0 PRIMERAS_PRIMERAS 20/03/18 11:43 Página 1

LIBRO DE **PRESENTACIONES**

XIII CONGRESO ANUAL AMHH
ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

4, 5 y 6 ABRIL 2018

MADRID HOTEL HOLIDAY INN

Presidenta del Comité Científico:
Dra. Mª Jesús Gómez Vázquez
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

asociación madrileña de hematología y hemoterapia

0 PRIMERAS_PRIMERAS 20/03/18 11:43 Página 1

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

carta de presentación

Queridos compañeros:

Los próximos días 4, 5 y 6 de Abril celebraremos el XIII Congreso de la Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia.

El Comité Científico ha desarrollado un programa que aborda cuestiones relevantes de la práctica clínica habitual para proporcionar una puesta al día que resulte útil en la asistencia a los pacientes. Se han elegido temas de todas las áreas de la especialidad que permitirán intercambiar experiencias y conocimientos.

Este año los simposios estarán dedicados al diagnóstico citológico y molecular de los síndromes mielodisplásicos, a distintos aspectos del tratamiento de la leucemia mieloide crónica, al diagnóstico de la leucemia mieloblástica aguda y al manejo actual del linfoma de Hodgkin y otros linfomas. Por último se abordara´ la situación del trasplante en la Comunidad de Madrid y las nuevas estrategias de trasplante.

Otros simposios tratarán temas actuales de interés como las nuevas técnicas diagnósticas y el manejo actual de las microangiopatías trombóticas así como la revisión de las diferentes variantes fenotípicas de la anemia falciforme y las novedades en el tratamiento.

En el campo de la Hemostasia se tratarán distintos temas como el tratamiento de la Hemofilia, las nuevas guías de práctica clínica en el tratamiento del tromboembolismo venoso y la anticoagulación en el paciente frágil.

El simposio de Medicina Transfusional abordará el manejo de la anemia perioperatoria y el uso óptimo de componentes sanguíneos.

En el simposio de Citología veremos los casos seleccionados por el Club de Citología. Además se celebrarán simposios satélites que tratarán distintos temas de actualidad.

Agradezco la colaboración del Comité Organizador y de todos los miembros de la Junta Directiva de la AMHH. Así mismo, el apoyo de la industria farmacéutica ha sido fundamental para la organización del Congreso.

Espero que queden cumplidas todas vuestras expectativas y que podamos lograr el mismo éxito que en los Congresos anteriores.

Un abrazo

María Jesús Gómez Vázquez
Presidenta del Comité Científico

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

comité de honor
junta directiva, comité organizador y científico

COMITÉ DE HONOR

S. M. La Reina Dña Leticia Ortiz Rocasolano

Excma. Doña Dolors Montserrat i Montserrat
Ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Excmo. Don Enrique Ruiz-Escudero
Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid

Ilmo. Don Miguel Angel Sánchez Chillón
Presidente del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid

JUNTA DIRECTIVA AMHH 2018

PRESIDENTE

Adrián Alegre Amor

VICEPRESIDENTE PRIMERO

Victor Jimenez Yuste

VICEPRESIDENTE SEGUNDO

Joaquín Martínez López

SECRETARIO

Patricia Font López

TESORERO

José Ángel Hernández Rivas

VOCALES

Julio García Suarez
Mª Jesús Gómez Vázquez
Marta Morado Arias
Francisco Javier Peñalver Párraga
Cristina Serí Merino

COMITÉ ORGANIZADOR Y CIENTÍFICO AMHH 2018

PRESIDENTE

María Jesús Gómez Vázquez
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

VOCALES

Adrian Alegre Amor
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Reyes Arranz Sáez
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Guiomar Bautista Carrascosa
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Raul Córdoba Mascuñano
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

0 PRIMERAS_PRIMERAS 20/03/18 11:43 Página 4

COMITÉ ORGANIZADOR Y CIENTÍFICO

Javier de la Serna Torroba
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Raquel de Paz Arias
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Fernando Ataúlfo González Fernández
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Regina Herráez García
Hospital Universitario Infanta Sofía. S S. de los Reyes. Madrid

Pilar Herrera Puente
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Montserrat López Rubio
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Carmen Martínez Chamorro
Hospital Universitario Quirón. Madrid

Ana Rodríguez Huerta
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Jorge Sánchez-Calero Guilarte
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

índice de autores

Concha Aláez Usón
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Quirón. Madrid

José Ramón Álamo Moreno
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Gabriela Amores Contreras
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid

Mª Teresa Álvarez Román
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Manuel I. Aparicio Madre
Oficina Regional de Coordinación de Trasplantes
Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid

José Luis Bueno Cabrera
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Jimena Cannata Ortíz
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

Esther Chica Gullón
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Getafe. Madrid

Teresa Cobo Rodríguez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Sureste. Madrid

Juan Cruz Cigudosa
NIMGenetics
Parque científico de Madrid. Madrid

Elena Flores Ballester
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

Mª Ángeles Foncillas García
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Patricia Font López
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Luis García Alonso
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Esther Jaro Arias
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Móstoles. Madrid

Mi Kwon
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Inés Martínez Alfonzo
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Pilar Martínez Barranco
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Jorge Martínez Nieto
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Asunción Mora Casado
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

Marta Morado Arias
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Gemma Moreno Jiménez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

0 PRIMERAS_PRIMERAS 20/03/18 11:43 Página 6

Carolina Muñoz Navas
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Javier Peñalver Párraga
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

Antonia Rodríguez Izquierdo
Servicio de Hematología
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Madrid

Mirian Santero García
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Carlos Soto de Ozaeta
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Jimenez Díaz.
Madrid

Mª Teresa Villaescusa de la Rosa
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

índice

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS: DEL DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO Y MOLECULAR A LAS NUEVAS TERAPIAS

Visión citológica de la revisión 2016 de la clasificación de la OMS de los SMD 9
Carlos Soto de Ozaeta

Avances moleculares de los síndromes mielodisplásicos 13
Juan Cruz Cigudosa

Nuevas terapias en síndromes mielodisplásicos 17
Patricia Font López

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Microangiopatías trombóticas. Nuevas técnicas diagnósticas 21
Jorge Martínez Nieto

Manejo actual de las microangiopatías Trombóticas 27
Gemma Moreno Jiménez

AVANCES EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS

Escenario cambiante de la terapia de la hemofilia 33
Mª Teresa Álvarez Román

Riesgo de enfermedad tromboembólica en el paciente con neoplasia hematológica. Aplicación de la evaluación de riesgos: Profilaxis 37
M. Asunción Mora Casado

Anticoagulación en el paciente frágil 41
Mª Angeles Foncillas García

LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA EN EL SIGLO XXI ¿HAY AÚN MARGEN PARA MEJORAR?

