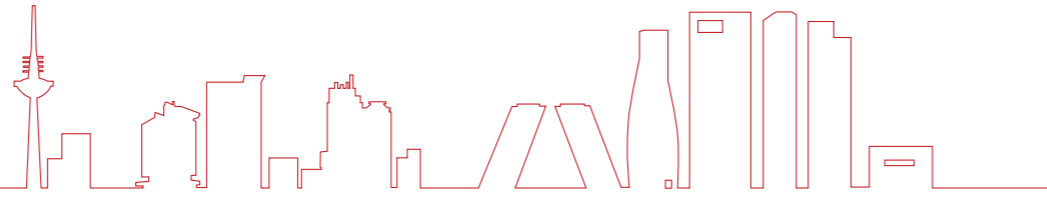
La esplenomegalia puede tener un impacto significativo en el injerto después del trasplante de médula (TMO) alogénico. Además la sintomatología constitucional es el principal factor de riesgo para la mortalidad relacionada con el trasplante. De todo ello deriva el papel prometedor del uso de inhibidores de JAK previo al TMO alogénico para reducir el tamaño del bazo y la sintomatología constitucional de forma directa, y en reducir la mortalidad relacionada con el TMO y mejorar los resultados, indirectamente. Sin embargo son necesarios más estudios para confirmar la seguridad y eficacia de los inhibidores de JAK2 como parte del tratamiento previo al trasplante en MF. Sigue siendo controvertido que estos fármacos puedan modificar sustancialmente la historia natural de la MF, de ahí la importancia de nuevos fármacos en los casos de persistencia de enfermedad.

INHIBIDORES NO JAK DE LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL QUINASA EN MF.

La proteína de señalización Jak2 en estado activo (fosforilado), es responsable de activar proteínas intermediarias de señalización corriente abajo, tales como Stat5, Ras/Mapk, y las vías de Pi3k/Akt/mTOR, que son mediadores de la proliferación y de la supervivencia de las células en las NMP. Estas proteínas intermediarias podrían ser dianas para el tratamiento de la MF. Se ha demostrado que la vía Pi3k/Akt/mTOR está alterada en las NMP y que la activación de Akt es crítico para la transformación de la MF. La creciente y prometedora línea de investigación (10) sobre la contribución de las alteraciones epigenéticas a la patogénesis de MF, ha permitido el desarrollo de nuevas terapias: inhibidores de PI3K/Akt, de m-TOR (everolimus), de MEK, de HSP90 (AUY922), de DNMT (socs), de HDAC (givinostat y panobinostat), de IMiDs (pomalidomida), de la vía Hedgehog, etc. La coexistencia en la MF de la mutación V617F en el gen JAK2 con múltiples anomalías genéticas y epigenéticas dificultaría las remisiones con inhibidores de JAK en monoterapia. Los ensayos de combinación en marcha de inhibidores de JAK con estos agentes, podría optimizar la actividad de esta clase de fármacos en la práctica clínica. Se ha demostrado que el interferón pegilado es capaz de inducir respuestas moleculares e histológicas en la PV. Sin embargo son necesarios ensayos prospectivos y aleatorizados para validar la actividad del fármaco y los anteriormente descritos en fases precoces de la MFP, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado.

BIBLIOGRAFÍA:

- Shide K, Shimoda HK, Kumano T, Karube K, Kameda T, Takenaka K, et al. Development of ET, primary myelofibrosis and PV in mice expressing JAK2 V617F. *Leukemia*. 2008;22(1):87-95. Epub 2007/11/23.
- Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gundem G, Wedge DC, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *The New England journal of medicine*. 2013;369(25):2391-405. Epub 2013/12/12.
- Kiladjan JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 2008;112(8):3065-72. Epub 2008/07/25.
- Alvarez-Larran A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernandez-Boluda JC, Ferrer-Marin F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 2012;119(6):1363-9. Epub 2011/12/14.
- Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia*. 2013;27(9):1861-9. Epub 2013/04/27.
- Sonbol MB, Firwana B, Zarzour A, Morad M, Rana V, Tiu RV. Comprehensive review of JAK inhibitors in myeloproliferative neoplasms. *Therapeutic advances in hematology*. 2013;4(1):15-35. Epub 2013/04/24.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, Dipersio JF, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013. Epub 2013/09/17.
- Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013. Epub 2013/11/01.
- Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F, Vannucchi AM, Morra E, Barbui T, et al. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood*. 2014;123(12):1833-5. Epub 2014/01/21.
- Odenike O. Beyond JAK inhibitor therapy in myelofibrosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2013;2013:545-52. Epub 2013/12/10.



MESA REDONDA: Síndromes mieloproliferativos crónicos

SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS

Dr. Jorge Miguel Cartier Gómez

Sección de Hematología y Hemoterapia
Hospital U. Severo Ochoa. Leganés. Madrid

INTRODUCCION

La bajísimaprevalencia de los síndromes hipereosinofílicos (SHEs), (0.035 / 100.000), dificultasu estudio y la comprensión de su fisiopatología, además de conllevar desconocimiento y falta de hábito en su manejo. La identificaciónde distintos mecanismos patogénicos y la eficacia en algunos casos delos inhibidores de tirosina-quinasa (ITK)han permitido su mejor tipificación.

DEFINICION Y CLASIFICACION. CONTROVERSA Y AVANCES

La experiencia acumulada y hallazgos recientes han permitido poner en duda los criterios establecidos en 1975 por Chusid et al.,utilizados intuitivamente durante años. Descartadasposibles causas no hematológicas subyacentes, definen los SHE como casos coneosinofilia superior a 1.500 células/mm³ ypersistente durante más de 6 meses, ambos umbrales arbitrarios, y que asocian además daño orgánico.Estos criterios no incluirían aquellos casos con infiltración tisular significativa pero discreta expresión en sangre periférica y obligarían a un seguimiento durante 6 meses antes de asegurar el diagnóstico.Respecto a la necesidad de daño tisular, las técnicas y conocimientos actuales permiten diagnosticar ciertas neoplasias eosinofílicas de mal pronóstico antes de que éste se desarrolle.Pero si la definición de Chusid et al. resulta “poco sensible”, su relativa “especificidad” ha facilitado los avances en la comprensión de los SHEs al identificar casos adecuados para estudios fisiopatológicos.

La diferenciación y proliferación de los eosinófilos precisa de la acción de citoquinas liberadas por linfocitos Th1 y Th2: interleuquina (IL)-3, IL-5 y el factor estimulante de colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF).Las eosinofalias secundarias o reactivas se deben al aumento local o sistémico delas mismas en respuesta adiversos estímulos. Los eosinófilos son policlonales, al igual que en general las poblaciones linfocitarias implicadas.

Conceptualmente y en oposición a las anteriores, las eosinofalias primarias implicarían la existencia de una población clonal de eosinófilos. Incluirían tanto las detectadas en el seno de los síndromes mieloproliferativos más comunes y de las mastocitosis como aquellas en que la alteración primera se produce en los precursores de eosinófilos. Estas últimas constituirían las neoplasias mieloproliferativaseosinofílicas o, en su sentido más amplio, los SHEs, y la dificultad para su diagnóstico y clasificación radica en identificar en ellas ese clon aberrante. El conocimiento limitado de su patogénesis y la ausencia de marcadores inmunofenotípicos, genéticos o moleculares validados han convertido clásicamentelos SHEs en un diagnóstico de exclusión.

La eficacia de Imatinib en algunos casosde eosinofilia que cumplían los criterios de Chusid llevó a buscar en ellos el mecanismo de activación aberrante de las tirosina-quinasas. En 2003 se describió por vez primera cómo la delección de 800 kb en el cromosoma 4q12 da lugar a la oncoproteína FIP1L1-PDGFR. A partir de este hallazgo, considerado fundamental en el conocimiento de los SHEs, se han descrito diversas alteraciones genéticas que afectan a los receptores de los factores de crecimiento derivados de plaquetas γ y β (PDGFRA y PDGFRB) y al receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1) y dan lugar a la formación de quinazas constitutivamente activas. Estas anomalías recurrentes constituyen por tanto el primer mecanismo patogénico específico en los SHEs y aportan marcadores diagnósticos y dianas terapéuticas moleculares

Las determinaciones de bcr/abl, JAK-2 y otras alteraciones cariotípicas, moleculares o inmunofenotípicasbien tipificadas permiten diagnosticar con mayor precisión los síndromes mieloproliferativos crónicos habituales, lasmielodisplasias o una leucemia aguda. Cualquier eosinofilia asociada a alguno de estos marcadores se considera asociada a la patología correspondiente.

La actual clasificación “semimolecular” de la WorldHealthOrganization (WHO) de las neoplasias eosinofílicasdistingue tres entidades:

- Neoplasias con eosinofilia y anomalías de PDGFRA, PDGFRB o FGFR1.
- Leucemia Eosinofílica Crónica, No Especificada (ChronicEosinophilicLeukemia, NotOtherwiseSpecified, CEL-NOS): definida por laclonalidad en los eosinófilosque implica la presencia de anomalías cromosómicas o moleculares distintas a las que caracterizan a otros mieloproliferativos, mielodisplasia, leucemia o a la entidad anterior o bien la presencia de blastos mieloides, más de 2% en sangre periférica o de 5% en médula ósea, sin alcanzar nunca un 20%.
- El Síndrome Hipereosinofílico Idiopático (IdiopathicHypereosinophilicSyndrome, IHES) incluye aquellas eosinofaliasque cumplen los criterios clásicos de Chusid pero sin clonalidad demostrada. La WHO distingue este síndrome, en el que existe daño orgánico, de lo que denomina “Hipereosinofilia idiopática”, en el que no existe. El principal inconveniente de esta clasificación es que no logra aún caracterizar ciertas situaciones siempre mal definidas: las eosinofalias en las que se identifica un clon linfoide Th2 posiblemente causal, de inmunofenotipo definido y que para algunos grupos quedarían clasificadas como “Variantes Linfocíticas”.Tampoco los casos con afectación pulmonar o intestinal aislada de causa desconocida y en las que difícil probar o descartar clonalidad.Por último, aquellos excepcionalesde hipereosinofilia familiar.

CONSIDERACIONES CLINICAS GENERALES

No existe una relación directa entre la eosinofiliaen sangre periférica y la infiltración tisular, por lo que el recuento nunca debe considerarse como indicador de gravedad o factor pronóstico.

La liberación local o sistémica de citoquinas de eosinófilos provocaprimeroinflamación tisular reversible y si persiste, fibrosis

local irreversible por estimulación de los fibroblastos. Cualquier órgano o tejido puede sufrir infiltración, pero los más frecuentes son la piel (en un 60-70% de los pacientes), los pulmones (45-50%), el corazón (20-55%) y el sistema nervioso (20-55%).El daño gastrointestinal, hepático o genitourinario es menos habitual.

Hasta un 25% de pacientes diagnosticados de SHEs sufre fenómenos tromboembólicos. Las proteínas catiónicas pueden activar el factor XII y las plaquetas e inhibir la trombomodulina endotelial y soluble y la activación de la proteína C. Además, su efecto inflamatorio aumenta la síntesis de fibrinógeno.

Las complicaciones cardiovasculares (miocardiopatía restrictiva, insuficiencias valvulares,tromboembolismos) son las principales causas de morbimortalidad.

ESQUEMA DIAGNOSTICO DE LOS SHES

- 1.-Exclusión de causas de eosinofilia secundaria: infecciones por helmintos, hipersensibilidad medicamentosa, enfermedades atópicas, neoplasias, inmunodeficiencias o ciertos trastornos endocrinos (p.e. sd. de Adison).
- 2.-Estudio cito- e histológico, inmunofenotípico, genético y molecular de muestras de médula ósea para excluir otros síndromes mieloproliferativos, mielodisplásicos o leucemia aguda y buscar datos de clonalidad, incluyendo la presencia de alteraciones que impliquen a PDGFRA, PDGFRB o FGFR1.
- 3.-Inmunofenotipo de poblaciones linfocitarias para determinar población aberrante Th2.
- 4.-Pruebas complementarias necesarias para documentar el daño orgánico en pacientes sintomáticos o detectar afectación incipiente en aquellos que aún no presenten clínica asociada a la eosinofilia (TC torácico, ecocardiograma y ecografía abdominal, exploración neurológica y examen de piel y mucosas).

TRATAMIENTO DE HIPEREOSINOFILIAS CON REPERCUSION ORGANICA

El objetivo terapéutico no es controlar la eosinofilia en sangre periférica sino detener y revertir el daño orgánico y evitar su recurrencia. Por tantose recomienda iniciar una inducción únicamenteen pacientescon afectación sintomática o detectada en el estudio realizado yseguirla de un mantenimiento.

Los SHEs asociados a FLP1L1-PDGFR constituyen una excepción, dado que su mortalidad sin tratamiento es relativamente alta y el uso de Imatinib es efectivo para lograr la remisión molecular en la mayoría de pacientes. Las particularidades en el manejo de este grupo se detallan en la siguiente sección.

En el resto de casos de hipereosinofilia con repercusión orgánica se recurre a los ITK en caso de resistencia o como adyuvantes durante el mantenimiento.

El tratamiento de primera línea más común es la prednisonautilizando dosis en inducción entre 0.5 y 1 mg/Kg/día dependiendo de la gravedad clínica. (respuestas globales, 85%). Los pacientes con variante linfocíticamuestran mejor respuesta.

En los casos con CEL-NOS y SHE-I es más pobre, por lo que en muchosde ellos acaba asociándose un segundo fármaco. La prednisonaes también de elección como mantenimiento, recomendándose en combinación si se precisan dosis superiores a 10 mg/día para conservar la respuesta.

No se recomienda el uso de hidroxiurea en monoterapia en primera línea por su efecto diferido, reservándosepara casos refractarios. Se utilizan entonces dosis de 0.5 - 2g/día, limitadas por su toxicidad hematológica y gastrointestinal. Encombinación con esteroides como terapia inicial no muestra superioridad frente a prednisona. Dosis de 0.5-1 g/día son efectivas como mantenimiento.

Los mayores inconvenientes de Interferón- (IF-) son su mala tolerancia clínica, la demora en su efecto y su coste. Sin embargo, es el único tratamiento farmacológico con el que se han comunicado respuestas prolongadas tras su interrupción, sin mantenimiento posterior. Se considera una opción de segunda línea en monoterapia o combinado, y siempre puede permitir reducir ladosis de esteroides. Interferón pegilado podría tolerarse mejor, aunque existen aún pocos estudios sobre su uso.

Se han sintetizado distintos anticuerpos monoclonales anti-IL-5y anti-receptor de IL-5 con muy buenos resultados en el control clínicoy excelente perfil de seguridad. El trasplante alogénico se considera en pacientes refractarios a estos tratamientos y con potencial daño orgánico grave.

NEOPLASIAS EOSINOFÍLICAS CON ALTERACIONES EN PDGFRA

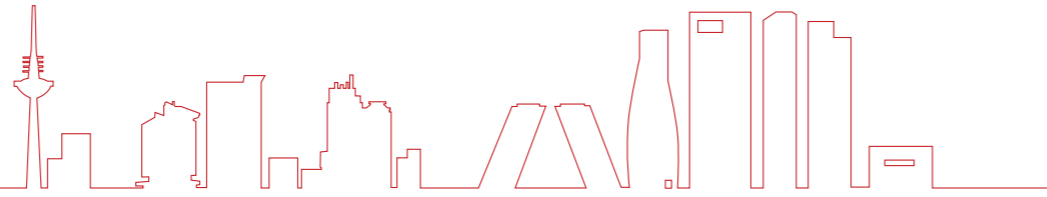
Se trata de la entidad con fisiopatología, diagnóstico y tratamiento mejor definidos entre las hipereosinofalias. Pueden representarhasta un 10-20% de casos con criterios clásicos de SHE, sobre todo varones entre 20 y 40 años.

La mayoría de mutaciones conocidas que afectan a PDGFRA son cariotípicamente silentes, lo que hace necesarios estudios moleculares. La más común es la mencionada delecciónen 4q12 que da lugar a la proteína FIP1L1-PDGFR. Se han comunicado otras proteínas de fusión de PDGFRA con KIF5B, CDK5RAP2, STRN, BCR y ETV6 y mutaciones puntuales.

Se produce una proliferación casi exclusiva de eosinófilos en médula ósea. Hasta un 63% de pacientes muestran esplenomegalia. Son frecuentes la anemia y la trombocitopenia de causa mixta.

Su mortalidad estimada sin tratamiento a los 5 años es de un 30-50%, principalmente debido a complicaciones cardíacas o neurológicas.

El tratamiento de elección es Imatinib, y debe iniciarse al diagnóstico.No existe consenso acerca de las dosis óptimas de inducción y mantenimiento pero parecen claramente inferiores a las manejadas en LMC. La sensibilidad in vitro a Imatinib de las quinazas F/P es 100 veces mayor a las bcr/abl. Se utilizan dosis de 400mg/día en pacientes clínicamente graves al diagnóstico



MESA REDONDA: Síndromes mieloproliferativos crónicos

< SÍNDROMES HIPEREOSINOFÍLICOS >

aunquesuelen responder rápidamente a 100mg/día. El objetivo es lograr la remisión molecular al cabo de un año. Se han comunicado dosis efectivas de mantenimiento de hasta 100mg/semana. La aparición de la mutación T674I a lo largo del tratamiento confiere resistencia secundaria al fármaco. Recientemente se han comunicado mutaciones como la doble S601P/L629P que implican resistencia primaria con dudosa eficacia de otros ITK, aunque algunos casos han respondido a dosis altas de Nilotinib, Dasatinib o Sorafenib.

CONCLUSIONES

Las alteraciones recurrentes que afectan a los genes de PDGFRA, PDGFRB y FGFR1 suponen el primer mecanismo patogénico descrito para las neoplasias eosinofílicas. Ante un paciente con eosinofilia en que se descartan causas no hematológicas y otros mieloproliferativos o displasia, deben buscarse por sus implicaciones terapéuticas al mostrar respuesta óptima a Imatinib. En caso de no documentarlas, la demostración de clonalidad distingue los pacientes con CEL-NOS de los SHE-I. Si existe en estos afectación orgánica, debe iniciarse inducción con esteroides a altas dosis valorando la asociación o sustitución por HU, IF o anti-IL5 en refractarios. En general es necesaria la terapia de mantenimiento para conservar respuesta.

BIBLIOGRAFÍA:

- Gotlib J. "World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management". *American Journal of Hematology* 2011; 86(8): 677-688.
- Klion A. "Eosinophilic Myeloproliferative Disorders". *Hematology American Society of Hematology Educational Program* 2011; 257-263.
- Akuthota P., Weller P.F. "Eosinophils and Disease Pathogenesis". *Seminars in Hematology* 2012; 49: 113-119.
- Mejia R., Nutman T.B. "Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia". *Seminars Hematology* 2012; 49(2): 149-159.
- Cogan E., Roufousse F. "Clinical management of the hypereosinophilic syndromes". *Expert Reviews Hematology* 2012; 5(3): 275-290.

MESA REDONDA: Síndromes linfoproliferativos

IMPACTO DE LA EVOLUCIÓN CLONAL EN LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE LA LLC. INVESTIGACIÓN

Miguel Piris Villaespesa

Hospital Universitario Puerta de Hierro
Majadahonda. Madrid

El estudio de las alteraciones genéticas a lo largo del proceso evolutivo de una enfermedad neoplásica ha conducido a la elaboración de observaciones y teorías sobre el comportamiento Darwiniano del mismo. Concretamente, en la leucemia linfocítica crónica (LLC) este estudio ha arrojado valiosos datos. La LLC es una patología especialmente atractiva para estudios secuenciales ya que presenta una evolución crónica con frecuentes oscilaciones en la carga tumoral en base al propio comportamiento de la enfermedad y a la respuesta a los tratamientos. Por otro lado, su estudio es fácilmente accesible, ya que la población tumoral se encuentra habitualmente circulando en sangre periférica. Por todo ello, desde los primeros artículos de evolución clonal¹ hasta nuestros días, ha sido ampliamente estudiada.

DEFINICIÓN

Se entiende evolución clonal (EC) como la adquisición de nuevas alteraciones genéticas a lo largo de la evolución de un tumor. Así, la tasa de EC estará limitada por la sensibilidad de la técnica para identificar estas alteraciones. Actualmente, mediante estudios de fluorescencia con hibridación in situ (FISH) en muestras pareadas se ha identificado evolución clonal en la LLC en torno a un 17-42% de los pacientes². La limitación de esta técnica consiste en que sólo detectamos EC que afecte a alteraciones genéticas específicas. No existen grandes series con datos de NGS, que permite analizar un mayor espectro de alteraciones genéticas, en muestras pareadas en LLC, pero los datos disponibles apuntan a que la tasa de evolución clonal sería más alta de lo que creemos³.

SIGNIFICADO CLÍNICO

El hecho de que un paciente experimente evolución clonal se ha relacionado con marcadores de inestabilidad genética, como ZAP-70, CD49d4 y estado no mutado de las IgVH5. Se ha asociado como factor pronóstico adverso independiente para la supervivencia⁴.

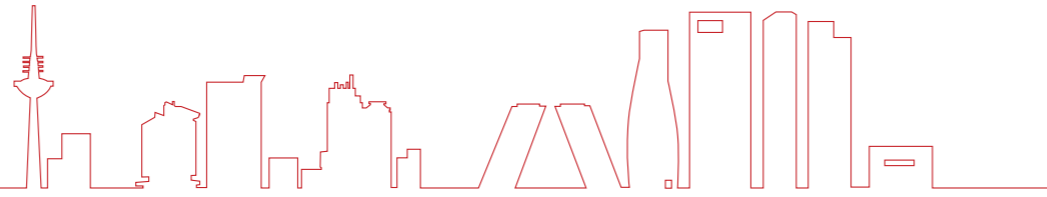
RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO

La evolución de los distintos clones tumorales responde a un mecanismo darwiniano. Así, puede existir un equilibrio entre los distintos clones, permaneciendo en una proporción similar a lo largo del tiempo, o bien puede prevalecer un clon sobre otro, por una ventaja proliferativa determinada. Esta puede aparecer por la adquisición de nuevas alteraciones genéticas, determinando un mayor crecimiento de ese clon en la competición interclonal. La terapia actúa como un factor de presión evolutiva externa, disminuyendo la carga tumoral, pero, en el caso de haberlos, seleccionando clones resistentes al tratamiento y jerarquizando esta competición entre clones. Este punto se ha comprobado de forma indirecta comparando la tasa de subclones resistentes frente al tratamiento en estudios secuenciales sobre el mismo paciente, observando preponderancia de los clones resistentes a los tratamientos en las recaídas posteriores^{4,6}. Concretamente, Rossi et al, en un trabajo reciente, demuestran mediante técnicas de ultrasecuenciación que permiten detectar subclones muy pequeños, indetectables con las técnicas habituales, que en la mayoría de los pacientes con subclones p53 al diagnóstico, estos son seleccionados al recibir tratamiento, siendo el clon predominante en las recaídas. Esta preponderancia del clon p53 no sucede en los pacientes que no reciben tratamiento⁷. Se infiere, pues, que el tratamiento ha actuado como cuello de botella, seleccionando pequeños clones, resistentes al tratamiento, que son los que van a prevalecer en posteriores recaídas⁸.

Todos estos datos indican que el diagnóstico en la LLC debe ir dirigido a detectar pequeños subclones potencialmente resistentes a la terapia habitual, con técnicas suficientemente sensibles, que nos permitan realizar un tratamiento dirigido desde el inicio para erradicar o controlar aquellos más proliferativos.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194:23-8.
2. Shanafelt TD, Witzig TE, Fink SR, Jenkins RB, Paternoster SF, Smoley SA et al. Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4634 -- 4641.
3. Landau D, Carter S, Stojanov P, McKenna A, Stevenson K, Lawrence M, et al. Evolution and Impact of Subclonal Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cell* 2013;152:714-26.
4. Shanafelt, T.D., Hanson, C., Dewald, G.W., Witzig, T.E., LaPlant, B., Abrahamson, J., Jelinek, D.F., and Kay, N.E. (2008). Karyotype evolution on fluorescent in situ hybridization analysis is associated with short survival in patients with chronic lymphocytic leukemia and is related to CD49d expression. *J. Clin. Oncol.* 26, e5–e6.
5. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, Benner A, Leupolt E, Winkler D et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* 2007; 92: 1242 -- 1245.
6. Gunnarsson R, Mansouri L, Isaksson A, Goransson H, Cahill N, Jansson M, et al. Array-based genomic screening at diagnosis and during follow-up in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2011;96:1161-9.
7. Davide Rossi, Hossein Khiabani, Valeria Spina, Carmela Ciardullo, Alessio Brusca, Rosella Famà, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2013.
8. D A Landau, S L Carter, G Getz, C J Wu, Clonal evolution in hematologic malignancies and therapeutic implications, *Leukemia* accepted article preview 27 August 2013



MESA REDONDA: Síndromes linfoproliferativos

APROXIMACION AL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA LLC EN EL ANCIANO

Dr. Javier de la Serna Torroba

Hospital U. 12 de Octubre. Madrid

La LLC es una enfermedad de pacientes mayores. La mayoría de pacientes con LLC padecen también otras enfermedades o patologías que influyen no solo en el pronóstico de la enfermedad sino también en la selección del tratamiento con la que tratarla. La mayoría de los pacientes con LLC no precisan de tratamiento cuando se realiza el diagnóstico y aproximadamente un tercio de ellos nunca lo necesitarán, de acuerdo con los criterios de tratamiento actualmente vigentes. Una manera de anticipar la necesidad en el futuro de tratamiento en la LLC es el estudio de factores biológicos, como la genética, con la detección de anomalías cromosómicas, la presencia de determinadas mutaciones en genes con importancia en el ciclo celular o el estado del gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Algunos de ellos además pueden ser de utilidad para seleccionar un tratamiento dado o desaconsejarlo, por lo que se recomienda tener un estudio básico al menos antes de considerar una terapia individual para un paciente.

Puesto que la LLC es una enfermedad que no se cura con la terapia farmacológica actual, las opciones de tratamiento para esta población de edad deben de estar matizadas por la mayor vulnerabilidad de esta población de pacientes, en los que las toxicidades y complicaciones de los tratamientos citotóxicos y las nuevas terapias pueden ser contraproducentes, restando valor a la eficacia antitumoral de un tratamiento o combinación de tratamiento dado.

El tratamiento estándar para los pacientes con LLC que requieren terapia es la combinación de un anticuerpo monoclonal anti CD20, como rituximab, con uno o más agentes de quimioterapia. La combinación de rituximab con fludarabina y ciclofosfamida (RFC) es el estándar para pacientes sin patologías concomitantes relevantes y una buena función renal, ya que es el único régimen que comparado cara a cara con la quimioterapia ha demostrado ser capaz, además de una mejor eficacia frente a la enfermedad, mejorar la supervivencia de los pacientes con LLC. Pero por las potenciales toxicidades y riesgos que conlleva esta combinación, no se considera apropiada para los pacientes con patologías relevantes, y solo para casos muy seleccionados con una edad superior a 70 años.

La manera de graduar las enfermedades concomitantes en los pacientes con LLC que se ha impuesto es la utilización del índice de comorbilidad CIRS, por su amplia y determinante utilización por el grupo alemán de LLC (GCLLSG). Se define un valor > de 6 puntos como de comorbilidad relevante.

Alternativas de tratamiento para los pacientes de edad o con comorbilidades existen, pero la selección es en general individualizada y basada en el conocimiento de las condiciones del paciente, factores de la enfermedad y la experiencia del médico responsable o centro médico.

Son razonables opciones de quimioterapia con clorambucil, el tratamiento más clásico en la LLC y frente al que hasta hace poco no existían terapias con capacidad de mejorar la supervivencia, como veremos más adelante. Diversas opciones de agentes alquilantes, como el clorambucil, se consideran equivalentes, aun con la adición de antiracilinas. Los análogos de purina como la fludarabina han caído en desuso en este grupo de pacientes. Bendamustina, un agente con propiedades alquilantes y de análogo de purina, ha demostrado ser más eficaz que clorambucil, pero no de dar una ventaja en supervivencia. Con todo, la inmunoterapia se impone como un nuevo estándar también para los pacientes mayores o con comorbilidades poco relevantes, que es un grupo que constituye probablemente la mayoría de los casos en la práctica diaria y para el cual, no se habían diseñado hasta hace poco tiempo estudios específicos.

La combinación de rituximab y bendamustina (RB) es una opción que gana cada vez más adeptos, sobre todo pro los resultados del análisis interino del estudio CLL10, presentado recientemente, en el que los pacientes de más de 65 años, sin comorbilidades relevantes, mostraban un comportamiento parecido en eficacia a RFC y con una menor toxicidad. Este efecto ya se había sugerido por estudios previos, aun en pacientes con comorbilidades, por lo que esta combinación de seguro que va a tener un lugar predominante en este segmento de edad, en pacientes con LLC sin comorbilidades o con patologías previas que no sean graves o limitantes.

Otras opciones de inmunoterapia son la combinación de rituximab con clorambucil, que ha mostrado mejor eficacia que clorambucil solo, con el efecto añadido de toxicidades poco relevantes.

En este contexto el estudio más importante y que marcará la pauta en el futuro es el CLL11. Este estudio está enfocado a los pacientes con LLC sin una terapia previa, y con comorbilidades o función renal deteriorada, lo que les hace no ser candidatos a un tratamiento con análogos de purina. Estas características se dan en la mayoría de pacientes con LLC, que son mayores de 65 años y con patologías asociadas como se ha mencionado antes. Para estos pacientes el tratamiento de primera línea con clorambucil se sigue considerando una opción válida, ya que ninguna alternativa ha demostrado mejorar la supervivencia. El

estudio plantea la superación del clorambucil (Clb) con dos opciones de inmunoterapia: rituximab y clorambucil (RClb), o GA101 y clorambucil (GClb). GA101 (Obinutuzumab) es un nuevo anticuerpo antiCD20 que supuestamente supera a rituximab. Es un estudio fase III con 781 pacientes randomizados en tres brazos: 118 a Clb, 330 a RClb y 333 a GClb, con un total de 6 ciclos de tratamiento cada 28 días. Un primer análisis con la comparación de RClb y GClb frente a Clb demuestra que tanto la adición de GA101 como de rituximab a clorambucil son superiores a clorambucil en cuanto a eficacia y prolongan el tiempo hasta la progresión (PFS), con un aumento muy modesto de toxicidades. La comparación de GClb con RClb muestra unos resultados con GClb frente a RClb, tanto en respuestas globales (78% vs. 65%), respuestas completas (21% vs. 7%), y enfermedad residual negativa (MRD 25.5% vs. 2.5%), pero también en tiempo hasta la progresión (PFS 26.7 meses vs. 15.2 meses). Además y más importante, GClb proporciona una reducción significativa del riesgo de mortalidad (HR 0.41; 95%CI 0.23-0.74), con un 9% de fallecimientos en el brazo de GClb frente a un 20% en Clb. Los efectos adversos relacionados con la infusión intravenosa de los anticuerpos monoclonales fueron más frecuentes y más graves con GClb que con RClb, pero la neutropenia e infecciones fueron similares. Este estudio es el primero en realizarse sobre una población de pacientes con LLC similar a la "vida real" y es el primero en demostrar una ventaja en supervivencia frente a clorambucil de una opción nueva de inmunoterapia (GClb), al igual que se demostró anteriormente con la combinación RFC en los pacientes sin patologías concomitantes, con lo que se cierra el círculo de avances en la LLC, abarcando ahora todos los grupos de edades. En un estudio similar con ofatumumab, un nuevo anticuerpo antiCD20 eficaz en pacientes refractarios a esquemas con rituximab, la eficacia de ofatumumab combinado con clorambucil fue superior a clorambucil en monoterapia, con mayores tasas de respuestas (82% vs. 69%), respuestas completas (12% vs. 1%) y tiempo hasta la progresión de la LLC (PFS 22.4 meses vs. 13.1 meses; p<0.001) con unos efectos secundarios ligeramente mayores pero perfectamente asumibles (Complement 1).

Estos importantes avances abren el camino a la incorporación en un futuro de nuevos agentes con los que mejorar las posibilidades de control de la LLC y la supervivencia de esta enfermedad, también en los pacientes más desfavorecidos que la padecen, en función de su edad o de la presencia de patologías concomitantes

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO, MÁS ALLÁ DE LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: TRASPLANTE VS NUEVOS FÁRMACOS

Miguel Ángel Canales Albendea

Servicio de Hematología

Hospital U. La Paz

El linfoma de células del manto (LCM) es una enfermedad heterogénea, que representa aproximadamente el 6% de los linfomas no Hodgkinianos. La mediana de edad al diagnóstico es de 68 años, la enfermedad se diagnostica en estadios avanzados y la afectación extraganglionar es habitual, con la presencia de síntomas B en un tercio de los pacientes al diagnóstico. A pesar de los diferentes avances terapéuticos, la recaída es la norma, lo que explica el mal pronóstico habitualmente asociado a este tipo de linfomas (1).

De ahí, que el manejo del LCM represente un reto terapéutico. Diferentes estrategias de consolidación (2) o mantenimiento (3) se han planteado tras el tratamiento inicial, y entre ellas, en los pacientes jóvenes, el trasplante de progenitores hematopoyéticos es una opción a considerar. Esto es así, porque con la administración de esquemas como R-CHOP, a pesar de conseguir una proporción elevada de respuestas (96%) no se reduce el riesgo de recaída (mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 16 meses), mientras que regímenes más intensivos como R-Hyper-CVAD alternando con metotrexato y citarabina, consiguen, en la experiencia del MD Anderson, reducir el riesgo de recaída (tiempo hasta fallo de tratamiento del 43% y supervivencia global (SG) del 56% a los 8 años, respectivamente), pero sus resultados son inferiores en los pacientes de alto riesgo (IPI 3-4 o MIPI de riesgo intermedio-alto) (4) y no han sido confirmados en estudios cooperativos (5). Por lo tanto, tras un tratamiento como R-CHOP o en pacientes de alto riesgo, según la edad y las comorbilidades, es necesario plantearse un tratamiento de consolidación o mantenimiento.

El grupo europeo de trasplante (EBMT) ha demostrado el beneficio del trasplante autólogo con SLP y SG a los 5 años del 52% y 65%, respectivamente, y estos resultados han sido confirmados por la red europea de LCM (European MCL Network) con SLP del 54% a los 3 años (6). Además, varios estudios prospectivos han demostrado resultados favorables con trasplante tras el tratamiento inicial con diferentes esquemas de inmunoterapia (revisado en (7) y resumido en la tabla 1). Sin embargo, los resultados en los pacientes de alto riesgo siguen siendo desalentadores, aún con trasplante autólogo como tratamiento de consolidación. En esta situación, donde la inmunoterapia adoptiva con trasplante alogénico podría ser una opción a considerar, no existe ningún estudio prospectivo y aleatorizado que resuelva esta cuestión.



MESA REDONDA: Síndromes linfoproliferativos

< LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO, MÁS ALLÁ DE LA PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO: TRASPLANTE VS NUEVOS FÁRMACOS >

Por el contrario, en el LCM refractario a la primera línea de tratamiento, el trasplante alogénico ofrece una opción terapéutica potencialmente curativa. El grupo del MD Anderson ha comunicado SLP y SG a los 7 años del 46% y 53%, respectivamente, en 35 pacientes con LCM en recaída, 7 de ellos con enfermedad refractaria (8). En primera línea, el registro británico ha publicado SLP a los 3 años que varía del 26% al 31% en 57 pacientes con enfermedad quimiosensible, 30 de ellos en primera remisión completa o remisión parcial (9). Los datos del registro internacional de trasplante (CIBMTR) no demuestran, sin embargo, beneficio del trasplante alogénico en primera línea, con datos de recaída y supervivencia superponibles a los obtenidos tras trasplante autólogo, pero con mayor mortalidad tóxica (25% vs 3%). No existen datos sobre si este procedimiento podría beneficiar a los pacientes de alto riesgo en primera remisión. Por el contrario, en pacientes con enfermedad refractaria primaria, el trasplante alogénico podría tener su indicación con el 20-25% de pacientes libres de enfermedad a los 3 años (10).

Es evidente que debemos mejorar los resultados de los pacientes con LCM y en este sentido, el diseño de un algoritmo terapéutico, con la elección del momento idóneo para la realización de trasplante y modalidad del mismo y la incorporación de los nuevos fármacos es totalmente necesario.

Tabla 1. Trasplante autólogo en LCM (revisado en (7))

| Autor | n | Regimen inducción | MRT | SLP | SG |
|---------------|-----|------------------------------|-----|-----------------|-----------------|
| Geisler et al | 160 | R-maxiCHOP/HDA | 5% | 66% (6 años) | 70% (6 años) |
| Damon et al | 78 | RM-CHOP/EAR | 0% | 56% (5 años) | 64% (5 años) |
| Tam et al | 50 | HvperCVAD±R o CHOP±R | 4% | 31% (6 años) | 61% (6 años) |
| Delarue et al | 60 | R-CHOP + R-DHAP | - | 64% (5 años) | 75% (5 años) |
| Hermine et al | 455 | R-CHOP vs R-CHOP + R-DHAP | 4% | 55% (5 años) | 71% (5 años) |

LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: TRATAMIENTO MÁS ALLÁ DE LA 1ª LÍNEA. TRATAMIENTO CON NUEVAS MOLÉCULAS (ELECCIÓN DE FÁRMACOS Y POTENCIALES COMBINACIONES)

Dra. Reyes Arranz

Servicio de Hematología
Hospital U. de La Princesa. Madrid

A la hora de plantearse el tratamiento del linfoma de células del manto (LCM) es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

Su baja incidencia limita la ejecución de estudios con buen nivel de evidencia, mayoritariamente son estudios fase II y en ellos la población diana está seleccionada. No existe tratamiento estándar y es considerado incurable en la mayoría de los casos. La mayoría de los pacientes recaen a los cinco años desde el primer tratamiento, incluso los pacientes tratados con estrategias intensivas con las que consiguen una mejoría significativa de la supervivencia.

Los registros comunican que los pacientes con 70- 79 años triplican en número a los menores de 50 años, por lo que la mayoría de los pacientes con LCM quedan excluidos de las estrategias intensivas independientemente de su indicación. En el tratamiento de rescate de esta entidad se han ido ensayando las estrategias empleadas en otros linfomas B con peores resultados. La mayoría de los pacientes tienen que recibir tratamientos de forma secuencial y sólo los pacientes que pueden recibir un trasplante alogénico (alo-TPH) logran un control de la enfermedad a largo plazo.

Actualmente, existen alternativas terapéuticas con perfiles de eficacia y toxicidad heterogéneos, por lo que la elección de una u otra dependerá de las características y comorbilidades del paciente, del tratamiento previo, de la toxicidad y de la disponibilidad de fármacos. La mejor opción, si bien a menudo limitada por los criterios de selección, es la posibilidad de su participación en un ensayo clínico con la administración de los nuevos fármacos disponibles con resultados en monoterapia significativamente mejores que los obtenidos con quimioterapia convencional.

Considerando lo anteriormente dicho, existe poco debate referente al trasplante en el tratamiento de la recaída en el LCM. El único tratamiento que ofrece una opción potencialmente curativa es el trasplante alogénico, por lo que este procedimiento debe ofrecerse a los pacientes jóvenes, con buen estado general y enfermedad quimiosensible (1). El trasplante autólogo no es una opción válida en esta etapa de la enfermedad debido a que ofrece malos resultados (2).

A pesar de que los tratamientos de rescate convencionales consiguen fácilmente una nueva respuesta, son de corta duración y la supervivencia se acorta ya significativamente, por lo que se necesitan nuevas estrategias.

Tradicionalmente, se han empleado los esquemas con fludarabina en combinación con ciclofosfamida y/o mitoxantrone, el DHAP o estrategias intensivas. Globalmente, se observa 25%- 40% de remisiones completas, con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8- 10 meses (3). Estos esquemas tienen toxicidad alta y eminentemente hematológica, hecho que condiciona su cumplimentación y eficacia. Actualmente están siendo sustituidos por fármacos con un perfil de eficacia- toxicidad más favorable. Entre ellos destacan la bendamustina que tiene ya la indicación para esta situación de forma específica y la gemcitabina.

Desde los primeros estudios, la bendamustina destacó por inducir una tasa de respuestas especialmente alta en el LCM. En asociación con rituximab se comunican una tasa de RC iguales o superiores al 50% con una SLP de 18 meses (4, 5). Los estudios realizados en población no seleccionada parecen confirmar estos resultados (6).

El otro agente, la gemcitabina tiene un perfil de toxicidad bueno para la población afectada. En combinación con rituximab y oxalipaltino se han comunicado un 64% de RC y una SLP de casi el año (7).

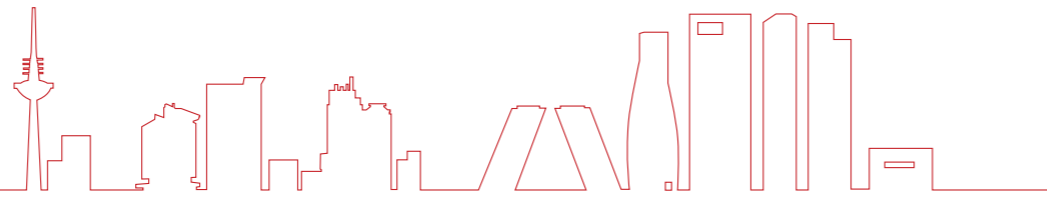
Afortunadamente, durante la última década se han identificado muchas de las vías de señalización alteradas en este linfoma, hecho que ha permitido el desarrollo de fármacos específicos para corregirlas.

Actualmente, el temsirolimus tiene indicación por la EMA para el tratamiento del LCM refractario o en recaída. La tolerancia clínica es buena, siendo la trombopenia la toxicidad más frecuente y reversible con ajuste de dosis. En monoterapia a dosis de 175 mg/ 75 mg obtiene un 22% de respuestas (8) y una SLP de 5 meses, significativamente superior que los resultados de sus comparadores. Se están estudiando otros inhibidores, como el everolimus (RAD001), que tendrían la ventaja de permitir la administración por vía oral (9).

También tiene esta indicación por parte de la FDA el bortezumib, fármaco que actúa sobre varias de las dianas alteradas identificadas en esta entidad. El Bortezomib ofrece una tasa de respuestas de 32% y una mediana de tiempo hasta la progresión de 6 meses, llegando a los 11 meses en los pacientes con RC (10) Las toxicidades más frecuentes son la hematológica, la neuropatía sensitiva y la astenia.

Más recientemente la FDA también ha aprobado el uso de Lenalidomida, de mecanismo de acción múltiple. Induce la activación de la reacción inmune y es tumoricida, mediante la activación de genes supresores de ciclo celular, de proliferación (p21, p27 o p15) o activando la vía de las caspasas induciendo apoptosis. La lenalidomida en monoterapia obtiene una tasa de respuesta de 28%, con una mediana de SLP de 4 meses (11).

Posteriormente, la tendencia es utilizar estos fármacos en asociación con otros con sinergia demostrada. Ya se han publicado estudios de los tres fármacos mencionados con rituximab y en todos se comunica una tasa de respuestas alta y una SLP de 12- 18 meses, resultados superiores a los obtenidos en monoterapia (12- 14). Actualmente, son muchos los estudios Fase II y algunos Fase III en marcha, que exploran la factibilidad y eficacia de estos nuevos fármacos en combinación con la quimioterapia convencional y en mantenimiento.



MESA REDONDA: Síndromes linfoproliferativos

< LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO: TRATAMIENTO MÁS ALLÁ DE LA 1ª LÍNEA. TRATAMIENTO CON NUEVAS MOLÉCULAS (ELECCIÓN DE FÁRMACOS Y POTENCIALES COMBINACIONES) >

Con menos desarrollo pero ya aprobado por la FDA en pacientes con LCM que al menos hayan recibido una línea previa está el inhibidor de la Bruton Tirosin Kinasa (BTK), ibrutinib. En monoterapia, en un ensayo fase II en pacientes con LCM multitratados, se observó una tasa de respuestas del 68% (21% RC) y una SLP de 14 meses. Los acontecimientos hemorrágicos se perfilan como los efectos adversos más relevantes (15).

Con un desarrollo más preliminar que los anteriores y sin indicaciones aprobadas por el momento, están los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclinas y los inhibidores de las deacetilasas de histonas.

En resumen, las estrategias futuras del tratamiento del LCM pasan por el estudio de múltiples y nuevas combinaciones, con la incorporación gradual de los nuevos fármacos eficaces a los tratamientos convencionales y eventualmente, llegar a la primera línea.

| Tratamiento | N | RG / RC | SLP/SG | Referencias |
|-------------------|-----|-------------|-------------------------|--------------------------------------|
| R-FCM | 24 | 58% / 29% | 8 m / 65% (a 2 años) | Forstpointner et al. Blood. 2004 |
| R-GemzOx | 14 | 78% / 64% | 56% / 45% (a 1 año) | Rodriguez et al. Leuk Lymphoma. 2007 |
| R-Bendamustina | 16 | 75% / 50% | 18 m / ND | Rummel et al. JCO. 2005 |
| R-Temsirolimus | 69 | 59% / 19% | 20 m / 29 m | Ansell et al. Lancet Oncol 2011. |
| R-Bortezomib-Dexa | 16 | 61% / 44% | 12 m / 39 m | Lamm et al. Haematologica. 2011 |
| R-Lenalidoma | 44 | 57% / 38% | 11 m / 24 m | Wang et al. Lancet Oncol. 2012 |
| Ibrutinib | 111 | 68% / 21% | 14 m / NA | Wang et al. NEJM. 2013. |
| Vorinostat | 2 | 100% / 100% | 23 m / ND | Watanabe et al. Cancer Sci 2010 |

REFERENCIAS:

1. Ann Hematol. 2013 Sep;92(9):1151-79. Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up of patients with mantle cell lymphoma. Recommendations from the GEL/TAMO Spanish Cooperative Group.

2. Vandenberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lymphoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. Br J Haematol 2003 Mar;120(5):793-800.

3. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in

patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004 Nov 15;104(10):3064-71.

4. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3383-9

5. Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, Cohen P, Herst JA, Tulpule A et al. Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2008;26(27):4473-9.

6. A. Garcia-Noblejas,1 C. Martinez Chamorro,2 B. Navarro Matilla,3 T. Gonzalez-Lopez,4 R. Ona Navarrete et al. Bendamustine for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: final results of a retrospective study of the Spanish experience. Hematol Oncol 2013; 31 (Suppl. 1): 201-270

7. Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma. Leuk Lymphoma, 2007. 48 (11): 2172-8.

8. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3822-9.

9. Haritunians T, Mori A, O'Kelly J, Luong QT et al. Antiproliferative activity of RAD001 (everolimus) as a single agent and combined with other agents in mantle cell lymphoma. Leukemia. 2007 Feb;21(2):333-9.

10. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma J Clin Oncol 2006. 24: 4867-4874.

11. Goy A, Sinha R, Williams ME et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. J Clin Oncol. 2013 Oct 10;31(29):3688-95.

12. Ansell SM, Tang H, Kurtin PJ et al. Temsirolimus and rituximab in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a phase 2 study. Lancet Oncol 2011. Apr; 12(4):361-8. J Clin Oncol. 2009 Aug 10;27(23):3822-9

13. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. Haematologica. 2011 Jul;96(7):1008-14

14. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 716-23

15. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013 Aug 8;369(6):507-16

MESA REDONDA: Diagnóstico cito-hematológico

NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON SÍNDROME DE DOWN

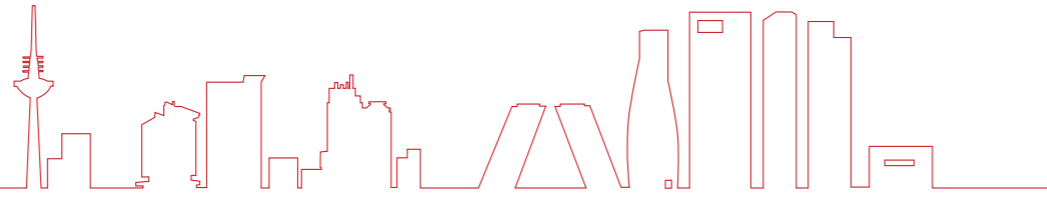
Estela Martín Clavero

Hospital U. 12 de Octubre

CASO CLÍNICO

Recién nacido de 2.400gr, nacido de embarazo a término por cesárea por sospecha de pérdida de bienestar fetal. A las 2 horas del nacimiento ingresa en UCI por hipoglucemia sintomática precoz y desaturación. La exploración física mostraba fenotipo de Síndrome de Down y hepatoesplenomegalia. Se realiza hemograma donde se observa una hemoglobina de 18,2 g/dl, 292.000 plaquetas/mm³ y una marcada leucocitosis de 126.500/mm³. En el frotis de sangre periférica destaca 8% segmentadas y 12% linfocitos, 60 normoblastos por 100 leucocitos y 80% de células blásticas de mediano tamaño, alta relación núcleo-citoplasma con ocasional mamelón citoplasmático. Se observan frecuentes plaquetas grandes y grises, así como micromegacariocitos circulando. La citometría de flujo mostró una población blástica con positividad para CD34, CD117, CD61 y CD41. La citogenética muestra un cariotipo 47, XX,+21c. Con estos hallazgos se diagnostica de Mielopoyesis anormal transitoria. La hiperleucocitosis se mantuvo durante los primeros 7 días de vida (cifra máxima 139.000/μl a los 4 días) con un descenso progresivo posterior hasta la normalización y desaparición de blastos en sangre periférica a los 34 días de vida. Presentó anemia y trombocitopenia asintomática a los 18 días, con lenta recuperación, manteniendo cifras de hemoglobina de 9gr/dl y plaquetas de 90.000/μl durante el seguimiento. En la revisión del año de vida, se observa de nuevo pancitopenia con cifras de Hemoglobina de 8.4gr/dl, plaquetas 55 x 1000/μL, Leucocitos 3.40 x 1000/μL, neutrófilos 0.76 x 1000/μL. El frotis de sangre periférica muestra marcados rasgos de dismielopoyesis y 6% blastos.

Se realiza aspirado de médula ósea que muestra una médula ósea normocelular, con frecuentes megacariocitos displásicos (pequeño tamaño, hipolobulados, con núcleos dispersos, y micromegacariocitos), así como marcados rasgos de dismielopoyesis y 15% blastos. Por citometría de flujo, estos blastos son positivos para CD34, CD117, CD41, CD61, CD7, CD33. En este momento



MESA REDONDA: Diagnóstico cito-hematológico

< NEOPLASIAS MIELOIDES RELACIONADAS CON SÍNDROME DE DOWN >

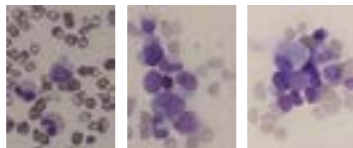
la citogenética convencional muestra 47XY,+21c,mar [7/20], monosomía 7 [3/20], deleción 7p [2/20], trisomía parcial de 8 [4/8]. Se diagnostica de Leucemia mielode asociada a Síndrome de Down.