Discontinuación y remisión libre de tratamiento en leucemia mieloide crónica. Situación actual en España 47
Pilar Martínez Barranco

Manejo de los efectos adversos de los inhibidores de la tirosín quinasa en la práctica clínica 51
Teresa Cobo Rodríguez

Paciente resistente: Estrategias farmacológicas versus trasplante 55
Mirian Santero García

NOVEDADES EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

Nuevas estrategias en trasplante de progenitores hematopoyéticos 59
Mi Kwon

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Comunidad de Madrid 61
Manuel I. Aparicio Madre

ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA TRANSFUSIONAL: PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Manejo de la anemia perioperatoria en los programas de Patient Blood Management 65
Esther Chica Gullón

Optimización informática de la transfusión. El proyecto OPINTRA 69
José Luis Bueno Cabrera

PERSPECTIVAS ACTUALES EN LA ANEMIA FALCIFORME

Variantes fenotípicas de la anemia falciforme 73
Marta Morado Arias

Nuevos tratamientos en la enfermedad falciforme 77
Elena Flores Ballester

ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA

Novedades en el diagnóstico y en la estratificación pronóstica de la leucemia aguda mieloide (LAM) 81
Esther Jaro Arias

Actualización del tratamiento en la Leucemia aguda mieloblástica 85
Concha Aláez Usón

NUEVOS FÁRMACOS, NUEVAS ESTRATEGIAS EN LINFOMAS: PUESTA AL DÍA EN 2018

Estrategias terapéuticas en los linfomas T más frecuentes 89
Jimena Cannata Ortiz

Profilaxis de la recaída en el sistema nervioso central del linfoma B difuso de célula grande: ¿Por qué?, ¿A quién?, ¿Cómo? 95
Javier Peñalver Párraga

MANEJO ACTUAL DEL LINFOMA DE HODGKIN

Tratamiento de primera línea del Linfoma de Hodgkin 101
Mª Teresa Villaescusa de la Rosa

Incorporación de nuevos agentes en el manejo del Linfoma de Hodgkin 105
Antonia Rodríguez Izquierdo

CASOS CITOLÓGICOS

Mujer de 43 años con adenopatías y linfocitosis 109
José Ramón Álamo Moreno

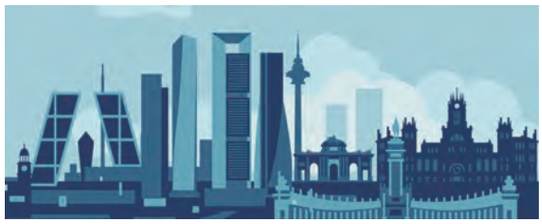
Linfocitosis con prolongaciones citoplasmáticas 111
Inés Martínez Alfonzo

Neoplasia extensa en varón joven con PET sugestiva de linfoma 115
Luis García Alonso

Mujer con pancitopenia, MO hipocelular y displasia medular 119
Carolina Muñoz Novas

Leucemia aguda indiferenciada 123
Gabriela Amores Contreras

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



Síndromes Mielodisplásicos: del diagnóstico citológico y molecular a las nuevas terapias

VISIÓN CITOLÓGICA DE LA REVISIÓN 2016 DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS SMD

Carlos Soto de Ozaeta
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Jimenez Díaz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La revisión OMS 2017 (1) plasma las modificaciones que se publicaron en 20016 (2) sobre la 4ª edición revisada de la clasificación de la OMS de los tumores hematopoyéticos y de tejidos linfoides publicada en 2008 (3). En esta presentación se revisa las novedades que introduce esta revisión en lo referido a los Síndromes mielodisplásicos (SMD) con especial atención a lo que afecta a la evaluación citológica.

Mencionaré en primer lugar algunos cambios globales o de enfoque, después aquellos referidos de forma más directa a aspectos citológicos y, finalmente cambios concretos en terminología y reclasificación.

Aunque sigue siendo exigible la presencia de una o varias citopenias para establecer el diagnóstico de SMD, se reconoce que no son necesarios valores estrictos como los recogidos en los esquemas pronósticos. No solo se recogen valores de citopenia concretos y sensiblemente más elevados que hasta ahora (Hemoglobina <13g/dl en varones o <12g/dl en mujeres y trombopenia<150.000/mm3), sino que se acepta de facto cualquier valor por debajo de los rangos aceptados por cada laboratorio como límite inferior de la normalidad. Siempre teniendo en cuenta diferencias raciales o de sexo.

Seguramente la novedad más importante que aporta esta revisión está en la inclusión de mutaciones somáticas recurrentes en el estudio de los SMD. Se ha demostrado su presencia en el 80-90% de los casos estudiados. El hecho de que esas mismas mutaciones se puedan encontrar con frecuencia en personas ancianas, por otro lado sanas, ha limitado hasta ahora su uso como criterio diagnóstico definitivo. Pero sI se recoge al menos una, la mutación en SF3B1 en pacientes con sideroblastos en anillo en escasa cuantía, como herramienta suficiente para recalificar casos previamente etiquetados como citopenia refractaria con displasia de una (RCUD) o varias líneas (RCMD) como SMD con sideroblastos en anillo (MDS-RS). Se hace referencia además al reconocido valor pronóstico de algunas de estas mutaciones (TP53 en el síndrome 5q-) o su relación con alteraciones morfológicas específicas (ASXL asociado a displasia granulocítica, por ejemplo).

NOVEDADES EN CITOLOGÍA

La citología sigue siendo una técnica diagnóstica clave para el estudio de los SMD y su ausencia excluye el diagnóstico, excepto en caso de encontrarse una alteración citogenética altamente sugestiva. Se recoge además en esta revisión el concepto de CHIP (hemopoyesis clonal de potencial indeterminado) (4) para aquellos casos que, en ausencia de displasia morfológica, presentan una alteración molecular recurrente de SMD. Aunque aún no se acepte su capacidad diagnóstica ni aún en presencia de citopenias inexplicadas, parece cuestión de tiempo que seamos capaces de identificar marcadores moleculares lo suficientemente específicos para hablar de SMD en su presencia, sin necesitar que se asocien alteraciones citológicas de displasia.