DISCUSIÓN

Los individuos con Síndrome de Down tienen un riesgo aumentado de desarrollar leucemia, comparado con la población general. Este riesgo se estima en 10-100 veces mayor. En menores de 4 años, el riesgo de desarrollar LMA es 150 veces mayor que en individuos sanos, y el 70% de estas LMA son leucemias megacarioblásticas (comparado con 4-6% de la población general). La LMA megacarioblástica de los niños con Síndrome de Down, tiene características morfológicas, inmunofenotípicas, moleculares y clínicas diferentes a la leucemia megacarioblástica clásica, incluyendo la mutación de GATA1, razón por la que la Clasificación de la WHO 2008 considera las neoplasias mieloides asociadas a síndrome de Down como una entidad independiente.

La mielopoyesis anormal transitoria (leucemia transitoria o síndrome mieloproliferativo transitorio) es una neoplasia que desarrollan aproximadamente el 10% de los neonatos con síndrome de Down, y que es única de este síndrome. Se presenta como un trastorno indistinguible morfológicamente de la LMA megacarioblástica. Suele cursar con trombocitopenia, leucocitosis con blastos en sangre periférica. Estos blastos son CD34+, CD117+, CD33+, CD36+, CD41+, CD61+ y frecuentemente CD7+ como marcador aberrante. Se detectan mutaciones somáticas de GATA1. El curso clínico suele ser benigno, resolviéndose espontáneamente, en un periodo de varias semanas hasta 3 meses. Se dan complicaciones fatales (fallo cardiopulmonar, fibrosis hepática, necrosis esplénica) en raras ocasiones. En estos pacientes sintomáticos está indicado el tratamiento con Citarabina a bajas dosis. El 20-30% de los casos desarrollan leucemia aguda megacarioblástica (no transitoria) en los siguientes 3 años de vida.

La leucemia mielode aguda asocia a síndrome de Down, tiene una frecuencia de 1-2% en los 5 primeros años de vida. No hay diferencias en las características biológicas ni en el pronóstico de los SMD y las LMA del síndrome de Down, por lo que se engloban dentro de la misma entidad. Hasta el 70% de las Leucemias agudas están precedidas por una fase indolente caracterizada por trombocitopenia y displasia comparable con la citopenia refractaria infantil. Tanto en la fase preleucémica como en la leucemia aguda, se observan rasgos de diseritropoyesis y dismegacariopoyesis, siendo la displasia de la serie granulocítica menos frecuente. Al igual que en al Mielopoyesis anormal transitoria, se observan mutaciones somáticas de GATA1 que se consideran patognomónicas de estas neoplasias. La alteración genética más frecuente es la trisomía del 8, observada hasta en un 44%. Menos frecuentemente se observa monosomía del 7 o -5/-5q.



BIBLIOGRAFÍA:

- Hitzler JK. Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:1066-1069.
- Roy A, Roberts I, Norton A, Vyas P. Acute megakaryoblastic leukaemia (AMKL) and transient myeloproliferative disorder (TMD) in Down syndrome: a multi-step model of myeloid leukaemogenesis. *British Journal of Haematology* 2009;147:3-12.
- Malinge S, Chlon T, Dore LC. Development of acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome is associated with sequential epigenetic changes. *Blood* 2013;122:e33-e43.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC 2008

NEONATO CON PÚRPURA

M. Morado, M.A. Canales, V. Jiménez -Yuste

Servicio de Hematología y Hemoterapia del Hospital U. La Paz

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un neonato varón nacido a término a las 41 semanas de gestación, parto eutócito Apgar 9/9, que presenta lesiones cutáneas purpúricas cupuliformes e induradas tipo "blueberry muffin baby". La analítica demuestra: Hemograma (24h de vida): leucocitos: 14.40 x10⁹/l, granulocitos: 1,30 x10⁹/l, linfocitos: 10,12 x10⁹/l; hemoglobina: 140 g/l, plaquetas: 17 x10⁹/l. Bioquímica: Normal salvo LDH 3169U/L. Coagulación: TTPA 36", TP 61% Fno 342mg/dl Serologías: CMV IgM: 0.1; IgG: 9.9. Ecografía: Hepatoesplenomegalia.

Ante la sospecha de infección congénita por CMV se inicia Aciclovir. El paciente empeora progresivamente con hipotensión y tendencia a la bradipsiquia, precisando Dopamina, por lo que se traslada a nuestro centro en el día +7 de vida. A su llegada la analítica demuestra anemia (Hb 78 g/l) neutropenia (0,70 x10⁹/l) y trombopenia (13 x10⁹/l), con un 18% de blastos en sangre, por lo que se realiza aspirado de MO y biopsia cutánea.

Citología de médula ósea: Médula ósea sin grumo (sangre periférica) con presencia de un 18,5% de blastos medianos con nucleolos poco evidentes y citoplasmas escasos, pero en ocasiones mamelonados. Por técnicas de ICQ los blastos son CD34+, CD41+.

Citometría de médula ósea: Sangre sinusoidal con un 15,5% de eventos CD45+m, CD34+, CD117+, HLA-DR-, CD13+, CD33-, CD15-, CD14-, CD71-, CD41% (53%), CD61+ (58%) con positividad débil para CD56, que podría ser compatible con Leucemia Aguda Mielode con Componente Megacariocítico.

Biopsia Cutánea: Leucemia Cutis

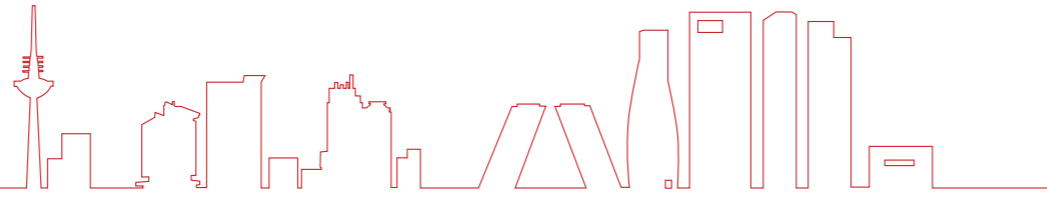
Los hallazgos clínicos, citológicos y citométricos serían compatibles con **LEUCEMIA CONGÉNITA MIELODE MEGACARIOCÍTICA**.

Se solicita cariotipo que es informado como 46, XY, t(1;22)(p13q13), sin detectarse anomalías en el cromosoma 21.

Las **leucemias congenitas**¹ son aquellas que aparecen en los primeros 30 días de vida, siendo más frecuentes las mieloides que las linfoides (LAM: 56-64% vs LAL 21-38%). Se manifiestan por hepatoesplenomegalia (80% casos) y leucocitosis (85%), con frecuente afectación cutánea 60% en forma de "blueberry muffin baby". Las alteraciones cromosómicas implicadas afectan al gen MLL en el 30-93% de los casos y si son leucemias megacarioblásticas, la alteración más frecuente es la t(1;22)(p13;p13) (70%). Las verdaderas leucemias en los neonatos deben diferenciarse del **Síndrome mieloproliferativo transitorio asociado al síndrome de Down** (OMS 2008: 9898/1), que remite espontáneamente en los primeros meses de vida, aunque con aparición posterior de LAM Megacarioblástica en el 20-30% de los casos. El tratamiento es complicado ya que exige ajustar al máximo las dosis de los fármacos al peso de los pacientes para evitar toxicidades. Son leucemias de mal pronóstico con supervivencia menor del 20% para las LAL y 25% para las LAM, presentando altas tasas de recaídas (73% y 50% respectivamente). El trasplante de progenitores hematopoyéticos debe ser valorado como una opción terapéutica¹.

Las **leucemias megacarioblásticas** (OMS 2008: 9910/3)² son aquellas en las que más del 50% de los blastos son de estirpe megacariocítica, cursan con citopenias sin hepatoesplenomegalia y con frecuente fibrosis medular. Los megacarioblastos son células grandes con escaso citoplasma agranular con frecuentes prolongaciones, de núcleo irregular de cromatina fina y varios nucleolos. En ocasiones asemejan linfoblastos (lo que obliga al DD con LAL o LAM sin diferenciación) y pueden coexistir blastos grandes y pequeños en la misma muestra. Se observan micromegacariocitos en médula ósea o en sangre, plaquetas displásicas y discreta hipogranulación granulocítica. Estos blastos son MPO, CAE, ANAE negativos, PAS y FAc positivas y expresan CD41+ y/o CD61, con algún marcador mielode (CD13 y CD33) y frecuente CD34-, DR-, CD45-. En **adultos**, suponen menos del 1% de las LAM y es obligado hacer el DD con aquellas leucemias con alteraciones específicas como la inv(3)(q21q26.2) (OMS 2008: 9869/3), con la transformación blástica de SMPC, SMD con fibrosis y con la panmielosis con mielofibrosis (OMS:9931/3)². Las anomalías genéticas ocurren en el 50% de los casos (-5, -7, +8 o alteración de 11q23)³. El pronóstico es malo, con tasa significativamente menor de remisión completa, supervivencia global y libre de enfermedad comparada con las leucemias mieloides NO megacarioblásticas (43% vs 57%, 23sem vs 38sem y 23sem vs 52sem respectivamente)⁴.

Las **leucemias megacarioblásticas** en niños se deben separar en dos grandes grupos: las asociadas a síndrome de Down (ASD) y las no asociadas (NASD)^{3,5}. Las ASD aparecen en niños de 2 años, presentan mutación del gen GATA1 y son de pronóstico favorable con una tasa de curación del 80%. Las NASD tiene peor pronóstico, con SLE del 22-28% a los 5 años y se asocian a translocaciones específicas tales como la t(1;22)(p13;q13), o bien las t(9;11) o t(10;11) con afectación del gen MLL, estas últimas de especial mal pronóstico (SG 0-14%).



MESA REDONDA: Diagnóstico cito-hematológico

< NEONATO CON PÚRPURA >

La leucemia con **t(1;22)(p13;q13)** (OMS 2008:9911/3)^{2,5}, es de morfología megacarioblástica, suponiendo un tercio de este tipo de leucemias, pero menos del 1% de las LAM. Está prácticamente confinada a niños sin síndrome de Down, desarrollándose en primeros 6 meses de edad y cursa con marcada hepatoesplenomegalia, anemia y trombopenia sin leucocitosis. La translocación fue descrita en 1991 y es la única alteración genética en el 60% de los casos, pero la probabilidad de cariotipo complejo aumenta con la edad. A nivel molecular se produce la fusión del gen Megakaryocytic Leukemia 1 (MKL1 o MAL) del 22q13, cofactor del SRF (serum response factor), con el gen RNA-binding motif protein 15 (RBM15 o OTT) en el 1p136. El gen MKL1 codifica para una proteína de unión a DNA que se encarga de organizar la cromatina, siendo un factor de transcripción esencial en el desarrollo muscular con posible efecto en la diferenciación megacariocítica. El gen RBM15 produce una proteína de unión al RNA que regula la función de genes HOX, que se expresa a lo largo de la leucopoyesis y cuya función parece ser la inhibición de la mielo-megacariopoyesis. La proteína de fusión RBM15-MKL1 (OTT-MAL), localizada en el cromosoma derivativo 22, potencialmente dis regula el procesamiento del RNA, la organización de la cromatina y produce diferenciación celular mediada las señales HOX, podría inducir leucemogénesis por el doble mecanismo de abolición de la actividad supresora de la transcripción del RBM15 sobre la mielo/megacariopoyesis sumado al aumento patológico de la actividad transcritora mediada por MKL1. El pronóstico es pobre, con una tasa de RC del 53% y una mediana de supervivencia de 8m7, estando indicado el trasplante alogénico siempre que se detecte esta translocación.

El paciente recibe tratamiento de inducción con Ara-C/Idarubicina, presentando remisión citológica pero con EMR positiva (EMR: 1.8-2.6%). Se consolida con Ada-C/Ida/Etopósido dos ciclos. Al final de la consolidación persiste en remisión citológica pero con EMR positiva (EMR: 1.95-2.39%), por lo que se administra Clofarabina, que no obtiene respuesta, con progresión en el +30 (23% blastos). Se administra rescate con Flag/Ida, de nuevo sin respuesta (28% de blastos) y posteriormente Cladribina. Ante la refractariedad de la enfermedad (38% de blastos) se decide limitación del esfuerzo terapéutico, falleciendo el niño a los 6m de vida.

CONCLUSIONES:

- * **Las leucemias congénitas** son raras pero hay que pensar en ellas ante niño con lesiones cutáneas, hepatoesplenomegalia y leucocitosis o pancitopenia
- * **Las leucemias megacarioblásticas** en los niños obligan al DD de S.de Down o trisomía 21 en el clon patológico, con afectación del gen GATA-1. En su ausencia las dos alteraciones mas frecuentes con MLL y t(1;22)
- * **Las leucemias megacarioblásticas** en el adulto suelen ser evolución de SMP o SMD con fibrosis medular y cursan con cariotipo complejo. Descartar alteraciones del cr 3 y panmielosis con mielofibrosis.
- * **El pronóstico de las leucemias megacarioblásticas** es muy pobre, especialmente en adultos y en los casos asociados a MLL o t(1;22).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Van der Linden MH, Creemers S, Pieters R. Diagnosis and management of neonatal leukemia. Seminars in fetal and neonatal medicine 2012 (17): 192-5.
2. Swerdlow SH, Campos E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. Classification of tumors of hematopoietic and Lymphoid Tissues (4th Ed) IARC: Lyon 2008.
3. Wen Q, Goldenson B, Crispino JD. Normal and malignant megakaryopoiesis. Experts Rev. Mol. Med. 2011 (13): e32 1-18.
4. Oki Y, Kantarjian HM, Zhou X, Cortes J, Faderl S, Verstovsek S et al. Adult acute megakaryocytic leukemia: an analysis of 37 patients treated at M.D.Anderson Cancer Center. Blood 2006 (107): 880-4.
5. Lorbach RB. Megakaryoblastic Disorders in children. Am J Clin Pathol 2004 (122): S33-S46.
6. Wiseman DH, Bonney DK, Wynn RF. Hemophagocytosis by leukemic megakaryoblasts in acute myeloid leukemia (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13;q13);RBM15-MKL1. J Pediatr Hematol Oncol 2012; 34: 576-80.
7. Berstein J, Dastugue N, Haas OA, Harbott J, Heerema NA, Huret JL et al. Nineteen cases of the t(1;22) (p13q13) acute megakaryoblastic leukemia of infants/children and review of 39 cases: report from a t(1;22) study group. Leukemia 2000; (14): 216-218.

PANCITOPENIA GRAVE EN VARÓN JOVEN

Dra. M^a Esther Martínez Muñoz, Dr. Santiago Gil, Dra. Carmen Bellas
Hospital U. Puerta de Hierro - Majadahonda

CASO CLÍNICO

Varón de 46 años sin antecedentes personales de interés excepto fumador de 1-2 cigarrillos/día, sobrepeso, hiperuricemia con algún episodio de artritis gotosa y neumonía 5 años antes que no requirió ingreso hospitalario.

Acude a la consulta de cardiología por cuadro de astenia y disnea progresivas de un mes de evolución con palpitaciones y episodios de opresión torácica acompañada de sudoración profusa, desencadenados por cuadro de infección respiratoria de vías altas.

Refiere asimismo anorexia con pérdida de 4kg de peso y febrícula durante la última semana. No otra sintomatología.

En la **exploración física** destaca la palidez mucocutánea, está afebril, no se palpan adenopatías en cadenas ganglionares accesibles, el abdomen es blando y no se palpan masas o visceromegalias. Sin otros datos relevantes

En las pruebas complementarias:

Hemograma: Leucocitos 1.36 x10E3/microL, Neutrófilos 0.35 10E3/microL, Linfocitos 0.73 10E3/microL, Hemoglobina 6.30 g/dL, Plaquetas 21.00 10E3/microL

Fórmula leucocitaria manual: Segmentados 14%, Linfocitos 61%, Monocitos 4%, Eosinófilos 2%, Basófilos 2%, Cayados 5% Metamielocitos 1%, Mielocitos 0%, Promielocitos 0%, Blastos 11%, Eritroblastos 6 /100 Leuc. Discreta desviación izquierda con rasgos displásicos en la serie mielode (hipogranularidad y defecto de segmentación) , anisocitosis sin poiquilocitosis (no se observan dacriocitos) y anisotrombia.

Bioquímica: Ac. Úrico 7.9 mg/dl, Bilirrubina total 1.8 mg/dl, LDH 527 U/L, ALT (GPT) 18 U/L, AST (GOT) 14 U/L, Fosfatasa alcalina 83 U/L, gamma-Glutamiltransferasa 62 U/L, NT proBNP 750 pg/ml (10.0 - 100.0), Troponina I (TnIc) 0.17 µg/L (0.0 - 0.06), Proteína c reactiva 19.7 mg/L. Resto normal

Coagulación: Normal (incluido dímero D)

Serologías: Virus B y C, VIH, toxoplasma, treponema , EBV VCA IgM: Negativo. EBV VCA IgG: POSITIVO. CMV IgM: Negativo. CMV IgG: Positivo.

Hemocultivos y urocultivos: negativos.

Estudio cardiológico:

ECG: ritmo sinusal a 94 lpm. Alteraciones inespecíficas de la repolarización.

Radiografía de tórax: sin hallazgos relevantes.

Ecocardiograma transtorácico: normal.

Ergometría: detenida a los 4 minutos por disnea e intolerancia al ejercicio.

Coronariografía: DA: presenta a nivel proximal estenosis severa(80%).

Aspirado de médula ósea: Con grumo hiper celular con marcada displasia trilineal. Escaso porcentaje de blastos (5.4%) indiferenciados de tamaño mediano, citoplasma escaso agranular y levemente basófilo. Peroxidasa: Blastos negativos y algunos elementos de la serie mielode negativos o escasamente teñidos. Perls: Aumento de hierro de depósito. Aislados sideroblastos en anillo <5%.

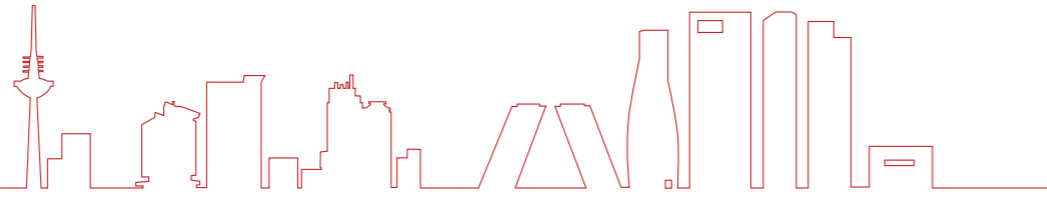
Biopsia de médula ósea: Médula hematopoyética panhipercelular con incremento de la malla de reticulina (grado 2). Serie eritroide levemente hiperplásica con displasia. Serie megacariocítica hiperplásica con displasia marcada. Serie granulocítica sin parada madurativa pero con presencia de precursores frecuentes (MPX+). Se observan blastos CD117+, CD34+ que forman grupos. La mayoría de ellos expresan CD33 aunque se observan algunas formas CD117 que parecen corresponder a serie eritroide. No se observan blastos CD61+.

CONCLUSIÓN FINAL: Médula ósea hiper celular con intensa displasia trilineal compatible con **PANMIELOSIS AGUDA CON MIELOFIBROSIS.**

Citometría de flujo: se identifica claramente una población blástica (CD45 débil / SSC bajo) que supone un 7 % del total de leucocitos que expresa: CD 34, CD 38, CD13, CD 33, CD117, DR Y CD 61, siendo negativos el resto de marcadores.

Cariotipo: 40-43, XY, del(2)(p11),-4,del(4)(q13),del(4)(q25),del(5)(q31),del(6)(q22),r(7),+10,t(11;17)(q23;p13),del(12)(p12),-14,add(14)(p13),-15,-16,-17,-18,-19 [c p 15] / 46,XY [5]

Mutación Jak-2 en sangre periférica: negativo. **Reordenamiento bcr-abl mo:** negativo. **FISH en MO:** 5q- positivo (52%), 7q- positivo (50%). Inv 16, MLL, p53, t (8;21) negativos.



MESA REDONDA: **Diagnóstico cito-hematológico**

< PANCITOPENIA GRAVE EN VARÓN JOVEN >

Evolución médica:

Recibe tratamiento con Azacitidina 75mg/m² x 5 días, dosis única de ácido zoledrónico 4mg y quimioterapia de inducción según esquema IA3/7, alcanzando remisión morfológica.

Posteriormente recibe consolidación según esquema AraC-HD, tras el cual persiste displasia y < 5% blastos en aspirado de médula ósea.

Sufre un episodio de artitis gotosa que requiere tratamiento con AINES y colchicina, presentando como complicación hepatitis secundaria a toxicidad farmacológica, que obliga a retrasar el trasplante. En este periodo recibe tratamiento antiagregante por recomendación de cardiología.

A los cuatro meses del diagnóstico ingresa para TPH de donante no emparentado (no tiene hermano HLA idéntico) y se objetiva trombopenia de 29000/ul con progresión de la enfermedad en aspirado de médula ósea. Se realiza TDNE en fase visible con acondicionamiento mieloablatoivo según esquema CyBu (con 4 días de Busulfan iv) y ATG.

Durante el postrasplante persiste bicitopenia (anemia, trombopenia) y quimerismo mixto por lo que a los 2 meses se suspende el tratamiento inmunosupresor y se inicia tratamiento con lenalidomida. Recibe además dosis única de ácido zoledrónico.

En quimerismo completo desde 2 meses después de iniciado el tratamiento inmunomodulador llega a presentar las siguientes complicaciones, entre otras: infección por virus Influenza A, ingreso en UCI por shock séptico por bacteriemia S. epidermidis oxacilin-resistente en relación con catéter venoso central y enfermedad de injerto contra huésped intestinal grado III, hepática y cutánea. En el último ingreso presenta SCASEST con colocación de dos stent en DA, mal control de EICH, neumonía con cultivos de broncoaspirado y exudado traqueal positivos para aspergillus sp, sepsis y fallo multiorgánico. Éxito a los 8 meses del diagnóstico.

DISCUSIÓN:

La panmielosis aguda con mielofibrosis, también llamada mielofibrosis (maligna) /mieloesclerosis aguda (APMF), está definida actualmente como una entidad clinicopatológica independiente, muy poco frecuente, dentro de las leucemias agudas mieloblásticas (1). Se postula el origen en la célula madre hematopoyética. Aparece de novo, en adultos, aunque se han descrito casos en niños y adolescentes. Algunas series apuntan a que puede existir un predominio masculino (2). La enfermedad se presenta con pancitopenia, en ausencia o con mínima esplenomegalia y tiene un curso rápidamente progresivo (3,4).

En sangre periférica se observa desviación izquierda, ocasionalmente con normoblastos, un porcentaje variable de blastos, habitualmente <15% blastos (2,5), sin dacriocitos, basofilia o monocitosis. Ausencia o mínima anisopoiquilocitosis, macrocitosis variable, rasgos de disgranulo y distrombopoyesis.

El aspirado de médula ósea (AMO) suele fracasar con obtención de escaso material, lo que dificulta el estudio por citometría de flujo y citogenético, de manera que la biopsia medular (BMO) es imprescindible para el diagnóstico. Ésta es hiper celular, con hiperplasia variable de las tres series, displasia trilineal y fibrosis difusa fundamentalmente reticulínica de grado variable (1,6) y de carácter secundario. Es característica la presencia de focos de precursores hematopoyéticos, incluidos blastos en porcentaje variable, según las series, en torno a un 20% (1,2,5), asociados a abundantes megacariocitos dismórficos (hipolobulados, micromegacariocitos) con frecuencia agrupados (7,3).

Los blastos expresan marcadores precoces de progenitores hematopoyéticos (CD34), mielodes (CD13, CD133, CD117) y en ocasiones eritroides, la mieloperoxidasa es habitualmente negativa.

El estudio citogenético es con frecuencia anormal pero no existen alteraciones específicas (2).

Nuestro paciente presentaba las características descritas pero, como es habitual en estos casos, el diagnóstico diferencial (1,2, 5, 7) con otras entidades similares plantea algunas dificultades e incluye: la leucemia megacarioblástica, síndrome mielodisplásico (AREB-II, displasia multilínea) con mielofibrosis y mielofibrosis primaria.

La leucemia megacarioblástica (AMKL) a menudo se presenta con importante mielofibrosis sin esplenomegalia y raramente con dacriocitos. Sin embargo, es más frecuente en la población pediátrica y presenta habitualmente mayor porcentaje de blastos en sangre periférica y en médula ósea, constituyendo en ésta > 20% de la celularidad y siendo >50% megacarioblastos. Se observan rasgos de distrombopoyesis, pero con disminución del número de megacariocitos y siendo la diseritropoyesis menos frecuente. La expresión de CD34 no se da en todos los casos y aparecen marcadores megacariocíticos (CD41, CD61). Aunque tampoco existen alteraciones citogenéticas específicas con frecuencia se ve implicado el cromosoma 21.

En los síndromes mielodisplásicos con mielofibrosis (MDS-MF) la edad media de presentación es habitualmente mayor, con un debut menos abrupto, las anomalías plaquetarias menos frecuentes y el conteo de blastos en médula ósea es menor, así como el número de megacariocitos. Las anomalías citogenéticas son frecuentes (hasta en un 50%) e incluyen trisomía 8, monosomía y deleciones del 5 y 7 (-5/5q, -7/7q), deleción 20q y cariotipos complejos.

Por último, en la mielofibrosis primaria (PMF) es frecuente la hepatoesplenomegalia, la anisopoiquilocitosis con dacriocitos y los rasgos displásicos en las plaquetas. En ocasiones presentan leucoeritroblastosis y la mutación JAK-2 aparece hasta en un 50% de los casos en algunas series. En médula ósea la displasia afecta a la serie megacariocítica, existe hematopoyesis intrasinusal y el conteo de blastos es menor. Las anomalías genéticas se presentan en un 30 % de los pacientes, siendo las más frecuentes la deleción 20q y trisomía parcial 1q.

En nuestro paciente los datos clínicos y el estudio medular eran compatibles con un cuadro de APMF y sólo la citogenética planteaba algunas dudas. Pero lo cierto es que la ausencia de antecedentes de displasia o exposición a agentes mielotóxicos, la edad, el curso clínico y el conteo de megacariocitos y de blastos en la biopsia medular, entre otros hallazgos, apuntaban hacia un hemopatía aguda/subaguda de este tipo, más que a un cuadro de MDS-MF.

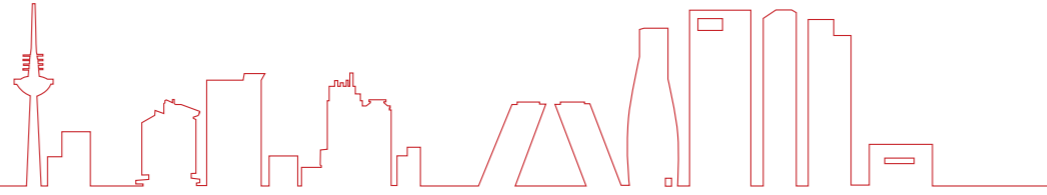
La APMF habitualmente presenta un curso clínico rápidamente progresivo hacia la insuficiencia medular y/o leucemia mieloblástica franca, con mala respuesta al tratamiento quimioterápico, y una supervivencia media de en torno a 8 meses (3,4). Se han descrito algunos casos con buena respuesta a tratamiento con ácido zoledrónico, trasplante autólogo de sangre periférica y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (8,9,10).

CONCLUSIONES:

1. La APMF es un trastorno clonal que afecta a las tres líneas hematopoyéticas, que presenta un evolución rápida y mal pronóstico.
2. La BMO es absolutamente necesaria para el diagnóstico puesto que el AMO con frecuencia es escaso o nulo y poco representativo en sus recuentos.
3. El incremento del número de blastos en la BMO, la panmielosis con displasia trilineal y mielofibrosis en ausencia de organomegalias obligan a considerar esta entidad.
4. Para un correcto diagnóstico diferencial con AMKL, MDS-MF y PMF es preciso hacer un análisis muy cuidadoso de los datos clínicos y biológicos de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Serdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: 2008.
2. E.Bae,†, C.-J. Park†, Y.-U. Cho†. Differential diagnosis of myelofibrosis based on WHO 2008 criteria: Acute panmyelosis with myelofibrosis, acute megakaryoblastic leukaemia with myelofibrosis, primary myelofibrosis and myelodysplastic syndrome with myelofibrosis. Int. Jnl. Lab. Hem. 2013, 35, 629–636.
3. Thiele J, Kvasnicka HM, Zerhusen G, Vardiman J, Diehl V, Luebbert M, Schmitt-Graeff A. Acute panmyelosis with myelofibrosis: a clinicopathological study on 46 patients including histochemistry of bone marrow biopsies and follow-up. Ann Hematol 2004;83:513–21.
4. Suvajdzic N., Marisavljevic D., Kraguljac N.. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis: Clinical, Immunophenotypic and Cytogenetic Study of Twelve Cases. Leukemia & Lymphoma, September 2004. 45.1873–1879
5. Orazi A, O'Malley DP, Jiang J, Vance GH, Thomas J, Czader M, Fang W, An C, Banks PM. Acute panmyelosis with myelofibrosis: an entity distinct from acute megakaryoblastic leukemia. Mod Pathol 2005.18 603–14.
6. Woessner Casas S., Florensa Brichs L., Pérez-Vila M.E. La citología óptica en el diagnóstico hematológico. 5ª edición Spain: 2006
7. Thiele J, Kvasnicka H M, Schmitt-Graeff A. Acute Panmyelosis with Myelofibrosis. Leukemia & Lymphoma, 2004; 45: 681-687.
8. Español I., Romagosa V., Berlanga J. Zoledronate-induced remission of acute panmyelosis with myelofibrosis. Eur J. Hematol 2004;73: 215-218.
9. Ngirabacu M.C., Ravoet C., Dargent JL. Long Term Follow-up of Autologous Peripheral Blood Stem Cell transplantation in the treatment of a patient with acute panmyelosis with myelofibrosis. Haematologica 2006; 91:(11) e146-e147.
10. Tathagata Chatterjee, Srishti Gupta, Ajay Sharma. Acute panmyelosis with myelofibrosis-A rare subtype of acute myeloid leukaemia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2013, 5; open journal system.



MESA REDONDA: **Diagnóstico cito-hematológico**

SIMPOSIO PATOLOGIA DEL MEGACARIOCITO. ANEMIA CON MEGACARIOCITOS CAMBIANTES (CASO 4)

M^a Pilar Ricard, Sara Álvarez*, Pilar Martínez, Fco Javier Peñalver, Karmele Arribalzaga, M^a José García Bueno, Lucía Villalón
Unidad de Hematología
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid
*Centro Nacional Investigaciones Oncológicas Carlos III (CNIO), Madrid.

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años, asintomática y con buen estado general, remitida de Atención Primaria por anemia macrocítica. Como antecedentes, fumadora (20 cigarrillos/día), HTA, hipercolesterolemia, epiteloma basocelular dorsal 20 años antes (tratado con radioterapia), e histerectomía con doble anexectomía por endometriosis 12 años antes (hormonoterapia sustitutiva hasta Junio 2008). Tratamiento habitual con olmesartán, sinvastatina y calcio oral. Analíticas previas mostraban macrocitosis desde al menos Febrero 2006 y anemia desde Marzo 2007. Estudiada en 2008 en otro servicio con presunción de anemia ferropénica (gastroscopia y colonoscopia sin hallazgos). Exploración física sin hallazgos a destacar.

Datos complementarios al diagnóstico (febrero 2009). **Hemograma.** Leucocitos 5.42 10⁹/L, Neutrófilos 2.59 10⁹/L, Linfocitos 2.42 10⁹/L, Monocitos 0.18 10⁹/L, Hematíes 2.96 10¹²/L, **Hb 10.50 g/dL**, Hematocrito 33.30 %, **VCM 112.50 fL**, RDW 17.1%, **plaquetas 458.00 10⁹/L**. **Morfología de sangre periférica:** segmentados hipogranulares. Serie roja macrocítica, leve rouleaux. Anisotropía. **Bioquímica sérica:** parámetros normales. **Eritropoyetina 99.1 mU/mL** (2,6 - 34,0). Serologías VHB-VHC HIV: Negativo. **Rx tórax PA-L:** sin alteraciones significativas

Con el juicio clínico de **anemia macrocítica no explicada, se solicita estudio de MO ante la posibilidad de síndrome mielodisplásico (SMD).**

Aspirado MO: discreta hipocelularidad, megacariocitos (MGK) aumentados, clusters, frecuentes pequeños de baja ploidía y microMGK, 50% de morfología sugestiva de síndrome 5q-. **Conclusión: MO** hipocelular con displasia predominante MGK y eritroide, sin exceso de blastos. **Diagnóstico: SMD tipo citopenia refractaria con displasia multilinea (CRDM), muy sugestiva de síndrome 5q-.** Biopsia MO: aportaba a lo anterior ligera fibrosis reticulínica. **Citogenética MO.** Cariotipo sin metafases. A posteriori FISH positivo **9% de células con +8 y 19% con del(5q)**, confirmando el diagnóstico de SMD 5q-. **Biología molecular:** mutación Jak2 V617 (PCR y secuenciación) negativa

Con diagnóstico de **SMD tipo citopenia refractaria con displasia multilinea, síndrome 5q-**, IPSS de bajo riesgo (1 citopenia, paciente < 65 años, citogenética sin metafases), inicia **en junio 2009 suplemento hematínico** (piridoxal, vitaminas B, ácido fólico) y **en octubre 2009 eritropoyetina (EPO)**, con ajustes de dosis por pobre respuesta y **anemización en agosto 2010**. Previo a tratar con **lenalidomida**, se realizó en octubre **2010 un segundo estudio de MO:**

Hemograma: Leucocitos 4.70 10⁹/L (2.80 10⁹/L neutrófilos), Hb 8.7 g/dL, plaquetas 694.00 10⁹/L. Disgranulopoyesis. Serie roja con anisopoikilocitosis macrocítica con pequeña población hipocroma y frecuentes dacriocitos. Anisotropía. **Aspirado MO:** hipocelular, MGK aumentados, sugieren síndrome 5q- (displasia 100%). Displasia trilineal, blastos 3%. Hemosiderosis, 47% sideroblastos normales, 8% patológicos y 14% en anillo. **Conclusión: SMD tipo CRDM, síndrome 5q-.** **Biopsia MO:** no datos adicionales, no fibrosis reticulínica. **Citogenética MO.** Cariotipo: metafases 14. Bandas GTG. Fórmula cromosómica: 46.XX.del(5)(q21q33)[8], 47.XX.+8 [2], 46.XX [4]. Conclusión: células normales y dos clones celulares: uno con delección del brazo largo del cromosoma 5 y otro con +8. **FISH: +8 en 14%** de los núcleos. **Biología molecular:** mutación Jak2 V617 negativa.

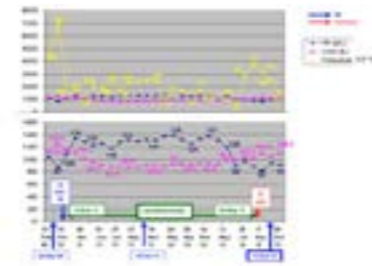
Con el diagnóstico de SMD tipo citopenia refractaria con displasia multilineal, síndrome 5q- con +8, IPSS intermedio-1 (+8, 1 citopenia), inicia en enero 2011 tratamiento con lenalidomida en ciclos de 10 mg/día x21días cada 28 días, recibiendo 10 ciclos de enero a octubre de 2011. Al tercer ciclo, en marzo 2011 se suspende EPO (**Hb 13.40 g/dL**, VCM 110.30 fL, plaquetas 165 10⁹/L). **Tras el 10º ciclo, en octubre 2011 se realiza control MO para valorar respuesta citogenética al tratamiento con lenalidomida:**

Hemograma Leucocitos 6.34 10⁹/L, Hb 13.2 g/dL, VCM 87.70 fL, plaquetas 241.00 10⁹/L. **Aspirado MO:** hiper celular con áreas hipocelulares. MGK aumentados, nidos y frecuentes pequeños de baja ploidía. Displasia trilineal, blastos 2%. Discreto aumento de hemosiderina, sideroblastos 4% normales, sin formas patológicas. **Conclusión. SMD tipo CRDM. Biopsia MO:** no datos adicionales, no fibrosis reticulínica. **Citogenética MO. Cariotipo:** metafases 4, Bandas GTG. Fórmula cromosómica: **46,XX**, sin alteraciones cromosómicas clonales. **FISH** +8 en 3% de los núcleos.

Ante la favorable respuesta, se mantuvo tratamiento con lenalidomida, iniciando 11º ciclo en noviembre 2011 y alcanzando 32 ciclos en junio 2013. Como intercurencia, **ingresó en otra localidad en junio 2013** por suboclusión intestinal con fiebre sin focalidad y **Hb 8,2 g/dL** con neutropenia y trombopenia. **Continuó después con lenalidomida desde finales de junio 2013**, recibiendo **33º y 34º ciclos (dosis 5 mg/día)** hasta agosto 2013. En septiembre 2013 persiste Hb 8,2 g/dL con síndrome anémico y neutrófilos 1000 10⁹/L, recibiendo soporte transfusional y GCSF. Se resume la evolución en la figura.

Por **pérdida de respuesta a lenalidomida se suspende ésta y se indica un nuevo estudio de MO en octubre 2013:**

Hemograma: Leucocitos 3.72 10⁹/L (1.00 10⁹/L neutrófilos), Hb 8.2 g/dL, plaquetas 313.00 10⁹/L **Aspirado MO:** hiper celular. MGK aumentados, la mayoría enanos de baja ploidía y en suelta de globos, con microMGK. Displasia trilineal, blastos 3%. 29% linfocitos. Hemosiderosis, 29% de sideroblastos normales, 37% patológicos. **Conclusión: SMD tipo CRDM. Biopsia**



MO: no datos adicionales, no fibrosis reticulínica. **IF MO:** población blástica mieloide del 1% (CD45+LOW, CD34+, CD117+), se deriva de ella una población CD45+/-, CD34+/-, CD41+/, CD61+ del 60% de progenitores MGK en todos sus estadios madurativos. **Citogenética MO. Cariotipo:** metafases 20. Bandas GTG. Fórmula cromosómica: 45.XX.der(1) t(1;?)q23;?.der(11) t(11;?)q24;?-.13.-15.+mar[5], 46.XX.del(5)(q13q33) [1], 47,XX,+8[3], 46,XX[11]. **Conclusión: células normales y 3 clones celulares, 2 relacionados entre sí: 2 clones con delección del brazo largo del cromosoma 5 y otro con +8**, son los mismos observados en octubre 2010. Tercer clon de cariotipo complejo (derivado del clon con delección del brazo largo del cromosoma 5), con alteraciones estructurales de los cromosomas 1, 5 y 11, y monosomías de los cromosomas 7, 13 y 15. FISH: del(5q-) en 35% núcleos. **Biología molecular:** mutación Jak2 V617 negativa.

Ante evolución clonal como causa de pérdida de respuesta a lenalidomida, se suspende. Juicio clínico actualizado: SMD tipo CRDM síndrome 5q-, con +8, IPSS intermedio-2

(cariotipo complejo, -7, +8, del(5q-), 2 citopenias); IPE bajo riesgo (edad > 60 a.).

Se propone valorar TPH de donante no relacionado (no hermanos ni padres), iniciando tratamiento con 5-Azacitidina (5-AZA), a mantener si no se localizase donante. En octubre 2013 se reinicia EPO (Hb 9,1 g/dL, plaquetas 158.00 10⁹/L), con ajuste de dosis por mala respuesta. Ha recibido 5 ciclos de 5-AZA (noviembre 2013 - marzo 2014), con pancitopenia que ha precisado soporte con GCSF y transfusión. Se ha localizado donante no relacionado y ha sido aceptada para realizar TPH de donante no emparentado (ingreso programado en abril 2014). A finales de marzo 2014 su situación hemoperiférica era: leucocitos 1.99 10⁹/L, neutrófilos 0.57 10⁹/L, Hb 8.1 g/dL, plaquetas 16.00 10⁹/L.

DISCUSIÓN

Mostramos el caso de una paciente afecta de síndrome 5q- con trisomía 8, su evolución clínica y morfológica con los diferentes tratamientos aplicados y cambios asociados a su evolución clonal, de la que discutiremos varios aspectos.

El diagnóstico. Síndrome mielodisplásico 5q- La delección intersticial del brazo largo del cromosoma 5 o del(5q) es la anomalía cromosómica más frecuente (10-20% de los SMD de novo), bien aislada o en asociación con otras anomalías cariotípicas. Indica buen pronóstico si es aislada, no así en un cariotipo complejo. El número total de cambios citogenéticos es factor independiente que permite estratificar a los pacientes en subgrupos pronósticos.

Ciertas anomalías citogenéticas en los SMD se asocian a determinado fenotipo clínico y morfología característica, como el síndrome 5q- (S5q-). A destacar que del(5q-) única o en cariotipo complejo no equivale siempre a S5q-: sólo parte de los casos del(5q-) aislada tienen fenotipo característico o S5q- (Van den Berghe et al. 1974), inicialmente considerado una subcategoría de SMD. En torno al 5% de los SMD corresponden a S5q-.

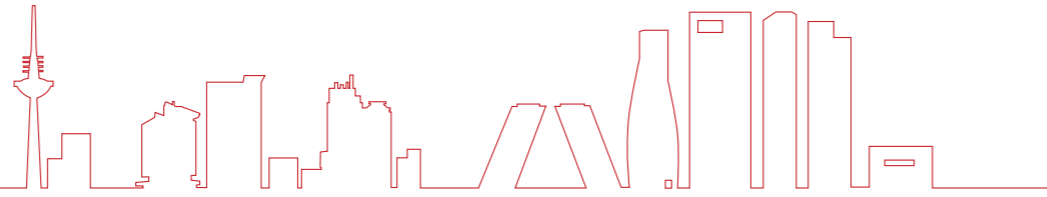
El **SMD con del(5q-) aislada** es una de las 7 categorías de SMD de adultos reconocida en la clasificación OMS 2008. Su definición ha aclarado los criterios diagnósticos, pero no concreta el alcance de la displasia multilinea o recuento de sideroblastos, y requiere del(5q-), blastos <5% en MO y <1% en sangre y no bastones de Auer. Predomina en mujeres, se asocia a curso relativamente indolente y pronóstico favorable, con riesgo bajo de transformación leucémica y característica sensibilidad al tratamiento con lenalidomida.

Este fenotipo hematológico S5q- consta de anemia macrocítica, plaquetas normales o aumentadas, hipoplasia roja, displasia MGK con formas pequeñas hipolobuladas (oligo o mononucleares), neutrófilos normales o levemente disminuidos, <5% blastos y anomalía citogenética del(5q) como caracteres cardinales. La morfología MGK es muy predictiva del S5q-, como sucedía en nuestra paciente. La anemia es la citopenia más destacada, macrocítica y a menudo dependiente de transfusión, y por el bajo riesgo de este SMD, la sobrecarga de hierro puede ser causa de morbilidad y mortalidad.

Las delecciones 5q- en los SMD son somáticamente adquiridas, heterocigotas y afectan muchos genes, con cierta frecuencia son delecciones monoalélicas con expresión génica haploinsuficiente de uno o más genes. La mayoría de casos S5q- no se ajustan exactamente a la CDR (common deleted región) localizada distalmente en 5q (5q52-33) descrita, como sucedía en nuestra paciente. Existe una CDR 5q más proximal, en 5q31, asociada a formas agresivas de SMD y LMA, a menudo junto a otras anomalías citogenéticas y mal pronóstico. El resultado de la lesión, en líneas generales, determina:

- pérdida heterocigota y haploinsuficiencia de RPS14, con dramático aumento de la expresión de p53 en la línea eritroide, bloqueando el ciclo celular de sus progenitores y causando baja proliferación más que diferenciación deficitaria, con hipoplasia roja y pérdida apoptótica de precursores, dando lugar a la anemia macrocítica característica del S5q-. No explica el fenotipo MGK y plaquetario ni la dominancia del clon del(5q-).
- El fenotipo MGK y plaquetario se atribuye a delección heterocigota de miR145 y miR146a con infraexpresión, que en modelos animales causa neutropenia variable, aumento de plaquetas y MGK hipolobulados típicos con endomitosis reducida. La depleción miR145/miR146a con activación de la señalización inmune innata causa la activación NF- B y sobreexpresión de IL-6, cuyos efectos paracrinos explicarían la trombocitosis y variable neutropenia. La dominancia del clon patológico obedecería a haploinsuficiencia de miR145/miR146a y disregulación de la señalización inmune.

La del(5q-) afecta a todas las líneas hemopoyéticas. La clona del(5q-) gana ventaja proliferativa que parece asociada a efectos combinados de haploinsuficiencia de diversos genes implicados en la función de la célula tronco hemopoyética y en la progresión a LA.



MESA REDONDA: Diagnóstico cito-hematológico

< SIMPOSIO PATOLOGIA DEL MEGACARIOCITO. ANEMIA CON MEGACARIOCITOS CAMBIANTES (CASO 4)>

HETEROGENEIDAD GENÉTICA SMD DEL(5Q-)

Las neoplasias mieloides con del(5q) aislada muestran una amplia gama clinicopatológica que incluye SMD (riesgos bajo, intermedio y alto), neoplasias mieloproliferativas y LMA.

Más del 95% de los casos con SMD del(5q-) tienen grandes deleciones que afectan la CDR y segmentos adicionales del cromosoma, pero no todos los casos con del(5q-) aislada tienen fenotipo completo del S5q-. Caracteres como edad avanzada, dependencia transfusional y disgranulopoyesis identifican casos de alto riesgo dentro del grupo.

Los SMD del(5q-) pueden tener subclonas desfavorables susceptibles de expandirse por adquirir alteraciones citogenéticas y/o moleculares adicionales (como mutaciones Jak2, MPL, IDH1 e IDH2) resultando en progresión de la enfermedad. Hasta 18% de los casos que adquieren cariotipo complejo muestran ya al diagnóstico mutaciones TP53 (importante gen supresor de tumores en 17p13), significativamente asociadas a evolución leucémica. Dichos pacientes con mutación o inactivación genética y/o epigenética de TP53 tienen peor pronóstico y evolución.

EL TRATAMIENTO

Según las guías internacionales, el tratamiento con **lenalidomida** es de elección en los pacientes SMD del(5q-) de bajo riesgo, si bien los **factores estimulantes eritropoyéticos** siguen siendo una correcta primera línea de tratamiento en pacientes con baja EPO endógena, si ésta es alta puede ser necesaria la **transfusión** crónica. No se recomienda **aloTPH** sin progresión de la enfermedad.

El tratamiento con **5 Azacitidina** actualmente sólo se indica en SMD de alto riesgo, estando en ensayo su rol terapéutico en SMD de bajo riesgo. En pacientes S5q- se ha observado que la infraregulación de RPS14 no se asocia a hipermetilación del promotor, sugiriendo improbable que el agente hipometilante beneficie a estos pacientes.

ROL DE LA LENALIDOMIDA

Se demostró en el ensayo MDS-001 en 2005, con respuesta significativamente mayor al tratamiento en pacientes del(5q-) respecto de los SMD sin del(5q-). Es un fármaco análogo de la talidomida más eficaz y menos tóxico, inmunomodulador y antiangiogénico, que reduce la transfusión en 2/3 de los casos (67% independencia transfusional) e induce respuestas citogenéticas completas en 45% de los SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con del(5q). Aprobada por la FDA en 2005, la aprobación EMA se ha diferido hasta 2013 tras confirmar (estudios MDS-003, MDS-004 y MDS-003/004 retrospectivo y multivariante) que mejora la supervivencia y no aumenta el riesgo de leucemia.

Evidencias experimentales sugieren posibles defectos estromales en el SMD del(5q-), con lesión de la capacidad de soporte del crecimiento de los progenitores normales. La lesión microambiental por la clona patológica favorecería su ventaja proliferativa. La lenalidomida puede revertir este defecto, sobrerregulando ICAM1 (intracelular adhesión molecul 1) y SDF-1 (stromal cell derived factor 1). También inhibe IL-6 y TNF- α , induce miR145 y miR146a, muchas otras citokinas y activa células T citotóxicas y NK. Respecto de la dosis, existe más respuesta hematológica y citogenética con 10 mg (ciclos de 10 mg/día oral durante 21 días y cada 28 días). También utilizada a 5 mg/día.

¿Y LA TRISOMÍA 8?

La biología del cáncer resulta de los efectos integrados de la expresión de múltiples genes, no sólo deleciones y haploinsuficiencias, sino de la amplificación de cromosomas completos que suponen aumento de la dosificación de múltiples genes, como con +8. También +8 puede ser constitucional como mosaicismo (0.1% gestaciones), son sujetos con mayor riesgo de neoplasia, particularmente mieloides (en torno al 5% de los casos).

La +8 es la ganancia cromosómica más frecuente en los SMD (11% de los casos y 16% de SMD con cariotipo anormal). Es común en NMPC, casi 50% de LLA (la mayoría T) y tumores sólidos. De importante rol en la neoplasia con independencia de su origen.

Se sabe poco de las características de los SMD con +8 aislado y de la influencia de otras alteraciones citogenéticas. La +8 en LMA y SMD no se asocia a tratamientos previos con RT, agentes alquilantes, o inhibidores de la topoisomerasa II, pero se ha relacionado con exposición ocupacional a solventes orgánicos (particularmente benceno) y al hábito de fumar. Suele ser más frecuente en varones. La alta frecuencia de +8 como cambio adicional sugiere que confiere ventaja proliferativa selectiva a la clona en la que emerge.

En los SMD, del(5q-) precede a +8, que sería evento secundario. Estudios citogenéticos y de clonalidad muestran que +8 no es suficiente para la leucemogénesis y estaría involucrado en la evolución del SMD/LMA más que en la transformación leucémica inicial.

Se ha sugerido que +8 supone ganancia y sobreexpresión de MYC (8q24), pero no es probable que la patogenia se deba a un solo gen del cromosoma, sino más bien a sobreexpresión de genes antiapoptóticos que confieren a la clona ventaja proliferativa sobre los precursores hemopoyéticos.

El 62% de los SMD con +8 como anomalía única tienen más de una citopenia y >4% blastos, y generalmente son de riesgo citogenético intermedio, pero pueden tener peor evolución que otros dentro de este muy heterogéneo grupo intermedio, y se describe 38-62% de transformación leucémica. En 5% SMD existe +8 asociada a otras anomalías.