Es bien conocida la frecuente discrepancia entre línea morfológica afecta y citopenia presente (5). Este hecho y la aplicación del índice pronóstico internacional revisado IPSS-R (6), donde la intensidad de las citopenias y no el número o identidad de las líneas afectas aporta valor pronóstico, están en el origen de englobar en una categoría única, SMD con displasia de una línea (MDS-SLD), las antes denominadas Neutropenia refractaria (RN), Trombopenia refractaria (RT) y Anemia refractaria (RA).

Aun sabiendo la dificultad de encontrar una buena coincidiencia entre observadores, aun citólogos expertos (7), se ha preferido mantener el dintel del 10% de formas madurativas displásicas como valor mínimo para reconocer cada línea como afecta. Esta cuestión es discutida por diversos autores, especialmente en lo referido a la línea megacariocítica donde se ha abogado por porcentajes sensiblemente más altos. Es bien sabido además que displasia morfológica en esa cuantía puede observarse también en otras múltiples patologías e incluso en personas sanas. Para intentar obviar esos problemas se incide por un lado en la obligatoriedad de despistar procesos que puedan cursar con displasia morfológica (incluyendo algunos no recogidos en la OMS 08 como procesos autoinmunes o linfoproliferativos infiltrando médula ósea) antes de establecer un diagnóstico de SMD. Y por otra parte se propone buscar alteraciones morfológicas concretas de consenso cuya presencia, cualitativa o cuantitativa, permita elaborar scores con capacidad diagnóstica (8).

Ya estaba recogida en la OMS 08 la utilidad de la citometría de flujo (CMF) como técnica de apoyo a la citología para el diagnóstico de los SMD. Se insiste ahora en su validez aunque sigan considerando insuficiente para establecer un diagnóstico la demostración de patrones madurativos alterados. No obstante se señala en esta revisión la necesaria "vigilancia estrecha" de casos etiquetados citológicamente como MDS-SLD que presenten displasia en dos líneas por CMF.

Otros aspectos novedosos menores que afectan a la evaluación citológica son la exigencia de realizar dos contajes en muestras sucesivas de sangre para confirmar la existencia de >1% de blastos que ubique un caso en el grupo de SMD con exceso de blastos (MDS-EB) o la razonable exigencia de cuestionarse el diagnóstico de MDS-SLD con displasia exclusivamente mieloide.

TERMINOLOGÍA Y RECLASIFICACIÓN

A todas las entidades que se definen dentro de la familia de los SMD se antepone ahora esta denominación. Así, RCUD que englobaba RN, RT y RA pasa a denominarse MDS-SLD. Las RCMD serán ahora SMD con displasia multilínea (MDS-MLD) y las Anemias refractarias con exceso de blastos (RAEB 1 y 2) serán SMD con exceso de blastos (MSD-EB 1 y 2). No hay otros cambios significativos en estas entidades en lo que se refiere a criterios diagnósticos salvo los indicados más arriba. Mencionar que la detección de mutaciones en FLT3 o NPM en casos de SMD-EB, que se asocian a mal pronóstico, podrían acabar considerándose en el futuro leucemias agudas mieloblásticas (LAM), a imagen de lo que ocurre con casos en los que se detecta inv16, t(8,21) o t(15,17).

Se ha procedido en esta revisión 2016 a reagrupar en una entidad única todos los casos de SMD con sideroblastos en anillo (>15% de los eritroblastos) independientemente del número de líneas afectas. Este cambio supone un retroceso a ediciones anteriores de la clasificación pero está basado en la identificación de la mutación en SF3B1 y su correlación con la presencia de anillos en la tinción de hierro. Y por tanto en su carácter patogénico al tratarse de una mutación demostrada como primaria (9). Ya se ha comentado que este grupo, MDS-RS, va a incluir además los casos con un porcentaje menor de anillos (5-15%) que presenten la mutación.

Otra modificación de cierta relevancia es la redefinición de eritroleucemia. El porcentaje de blastos se referirá en todos los casos a la celularidad global y no a la "no eritroide" como hasta ahora, de tal manera que aquellos que tengan más de un 20% se clasificarán dentro de las leucemias agudas (LAM con cambios displásicos en la mayoría o LAM NOS casi todas las demás) y las de menos del 20% se considerarán SMD (en su mayoría MDS-EB o MDS-MLD).

En la definición de síndrome 5q- , ahora "SMD con del(5q-) aislada", se acepta la presencia de una segunda alteración citogenética siempre y cuando no sea monosomía 7 o del(7q). Esta modificación se basa en la similar tasa de respuestas a lenalidomida y pronóstico de estos casos respecto a los que tienen del(5q) como único marcador citogenético. Se recomienda además descartar que se asocie mutación en TP53, dado que en estos casos se observa peor respuesta a tratamiento y peor pronóstico.

No hay cambios significativos en el grupo de SMD inclasificables (MDS-U). Únicamente señalar que incluye ahora casos de SMD con del(5q) que tengan 1% de blastos en sangre periférica.

Tampoco en el grupo de SMD de la infancia que, en todo caso, sigue considerándose una entidad provisional.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (editors). (2017). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues.Revised 4th ed. Lyon: IARC

2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al (2016) The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 127: 2391-2405

3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (editors). (2008). WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC

4. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al (2015). Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes.Blood. 126:9-16

5. Matsuda A, Jinnai I, Iwanaga M, et al. (2013). Correlation between dysplastic lineage and type of cytopenia in myelodysplastic syndromes patients with refractory anemia according to the FAB classification.Am J ClinPathol. 140:253-257

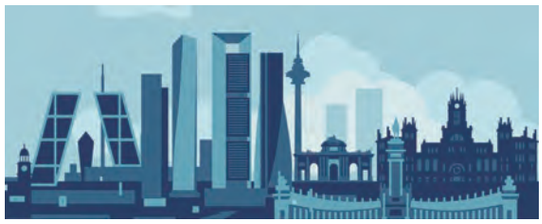
6. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al (2012). Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes.Blood. 120:2454-2465

7. Font P, Loscertales J, Soto C, et al (2015). Interobserver variance in myelodysplastic syndromes with less than 5% bone marrow blasts: unilineage vs. multilineage dysplasia and reproducibility of the threshold of 2% blasts. Ann Hematol. 94:565-573