REFLEXIONES

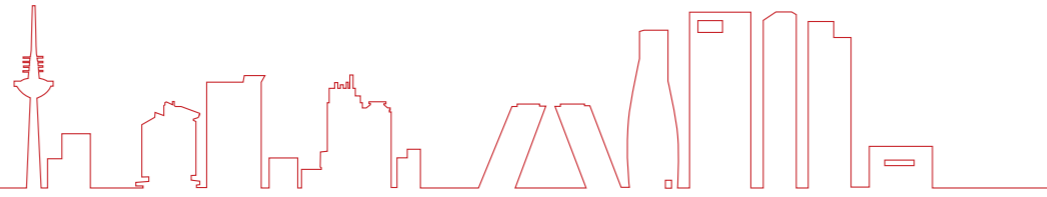
La evolución de la paciente refleja la historia natural S5q- matizada por la acción de la lenalidomida. Destaca la displasia MGK polimorfa asociada a la evolución clonal, con la siempre constante morfología del MGK típico S5q-. La morfología MGK traduce la evolución patogénica descrita desde el SMD del(5q-) inicial, con selección de subclonas (anomalías citogenéticas y/o moleculares adicionales) que llegaron a expandirse, modificando el fenotipo y causando progresión, de hecho en la fase final de la evolución de nuestra paciente se amplió el área de deleción más allá de la CDR (incluyendo segmentos adicionales del cromosoma), y cambió la cuantía de clonas del(5q) y 46XX de 57% y 5% respectivamente en 2010, a 5% y 55% en 2013, con +8 estable en 14-15%.

Esta evolución clonal pudo estar influida por la lenalidomida, que suprimió la clona del(5q-) quizá no del todo... ya que al año de tratamiento (Octubre 2011), con la paciente en respuesta hematológica, con MGK poliploides y cariotipo 46XX, había displasia morfológica y persistían MGK monolobulados, quizá las clonas anormales no crecieron en cultivo celular... Pero está claro que la enfermedad evolucionó en la clona 5q-, y la pérdida de respuesta a lenalidomida se asoció a ventaja de la clona 46XX (no tan normal morfológicamente...) y de clonas 46XX con del(5q-) más extensa (tanto en la clona con lesión aislada como en la clona de cariotipo complejo). Recordemos la heterogeneidad de este SMD, en cuya variabilidad fenotípica influyen anomalías citogenéticas y moleculares adicionales, mutaciones en otros genes, alteraciones epigenéticas aberrantes, posible microambiente alterado, y status de células tronco y progenitores hemopoyéticos no displásicos, factores todos con el potencial de alterar la diferenciación hemopoyética y matizar cifras hemoperiféricas, blastos en MO, progresión a leucemia y supervivencia. Cabe mencionar que la mutación Jak2 V617F siempre fue negativa, sin que puedan descartarse otros factores de disregulación (epigenética...), en éste o en otros genes...

Si la clona +8 hubiese predispuesto desfavorablemente a nuestra paciente, sería lógico que la evolución clonal emergiera de esta clona... pero se ha mantenido estable y quizá se trate de un mosaicismo constitucional, aunque en opinión de los expertos en citogenética +8 es un clon leucémico, no constitucional, que se mantuvo estable.

BIBLIOGRAFÍA:

- Tefferi A, VardimanJV: Myelodysplastic Syndromes. N Engl J Med 2009;361:1872-85
- Ebert BL: Molecular Dissection of the 5q Deletion in Myelodysplastic Syndrome. Semin Oncol 2011; 38:621-26
- Jädersten M, Karsan A: Clonal evolution in myelodysplastic syndromes with isolated del(5q): the importance of genetic monitoring. Haematologica 2011; 96(2): 177-80
- Ebert BL: Genetic deletions in AML and MDS. Best Pract Resh Clin Haematol 2010; 23: 457-61
- Haferlach T: Molecular genetics in myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2012; 36: 1459-62
- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al: Isolated del(5q) in myeloid malignancies: Clinicopathologic and molecular features in 143 consecutive patients. Am J Hematol 2011; 86:393-8.
- Patnaik MM, Lasho TL, Finke CM, et al: WHO-defined 'myelodysplastic syndrome with isolated del(5q)' in 88 consecutive patients: survival data, leukemic transformation rates and prevalence of JAK2, MPL and IDH mutations. Leukemia 2010; 24: 1283-9
- Cazzola M, Della Porta MG, Travaglio E, Malcovati L: Classification and Prognostic Evaluation of MDS. Semin Oncol 2011; 38:627-34
- Padron E, Komrokji R, List AF: Biology and treatment of the 5q-syndrome. Expert Rev Hematol 2011; 4(1): 61-9
- Steensma DP: The changing classification of myelodysplastic syndromes: what's in a name? Hematology 2009; 645-55
- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al: A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood 2011; 118: 3765-3776
- Kuendgen A, Lauseker M, List AF, et al: Lenalidomide does not increase AML progression risk in RBC transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1-risk MDS with del(5q): a comparative analysis. Leukemia 2013; 27: 1072-9
- Mallo M, Luño E, Sanzo C, et al: Clinical impact of the clone size in MDS cases with monosomy 7 or 7q deletion, trisomy 8, 20q deletion and loss of Y chromosome. Leuk Res 2011; 35: 834-6
- Paulsson K, Johansson B: Trisomy 8 as the sole chromosomal aberration in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. Pathologie Biologie 2007; 55: 37-48
- Fernandez-Mercado M, Burns A, Pellagatti A, et al: Targeted resequencing analysis of 25 genes commonly mutated in myeloid disorders in del(5q) myelodysplastic syndromes. Haematologica 2013.



MESA REDONDA: Gammopatías monoclonales

MIELOMA ASINTOMÁTICO: ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

María Victoria Mateos

Servicio de Hematología

Hospital Universitario de Salamanca

Smoldering Multiple Myeloma (SMM) is an asymptomatic plasma cell disorder defined by the presence of a serum M-protein of $\geq 3\text{g/dL}$ and/or $\geq 10\%$ bone marrow plasma cells (BMPCs) with no evidence of end-organ damage (hypercalcemia, renal insufficiency, anemia or bone lesions (CRAB))¹. The median age of the patients at diagnosis ranges from 65 to 70 years and the incidence varies from the series although it usually is between 10 and 15% of all patients with MM. The annual risk of progression to symptomatic disease is 10% per year for the first 5 years, and it significantly decreases thereafter, 5% per year during the following 5 years and only 1% per year since the 10th year². SMM is not a uniform entity including from indolent –low risk- forms that they are as MGUS to “early myelomas” at high risk of developing symptomatic diseases and the heterogeneous outcome is supported by the identification of risk factors predicting progression to symptomatic MM. This may allow a more individualized disease management and follow up in patients with SMM according to the risk. The first and largest systematic study focusing on prognostic factors in SMM was based on retrospective data from 276 patients seen at the Mayo Clinic. In this study, considering the plasma cell bone marrow infiltration and the size of the MC, three different subgroups of SMM were defined: group 1 with $\geq 3\text{g/dL}$ of MC and $\geq 10\%$ of plasma cells in bone marrow, in which the median time to progression (TTP) to symptomatic MM was of 2 years; group 2 with $< 3\text{g/dL}$ of MC and $\geq 10\%$ bone marrow plasma cells M-protein with a median TTP of 8 years; and group 3 with $\geq 3\text{g/dL}$ of MC but with $< 10\%$ plasma cells bone marrow infiltration, translating into a median TTP of 19 years². The Mayo group also evaluated the value of free light-chain (FLC) assay and found that the presence of kappa/lambda FLC ratio deviated of 0.125 to 8 was associated with an increase in the risk of an progression; moreover, in patients with an involved/uninvolved FLC ratio ≥ 100 the median TTP was 15 months³. The Mayo Clinic group has also shown that presence of circulating PCs ($>5 \times 10^6/\text{l}$ and/or $>5\%$ PCs per 100 cytoplasmic immunoglobulin (Ig)-positive mononuclear cells) is associated with a short median TTP (71% at 2 years). In addition, in an attempt to identify SMM at ultra high risk of progression to symptomatic MM, they have found 21 (3.2%) out of 655 SMM patients with more than 60% of BMPCs, and 95% of them progressed within 2 years of the diagnosis⁴. Multi-parameter flow cytometry (MFC) to identify the immunophenotypic profile of plasma cells in SMM has been also evaluated and our group reported that the presence of an aberrant phenotype in the vast majority of the BMPC ($\geq 95\%$ phenotypically abnormal plasma cells) was the most important predictor for early progression from SMM to active MM. The presence of immunoparesis (ie, decrease in one or two of the uninvolved immunoglobulins), also emerged as a significant prognostic parameter, and based on these two parameters (percent of aberrant BMPC and immunoparesis), a scoring system for patients with SMM was proposed resulting in a prognostic stratification of SMM in three groups with a median TTP of 23 months when the two risk factors were present, as compared with 73 months when only one risk factor was present and not reached when none of the risk factors was present⁵. The pattern of evolution of the monoclonal component during the course of the disease allowed to identify two types of SMM: the so-called evolving and the nonevolving, with a shorter TTP (1.3 years) for evolving patients. Novel imaging techniques have also been used to identify patients with SMM at high risk of progression to active MM. Initial studies based on spinal magnetic resonance imaging (MRI) showed that patients with a focal pattern had shorter TTP as compared with the diffuse or variegated pattern (median 6 vs 16 vs 22 months). A more recent study conducted in 157 SMM patients with whole MRI showed that the moderate-diffuse pattern associated with high BMPCs was an independent prognostic factor in the prediction of progression to symptomatic MM⁶. Biological parameters, such as cytogenetic abnormalities, have been also recently incorporated to the list of prognostic markers in SMM. Neben et al. have identified in a series of 249 SMM patients the presence of t(4;14), gain of 1q21 or hypodiploidy as independent prognostic factors predicting a shorter TTP. The Mayo Clinic group has also recently analyzed the cytogenetic abnormalities in a series of 351 SMM patients and they identified a high risk subgroup of patients with t(4;14) and/or del(17p) with a significantly shorter median TTP (24 months) as compared with intermediate, standard and low risk subgroups of patients⁷. In summary, under the diagnosis of SMM there is marked heterogeneity in terms of risk of progression, and the presence of several prognostic factors above mentioned are able to identify a subgroup of SMM patients with high risk of progression into symptomatic MM.

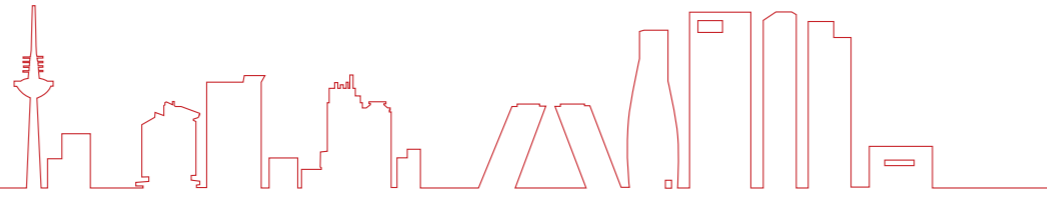
Concerning the management of SMM patients, the standard of care has been observation until development of symptomatic MM occurs. Different trials have evaluated the role of early treatment in this group of patients, with conventional and novel agents⁸. Three small studies compared early therapy with melphalan and prednisone (MP) versus observation. In the Hjorth's study, the response rate to therapy in patients treated at diagnosis was similar to that of those who received deferred therapy at the time of progression (52% vs 55%) and in the other two trials, there were no significant differences in overall survival between early treatment and observation (54 months vs 58 months in the first one and 64 months vs 71 months in the second one, respectively). Two small phase II trials, one from the Mayo Clinic and the other from M.D. Anderson Cancer Center evaluated the role of thalidomide single agent in SMM patients. The rate of partial response (PR) or better was of 34% and 36%, respectively and most of the patients discontinued due to peripheral neuropathy. Barlogie et al. conducted other phase 2 randomized trial with thalidomide plus pamidronate in 76 patients with SMM showing a $\geq\text{PR}$ rate of 42% with a median TTP to symptomatic disease of 6 years. The development of peripheral neuropathy was the major issue in long-term thalidomide treatment. There is only one randomized trial comparing thalidomide

plus zoledronic acid versus zoledronic acid in SMM patients. The rate of $\geq\text{PR}$ was 37% in the thalidomide arm versus 0%, but there were not significant differences neither the TTP to symptomatic MM (4.3 vs 3.3 years) nor overall survival (OS) (74% versus 73% at 5 years). The role of bisphosphonates as single agent has been also analyzed in three different trials, using pamidronate single agent in one of them, pamidronate versus abstention in other and zoledronic acid versus observation in the last one. All of them showed that bisphosphonates have no antitumor effect but an increase of bone density and decrease of bone resorption markers was reported as well as in the randomized trials comparing bisphosphonates with abstention, a reduction in the incidence of skeletal related events in the bisphosphonate arms (39% vs 73% and 55% vs 78%). These trials don't support the early treatment in patients with SMM but in all the previous trials no stratification was performed according to the risk of progression to symptomatic MM and although patients at low risk of progression will not probably obtain any significant benefit from an early treatment, patients at high risk should be the target to evaluate the role of early intervention. In addition, one important point is that the definition of smoldering MM should be revisited and patients at high risk should be probably considered as early MM while patients at low risk are probably monoclonal gammopathy like patients. Therefore, the patient population target to evaluate the role of early treatment in SMM would be high risk SMM patients. The Spanish myeloma group (GEM/Pethema) decided to conduct a phase 3 randomized trial in SMM but at high risk of progression to active disease comparing treatment with lenalidomide plus dexamethasone as induction followed by lenalidomide alone as maintenance versus observation in a series of 119 patients⁹. The primary end point was TTP to symptomatic disease, and after a median follow-up of 40 months, median time to progression was significantly longer in patients in the treatment group than the observation group (not reached vs. 21 months; hazard ratio, 5.59; $P<0.001$). Secondary end points included response, overall survival and safety. Concerning response rate, the rate of PR or better after induction was 82% including 14% of stringent complete response (sCR) plus CR and after maintenance, the sCR/CR rate increased up to 26%. Safety profile was acceptable and the analysis for OS showed that the 3-year survival rate was also higher for the group of patients who received early treatment with lenalidomide-based therapy (94% vs. 80%; hazard ratio, 3.24; $P=0.03$). Until now, the treatment in MM patients focused only in symptomatic patients. This situation is clearly different that for other malignancies, such as breast, colon, or prostate cancer, where an early intervention is not only appropriate, but also mandatory for success and cure. At the moment of the design the previous Spanish trial, the first step was to well define the target population, high risk SMM patients and the second one was the choice of the optimal drugs. Since these patients should otherwise not be treated, the ideal drug scheme should be convenient for the patients, ideally of oral administration and effective. The study conducted by GEM/Pethema shows for the first time the potential to change the treatment paradigm for high-risk smoldering myeloma patients based on the efficacy of early treatment in terms of time to progression to active disease and overall survival as well.

Therefore, in conclusion, definition of SMM should be re-defined and high risk SMM should be called early MM. This patient population is now a target for all new agents and numerous clinical trials are currently ongoing to evaluate the early treatment in this group of patients. Lenalidomide plus dexamethasone has demonstrated to be effective as early treatment, not only in efficacy, also in safety and especially in overall survival and the next step is to investigate if an early intensive treatment in high risk SMM patients transplant candidates, using a therapeutic approach similar to the best possible used in symptomatic patients, may result in a high rate of sustained immunophenotypic responses (CR plus minimal residual negative by multiparametric flow cytometry), -50% at 5 years- with the possibility of a substantial proportion of them being cured by this early-intensive intervention approach.

REFERENCES:

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121(5): 749-57.
2. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2582-90.
3. Larsen JT, Kumar SK, Dispenzieri A, Kyle RA, Katzmann JA, Rajkumar SV. Serum free light chain ratio as a biomarker for high-risk smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013; 27(4): 941-6.
4. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 474-5.
5. Perez-Persona E, Vidriales MB, Mateo G, et al. New criteria to identify risk of progression in monoclonal gammopathy of uncertain significance and smoldering multiple myeloma based on multiparameter flow cytometry analysis of bone marrow plasma cells. *Blood* 2007; 110(7): 2586-92.
6. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with asymptomatic multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2010; 28(9): 1606-10.
7. Rajkumar SV, Gupta V, Fonseca R, et al. Impact of primary molecular cytogenetic abnormalities and risk of progression in smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2013.
8. Mateos MV, San Miguel JF. New Approaches to Smoldering Myeloma. *Curr Hematol Malig Rep* 2013.
9. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013; 369(5): 438-47.



MESA REDONDA: **Gammopatías monoclonales**

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

Dr Adrián Alegre, Dra Beatriz Aguado, Dra Miriam González, Dra Isabel Vicuña
Hospital U. de la Princesa. Madrid

INTRODUCCIÓN

Un conocimiento más profundo de la patogenia del mieloma múltiple (MM) ha permitido el desarrollo de nuevos agentes que han revolucionado en los últimos años su tratamiento mejorando su pronóstico. Al igual que en otras neoplasias, se ha pasado del uso de quimioterapia combinada de manera no específica al empleo de agentes no citostáticos dirigidos a mecanismos oncogénicos concretos de vías de señalización celular del MM así como de otros agentes que actúan sobre el sistema inmune o sobre el microambiente medular. Los inmunomoduladores (IMiDs) como son la Talidomida y la Lenalidomida, junto con el inhibidor de proteasomas, Bortezomib, fueron la primera generación de estos nuevos agentes en el MM y llevan varios años demostrando su eficacia antitumoral en diferentes etapas de la enfermedad tanto en inducción como en recidivas. Recientemente se ha dispuesto de una segunda y tercera generación de estos fármacos que han mostrado eficacia en el MM. Entre ellos destacan el nuevo inmunomodulador Pomalidomida, el nuevo inhibidor de proteasomas Carfilzomib y el anticuerpo monoclonal antiCS1, Elotuzumab. Otros agentes como Ixazomib, Marizomib y Oprozomib así como los inhibidores de HDA, el ac monoclonal antiCD38 Daratumomab, el inhibidor del asa proteico de la Kinesina (Arry520) u otros inhibidores de kinasas, han mostrado resultados prometedores pero se encuentran en fase de investigación clínica. En la Tabla 1 se presenta un listado de los principales nuevos agentes clasificados según su mecanismo de acción principal.

RESULTADOS CLÍNICOS

Nuevos Inmunomoduladores (IMiDs). Pomalidomida

La Pomalidomida es un nuevo IMiD oral aprobado en Estados Unidos como Pomalyst® que ha sido aprobada por la EMA (www.ema.europa.eu) en Agosto de 2013. Tiene un mayor efecto inmunomodulador y antiangiogénico que la talidomida y lenalidomida. En Europa está comercializada ya en varios países como Imnovid® indicada asociada a dexametasona en MMRR con al menos dos tratamientos previos, incluyendo Len y Bz. El estudio Fase III que sustenta esta aprobación es el CC-4047-MM-003 donde se comparó el tratamiento de Pom 4 mg po 21 días + dosis bajas de Dex 20 mg semanales (Pom + LD-Dex) vs alta dosis de dexametasona sola 40 mg 1-4,9-12,17-20 (HD-Dex). Se incluyeron 455 pacientes. La mediana de SLP con 15 meses de seguimiento fue de 4 m vs 1.9 m (p<0.001) y la mediana de SG fue 13 m vs 8 m (p=0.028). La tasa de RG fue de 31% vs 10% (p<0.001) favorables a Pom+Dex. Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron neutropenia (48% vs 16%), anemia (33% vs 37%), y trombopenia (22% vs 26%) no observándose neuropatías ni trombosis significativas aunque es preciso una prevención de ETV y un estricto Plan de Gestión de Riesgos por teratogenicidad. En un reciente subanálisis estas ventajas se mantuvieron en los pacientes con alteraciones genéticas del(17p) y/o t(4;14). Varios subanálisis de este estudio han sido comunicados en el reciente congreso de ASH de 2013 y serán actualizados en EHA 2014. Este agente se postula por tanto como una nueva terapia en MMRR y se encuentra actualmente en fase de extensión en un estudio de un solo brazo CC-4047-MM-0010 y en diferentes estudios combinados con otros agentes tanto clásicos como nuevos destacando la tripleta con el nuevo inhibidor de proteasomas (Carfilzomib) y Dex tanto en primera línea como en MMRR, esquema Cfz+Pom+Dex.

Nuevos Inhibidores de Proteasomas (IP)

Existen varios IP con diferentes estructuras químicas entre los que destacan los derivados del ácido borónico (Bortezomib e Ixazomib), las epoxyketonas (Carfilzomib y Oprozomib) y las salinosporamidas (Marizomib). Tienen un efecto catalítico distinto sobre las unidades del proteasoma: Bortezomib e Ixazomib tienen como diana la actividad de quimotripsina y caspasa-like, el Carfilzomib y el Oprozomib es selectivo sólo para la quimotripsina-like y el Carfilzomib, Oprozomib y Marizomib tienen una acción irreversible mientras que Bortezomib e Ixazomib son inhibidores reversibles. Por otra parte Ixazomib y Oprozomib. Son agentes orales.

Carfilzomib

La FDA aprobó el pasado año el Carfilzomib (Kyprolis®) para MMRR tras dos líneas incluyendo Lenalidomida y Bz. La tasa de RG en monoterapia fue del 52% para pacientes naive al Bz. En pacientes con Bz previo (Estudios PX-171-003 and PX-171-004) la tasa de RG fue del 20% lo que indica que no hay resistencia cruzada. Por este motivo se ha empleado asociado a Dex con diversos estudios (Ej Estudio FOCUS) en MMRR muy tratados con RG del 69% (77% a la dosis máxima) 4% RC y 38% MBRP. En el estudio Fase I/II CHAMPION de Cfz +Dex se observó que el empleo semanal 1,8,15,22 conseguía similares respuestas con mucha menor toxicidad. En un estudio Fase III (ASPIRE) se ha empleado CFz combinado con Lenalidomida y Dex con respuestas superiores al 65%. La combinación con Pomalidomida+Dex en MMRR ha sido estudiada en Fase I/II en 72 pacientes multitratados, 6 líneas 2-15 con RG del 64% y RC/MBRP del 26% la alta tasa de respuestas duraderas en pacientes de mal pronóstico del (17p). La combinación con Len+Dex ha sido estudiada también en MM de novo con muy buenos resultados en estudio Fase I/II RG 95% y RC o casi RC > 70% sin afectar a la movilización de CD34. Otro estudio Fase II con Cfz+Len+Dex en MM de novo seguido de Len 10 mg x 21 de mantenimiento 24 m (CRD-R) ha mostrado tasas de RG rápidas del 98%, con sRC/RC de 51%, con MRD neg y PFS al año del 98%. Estos datos para algunos inferiores se han observado con la tripleta de Cifzomib, Oprozomib y Dex (Cfz/Oprozomib/Dex) con RG del 66% y 29% RC. En las 4 líneas, a simple vista, se evidencian con

Melfalán+Pred (CMP) con RG 91% y 55% RC/MBRP con PFS de 21 m. El Cfz es por tanto un agente muy prometedor en MM del que se están realizando estudios en MM de novo y MMRR con otros agentes como inhi HDA, claritromicina, inhibidor de inhibidor del asa de kinesina Arry-520, e incluso asociado al Melf en el acondicionamiento del TASPE. Cfz es por tanto un agente activo en el MM con buen perfil de toxicidad sobre todo en dosis semanales, destacando su gran efecto en pacientes con citogenética adversa y su gran potencial en pacientes de novo con IMid+Dex.

Ixazomib (MLN9708)

Es el primer IP oral al igual que el Oprozomib. Existen diversos estudios como el C16004 y el C16003 a dosis semanales o bisemanales. La tasa de RG es superior al 80% con aceptable tolerancia sin neuropatía y con rash cutáneo como principal toxicidad. Ixazomib se ha mostrado eficaz con MP y también con Lena+ dex con RG del 88%, incluyendo MBRP de 40% y 18% CR.

Marizomib (NPI-0052)

Está aún en fase de desarrollo clínico con mínima neuropatía y resultados favorables en pacientes con múltiples líneas previa, con RG > al 20%

Anticuerpos Monoclonales

Elotuzumab

Se trata de un anti-CS1, glicoproteína presente en los plasmocitos y en las NK y CD8+. Su mecanismo es la potenciación de la citotoxicidad mediada por Acs por lo que es un modelo ideal de asociación a IMiDs no siendo eficaz en MM en monoterapia. Por este motivo su combinación con Lena y Dex en MMRR ha mostrado RG >80% durables, y hay un estudio Fase III de registro (ELOQUENT) que compara su asociación a Le+Dex vs Len+Dex. También está en investigación su asociación con Bz y otros agentes.

Daratumumab

Es un ac-antiCD38, Ag presente en los plasmocitos. En los primeros estudios de MMRR en monoterapia se observó RG del 78% con 44% > RP. Se está testando en asociación con Lena, Bz etc...y en pacientes de novo para potenciar esquemas clásicos como VMP u otras tripletas. Esto ha conllevado al desarrollo de otros anti-CD38 como el SAR650984, con un perfil similar actualmente en fases I/II en MMRR y de novo.

Otros Agentes

Inhibidores de Histonadeacetilasa (HDAi)

La HDA regulan la respuesta de proteínas no plegadas inhibiendo la formación de agregomas e inactivando el sistema de chaperonas acetilando HSP-90. Varios InhHDA han mostrado efecto antiMM (vorinostat, panobinostat, romidepsina, givinostat y el inhibidor HDAC6 específico, ACY1215-Roclinostat) con resultado modesto No obstante su combinación con Bz en dos estudio Fase III (VANTAGE 088 con vorinostat) y PANORAMA con Panobinostat) se observó ventaja al añadir al Bz a estos HDAi y los resultados están siendo también prometedores combinando HDAi a IMiDs [149].

Inhibidores del asa proteico de Kinesina (KSP)

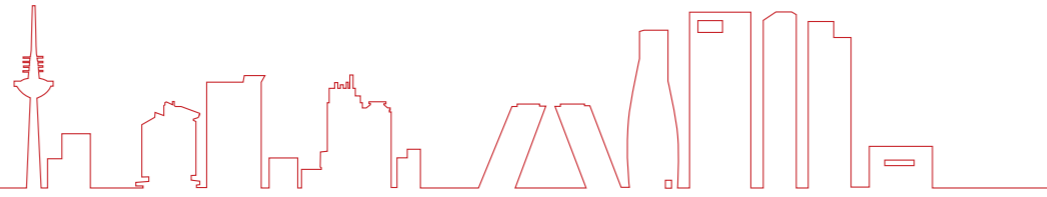
El primer agente con esta acción es el Arry-520(Filanesib) con RG del 22% asociado a Dex en pacientes con más de 6 líneas previas. Es un agente prometedor por lo que está siendo evaluado asociado a Lena y Bz así como a Carfilzomib.

Agentes sobre Metabolismo Oseo y sobre Nichos Medulares

Existen nuevos agentes que actúan inhibiendo la resorción ósea del MM como el anti-RANKL(Denosumab) y antiDKK1(BHQ880) cuyo potencial antimieloma está por demostrar. Otra nueva aproximación experimental consiste en actuar de manera biofísica con evaluación en 3D sobre los nichos de células stem iniciadoras del MM (MCI) en la MO, añadiendo AMD3100 junto con Bortezomib de forma sinérgica para sensibilizar las MCI y modular el microambiente evitando las recaídas.

CONCLUSIONES

Estamos ante una nueva generación de agentes que pueden mejorar en los próximos años el curso clínico del MM y cambiar de nuevo el paradigma del tratamiento. Los más importantes como son la Pomalidomida, Carfilzomib Elotuzumab y Daratumomab que ya han mostrado su potencial en MMRR que es el escenario en el que se aprobarán estos fármacos. Es muy probable que por su efecto estos agentes pasen a etapas previas incluyendo. El refinamiento de las técnicas de EMR en el MM obligará a los futuros esquemas que se empleen, en primera y ulteriores líneas, a competir y medirse en un escenario más exigente, cambiando el concepto de control por el de respuesta estricta y curación que es un reto en el MM. Para los especialistas en MM han de prevalecer dos ideas al hablar de los nuevos agentes: Por un lado es obligado realizar estudios farmaco-económicos de coste/eficacia por el elevado coste de los nuevos agentes, valorando bien su indicación para rentabilizar clínicamente su introducción. Por otra parte la mayoría de estos agentes requieren de nuevos ensayos clínicos y combinaciones. Esto obliga a una cooperación generosa entre los centros, siendo en la actualidad obligado y ético el ofrecer a los pacientes con MMRR la opción de participar en un EECC con nuevos agentes. Por este motivo es encomiable la iniciativa de la AMHH de mostrar en su web el EECC



MESA REDONDA: Gammopatías monoclonales

< **NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MÚLTIPLE** >

disponibles en MM en Madrid así como el desarrollo de nuevas plataformas institucionales como es el caso de la nueva aplicación del Registro de Ensayos Clínicos (EC) con Medicamentos Oncológicos en Madrid (REFAREC-MADRID), proyecto coordinado por el Grupo Director del Plan de Mejora del Uso de Fármacos Oncológicos de la Comunidad de Madrid presentado el pasado día 31 de Marzo de 2014.

Más información en:

- www.hematologiamadrid.org
- ASH Meeting 2013. Abstract category 652 y 653 Myeloma
- https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/start.html

Tabla 1- Resumen de Terapias Emergentes en Mieloma Múltiple

• Inmunomoduladores y Antiangiogénicos

- Pomalidomida
- 2-Metoxiestradiol (2ME2)
- Trióxido de Arsénico (ATO)
- Neovastat- AE-941
- Inhibidores VEGF: Bevacizumab, SU6416, SU6668...

• Inhibidores de Proteínas, Enzimas o Vías de Señalización Celular

- Inhibidores de Proteasomas : Carfilzomib, Ixazomib, Marizomib, Oprozomib
- Inhibidores del asa proteico de Kinesina: Arry-520 (Filanesib)
- Inhibidores NF-kB, MAPK, AKT: Afurasrtib, CUDC-907(inh PI3K y HDCA)
- Inhibidores de M-TOR: Temsirolimus, Everolimus, Rapamicina, CCI-779AP23573.
- Inhibidores de Farnesil Transferasa (FTI)
- Inhibidores de HDAC: Romidepsiona, Perifosina, Panobinostat, Vorinostat, Rocilinostat (ACY-1215)..
- Inhibidores de proteína de choque térmico (HSP90): KW-2478, Ganetespib, Tanespimicina...
- Inhibidores de Kinasas: BTKI CC-292, Ibrutinib, LGH447(inh PIMK), AT7519M (Inh K cliclina dependiente)
- Otros: Aplidina, Estatinas, Tadalafil, Inh XPO1/CRM1, KPT330 (Selinexor) Reolysin, SNS01-T tivantinib ..

• Inmunoterapia y Ac Monoclonales

- Acs Monoclonales.:
 - Elotuzumab (AntiCS1)
 - Anti CD38 (Daratumomab, SAR650984)
 - Anti-BAFF(Tabalumab)
 - Screrotin (Romosozumab)
 - Anti IL6(Xiltuximab)
 - Anti-CD74 (Milatuzumab),
 - Anti-CD20, antiMUC1
 - Anticuerpo activador de céls NK; IPH2101...
- NOX-A12 Inh de CXCL12
- Vacunas antiidiotipo, celulares, dendríticas, DNA..., Terapias Antisentido
- Inhibidor del BCL-2

• Agentes sobre Metabolismo Oseo y Nichos medulares

- Anti-RANKL (Denosumab)
- Anti-DKK1 (BHQ880)
- Osteoprotegerina (OPG)
- AMD3100
- SD-7784

• Otros Tratamientos y Nuevos Agentes Quimioterápicos

- Dehidroepiandrosterona (DHEA)
- TRAIL-Apo-2 ligando (apoptosis)
- Claritromicina
- Bendamustina
- Gemcitabina, Paclitaxel, Vinorelbina
- Doxorrubicina Liposomal, Topotecan

REFERENCES:

- Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the IMWG. *Leukemia*. 2014 Mar;28(3):525-42
- Ocio EM, Mitsiades CS, Orlowski RZ, Anderson KC. Future agents and treatment directions in multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2014 Feb;7(1):127-41.
- An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma. Kyle RA, Rajkumar SV. *Expert Rev Hematol*. 2014 Feb;7(1):5-7.
- Dimopoulos MA, Leleu X, Palumbo A et al Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014 Feb 5. doi: 10.1038/leu.2014.60. (on line)
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1055-1066.
- Shah J, Stadtmauer E, Abonour R et al. Phase I/II Dose Expansion Of a Multi-Center Trial Of Carfilzomib and Pomalidomide With Dexamethasone (Car-Pom-d) In Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma 55th annual ASH Meeting. *Blood* 2013 Abstract 690
- Berenson R, Klein, Rifkin R et al Phase I, Dose-Escalation Study (CHAMPION-1) Investigating Weekly Carfilzomib In Combination With Dexamethasone For Patients With Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma 55th annual ASH Meeting. *Blood* 2013 Abstract 1934
- Jakubowiak AJ1, Dytfeld D, Griffith KA et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*. 2012 Aug 30;120(9):1801-9
- Korde N, Zingone A, Kwok M et al., Phase II Clinical and Correlative Study Of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed By Lenalidomide Extended Dosing (CRD-R) Induces High Rates Of MRD Negativity In Newly Diagnosed Multiple Myeloma (MM) Patients. 55th annual ASH Meeting. *Blood* 2013 Abstract 538
- Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al: Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 30:1953-9, 2012

ABORDAJE INTERDISCIPLINAR DE LA AMILOIDOSIS

I. Krsnik Castelló

Servicio de Hematología
Hospital U. Puerta de Hierro-Majadahonda. Madrid

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis AL se produce por el depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales degradadas producidas siempre por una neoplasia de origen linfoproliferativo y aunque rara, es la mas frecuente de las amiloidosis. Describimos una serie contemporánea de 33 enfermos con amiloidosis AL, para analizar aspectos que puedan contribuir a un diagnóstico más precoz y a un manejo óptimo de esta entidad.

PACIENTES Y METODOS

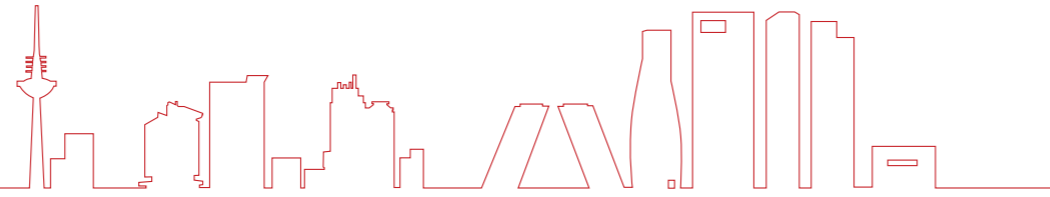
Describimos 33 pacientes consecutivos con diagnóstico histológico inequívoco de amiloidosis AL, atendidos en nuestro centro (2005 -2013).

1.-Datos clínicos registrados: demográficos, ECOG, afectación clínica por órganos y sistemas, tratamiento recibido y respuesta, supervivencia a fecha 1 de Marzo de 2014 y en su caso, causa de exitus.

2.-Exploraciones complementarias: suero: NT-proBNP, proteinograma, cuantificación de inmunoglobulinas, inmunoquímica, cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas (CLL) (2010). Orina: proteínas e inmunoquímica.

- Aspirado-biopsia MO: citología, Rojo Congo, inmunohistoquímica (IHQ).
- Biopsia de órganos: tinción de Rojo Congo+ IHQ.
- Eco/Resonancia magnética (RM); gammagrafía cardiaca con 99Tc-DPD.

3.-Valoración de la respuesta al tratamiento: según las recomendaciones de Comenzo et al.



MESA REDONDA: Gammopatías monoclonales

< ABORDAJE INTERDISCIPLINAR DE LA AMILOIDOSIS >

RESULTADOS

1-Datos clínicos:

La serie incluye 19 mujeres y 14 varones con una edad mediana de 63 años (rango 39-87). La mediana de duración de síntomas previos fue de 8 meses (rango 3-48); 18 enfermos presentaban un ECOG ≥ 3 . El motivo de consulta fue síndrome constitucional, astenia ó disnea en el 85% de los casos.

La afectación de órganos o sistemas a lo largo del curso evolutivo fue:

-Sistema cardiovascular: 22 enfermos con signos/síntomas de insuficiencia cardiaca.

-Riñón: 11 casos con síndrome nefrótico; 5 casos con FGe<40 mL/min.

-Aparato digestivo: 4 enfermos presentaron macroglosia; 2 hepatomegalia o aumento de fosfatasa alcalina.

-Sistema nervioso periférico: 9 casos de síndrome de túnel carpiano; 6 datos clínicos de polineuropatía.

-Otros: 13 enfermos sufrieron síncope; 3 mostraban lesiones líticas óseas y 2 hipercalcemia. Dos enfermos mostraban lesiones cutáneas.

2- Exploraciones complementarias:

-Inmunoquímica: 32/33 casos con componente monoclonal o ratio anormal de CLL en suero (Fig. 1), o bien componente monoclonal en orina. (clonalidad de la cadena ligera demostrada en MO/suero/orina o IHQ del amiloide, 26; : 7 casos).

-Biopsias de MO:

30 casos: infiltración clonal por células plasmáticas (10 <10% y 20 \geq 10%)

2 casos síndrome linfoproliferativo (SLP) de bajo grado CD20+.

1 caso sin infiltración: plasmocitoma cutáneo + amiloide.

-Biopsias de tejidos:

| Tejido | Biopsias/Amiloide | Tejido | Biopsias/Amiloide |
|--------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Médula ósea | 33/17 | Hígado | 2/2 |
| Corazón | 18/18 | Piel | 2/2 |
| Riñón | 5/5 | Nervio sural | 1/1 |
| Colonrecto | 5/3 | Lengua | 1/1 |
| G. salivales | 11/4 | Pulmón | 1/1 |
| Grasa SC | 6/4 | Ganglio | 1/1 |

-Valoración cardiaca: 28 casos mostraban un ecocardiograma o RM anormal; la mediana de NT-proBNP al diagnóstico era de 5200ng/mL. Ningún caso mostró captación en gammagrafía cardiaca.

3.- Evolución, tratamiento y respuesta:

La mediana de supervivencia de toda la serie es de 17 meses (rango: 1-98). Catorce enfermos seguían vivos a fecha 1 de Marzo de 2014 (mediana de supervivencia tras el diagnóstico de 27.5 meses). Diecinueve enfermos fallecieron (14 por insuficiencia cardiaca, 2 por rechazo agudo de corazón trasplantado, 2 por neumonía y 1 tras un ictus)

Diez enfermos no recibieron tratamiento (8 por exitus precoz) y 1 acaba de comenzar. La tabla muestra los tratamientos recibidos y los resultados de los 22 enfermos tratados (RC: respuesta completa; MBRP: muy buena respuesta parcial, EE: enfermedad estable; R-QT: rituximab + quimioterapia)

El grupo de los 14 enfermos vivos incluye 1 enfermo con un plasmocitoma cutáneo sin indicación de tratamiento, 3 con afectación fundamentalmente renal (síndrome nefrótico) y que se sometieron a TASPE, 3 TxC, y 5 con afectación multiorgánica que han completado tratamiento.

| Tratamiento | N | Respuesta (vivos) | Respuesta hematológica | Respuesta órganos | Supervivencia (meses) |
|-------------|-------|-------------------|------------------------|-------------------|-----------------------|
| Bortezomib | 7 (5) | 6 RC | No | No | 4 |
| | | | Si: [NT-proBNP | Si: [NT-proBNP | +16 |
| | | | Si: [NT-proBNP | Si: [NT-proBNP | +21 |
| | | | Si: [NT-proBNP | Si: [NT-proBNP | +24 |
| | | | Si: [NT-proBNP | Si: [NT-proBNP | +46 |
| | | 1 MBRP | Si: [NT-proBNP | y s. nefrótico | +33 |
| Bortezomib | 1 (1) | 1 RC | Síndrome | Síndrome | +49 |
| +TASPE | | | nefrótico | nefrótico | |
| Bortezomib | 4 (3) | 4 RC | No valorable | No valorable | 28, +60, +67, +71 |
| + TxC | | | | | |
| Alquilantes | 6 (1) | 3 MBRP | 2 (macroglosia, | 2 (macroglosia, | 35, 46 |
| | | | función renal) | función renal) | |
| | | 1 EE | No | No | +19 |
| | | 1 | no | No | 11 |
| | | respuesta | | | |
| TASPE | 2 (2) | 2 RC | S. nefrótico* | S. nefrótico* | +50 |
| | | | PhP | PhP | |
| | | | S. nefrótico | S. nefrótico | +100 |
| TxC | 1 (0) | No valorable | No valorable | No valorable | 13 |
| TASPE | | | | | |
| R-QT | 2 (0) | 1 RC | No | No | 6 |
| | | 1a | | | 6 |
| | | respuesta | | | |

DISCUSION

Describimos las características clínicas, aspectos diagnósticos y valoración, evolución y tratamiento de una serie contemporánea de 33 enfermos con amiloidosis AL para ilustrar la variabilidad clínica, la complejidad diagnóstica y el esfuerzo terapéutico multidisciplinar que representa hoy en día esta enfermedad.

La presentación de nuestros enfermos coincide con lo reportado (clínica por afectación cardiaca o renal). Por lo que respecta al diagnóstico, la biopsia de órganos con datos de afectación clínica (corazón, riñón o hígado) mostró depósito de amiloide en todos los casos. Confirmamos que todos los enfermos tienen componente monoclonal en suero y/o en orina o alteración del ratio de CLL en suero. La determinación de CLL en suero es una técnica imprescindible en la amiloidosis AL porque permite sospechar el diagnóstico, monitorizar el tratamiento y tiene valor pronóstico. La realización sistemática de biopsias de MO con IHQ nos permitió demostrar un síndrome linfoproliferativo subyacente en 31 casos (29 a expensas de células plasmáticas y 2 SLP de línea B).

La amiloidosis AL es 20 veces más frecuente que los otros tipos, pero es obligado asegurar el diagnóstico antes de tratar. La amiloidosis ATTR (por depósito de transtiretina) es la segunda en frecuencia y se debe sospechar en enfermos con ratio de CLL normal, no evidencia de SLP/MM en MO, afectación cardiaca y gammagrafía con 99mTc-DPD con captación biventricular. Se deben realizar técnicas de IHQ para tinción de cadenas ligeras y pesadas de inmunoglobulinas, proteína A, P y TTR, aunque en ocasiones el amiloide no se tiñe por tratarse de una proteína degradada. La presencia de amiloide en MO es exclusiva de la amiloidosis AL (sensibilidad 50 % en nuestra serie y en la literatura).

Las decisiones terapéuticas en nuestra serie se tomaron tras estratificación según ECOG, edad y órganos afectos y utilizando los mismos fármacos que se utilizan en el MM sin amiloidosis: esteroides, alquilantes a dosis estándar o a dosis altas pre-TASPE y bortezomib. Hemos utilizado el TASPE en enfermos de <65 años y sin afectación cardiaca significativa o en 1 caso tras TxC. En los casos en los que no consideramos que el enfermo estuviera en situación de recibir un TASPE, utilizamos bortezomib o alquilantes en combinaciones aunque cabe preguntarse la utilidad de los alquilantes a dosis no mieloablativas en la amiloidosis AL excepto con carácter paliativo. No podemos comparar los distintos enfoques terapéuticos ya que los enfermos son heterogéneos y la afectación cardiaca condiciona un pronóstico muy adverso a corto plazo salvo si se procede a TxC, y tanto este procedimiento como el TASPE se utilizaron solo en enfermos seleccionados. Sin embargo, la utilización del bortezomib en combinación nos ha permitido obtener respuestas hematológicas y de órganos significativas.

La afectación cardiaca por amiloidosis AL es una indicación controvertida de TxC pero nuestro centro y otros han obtenido resultados aceptables en enfermos seleccionados. No es imprescindible que los enfermos reciban tratamiento antineoplásico previo, pero teniendo en cuenta la escasez de órganos y las respuestas que se obtienen con combinaciones de bortezomib, merece la pena iniciar tratamiento precozmente a la espera de un órgano o de mejoría.

La amiloidosis AL requiere un diagnóstico correcto precoz, a lo que ayuda la determinación de CLL, la realización de biopsias de MO y de órganos afectos. La afectación cardiaca es el principal determinante pronóstico por lo que es imprescindible una valoración cardiológica exhaustiva que incluya técnicas de imagen cardiacas y determinación seriada de biomarcadores como el NT-proBNP. En nuestra experiencia, el manejo de los enfermos requiere la colaboración de numerosos especialistas ya que el tratamiento antineoplásico y la utilización de procedimientos como el TASPE o el TxC pueden beneficiar a enfermos seleccionados tras una correcta estratificación.

BIBLIOGRAFIA:

1- Gómez-Bueno M, Segovia J, García-Pavía P, Barceló JM, Krsnik I, Sánchez-Turrión V et al: Amiloidosis cardiaca: la importancia del manejo multidisciplinario. Rev Esp Cardiol 2009; 62: 698-702.

2- Gatt ME, Palladini G. Light chain amyloidosis 2012: a new era. British J Haematol 2013; 160: 582-98.

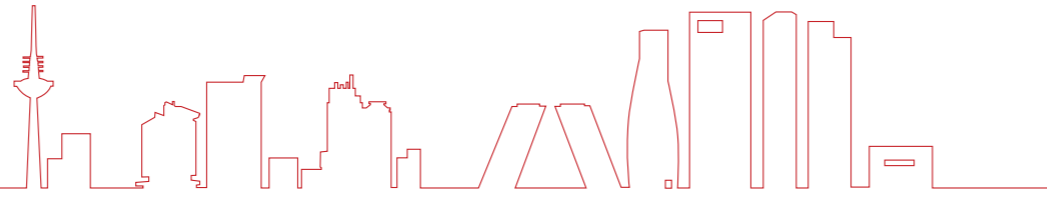
3- Comenzo RL, Reece D, Palladini G, Seldin D, Sanchowala V, Landau H et al. Consensus guidelines for the conduct and reporting of clinical trials in systemic light-chain amyloidosis. Leukemia. 2012; 26: 2317-25.

4- Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, Foli A et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. Blood. 2013; 121: 3420-7.

5- Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR et al. Changes in serum-free light chain rather than intact monoclonal immunoglobulin levels predicts outcome following therapy in primary amyloidosis. Am J Hematol 2011; 86: 251-5.

6- Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: an update for treating physicians. Blood 2013; 121: 5124-5130.

7- De Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with 99mTc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. Rev Esp Cardiol (Engl Ed.) 2012; 65: 440-6.



MESA REDONDA: Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales

AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (TIH)

Cristina Pascual Izquierdo

Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

La trombopenia inducida por Heparina (TIH) es un desorden protrombótico mediado por anticuerpos que activan las plaquetas, los leucocitos y células endoteliales que reconocen el complejo Factor Plaquetario 4-heparina (FP4-H) después de la exposición a Heparina no fraccionada (HNF) o con menos frecuencia, de la exposición a Heparina de bajo peso Molecular (HBPM), provocando una activación plaquetaria que da lugar a la producción de agregados plaquetarios y al aumento de generación de trombina, incrementando el riesgo de trombosis 1,2. La incidencia de la TIH oscila entre el 0.1 al 5% dependiendo del tipo de heparina utilizada y del tipo de paciente en el que ocurra 3. Sin tratamiento, el riesgo de complicaciones tromboembólicas es de 30 a 75%, pudiendo incluso provocar necrosis tisular y amputación. En los últimos años estamos asistiendo a un cambio muy importante en el diagnóstico clínico y en el tratamiento de la TIH, orientado a optimizar tanto el diagnóstico precoz como su tratamiento.

Hasta la década de los 90, la ausencia de tests diagnósticos y de tratamientos anticoagulantes alternativos eficaces explican el infradiagnóstico y la falta de concienciación sobre esta entidad patológica. A partir del 2000 aumenta el interés por la TIH, motivado por la aparición de nuevos scores de diagnóstico clínico, la optimización de tests de laboratorio eficaces, y la comercialización de un tratamiento anticoagulante eficaz, la Lepirudina, facilitando todo ello el manejo de la TIH. En la actualidad, es tal el grado de concienciación de la existencia de la TIH por parte de los clínicos que junto con la universalización de los tratamientos con HBPM no son infrecuentes los "sobrediagnósticos" y tratamientos anticoagulantes alternativos innecesarios. La clave de esta entidad es identificar aquellos casos de trombopenia que cumplan las características clínicas de TIH correspondientes y la demostración de la presencia de anticuerpos frente al complejo FP4-H 3.

En esta revisión veremos los avances más importantes que ha habido en el diagnóstico clínico y de laboratorio y en el tratamiento de esta entidad en los últimos años.

Diagnóstico clínico

La característica clínica fundamental de la TIH es la presencia de trombopenia bajo el tratamiento con heparina. La publicación de por Warkentin et al. en el año 2003 de un sistema de puntuación (score) para el diagnóstico clínico de la TIH supuso un gran avance para el diagnóstico clínico de la TIH 4. Este score clínico, conocido como 4Ts (figura 1) ha sido evaluado en distintas situaciones clínicas y en un meta-análisis de 13 estudios se calculó un valor negativo predictivo de baja probabilidad de TIH de 99.8%. El valor predictivo positivo para probabilidad intermedia fue de 14%, y para la probabilidad alta del 64% 5. La identificación de la baja probabilidad de TIH es muy útil para el clínico, dado que puede mantener el tratamiento con heparina y evitar tratamientos anticoagulantes alternativos.

Con el fin de mejorar el diagnóstico clínico, se desarrolló un sistema de puntuación más exhaustivo, el HEP score (figura 2), basado en la opinión de 8 expertos americanos, que comprende 8 características clínicas 6. Este score disminuye el número de falsos positivos, al aumentar la exclusión de otras causas de trombopenia.

Diagnóstico de laboratorio.

La demostración de la presencia de anticuerpos frente al complejo Fp4-H es la clave para el diagnóstico de la TIH. En este campo, también hemos asistido a un gran avance en la mejora de los tests diagnósticos para la detección de Anticuerpos frente al factor plaquetario 4-Heparina 7.

El test ideal debe demostrar de forma rápida y precisa el anticuerpo anti Fp4-H responsable de la TIH. En la actualidad disponemos de dos categorías de tests de laboratorio: pruebas funcionales e inmunoensayos (figura 3) 8.

Los test funcionales de agregación han sido el gold standard, pero son laboriosos y poco reproducibles, con lo que en la actualidad solo se realiza en laboratorios de referencia con personal muy especializado 8.

Los tests inmunoenzimáticos ELISA, tienen una sensibilidad muy alta, pero son poco específicos y no pueden realizarse de forma inmediata. Los primeros ELISA detectaban globalmente anticuerpos IgG, IgM e IgA. Las siguientes generaciones de ELISA mejoraron su especificidad al detectar de forma selectiva Anticuerpos de tipo IgG que son los responsables de la TIH. En los últimos años estos tests han ido ganando en sensibilidad, especificidad y rapidez de ejecución 9. En la actualidad su sensibilidad es muy alta (99%), pero su especificidad se calcula entre el 30 y 70%, al detectar anticuerpos no patógenos causados por la exposición a la Heparina no fraccionada (HNF) y a heparina de bajo peso molecular (HBPM).