8. Della Porta MG, TravaglinoE, Boveri E, et al.(2015). Minimal morphological criteria for defining bone marrow dysplasia: a basis for clinical implementation of WHO classification of myelodysplastic syndromes. Leukemia 29:66-75

9. Malcovati L, Karimi M, Papaemmanuil e, et al. (2015). SF3B1 mutation identifies a distinct subset of myelodysplastic syndrome with ring sideroblasts. Blood. 126:233-241

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



AVANCES MOLECULARES DE LOS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Juan Cruz Cigudosa
CSO, NIMGenetics
Parque Científico de Madrid. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan un grupo muy heterogéneo de enfermedades clonales que surgen de la expansión de células madre hematopoyéticas mutadas. En un espectro de trastornos mieloides que van desde la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP, por sus siglas en inglés) a leucemia mieloide aguda secundaria (sAML), elSMD se distingue por la presencia de citopenias en sangre periférica, una diferenciación hematopoyética displásica y la ausencia de características que definen la leucemia aguda. Los SMD están necesitados de la identificación de biomarcadores moleculares que permitan tanto comprender mejor su patobiología como mejorar la estratificación de pacientes para desarrollar estrategias terapéuticas más definidas y eficaces. En la actualidad, aceptamos que hay cerca de 50 genes que, de forma recurrente, presentan mutaciones que participan en la patogénesis de MDS, incluidos los genes que codifican proteínas involucradas en el empalme pre-ARNm, la regulación epigenética y la transcripción. Dado este elevado número de genes, la única aproximación tecnológica de diagnóstico molecular que permite un estudio mutacional completo en tiempos que permitan el manejo terapéutico de los pacientes es la Secuenciación Masiva, también frecuentemente referida como Ultrasecuencación o NGS por sus siglas del inglés, *Next Generation Sequencing*. En la ponencia se discutirán algunos procesos moleculares que se ven afectados por mutaciones y el impacto que estos conocimientos están dando forma al manejo clínico de los SMD, incluidos en los esquemas de clasificación, sistemas de puntuación pronóstica y enfoques terapéuticos.

GENÉTICA MOLECULAR DE LOS SMD: PAISAJE DE BIOMARCADORES

Como en la mayoría de los cánceres, la aparición del síndrome mielodisplásico está impulsada por una compleja combinación de mutaciones genéticas que resultan en una gran heterogeneidad en el fenotipo clínico y el resultado de la enfermedad. Ya está aceptado que la mayoría de las características clínicas y patológicas observadas en los SMD son el resultado directo de adquisiciones recurrentes mutaciones genéticas somáticas. Esas mutaciones genéticas que conducen la patogénesis de MDS, pueden emplearse para predecir la supervivencia global y otros aspectos del fenotipo clínico (1-4).

De hecho, la aplicación de las técnicas de secuenciación masiva en el estudio de los SMD y LMMC, ha permitido la identificación de mutaciones genéticas recurrentes, y de diferente índole, en más de 40 genes. En el momento actual se estima que la mayoría de los pacientes (80-90%) presentan al menos una mutación en algún gen al diagnóstico, incluso aquellos con citogenética normal, donde esta información es más relevante ya que estos marcadores pueden contribuir a una mejor caracterización y estratificación del riesgo de estos pacientes. Los genes más frecuentemente mutados son *TET2, SF3B1, ASXL1, DNMT3A, SRSF2, RUNX1, TP53, U2AF1, EZH2, ZRSR2, STAG2, CBL, NRAS, JAK2, SETBP1, IDH1, IDH2 y ETV6.* Sin embargo, cabe destacar, que son menos de un tercio los pacientes que no poseen ningún gen mutado (datos recogidos en la Guía de Aplicación Clínica de la secuenciación masiva en Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica, publicada por el Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (5).

Es importante remarcar que algunas de esas mutaciones han demostrado tener valor diagnóstico, al estar asociadas con subtipos concretos de SMD; o valor pronóstico, ya que se han asociado con una supervivencia más corta y un mayor riesgo de transformación a LMA, o bien, actúan como biomarcadores de respuesta a determinados tratamientos (1). Se han descrito, por ejemplo, mutaciones en *TET2* en el 20-25% de los SMD (2) y el 45-60% de las LMMC (6) y mutaciones en *SF3B1* en el 20-30% de los SMD alcanzando una incidencia del 80% de los SMD que presentan sideroblastos en anillo (SA) (7). Además, algunas mutaciones poco frecuentes se han asociado con características clínicas adversas como los cariotipos complejos (donde se observa una tasa elevada de mutaciones en *TP53*); el exceso de blastos en médula ósea (con mayor frecuencia de mutaciones en

RUNX1, NRAS y TP53) o la trombocitopenia severa (con mutaciones en *RUNX1, NRAS y TP53*). También se ha visto que predicen una supervivencia más corta y un mayor riesgo a desarrollar una LMA (*ASXL1, ETV6, EZH2, RUNX1, TP53*) (4). Por ello, actualmente podemos entender que estas mutaciones están relacionadas con características fisiopatológicas de los SMD y LMMC (SA, citopenias, monocitosis y alteraciones cromosómicas), y que podrían, en parte, estar contribuyendo a la heterogeneidad clínica característica de estas enfermedades y, por lo tanto, influir en el pronóstico de los pacientes.

GENÉTICA MOLECULAR DE LOS SMD: GRUPOS FUNCIONALES DE GENES

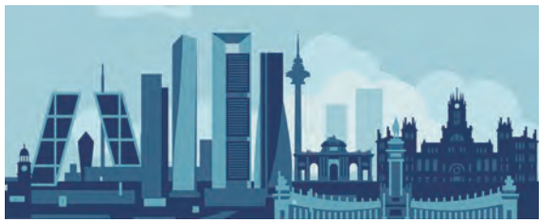
Se han identificado mutaciones en casi 50 genes implicados en el desarrollo de los SMD y la LMMC, aunque ninguna sea dominante y específica de estas enfermedades. Estos genes pueden agruparse en diferentes categorías funcionales según el proceso celular en el que se encuentran involucrados: factores de splicing, reguladores epigenéticos, componentes de cohesinas, factores de transcripción, reguladores de la respuesta a las lesiones provocadas en el DNA y moléculas implicadas en la transducción de señales entre otros (4,5). En concreto, GESMD recomienda un mínimo de 33 genes que son necesarios estudiar para el diagnóstico diferencial y manejo de los SMD se detallan en la Tabla 1 de la Guía (5).