En nuestra institución actualmente disponemos de 2 tests diagnósticos inmunológicos: ELISA (IgG) y HIT-Ab(FP4-H) , este último incorporado recientemente en nuestro laboratorio. Es un método rápido, adaptado a coagulómetros automáticos (ACL TOP-Izasa en nuestro centro). Este test desarrollado por Simon et al 10 en 2010, en comparación con el test inmunológico gold estándar, Asheracrom HPIA, mostró una co-positividad del 60.2% y una co-negatividad del 94.6%, con una concordancia global del 87.7%. La principal ventaja de este test es su total automatización, permitiendo disponer del resultado en un corto espacio de tiempo.

Avances en el tratamiento.

En la actualidad disponemos de varias alternativa terapéuticas para el tratamiento de la TIH 11. Hasta el inicio de los 2000, el único tratamiento anticoagulante alternativo era el Danaparoides, no comercializado en España, y solo disponible mediante trámite de solicitud de medicamento extranjero, lo que alargaba mucho el inicio de el tratamiento. A principios del 2000 se comercializó en España la lepirudina (inhibidor directo de la trombina), de disponibilidad inmediata para el tratamiento de la TIH. Inicialmente fue comercializado por los laboratorios Hoechst y posteriormente por Pharmion primero, y posteriormente Celgene, hasta el cese de su comercialización a mediados del 2013. Este mismo año se comercializó en España el tan esperado Argatroban 12, aprobado en el 2002 en EEUU y en el 2005 en Europa. Es un fármaco de pequeño tamaño molecular (figura 5), que actúa uniéndose de forma irreversible a la parte activa de la trombina y por lo tanto también inhibe el factor V, VIII y XIII, previniendo la formación de fibrina e inhibiendo también la agregación plaquetaria. Hay 2 estudios pivotaes que evaluaron la eficacia y la seguridad del argatroban en más de 500 pacientes por los que obtuvo la indicación para el tratamiento de la TIH por la FDA y LA EMA. 13, 14

La dosis de inicio es de 2µgr/kg/min endovenoso en perfusión continua, ajustado para un ratio de APTT de 1.5-3, pero no MAYOR de 100"15.

Después del inicio de la infusión, argatroban alcanza rápidamente (1-3h) unos niveles plasmáticos estables. Tiene una eliminación rápida a través del sistema hepatobiliar con una semivida de 52 min. tras suspender la perfusión. Presenta una relación lineal entre dosis, niveles plasmáticos y efecto sobre el APTT. Es bien tolerado y presenta escasos efectos sistémicos.

El fondaparinux, es un tratamiento anticoagulante eficaz y aunque no tiene indicación para el tratamiento de la TIH, puede ser útil en algún caso ya que no induce la formación de anticuerpos anti FP4-H16.

Conclusiones

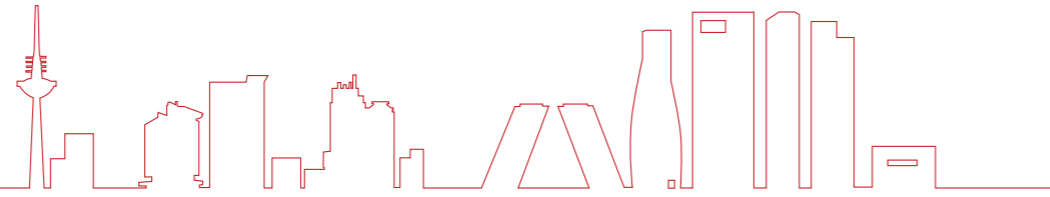
El diagnóstico y tratamiento de la TIH ha pasado por tres eras desde su descripción inicial en 1958. En los inicios, y hasta los años 90, fue una entidad cuestionada para la que no se disponía de una alternativa terapéutica. A partir de los primeros años de la década de los 2000 mejoran los medios diagnósticos, clínico y de laboratorio y aparece por primera vez un tratamiento anticoagulante alternativo eficaz. En los últimos años, la limitada especificidad de los test diagnósticos ha causado una situación de sobrediagnóstico de TIH y al uso excesivo de tratamientos anticoagulantes alternativos innecesarios.

El reto actual es sin duda el desarrollo de pruebas más específicas que permitan un diagnóstico más eficiente de esta entidad.

Figura 1. Score de diagnóstico clínico 4 Ts

| | 2 | 1 | 0 |
|---|---|--|---|
| Trombopenia | Descenso plaquetario >50%, y nadir >20x10 ⁹ /l | Descenso plaquetario 30-50%, o nadir entre 19-10x10 ⁹ /l | Descenso plaquetario <30%, o nadir <10x10 ⁹ /l |
| Tiempo hasta la caída de plaquetas | Días 5-10, o ≤1 día con exposición previa en los últimos 30 días | > 10 días, o tiempo nada claro, o <1 día con exposición a heparina en los últimos 30-100 días | < 4 días sin reciente exposición a heparina |
| Trombosis o otras secuelas de la TIH | Nueva trombosis confirmada, necrosis cutánea, o reacción sistémica aguda* post bolo IV de HNF | Trombosis progresiva o recurrente, o lesiones cutáneas eritematosas, o sospecha de trombosis no confirmada | Ninguna |
| Otras causas de trombopenia | Ninguna evidente | Posible | Definitiva |

| Puntuación | Pretest clínico | Otras pruebas para confirmar el diagnóstico |
|------------|-----------------------|---|
| 0-3 | Probabilidad baja | No solicitar |
| 4-5 | Probabilidad moderada | Solicitar test laboratorio (ver diagnóstico de laboratorio) Valorar prueba de imagen para buscar trombosis |
| 6-8 | Probabilidad alta | Solicitar test laboratorio (ver diagnóstico de laboratorio) Valorar prueba de imagen para buscar trombosis |



MESA REDONDA: **Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales**

< AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (TIH) >

Figura 2. Score de diagnóstico clínico HEP (HIT Expert Probability)

| Características clínicas | Puntuación |
|---|------------|
| 1. Magnitud del descenso de la cifra de plaquetas | |
| a. < 30% | -1 |
| b. 30-50% | 1 |
| c. >50% | 3 |
| 2. Tiempo del descenso plaquetario | |
| <i>Para pacientes en quienes se sospeche inicio convencional de TIH</i> | |
| a. Caída comienza < 4 días después de la exposición a heparina | -2 |
| b. Caída comienza 4 días después de la exposición a heparina | 2 |
| c. Caída comienza 5-10 días después de la exposición a heparina | 3 |
| d. Caída comienza 11-14 días después de la exposición a heparina | 2 |
| e. Caída comienza <14 días después de la exposición a heparina | -1 |
| <i>Para pacientes en quienes se sospeche inicio convencional de TIH</i> | |
| a. Caída comienza <48 horas tras re-exposición a heparina | 2 |
| b. Caída comienza >48 horas tras re-exposición a heparina | -1 |
| 3. Cifra mínima de plaquetas | |
| a. $\leq 20 \times 10^9/L$ | -2 |
| b. $> 20 \times 10^9/L$ | 2 |
| 4. Trombosis (solo seleccionar una opción) | |
| <i>Pacientes en quienes se sospecha TIH convencional</i> | |
| a. Nuevo episodio de tromboembolismo arterial o venoso ≥ 4 días tras exposición a heparina | 3 |
| b. Progresión de tromboembolismo arterial o venoso preexistente en el seno del tratamiento con heparina | 2 |
| <i>Pacientes en quienes se sospecha TIH de inicio rápido</i> | |
| a. Nuevo episodio de tromboembolismo arterial o venoso tras exposición a heparina | 3 |
| b. Progresión de tromboembolismo arterial o venoso preexistente en el seno del tratamiento con heparina | 2 |
| 5. Necrosis cutánea | |
| a. Necrosis cutánea en zona subcutánea de inyección de heparina | 3 |
| 6. Reacción sistémica aguda | |
| a. Reacción sistémica aguda tras bolo iv de heparina | 2 |
| 7. Sangrado | |
| a. Presencia de sangrado, petequias o hematomas extensos | -1 |
| 8. Otras causas de trombopenia (seleccionar todas a las que aplique) | |
| a. Presencia de trombopenia crónica | -1 |
| b. Introducción reciente de otro fármaco que cause trombopenia y no sea heparina | -2 |
| c. Infección severa | -2 |
| d. CID severa (fibrinógeno $< 100 \text{ mg/dL}$ y DDimero $> 5 \text{ microgr/mL}$) | -2 |
| e. Dispositivo intraarterial permanente (ej. balón de contrapulsación intra aórtico, ECMO, dispositivo de asistencia ventricular) | -2 |
| f. By-pass cardiopulmonar en las 96 h previas | -1 |
| g. No otra causa aparente | 3 |

| Puntuación | Pretest clínico | Otras pruebas para confirmar el diagnóstico |
|------------|-----------------------|---|
| 0-3 | Probabilidad baja | No solicitar |
| 4-5 | Probabilidad moderada | Solicitar test laboratorio (ver diagnóstico de laboratorio) |
| | | Valorar prueba de imagen para buscar trombosis |
| 6-8 | Probabilidad alta | Solicitar test laboratorio (ver diagnóstico de laboratorio) |
| | | Valorar prueba de imagen para buscar trombosis |

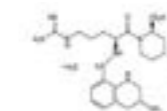
Figura 3. Clasificación de test diagnósticos

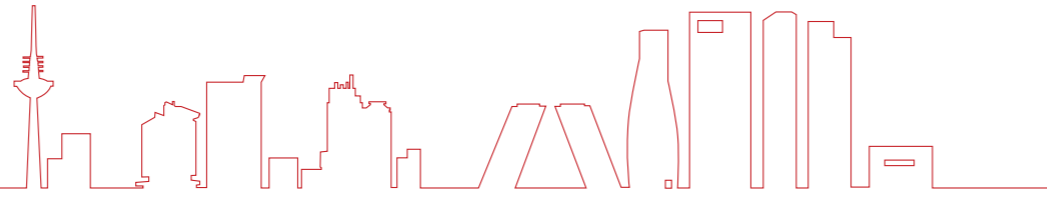
| Categoría | Principio | Ejemplo | Ventajas | Desventajas |
|------------------|--|--|--|---|
| Inmunoensayo | Detectar Ac FP4-Heparina, independiente de su capacidad de activar células | ELISA poliespecífico. ELISA IgG específico. | Alta sensibilidad, fácil de realizar y ampliamente disponible. | Especificidad limitada |
| Test funcionales | Detecta Ac que activan células dependientes del aheparina | Test de liberación de la serotonina | Alta sensibilidad y especificidad | Dificultad técnica y disponibilidad limitada. |

Figura 4. Fármacos disponibles con indicación para tratamiento de TIH

| Fármaco | Aclaramiento | Dosis terapéutica | Monitorización | Efectos 2° |
|--|---------------------------------|--|--|--|
| Inhibidores directos de la trombina | | | | |
| Argatroban | Hepático | - 2 mcg/kg/min IV - En ICC, fracaso multisistémico: 0.5-1.2 mcg/kg/min | APTT cada 4 h para mantener Ratio en 1,5-3,0 veces el control Controlar TP basal antes de pasar a warfarina | Sangrado (7%) |
| Bivalirudina | Enzimático (80%) Renal (20%) | - 0.15-0.20 mg/kg/h IV | Medir ACT a los 5 min. del bolo | Sangrado en PCI (2-4%) |
| Terapia anti-factorXa | | | | |
| Danaparoido | Renal | Bolo 2.250 U Infusión: 400 U x 4 h luego 300 U x 4 h luego 200U x 4 h luego Ajuste según anti-Xa (0.5-0.8 U/ml) | No obligatorio Mantener anti-Xa entre 0.5-0.8 U/ml | Sangrado (8%) Reactividad cruzada con Ac-antiPF4 (3%) |

Figura 5. Fórmula química del Argatroban





MESA REDONDA: Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales

< AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TROMBOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA (TIH) >

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Amiral J, Bridey F, Dreyfus M, et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992;68(1):95-96.
- 2- Rauova L, PonczM,McKenzie SE, et al. Ultralarge complexes of PF4 and heparin are central to the pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2005;105(1):131-138.
- 3- Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:668-74. doi: 0.1182/asheducation-2013.1.668.
- 4- Strutt JK, Mackey JE, Johnson SM, Sylvia LM. Assessment of the 4Ts pretest clinical scoring system as a predictor of heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2011;31(2):138-145.
- 5- Nagler M, Fabbro T, Wuillemin WA. Prospective evaluation of the interobserver reliability of the 4Ts score in patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2012;10(1):151-152.
- 6- Cuker A, Arepally G, Crowther MA, et al. The HIT Expert Probability (HEP) Score: a novel pre-test probability model for heparin induced thrombocytopenia based on broad expert opinion. *J Thromb Haemost* 2010;8(12):2642-2650.
- 7- Warkentin TE, Hedde NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003;2(2):148-157.
- 8- Smock KJ, Ledford-Kraemer MR, Meijer P, Hsu P, Van Cott EM. Proficiency Testing Results for Heparin-Induced Thrombocytopenia in North America. *Semin Thromb Hemost*. 4 de febrero de 2014.
- 9- Yang, Barbara A. Konkle, Gowthami M. Arepally, Stephen P. Watson, Douglas B. Cines and Bruce S. Adam Cuker, Ann H. Rux, Jillian L. Hinds, May Dela Cruz, Serge V. Yarovi, Isola A. M. Brown, Wei. Novel diagnostic assays for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*, 2013 121: 3727-3732.
- 10- Simon J. Davidson, Thomas L. Ortelb and Larry J. SmithC. Performance of a new, rapid, automated immunoassay for the detection of anti-platelet factor 4/heparin complex antibodies. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2011, 22:340-344.
- 11- Nonheparin Anticoagulants for Heparin-Induced Thrombocytopenia John G. Kelton, M.D., Donald M. Arnold, M.D., and Shannon M. Bates, M.D.C.M. *N Engl J Med* 2013;368:737-44.
- 12- Ramandeep K. Bambrah, Dat C. Pham and Fauzia Rana. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis* (2013) 4(6) 302-304.
- 13- Argatroban anticoagulant Therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. Lewis BE, et al. *Circulation* 2001; 103: 1838-1843.
- 14- Lewis BE. (ARG911, ARG 915 review). *Thromb Haemost* 2004; 92 (suppl): 37-41.
- 15- Ficha técnica Argatroban. SE/H/0483/001/IB/020, Approved 23-09-2011.
- 16- Ivory C, Le Gal G, Carrier M, Rodger M, Code C, Gandara E. Efficacy and safety of fondaparinux for the management of patients with heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review. *Chest*. 2014 Mar 1;145(3 Suppl):521A.

ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO: “LECTURA CRÍTICA” DE LA GUÍA ACCP 2012

A. Pascual, N. Patrignani, P. Beltran, P. Llamas
Hospital Fundación Alcorcón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica (ETE) gestacional es una causa muy importante de morbimortalidad materna en los países desarrollados, con una incidencia que se estima en 1,4 casos por cada 1000 nacimientos, siendo el puerperio el periodo de mayor riesgo tromboembólico. El manejo de la ETE en el momento agudo y la prevención durante la gestación y el puerperio siguen teniendo sus puntos de controversia. La mayoría de los estudios al respecto, no tienen un grado de evidencia suficiente. Las recomendaciones se basan en estudios observacionales, en opiniones de expertos y en la información obtenida de la extrapolación de datos de otras poblaciones.

La novena edición de la guía ACCP¹ apuesta por un mayor rigor metodológico. Utilizando el sistema GRADE ha disminuido el grado de recomendación en la mayoría de las intervenciones. Evalúa las consecuencias deseables y no deseables del tratamiento antitrombótico en diferentes situaciones durante el embarazo y puerperio: 1) lactancia materna, 2) técnicas de reproducción asistida, 3) cesárea, 4) gestante con diagnóstico de ETE, 5) gestante con antecedente de ETE, 6) gestante con trombofilia asintomática, 7) embarazada con antecedentes de complicaciones vasculares gestacionales (pérdida fetal, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado, abrupción placentaria) y 8) gestante con válvula cardíaca mecánica. A diferencia de las guías de la ACCP 2008² incluyen el apartado de la trombopprofilaxis a mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida.

ETE, TROMBOFILIA, TERAPIA ANTITROMBÓTICA Y GESTACIÓN: RECOMENDACIONES ACCP 2012

Generalidades

- La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es segura para el feto ya que no pasa la barrera placentaria, presenta menos riesgo de hemorragia, osteoporosis y de trombopenia inducida por heparina que la heparina no fraccionada.

- Si una gestante desarrolla trombopenia inducida por heparina y precisa seguir anticoagulada se recomienda el uso de daparoides. El uso de fondaparinux debe ser muy restringido.

- Los anticoagulantes de acción directa están contraindicados en la gestación.

- En una mujer que está recibiendo antagonistas de la vitamina K (AVK) y se quiere quedar embarazada, debido al riesgo teratogénico de estos fármacos, se puede optar por hacer pruebas de embarazo frecuentes y pasar a HBPM cuando se diagnostique el embarazo en lugar de sustituirlos por HBPM antes de que se consiga la gestación.

- Durante la lactancia se puede utilizar AVK, heparina no fraccionada y HBPM, incluso se recomienda mantener la antiagregación con dosis bajas de aspirina, pautada por indicación vascular.

- En la guía hacen referencia a las siguientes pautas de HBPM:

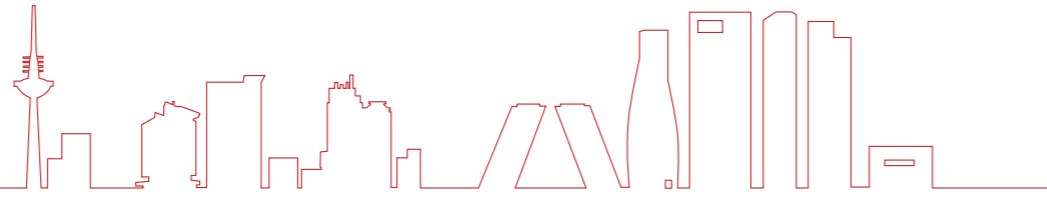
- Dosis profiláctica de HBPM: dalteparina 5.000U/24h, tinzaparina 4.500U/24h, nadroparina 2.850U/24h, enoxaparina 40 mg/24h.
- Dosis intermedia de HBPM: dalteparina 5.000U/12h, enoxaparina 40 mg/12h.
- Dosis ajustada al peso o dosis plenas: dalteparina 200U/kg/24h, tinzaparina 175U/24h, enoxaparina 1 mg/kg/12h.

Prevención de trombosis en las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida

- No se recomienda de forma sistemática realizar profilaxis antitrombótica en este grupo de mujeres, salvo en aquellas que desarrollen síndrome de hiperestimulación ovárica severo. En esta situación se debe usar HBPM a dosis profiláctica durante tres meses después de la resolución del síndrome.

Profilaxis antitrombótica después de cesárea

Evaluar la necesidad de trombopprofilaxis en función de la presencia de factores de riesgo tromboembólico. (Tabla 1)



MESA REDONDA: **Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales**

< ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO: "LECTURA CRÍTICA" DE LA GUÍA ACCP 2012 >

Tabla 1: Factores de riesgo de ETEV postparto. Riesgo absoluto >3%

| FACTORES DE RIESGO MAYORES |
|--|
| • Reposo estricto (≥ 1 semana anteparto) |
| • Hemorragia postparto (≥ 1000 ml) |
| • ETEV previa |
| • Preeclampsia con retraso de crecimiento intrauterino |
| • Trombofilia: déficit de antitrombina, mutación en homocigosis o heterocigosis del FV Leiden o de la mutación 20210A de la protrombina. |
| • LES, patología cardíaca o pulmonar o drepanocitosis |
| • Trastfusión sanguínea |
| • Infección postparto |
| FACTORES DE RIESGO MENORES |
| • Obesidad (IMC >30 kg/m ²) |
| • Gestación múltiple |
| • Hemorragia postparto (≥ 1000 ml) |
| • Tabaquismo (>10 cigarrillos/día) |
| • Crecimiento intrauterino retardado |
| • Trombofilia: déficit de proteína S o proteína C |
| • Preeclampsia |

- No factores de riesgo trombotico: movilización precoz.
- Cesárea programada en mujer con alto riesgo de trombosis (1 factor de riesgo mayor o 2 factores de riesgo menores) o cesárea urgente con al menos 1 factor de riesgo trombotico: HBPM a dosis profiláctica o medias de compresión durante el ingreso hospitalario.
- Mujeres con múltiples factores de riesgo o que persistan durante el puerperio: HBPM a dosis profiláctica más métodos mecánicos hasta 6 semanas tras el parto.

Tratamiento de ETEV durante gestación

- Utilizar HBPM a dosis terapéuticas, como mínimo 3 meses (en las guías de 2008 recomendaban mantener al menos 6 meses de anticoagulación) y se debe mantener durante al menos 6 semanas tras el parto. Si el parto es programado (inducción, cesárea) suspender la HBPM 24 horas antes.

- Contemplan que a la mujer con alto riesgo de retrombosis (trombosis venosa proximal, TEP en las dos semanas previas a parto) se haga cambio a heparina no fraccionada suspendiéndola 4-6 h antes del parto o la colocación de un filtro de vena cava temporal (en esta edición insisten, que el uso de filtro de cava tiene una experiencia limitada en gestantes y que en éstas hay más riesgo de migración y perforación, por lo que su implantación queda restringida a embarazada con trombosis confirmada y alto riesgo de TEP a pesar de una correcta anticoagulación).

Profilaxis antitrombótica si episodio previo de ETEV

- Si riesgo bajo de recurrencia (episodio único con factor de riesgo transitorio no relacionado con la gestación ni con estrógenos): vigilancia anteparto y HBPM profiláctica en puerperio.

- Si riesgo moderado – alto (idiopático, relacionado con estrógenos, relacionado con gestación, trombofilia o antecedente de episodios múltiples idiopáticos, sin anticoagulación a largo plazo): HBPM a dosis profilácticas o intermedias, ante y postnatal durante 6 semanas.

- Si riesgo muy alto (paciente con anticoagulación oral a largo plazo, TEP recurrente, déficit de antitrombina o sd. antifosfolípido): HBPM a dosis profiláctica alta (75% de dosis terapéutica) antenatal y en el puerperio pasar a AVK a largo plazo más que continuar con HBPM.

Prevención de la ETEV en gestante con trombofilia sin eventotrombótico previo

- Gestante homocigota para el FV Leiden o para la protrombina 20210A sin evento trombótico previo pero con antecedentes familiares de trombosis (TVP o TEP en familiares de primer orden): HBPM a dosis profiláctica alta (75% de dosis terapéutica) antenatal y mantener 6 semanas postparto o pasar a AVK manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0.

- Gestante homocigota para el FV Leiden o para la protrombina 201210A sin evento trombótico previo pero sin antecedentes familiares de trombosis: vigilancia durante gestación y anticoagular con HBPM a dosis profiláctica o AVK (INR: de 2,0 a 3,0) durante 6 semanas tras el parto.

- Gestante con otra trombofilia, sin evento trombótico previo pero con antecedente familiar de trombosis: vigilancia durante gestación y sólo anticoagular durante 6 semanas tras el parto, con HBPM a dosis profiláctica o AVK manteniendo un INR entre 2,0 y 3,0 (si no tienen déficit de proteína S o proteína C).

- Gestante con otra trombofilia, sin evento trombótico previo y sin antecedente familiar de trombosis: vigilancia clínica (paciente y médico deben estar atentos a los signos y síntomas de ETEV por la necesidad de hacer las pruebas diagnósticas a tiempo) durante la gestación y puerperio.

Prevención de las complicaciones gestacionales en mujeres con trombofilia

- En mujeres con pérdidas fetales (3 o más antes de la semana 10 de gestación) se recomienda hacer la determinación de anticuerpos antifosfolípidos.

- Si la mujer cumple criterios de laboratorio y clínicos de sd. antifosfolípido se recomienda antenatal HBPM a dosis profiláctica combinada con aspirina a dosis bajas (100 mg/día).

- Mujer con historia de complicaciones gestacionales (preeclampsia, abruptio, CIR) no se recomienda hacer estudio de trombofilia, mientras que en ACCP 2008² sugerían hacer estudio de anticuerpos antifosfolípidos.

- Mujer con trombofilia hereditaria y complicaciones gestacionales no se recomienda uso de profilaxis antitrombótica. Manejo de mujer con pérdidas fetales o preeclampsia sin trombofilia

- Mujer con riesgo de preeclampsia: aspirina a dosis bajas desde el segundo trimestre de gestación.

- Mujer con dos o más pérdidas fetales pero con estudio de trombofilia y sd. antifosfolípido negativo: no profilaxis con HBPM.

Gestante portadora de válvula cardíaca mecánica

- Dan dos opciones: HBPM cada 12 horas con dosis ajustada según los niveles de actividad anti Xa (de 1,0 a 1,2 U/ml) realizado a las 4 horas de la administración. La otra opción es HBPM cada 12 horas hasta la semana 13, seguida de AVK hasta la semana 37 y de nuevo HBPM hasta el parto.