A modo orientativo, los genes más frecuentes con sus categorías funcionales son:
Factores de splicing: *SF3B1, SRSF, ZRSR2, U2AF1*
Reguladores epigenéticos: *TET2, DNMT3A, IDH1/2, ASXL1,EZH2*
Cohesinas: *STAG2, SMC1A, SMC3, RAD21, STAG1*
Factores de transcripción: *RUNX1, SETBP1, GATA2, ETV6, BCOR*
Traducción de señales: *NRAS,KRAS, PTPN11, CBL, JAK2, MPL, NF1, KIT, FLT3*
Reparación del daño celular: TP53

SOBRE TECNOLOGÍAS Y ELABORACIÓN DE INFORMES CLÍNICOS

En general, podemos clasificar las plataformas de secuenciación masiva en base diferentes criterios como la longitud media de lectura (larga o corta), la secuenciación de uno o dos extremos de los fragmentos de DNA (single- end o paired-end sequencing) o la tecnología basal de secuenciación empleada (ligación, hibridación o síntesis, principalmente). Para la elección de la tecnología es crítico conocer previamente parámetros como la naturaleza de la alteración específica, el tamaño de la región a secuenciar, la profundidad de cobertura requerida, el volumen de muestras previsto, los tiempos de proceso requeridos y los costes totales por muestra. En la fase post secuenciación es imprescindible que los hallazgos tengan un esquema de validación robusto para que sólo los hallazgos realmente útiles y con impacto biológico pasen al informe de variantes. Ese informe de variantes debe ser interpretado por un equipo multidisciplinar que incluya profesionales con experiencia en bioinformática e interpretación genética y clínica. Finalmente, con todos estos datos, la actividad diagnóstica tiene que quedar plasmada en un informe clínico que, trasladado al hematólogo le proporcione la herramienta adecuada para el manejo terapéutico del paciente con SMD.

Una versión extendida y detallada con recomendaciones que recogen todos estos puntos está disponible en la Guía de Aplicación Clínica de la secuenciación masiva en Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica. ISBM: 978-84-697-6291-2. https://www.gesmd.es/pdfs/guias_ngs/GUIA_NGS.pdf



BIBIOGRAFÍA

1. Bejar R, Stevenson KE, Caughey B, et al. Somatic mutations predict poor outcomein patients with myelodysplastic syndrome after hematopoietic stem-celltransplantation. J Clin Oncol 2014; 32:2691-8.

2. Papaemmanuil E, Gerstung M, MalcovatiL, et al. Clinical and biological implicationsof driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood 2013; 122:3616-27.

3. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V,et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia 2014; 28: 241-7.

4. Kennedy JA, Ebert BL. Clinical implications of Genetic Mutations in Myelodysplastic Syndrome. J Clin Oncol 2017; 35: 968-74

5. Guía de Aplicación Clínica de la secuenciación masiva en Síndromes Mielodisplásicos y Leucemia Mielomonocítica Crónica. ISBM: 978-84-697-6291-2. https://www.gesmd.es/pdfs/guias_ngs/GUIA_NGS.pdf

6. Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood. 2016;128:1408-1417.

7. Papaemmanuil E, Cazzola M, Boultwood J, et al. Somatic SF3B1 mutation in myelodysplasia with ring sideroblasts. N Engl J Med. 2011;365(15):1384-139

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

NUEVAS TERAPIAS EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Patricia Font López
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por presencia de citopenias, signos displásicos en sangre y médula ósea y riesgo variable de transformación leucémica. Los SMD se estratifican en base a los índices pronósticos IPSS e IPSS-R, que a efectos de tratamiento subdividen a los pacientes en dos grandes bloques: riesgo bajo/intermedio y riesgo alto.

En este trabajo se revisan de forma somera nuevas opciones terapéuticas en pacientes con SMD de riesgo alto y riesgo bajo/intermedio.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN SMD DE ALTO RIESGO

El tratamiento hipometilante, en nuestro medio con azacitidina, es el estándar para los SMD de alto riesgo no candidatos a trasplante. Sin embargo, los respondedores no superan el 50% de los pacientes, y finalmente todos los pacientes recaen. El pronóstico de los pacientes refractarios o que recaen tras tratamiento hipometilante es muy adverso, con supervivencia inferior a los 6 meses. No se conoce con certeza cuál es el mecanismo de resistencia a los hipometilantes. No existen todavía opciones de segunda línea. En este contexto, la opción más recomendable es ofrecer a los pacientes ensayos clínicos si están disponibles.

Una opción a considerar podría ser el cambio de agente hipometilante, esto es, utilizar decitabina para aquellos casos que han fallado a azacitidina y viceversa. Sin embargo esta opción produce una tasa de respuestas bastante baja, menor del 20%, de corta duración y sin impacto en la prolongación de la supervivencia. Por lo tanto no es recomendable el cambio de agente hipometilante en caso de recaída o refractariedad a la primera línea.

Nuevos agentes hipometilantes

El tratamiento convencional con azacitidina y decitabina podría ser mejorado por los nuevos agentes hipometilantes que están actualmente en desarrollo. Guadecitabina (SGI-110) es un dinuclétido de decitabina y deoxiguanosina, que es resistente a la enzima citidina deaminasa, lo que hace que tenga una vida media más larga que la decitabina. Se han presentado resultados favorables tras un estudio fase 2, observándose respuestas de aproximadamente el 30% de los pacientes previamente tratados con hipometilantes. El perfil de seguridad es similar al de los hipometilantes convencionales. Está en marcha un ensayo clínico abierto, randomizado fase 3, comparando guadecitabina frente al tratamiento convencional en pacientes que han fallado a hipometilantes (NCT02907359).

También está en desarrollo una formulación de decitabina oral, ASTX727, en combinación con un inhibidor de citidina deaminasa que previene su inactivación en el tubo digestivo. El perfil farmacocinético es similar al de la decitabina administrada por vía parenteral, por lo que actualmente continúa su desarrollo en ensayos fase 2, dirigidos a pacientes tratados y no tratados previamente con hipometilantes.

En los últimos años se han ensayado combinaciones de distintos fármacos con azacitidina, entre otros lenalidomida o algunos inhibidores de acetilasa de histonas. Sin embargo, hasta el momento ninguna de estas combinaciones ha logrado demostrar beneficio sobre los resultados de azacitidina en monoterapia. La búsqueda de combinaciones óptimas sigue siendo de interés; podrían incrementar la frecuencia, la calidad y la duración de las respuestas a azacitidina y retrasar o prevenir el desarrollo de resistencias. En los casos de fracaso a hipometilantes, la asociación con nuevos fármacos sinérgicos podría re-sensibilizar las células tumorales a la terapia. Actualmente nuevos fármacos como durvalumab (anti PDL1) o pevonedistat se están combinando con azacitidina en ensayos fase 2 y 3.

Fármacos citotóxicos

Los nuevos agentes citotóxicos son especialmente interesantes para pacientes con buen estado general, genética favorable y que no presenten comorbilidades significativas. Un estudio reciente ha demostrado eficacia de la combinación de dosis bajas de clofarabina y citarabina en una serie de 70 casos de pacientes refractarios a hipometilantes, con una tasa global de respuesta del 44% y una mediana de supervivencia global de 10 meses (rango 1–37 meses). Los pacientes con cariotipo normal presentaron respuestas en más del 60% de los casos.

Recientemente la FDA ha aprobado la formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una ratio 5:1 molar, CPX-351, para el tratamiento de primera línea de pacientes diagnosticados de leucemia aguda mieloide (LMA) con cambios relacionados con mielodisplasia incluyendo a pacientes que evolucionan a LMA desde un SMD previo. CPX-351, en un estudio randomizado fase 3, demostró una significativa ventaja en la supervivencia global comparado con el esquema convencional 3+7 (9.6 meses frente a 5.9 meses). Esta ventaja en la supervivencia también se observó en el subanálisis de los pacientes con LMA y porcentaje de blastos entre 20 y 30%.

Nuevos agentes

Dentro de los fármacos en desarrollo, se están ensayando distintos anticuerpos monoclonales frente a los reguladores del *checkpoint* (nivolumab, pembrolizumab, durvalumab, ipilimumab) con resultados todavía muy preliminares. De todos ellos, nivolumab no continua en desarrollo, pues no parece haber mostrado eficacia en los ensayos fase 2.

Los nuevos fármacos dirigidos contra dianas terapéuticas moleculares son de gran interés. Entre un 4–12% de pacientes con SMD muestran mutaciones en isocitrato deshidrogenasa (IDH) tipo 1 o 2. Enasidenib, inhibidor de IDH 2, ha sido aprobado recientemente por la FDA para pacientes con LMA en recaída. Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico con este fármaco para pacientes con SMD. También están en desarrollo los agentes frente a IDH 1 como ivosidenib (AG-120, NCT02074839) así como inhibidores pan-IDH como AG-881.

Las mutaciones más prevalentes en SMD son las mutaciones del espliceosoma (SF3B1, SRSF2, U2AF1 y ZRSR2). Está en marcha un ensayo fase 1 con el fármaco H3B-8800, modulador del espliceosoma, para pacientes con LMA, SMD y LMMC previamente tratados (NCT02841540).

Los fármacos inhibidores de Bcl-2 constituyen una alternativa muy prometedora para pacientes con SMD. En una serie de pacientes de alto riesgo se ha descrito un mecanismo de resistencia anti apoptótica, relacionada con la sobrexpresión de bcl2. Varios estudios han explorado la actividad de venetoclax en monoterapia o bien en combinación con hipometilantes (NCT02203773) o citarabina (NCT02287233) en LMA. Los resultados del ensayo fase 1 de la combinación venetoclax - citarabina en pacientes con LMA sin tratamiento previo reflejan una alta tasa de respuestas, la mayoría remisiones completas. Actualmente se está realizando un ensayo fase 1 con venetoclax en monoterapia y en combinación con azacitidina en SMD de alto riesgo tras fallo a hipometilantes (NCT02966782).

NUEVOS TRATAMIENTOS EN SMD DE BAJO RIESGO

La anemia es el principal factor que motiva el inicio de tratamiento en los pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio. En la actualidad están surgiendo nuevas alternativas de tratamiento para pacientes con anemia dependiente de transfusión que no responden o recaen tras el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis; los fármacos con desarrollo más avanzado son los agentes que modulan la vía TGF-beta, como luspatercept y sotatercept. Luspatercept, un ligando selectivo que bloquea los inhibidores de la eritropoyesis de la familia del TGF-beta, muestra actividad muy prometedora. Se han publicado los resultados del estudio multicéntrico fase 2 PACE-MDS evaluando la actividad de diferentes dosis de luspatercept en pacientes con anemia transfusión dependiente, que recayeron o no respondieron a agentes estimulantes de la eritropoyesis. Se ha reportado hasta un 63% de pacientes que obtienen respuesta eritroide, con un 38% casos que logran la independencia transfusional. Las mejores respuestas se observaron en pacientes con anemia refractaria sideroblástica o en aquellos portadores de la mutación SF3B1. Se ha completado muy recientemente el reclutamiento de un ensayo clínico mutlicéntrico fase 3 con luspatercept, aleatorizado, frente a placebo, sin que se hayan comunicado resultados hasta el momento. (NCT02631070).

Otros fármacos con potencial actividad en pacientes de riesgo bajo/intermedio con anemia y dependencia transfusional son imetlestat, inhibidor de telomerasa y rigosertib, inhibidor de múltiples quinasas, incluyendo PI3K,. Se han comunicado resultados favorables de ambos fármacos, aunque todavía muy preliminares, que deben confirmarse en ensayos en fases más avanzadas.

Los agentes hipometilantes a dosis más bajas de las convencionales han demostrado actividad en pacientes con SMD de riesgo bajo/intermedio, aunque es necesario reproducir estos resultados en ensayos fase 3. Por último, los agonistas de la trombopoyetina para el tratamiento de los pacientes con SMD y trombopenia se han explorado en distintos estudios. Aunque prometedores, estos fármacos deben utilizarse únicamente en ensayos clínicos hasta que se disponga de más información.