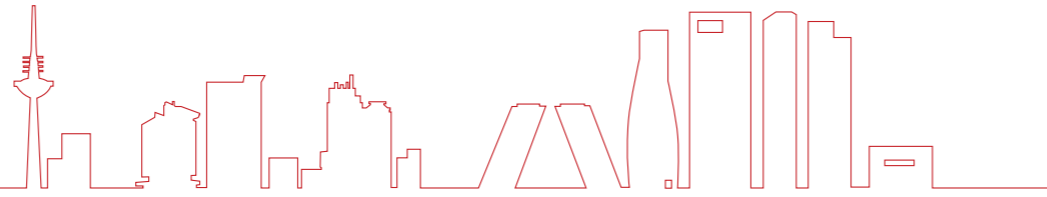
- En pacientes con válvulas de alto riesgo trombotico se recomienda añadir ácido acetil salicílico a dosis bajas (100 mg/24h v.o).

- Contempla que en las mujeres con alto riesgo de tromboembolismo (prótesis antiguas en posición mitral o tromboembolismo previo), dada la mayor eficacia de los AVK, se pueden mantener éstos, pasando a HBPM en el momento del parto y comentando a la paciente los riesgos que conlleva dicha actitud. De hecho la recomendación de las nuevas guías del AHA/ACC 2014, es administrar AVK el segundo y tercer trimestre junto con AAS a dosis bajas.

PUNTOS CONTROVERTIDOS

Aunque no existe un score de riesgo trombotico validado, independientemente de la historia familiar y de la trombofilia, existen otros factores que hay que valorar a la hora de tomar la decisión de instaurar una profilaxis antitrombótica. Las guías ACCP 2012 no contemplan la profilaxis antitrombótica tras el parto vaginal en situaciones de alto riesgo trombotico o la profilaxis antenatal en embarazadas con varios factores de riesgo clínico (tabaquismo, gestación múltiple, inmovilización...) y difiere de las recomendaciones de la guía del "Royal College of Obstetricians and Gynaecologist" (RCOG 2010)³ en la profilaxis tras la cesárea.

Uno de los puntos diferenciales, es el manejo de la gestante con trombofilia asintomática: en estas guías sólo contemplan la profilaxis antenatal en las mujeres homocigotas para el FV Leiden o para la mutación 20210A de la protrombina. El resto de trombofilias las considera de menor riesgo y sólo recomiendan HBPM antenatal si la mujer tiene antecedente de trombosis familiar.



MESA REDONDA: Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales

< ANTICOAGULACIÓN DURANTE EL EMBARAZO: "LECTURA CRÍTICA" DE LA GUÍA ACCP 2012 >

Ésta es una diferencia sustancial respecto a las guías del 2008, en las que recomendaban hacer un tratamiento individualizado adaptado al riesgo en cada paciente, y en las gestantes con déficit de antitrombina sugerían profilaxis prenatal y postparto. Otro punto polémico, es que en las nuevas guías introducen la posibilidad de uso de AVK en la profilaxis antitrombótica postparto.

Como en la mayoría de las guías, recomiendan mantener la profilaxis antitrombótica en mujeres de alto riesgo durante seis semanas después del parto. Recientemente, en febrero de este año, se ha publicado un estudio retrospectivo con diseño de cohortes con secuencia cruzada (cada paciente sirve como su propio control) en el que los autores sugieren que, debe ser investigada la duración del tratamiento anticoagulante tras el parto que mejor equilibre el riesgo trombótico - hemorrágico y sus resultados muestran que el riesgo trombótico persiste hasta las doce semanas postparto.

En relación con las mujeres gestantes con prótesis metálica, aunque las últimas guías del ACCP dan como grado de evidencia 2C mantener los AVK durante el segundo y tercer trimestre, esta opción se ha considerado como de primera elección en las últimas guías de la AHA/ACC 2014.

CONCLUSIONES

Las recomendaciones en los distintos escenarios se basan en estudios observacionales o datos extrapolados de otras poblaciones lo que hace que las conclusiones de la guía ACCP no coincidan con las de otras guías clínicas, (ACPP 8ª edición, RCOG 2010, Grupo TEAM6). Esto puede generar confusión y en algunas situaciones incluso no ayudara la toma de decisiones.

El grupo TEAM, tiene abierto un registro a nivel nacional con recogida de datos de gestantes en los diversos escenarios presentados que ayudará a esclarecer algunos puntos controvertidos en este campo y que está basado en la experiencia "real".

BIBLIOGRAFIA:

- 1- Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO; VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy and Pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Febrero 2012.
- 2- American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).
- 3- Royal College of Obstetrician and Gynaecologist Guideline reviewed 2010
- 4- HoomanKamel, Mitchell S.V. et al. Risk of a Thrombotic Event after the 6-week postpartum period. NEJM February 2014
- 5- Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Sundt, Thomas JD. AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. Circulation. March 2014.
- 6- Recomendaciones sobre enfermedad tromboembolia venosa gestacional. Proyecto TEAM. SETH

CONTROL DE LABORATORIO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES. SITUACIÓN ACTUAL

Karmele Arribalzaga Juaristi

Unidad de Hematología
Hospital U. Fundación Alcorcón. Madrid

1- INTRODUCCIÓN

Los Inhibidores Directos Orales (IDOs) - o Nuevos Anticoagulantes Orales - ya introducidos en clínica son el inhibidor directo de la trombina, dabigatrán (principio activo del dabigatrán etexilato, Pradaxa®) y los inhibidores directos del factor Xa, rivaroxabán (Xarelto®) y apixabán (Eliquis®). Los tres fármacos están autorizados en nuestro país para las indicaciones de trombopprofilaxis tras cirugía de reemplazo de cadera y rodilla, y prevención de ictus en fibrilación auricular no valvular (FANV). Rivaroxabán, además, está autorizado para el tratamiento y la prevención secundaria de la TVP y el TEP.

A día de hoy, en la CAM, al menos el 7% de los pacientes anticoagulados largo plazo utilizan IDOs según datos de la Consejería de Sanidad. Es necesario, pues, establecer recomendaciones sobre las pruebas de coagulación más adecuadas para la valoración de estos fármacos, las indicaciones de solicitud de las mismas y la interpretación de sus resultados, entre otras cuestiones.

2- PRUEBAS DE COAGULACIÓN SENSIBLES A LOS IDOS

El Subcomité de Control de la Anticoagulación del Comité Científico de Estandarización (SSC) de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH) clasifica las pruebas de coagulación sensibles a los IDOs en cuantitativas y semicuantitativas dependiendo de si determinan la concentración plasmática del fármaco o no.¹

2.1- Pruebas semicuantitativas

Son el tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), tiempo de trombina (TT) y tiempo de ecarina (TE). Son pruebas rápidas y disponibles en la mayoría de los laboratorios de urgencia, al menos las tres primeras. Sus resultados deberían interpretarse como orientativos de anticoagulación terapéutica, supratrapéutica o infratrapéutica, según el caso. Existe una gran variabilidad de los resultados entre laboratorios, dependiente de la distinta sensibilidad de los reactivos por estos fármacos.

Varios estudios han analizado la relación entre la concentración plasmática del fármaco y el resultado de las pruebas semicuantitativas. A modo de referencia, la Tabla 1 muestra las concentraciones plasmáticas de los IDOs observadas en los ensayos fase III de los pacientes con FANV, según las fichas técnicas.

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas pico y valle de los IDOs en fase estacionaria, observadas en los pacientes con FANV de los ensayos fase III, según las fichas técnicas.

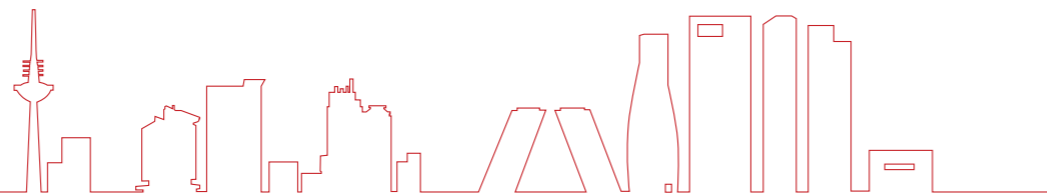
| | C _{máx} / pico (ng/mL) | C _{mín} / valle (ng/mL) |
|------------------------|--|-----------------------------------|
| | Media geométrica (percentiles 25 y 75) | |
| Dabigatrán 150 mg/12 h | 175 (117-275); ~ 2 h después | 91 (61-143); ~ 12 h después |
| Rivaroxabán 20 mg/día | 215 (22-535); 2-4 h después | 32 (6-239); ~ 24 h después |
| | C _{máx} / pico (UI/mL)* | C _{mín} / valle (UI/mL)* |
| | Media geométrica (percentiles 5 y 95) | |
| Apixabán 5 mg/12 h | 2,55 (1,36-4,79); 2-4 h después | 1,54 (0,61-3,43); ~ 24 h después |

* UI anti-Xa específicas de apixabán, distintas de las UI de anti-Xa de las heparinas.

Efecto de dabigatrán a dosis terapéutica sobre las pruebas semicuantitativas^{2,3}

• **TP:** es poco sensible a dabigatrán aunque hay una variabilidad importante dependiente del reactivo. Exhibe una relación concentración-respuesta lineal. A la concentración de 100 ng/ml, el TP suele ser normal. Un ratio de TP ≥ 2.0 indica niveles supratrapéuticos. No se debe emplear el INR/ISI usado para los fármacos AVK.

• **TTPa:** es sensible a dabigatrán y exhibe una relación curvilínea: hasta los 200 ng/ml hay un incremento de TTPa superior al lineal, volviéndose lineal por encima de los 200 ng/ml. El ratio de TTPa en el momento pico (C_{max}) es ~ 2.0, y en el valle (C_{min}), ~ 1.5. Un ratio de TTPa > 2.5 puede indicar niveles supratrapéuticos de dabigatrán. Un ratio de TTPa normal sugiere que la concentración



MESA REDONDA: **Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales**

< CONTROL DE LABORATORIO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES. SITUACIÓN ACTUAL >

de dabigatrán en plasma es mínima. La concordancia del TTPa entre los distintos reactivos es buena. No obstante, el SSC1 recomienda que cada laboratorio pruebe la sensibilidad a dabigatrán de su reactivo de TTPa usando calibradores plasmáticos específicos.

• **TT:** es excesivamente sensible a dabigatrán. Suele exceder el tiempo de medida de la mayoría de los coagulómetros incluso a concentraciones terapéuticas del fármaco. Diluyendo la muestra con plasma normal (ej. 1/8) se consiguen valores del TT dentro del rango de medida del analizador; muestras obtenidas en el valle y procesadas de esta manera, dan lecturas de TT entre 40-60" (observación personal). No se ha estudiado aún la variabilidad del TT entre reactivos. Un TT normal en muestra sin diluir excluye al dabigatrán.

• **TE:** es muy sensible y exhibe una relación lineal con el fármaco pero no está disponible en nuestro medio. Un ratio de TE > 4.0 suele indicar niveles supratrapéuticos del fármaco. Al igual que en el caso del TT, no se ha estudiado aún la variabilidad del TE entre reactivos.

Efecto de **rivaroxabán** a dosis terapéutica sobre las pruebas semicuantitativas⁴

• **TP:** el TP según el método de Quick (el más utilizado) es sensible a rivaroxabán, aunque existe gran variabilidad entre reactivos. La relación concentración- respuesta es lineal. A niveles < 200 ng/ml, el ratio de TP no suele sobrepasar 1.5. Un ratio de TP normal indica un nivel subterapéutico de anticoagulación con la mayoría de los reactivos. No se debe emplear el INR/ISI usado para los AVK; sin embargo, se ha probado el método INR/ISI calibrado con rivaroxaban (INRrivaroxaban) demostrando una concordancia muy buena entre tromboplastinas.⁵ El SSC1 recomienda que cada laboratorio pruebe la sensibilidad a rivaroxabán de su reactivo de TP mediante el uso de calibradores plasmáticos de rivaroxabán.

• **TTPa:** es relativamente sensible a rivaroxabán dependiendo del reactivo y exhibe una relación concentración-respuesta curvilínea. Con algunos reactivos el ratio de TTPa suele ser 1.5-2.0 en el momento pico, y no suele estar prolongado en el momento valle.

• **anti-Xa (HBPM):** la actividad anti-Xa calibrada para las HBPM es muy sensible a la presencia de rivaroxaban pero solo tiene valor cualitativo. Sin embargo, un anti-Xa (HBPM) < 0.3 UI/ml excluye la presencia de rivaroxabán. Efecto de apixaban a dosis terapéutica sobre las pruebas semicuantitativas

• **TP y TTPa:** los cambios son mínimos y sujetos a mucha variabilidad. Estas pruebas no se recomiendan para evaluar el efecto de apixaban.⁶

• **anti-Xa (HBPM):** al igual que con rivaroxabán, el anti-Xa (HBPM) es muy sensible a la presencia de apixabán pero solo tiene valor cualitativo. Un anti-Xa (HBPM) < 0.3 UI/ml excluye la presencia de apixabán. La Tabla 2 resume el efecto de los IDOs sobre las pruebas semicuantitativas.

Tabla 2. Efecto de los Inhibidores Directos Orales (IDOs) a dosis terapéutica para FANV sobre las pruebas rutinarias de coagulación

| | ratio TP§ | ratio TTPa§ | TT | ratio TE | TTd | TR | Fib der | Fib Clausa | Dimers -D | Anti-Xa (HBPM) |
|--|-----------|-------------|-------|----------|---------|----|---------|------------|-----------|-----------------------------------|
| Dabigatran en "rango" (=12h post-dosis) | <1.5 | 1.5-2.0 | >150" | 3.0-4.0 | ~40-60" | N | N‡ | N‡ | N | N |
| Rivaroxaban en "rango" (=24h post-dosis) | 1.3-2.0 | ‡ | N | N | N | N | N | N | N | ‡ solo tiene valor cualitativo |
| Apixaban en "rango" (=12h post-dosis) | N o † | ‡ | N | N | N | N | N | N | N | ‡ solo tiene valor cualitativo |

§ Los resultados dependen de la sensibilidad del reactivo; ;TT: Tiempo de Trombina; TTd: TT de muestra diluida (ej. 1/8 con plasma normal); TE: Tiempo de Ecarina; TR: Tiempo de Reptilase; Fib der: Fibrinógeno derivado. N: El test no se ve afectado. †: falsamente bajo si TP ||‡, ‡: falsamente bajo si sobredosis (dabigatran neutraliza el reactivo de Trombina) . NOTAS: a) Las pruebas de mezclas no corrigen o corrigen parcialmente para todos los casos de tiempos alargados.

b) Las pruebas de las celdas sombreadas de cada fila forman un perfil de pruebas con más especificidad por el fármaco que cada prueba por separado. Las pruebas no sombreadas ayudan al diagnóstico diferencial con otras patologías o fármacos.

2.2. Pruebas cuantitativas

Determinan la concentración plasmática del fármaco utilizando calibradores específicos. Las más difundidas son ensayos comerciales automatizables y rápidos pero muy caros por lo que no están disponibles en la mayoría de los laboratorios y, menos aún, en los de urgencias.

Pruebas para la determinación cuantitativa de dabigatrán

La más usada es el ensayo Hemoclot® direct Thrombin Inhibitor (Hyphen Biomed, France) junto con calibradores y controles específicos para dabigatrán de la misma casa comercial. El ensayo consiste en realizar un TT diluido; la muestra se diluye 1:8 con Owren o SSF y después, 1:3 con plasma normal. El rango de medida de la técnica es lineal hasta 500 ng/ml.⁸

El Sta@ECAII(Stago) es un ensayo cromogénico anti-IIa con aporte de ecarina, calibradores y controles específicos. Es lineal en un amplio rango de medidas.

Una concentración plasmática de dabigatrán > 200 ng/ml en el valle se asocia a un riesgo aumentado de hemorragia.

Pruebas para la determinación cuantitativa de rivaroxabán y apixabán⁷

La prueba de elección es la actividad anti-Xa cromogénica utilizando calibradores y controles específicos para rivaroxabán o apixaban. Se deben introducir algunas variaciones en la técnica con respecto a la utilizada para los inhibidores indirectos de FXa como son una mayor dilución de la muestra, mayor concentración del sustrato cromogénico, y no añadir antitrombina.

Hay varios ensayos comerciales disponibles con una variabilidad interensayo muy buena. Tres laboratorios - Hyphen Biomed , Technoclone y Stago - disponen de calibradores y controles para rivaroxabán, y sólo Stago, para apixabán. En general, los ensayos son lineales entre 0 y 250-500ng/ml.

No se ha definido para ninguno de los dos fármacos un umbral de riesgo hemorrágico.

3- UTILIDAD CLÍNICA DEL CONTROL DE LABORATORIO

3.1. Monitorización terapéutica

La monitorización terapéutica (TDM) se define como la individualización de la dosis de un fármaco para mantener la concentración del mismo dentro de un rango terapéutico predefinido.⁹ Se asume que los IDOs no necesitan TDM porque su efecto es predecible, la ventana terapéutica es amplia, tienen escasas interacciones y en los ensayos fase III han demostrado ser eficaces y seguros sin necesidad de monitorizar la coagulación. Sin embargo, es opinión generalizada que en situaciones concretas la TDM podría ser recomendable. La ficha técnica de Pradaxa® aprobada por la EMA recomienda una dosis no superior a 110 mg/12h en los pacientes en los que se detecte una exposición excesiva a dabigatrán mediante una prueba de coagulación. En cambio, la Sociedad Europea de Ritmo Cardíaco (EHRA)¹⁰ afirma en su guía sobre nuevos anticoagulantes orales que no se deberían modificar ni la dosis ni el intervalo entre dosis motivado por cambios en los parámetros de coagulación.

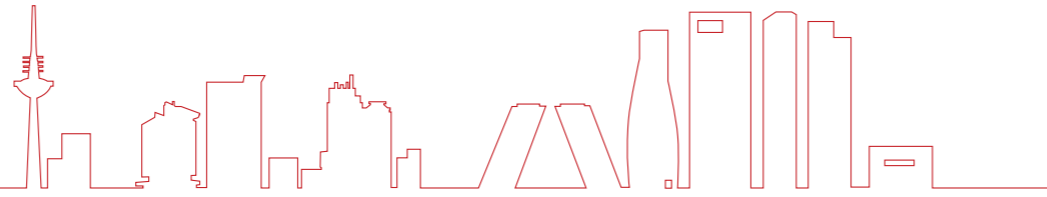
Respecto al momento idóneo para la extracción de la muestra, algunos autores consideran que depende de la situación.¹¹ La extracción en el pico (2-4h después de la toma del fármaco) sería útil para detectar pacientes hiper-respondedores, en especial, entre los más ancianos, los de bajo peso o con insuficiencia renal moderada. La extracción en el valle (justo antes de una dosis) podría ser preferible en los pacientes que presentan sangrado menor crónico, son sospecha de acumulación del fármaco. En este sentido, hay trabajos en curso para proponer ajustes de dosis en función de los hallazgos. Ningún ensayo ha comparado los resultados del tratamiento con y sin TDM.

Las pruebas cuantitativas son de elección para TDM.

3.2. Valoración en situación de urgencia

Es imprescindible realizar un estudio de coagulación urgente en un paciente anticoagulado con hemorragia mayor o necesidad de cirugía urgente. En estas circunstancias, las únicas pruebas disponibles para evaluar los IDOs en la mayoría de los centros son las pruebas semicuantitativas. Hay pocos datos en la literatura sobre la utilidad de estas pruebas en situación urgente.

A este respecto, el Grupo francés de Trabajo en Hemostasia Perioperatoria (GIHP) ¹² ha elaborado una serie de propuestas que se resumen en la Tabla 3. Los datos de la tabla se han extrapolado de los protocolos usados en los ensayos RE-LY (dabigatrán) y ROCKET-AF (rivaroxabán), por lo que las propuestas deben adoptarse con precaución. Las principales son: un umbral de seguridad hemostática (30 ng/ml) similar para ambos fármacos y unos rangos de valores cuantitativos y cualitativos que ayudan a estimar el tiempo necesario hasta alcanzar el umbral de seguridad. Los autores recalcan que las pruebas cualitativas son más imprecisas que las cuantitativas.



MESA REDONDA: Complicaciones de la anticoagulación y situaciones especiales

< CONTROL DE LABORATORIO DE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES. SITUACIÓN ACTUAL >

Tabla 3. Resumen de las PROPUESTAS de manejo de los pacientes con Dab o Riv en situación urgente, según las pruebas de coagulación. Grupo francés de Trabajo en Hemostasia Periooperatoria (GIHP), 2013.12

| [Dab] ó [Riv] ng/ml | rTP y rTTPa (ambos fármacos) | Intervención urgente | Hemorragia mayor** |
|---------------------|----------------------------------|--|--|
| ≤ 30 | ≤ 1.2 | Intervenir | No reversión farmacológica |
| 30 - 200 | 1.2 < rTTPa ≤ 1.5 ó rTP > 1.2 | Si es posible, esperar hasta 12h* y repetir análisis | Preferibles los procedimientos hemostáticos. Si no es posible, valorar reversión farmacológica (no siempre necesaria). |
| 200 - 400 | rTTPa > 1.5 | Si es posible, esperar hasta 12-24h* y repetir análisis | |
| > 400 | | Sobredosis, máximo riesgo, esperar lo máximo posible*. Valorar hemodiálisis para Dab | |

Dab: dabigatrán; Riv: rivaroxaban. * si no se puede esperar, intervenir y si hemorragia antagonizar con CCP o FEIBA®. ** si hemorragia crítica, revertir con CCP o FEIBA independientemente de resultados de laboratorio.

NOTA: TP y TTPa pueden estar alterados por otras razones; un TT normal excluye dabigatrán y un anti-Xa normal indica [Riv] < 30ng/ml

4- CONCLUSIONES

Las pruebas cuantitativas son de elección para valorar el efecto anticoagulante de los IDOs y las únicas indicadas para la monitorización terapéutica (TDM) de estos fármacos.

En situación de urgencia, las pruebas semicuantitativas son útiles para determinar la intensidad relativa de la anticoagulación de dabigatrán y rivaroxabán. No obstante, queda pendiente la estandarización definitiva del TP y TTPa con este objetivo. Aunque hay pocos datos, las pruebas semicuantitativas no son útiles para valorar el efecto de apixabán.

BIBLIOGRAFIA:

1- Baglin T, Hillarp A, Tripodi A, et al. Measuring oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa: a recommendation from the Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 756-60.

2- van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost* 2010; 103: 1116-1127.

3- Douxfils J, Mullier F, Robert S, et al. Impact of dabigatran on a large panel of routine or specific coagulation assays. Laboratory recommendations for monitoring of dabigatran etexilate. *Thromb Haemost* 2012; 107:985-97.

4- Douxfils J, Mullier F, Loosen C, et al. Assessment of the impact of rivaroxaban on coagulation assays: Laboratory recommendations for the monitoring of rivaroxaban and review of the literature. *Thrombosis Research* 2012; 130: 956-966.

5- Tripodi A, Chantarangkul V, Guinet C, Samama MM. The International Normalized Ratio calibrated for rivaroxaban has the potential to normalize prothrombin time results for rivaroxaban-treated patients: results of an in vitro study. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 226-8.

6- Barret YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1263-71.

7- Samama MM, Amiral J, Guinet C, et al. Monitoring plasma levels of factor Xa inhibitors: how, why and when?. *Expert Rev. Hematol.* 2013; 6(2): 155-164.

8- Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 138-43.

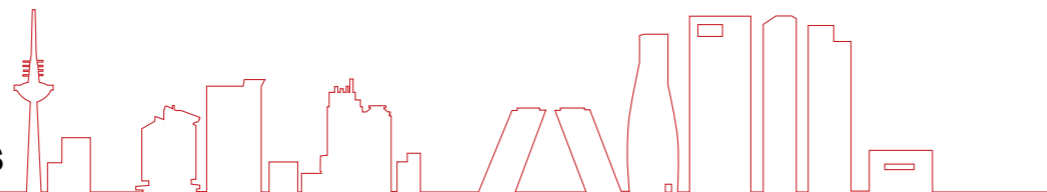
9- Birkett DJ. Therapeutic drug monitoring. *Aust Prescr* 1997; 20: 9-11.

10- Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013; 15: 625-651.

11- Samama MM, Guinet C, Le Flem L. Do new oral anticoagulants require laboratory monitoring? The clinician point of view. *Thrombosis Research* 2012; 130: 588-589.

12- Pernod G, Albaladejo P, Godier A, et al. Management of major bleeding complications and emergency surgery in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants, thrombin or factor-Xa inhibitors: Proposals of the Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP). *Archives of Cardiovascular Disease* 2013; 106: 382-393.

empresas colaboradoras



IX CONGRESO ANUAL AMHH

Asociación Madrileña
de Hematología y Hemoterapia

24/25
ABRIL
2014
MADRID

Patrocinadores ORO

PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF *Johnson & Johnson*

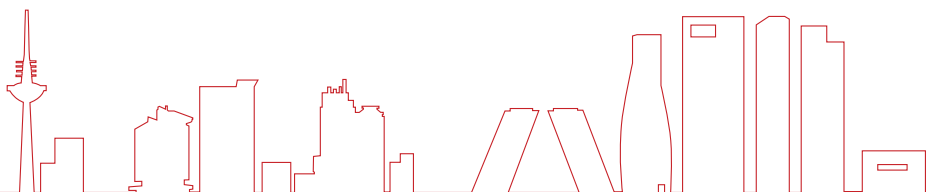
Patrocinadores PLATA

Otros colaboradores

Bayer HealthCare
Pharmaceuticals

Redefining Cancer Care

Secretaría técnica



Aymon Solutions

www.aymon.es

T: 91 639 27 86. Fax: 91 639 29 88

Lola Aguilar

T: 618 564 565. l.aguilar@aymon.es

Leonor Suárez

T: 689 306 120. l.suarez@aymon.es

Web de la reunión

www.aymon.es/congresoamhh2014