CONCLUSIÓN

Existe una necesidad clara de nuevos tratamientos para los pacientes con SMD no candidatos a trasplante. Especialmente, para los pacientes de alto riesgo que fracasan a tratamientos hipometilantes. Se están desarrollando distintas opciones, aunque todavía con resultados muy preliminares. Los fármacos dirigidos a dianas terapéuticas moleculares suponen alternativas muy prometedoras. En cuanto a los SMD de riesgo bajo/intermedio, es esperable que se incorporen al arsenal terapéutico nuevas moléculas, como luspatercept, capaces de mejorar la anemia. Es esencial estimular la inclusión de pacientes en ensayos clínicos, dado que el tratamiento de los pacientes con SMD es todavía subóptimo.

BIBILIOGRAFÍA

1. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2018 update on diagnosis, risk-stratification and management. Am J Hematol 2018;93:129-147.

2. Montalban-Bravo G, Garcia-Manero G, Jabbour E Therapeutic choices after hypomethylating agent resistance for myelodysplastic syndromes. Curr Opin Hematol 2018;25:146-153.

3. Harel S, Cherait A, Berthon C, et al. Outcome of patients with high risk myelodysplastic syndrome (MDS) and advanced chronic myelomonocytic leukemia (CMML) treated with decitabine after azacitidine failure. Leuk Res 2015; 39:501–504.

4. SebertvM, Bally C, Peterlin P, et al. Results of a Phase II study of guadecitabine (SGI-110) in higher risk MDS, CMML or low blast count AML patients refractory to or relapsing after azacitidine (AZA) treatment. Blood 2016;128:347.

-5. Jabbour E, Faderl S, Sasaki K, et al. Phase 2 study of low-dose clofarabine plus cytarabine for patients with higher-risk myelodysplastic syndrome who have relapsed or are refractory to hypomethylating agents. Cancer 2017; 123:629–637.

6. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. Blood 2014;123:3239–3246.

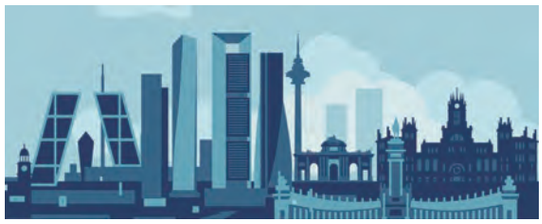
7. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood 2017;130:722–731.

8. Wei A, Strickland SA, Roboz GJ, et al. Safety and efficacy of venetoclax plus low-dose cytarabine in treatment-naive patients aged >65 years with acute myeloid leukemia. Blood 2016;128:102.

9. Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose- finding study with long-term extension study. Lancet Oncol. 2017;18:1338–1347.

10. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. Blood 2017;130:1514-1522.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



Microangiopatías Trombóticas

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS. NUEVAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Jorge Martínez Nieto
Fundación para la Investigación Biomédica
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El nombre Microangiopatía Trombótica (MAT) define un cuadro clínico-patológico caracterizado por trombopenia, anemia de origen mecánico con presencia de esquistocitos y daño isquémico que puede afectar a distintos órganos. Este cuadro se pone de manifiesto en varias enfermedades con etiologías muy distintas, como la PTT, el SHUa o las llamadas MAT secundarias. Los avances que se están produciendo en la comprensión de la fisiopatología que está detrás de los procesos de MAT han abierto numerosas opciones terapéuticas para estos pacientes. La disponibilidad de tratamientos específicos, unido a la gravedad de los síndromes microangiopáticos, ha creado la necesidad de un diagnóstico diferencial que sea rápido y eficaz. No obstante, dicho diagnóstico diferencial sigue siendo complejo a día de hoy, debido al solapamiento clínico que muestran estas patologías.

En esta charla nos centraremos en la fisiopatología de las MAT, pero sobre todo en las herramientas o técnicas que, ahora o en un futuro cercano, nos podrían facilitar el diagnóstico por etiologías entre las enfermedades que cursan con microangiopatía.

PRIMEROS PASOS: FISIOPATOLOGÍA Y DE LAS PRINCIPALES MATS

Las enfermedades que pueden manifestarse como una MAT son extraordinariamente diversas. Pueden ser hereditarias o adquiridas. Ocurren en niños y en adultos. El debut puede ser agudo o gradual. Pero a pesar de esta diversidad, dichas enfermedades comparten características clínicas y patológicas comunes. La característica patológica de estos síndromes es el daño vascular, que produce anomalías concretas en el endotelio. A nivel clínico, los pacientes con MAT presentan anemia hemolítica microangiopática, trombopenia y daño orgánico.

En general, en la literatura científica encontramos que entre las enfermedades que cursan con MAT se encuentran la Coagulación Intravascular Diseminada (CID), la Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), los Síndromes Hemolíticos Urémicos típicos (SHUt) y atípicos (SHUa) y las MAT secundarias a condiciones o enfermedades muy diversas (p. ej., asociadas a fármacos, a conectivopatías, a trasplante de progenitores hematopoyéticos, a cáncer, etc.).

En torno al año 2000 se produjeron enormes avances en el conocimiento sobre los mecanismos fisiopatológicos de las MAT primarias:

La PTT es una enfermedad causada por un fallo a la hora de degradar los multímeros ultralargos de Factor VonWillebrand (FvW-UL). Estos multímeros tienen una afinidad muy alta por las plaquetas, de forma que si existe un exceso de FvW-UL se favorece la formación de trombos que terminan taponando los vasos de la microcirculación y produciendo la MAT. Por ahora, la única molécula que conocemos que regule la cantidad de FvW-UL es una enzima llamada ADAMTS13. Por lo tanto, la causa principal de una PTT sería un déficit funcional severo de esta enzima. Esta deficiencia de actividad de ADAMTS13 puede ser producida por mutaciones genéticas (PTT congénita, de herencia recesiva) o mucho más comúnmente por la existencia de auto-anticuerpos antiADAMTS13 (PTT adquirida). En cualquier caso, los niveles de actividad de ADAMTS13 en los episodios agudos de TTP se encuentran drásticamente reducidos (< 5-10%) y confirman la sospecha clínica de esta enfermedad.

En cuanto al Síndrome Hemolítico Urémico, el típico afecta principalmente a niños y se debe a infecciones por bacterias productoras de endotoxina Shiga. Por otro lado, en el SHUa existe una desregulación de la vía alternativa del complemento causada por mutaciones genéticas o por procesos autoinmunes. En ambos tipos de SHU, el endotelio de la microcirculación (principal aunque no exclusivamente el renal) termina dañándose y activándose, disparando localmente los procesos de coagulación y generando la MAT.

En la CID, los trombos de plaquetas se producen debido a la exposición de la sangre al factor tisular u otras sustancias procoagulantes, con la consecuente activación de la cascada de coagulación. La magnitud del proceso de coagulación determina si el consumo de plaquetas y factores de coagulación se puede compensar mediante su síntesis en la médula ósea y en el hígado respectivamente. Cuando este proceso no se puede compensar (CID agudo o descompensado) se tiende al sangrado severo, por lo que la trombopenia es evidente y los parámetros bioquímicos relacionados con la coagulación se ven afectados. La sepsis, traumatismos o la leucemia promielocítica aguda suelen ser condiciones que se ven habitualmente en casos de CID agudo. Por otro lado, en ciertos contextos el consumo de factores y plaquetas se puede compensar (CID compensado), por lo que la trombosis suele predominar sobre el sangrado y la mayoría de parámetros bioquímicos de coagulación no tienden a verse afectados. La CID compensada suele asociarse a cánceres avanzados, especialmente en los de tipo mucinoso (gástrico, pancreático, de ovario, etc.).

Los mecanismos que producen la microangiopatía en las MAT secundarias parecen muy diversos y solo hemos comenzado a entenderlos muy recientemente. Como veremos más adelante, los hallazgos que se están produciendo en el campo de la fisiopatología de las MAT secundarias están provocando que nos replanteemos la clasificación de estos síndromes, con el objetivo llegar a definir cada caso de MAT por su etiología.

El tratamiento de primera línea para la PTT adquirida son los recambios plasmáticos y la inmunosupresión con corticoesteroides, lo que permite eliminar los autoanticuerpos y reponer ADAMTS13. Sin embargo, esta terapia no es efectiva en muchas otras MATs (1). En los casos con SHUt se realiza un tratamiento de soporte. En la mayoría de pacientes con SHUa está indicada la terapia anticomplemento, mientras que en las MAT secundarias el tratamiento suele estar enfocado en la condición o enfermedad de base que presenta el paciente. No obstante, actualmente este último es el grupo que con diferencia presenta el peor pronóstico de supervivencia entre los síndromes microangiopáticos, probablemente propiciado porque el tratamiento es subóptimo.

Por último, una vez identificado un caso con MAT, el diagnóstico diferencial entre estas entidades implica un exhaustivo análisis clínico y la realización de una serie de pruebas de laboratorio: La determinación de la actividad de ADAMTS13 permite identificar o descartar una PTT; las pruebas de coagulación detectan una CID y la presencia de *E. coli* enterohemorrágica y/o toxina Shiga se produce en el SHUt. Hoy en día, para que se llegue a un diagnóstico de SHUa de forma rápida hay que hacerlo por exclusión, descartando las entidades anteriores y las MAT secundarias.

UN PASO MÁS ALLÁ: DISPARADORES DE ESTAS ENFERMEDADES

Para comprender bien estas enfermedades hay que entender un concepto clave: Los *triggers* o disparadores.

Los registros de MATs nos enseñan que es muy común que los pacientes con PTT adquirida sigan mostrando una actividad de ADAMTS13 nula, incluso mucho tiempo después de recuperarse del episodio de microangiopatía. Además, hasta algunos individuos homocigotos para mutaciones (ADAMTS13 basal del 0%) pueden no manifestar nunca un episodio de PTT. En el SHUa ocurre algo similar. Individuos con exactamente las mismas alteraciones en el complemento pueden debutar a edad temprana o no padecer nunca un SHUa. ¿A qué se debe esto?

A priori puede resultar extraño que alguien fuera de tratamiento y que sea incapaz de degradar el FvW-UL o de regular su complemento no presente un cuadro de MAT. Y aquí es donde entran en juego los llamados disparadores. Un disparador es cualquier evento, generalmente una infección o un insulto endotelial, que favorece el inicio del cuadro de MAT en un individuo que tiene una predisposición a padecer estas enfermedades. A menor predisposición mayor tiene que ser la intensidad del disparador y viceversa. Por ejemplo, en la PTT se necesitan disparadores que dañen y activen el endotelio, de forma que se secreta una mayor cantidad de FvW-UL en su configuración globular o plegada. Este tipo de FvW-UL se ancla a los tejidos dañados, se extienden o estiran por la fuerza del flujo sanguíneo, exponen regiones que son capaces de captar plaquetas y se forman trombos

que al desprenderse taponan la microcirculación. Los trombos dañan nuevo endotelio y el proceso se retroalimenta y se amplifica, por ese motivo la mortalidad en la PTT sin tratamiento supera el 90%. Solo en este contexto es dónde un déficit funcional de ADAMTS13 se vuelve relevante, cuando se combina con un disparador.

Los fallos en la regulación de la vía alternativa del complemento asociados al SHUa también requieren que un disparador active la cascada del complemento, hasta que ésta sea incapaz de auto-limitarse y se inicie la MAT. Como el complemento, la coagulación y el endotelio son capaces de activarse entre sí, el abanico de posibles disparadores en las MATs es muy amplio.

Otra lección que estamos aprendiendo de los registros de pacientes es que a menudo los casos que denominamos como MAT secundaria están enmascarando una PTT o un SHUa. El registro francés de MATs contiene 772 casos de PTT (actividad de ADAMTS13<10%) (2). Un tercio de esos casos de MAT mediada por déficit de ADAMTS13 presentaba condiciones asociadas (conectivopatías, cáncer, transplantes, VIH, etc.). El hecho de que casos que inicialmente se clasificarían como MAT secundaria muestren un déficit severo de ADAMTS13 es algo que se repite en todos los registros publicados hasta la fecha. También se han publicado de forma recurrente casos de pacientes clasificados a priori de MAT secundaria que posteriormente han mostrado mutaciones en los genes reguladores del complemento.

Esto puede tener grandes implicaciones en el tratamiento, en la clasificación y en el diagnóstico diferencial entre MATs, puesto que en numerosos casos de MAT secundaria la enfermedad de base estaría funcionando como un disparador de una de las MAT primarias (CID, PTT o SHUa principalmente).

EL LENGUAJE IMPORTA: ¿MAT SECUNDARIAS?

Los nombres importan. El lenguaje condiciona nuestro pensamiento y nuestras acciones. Los nombres que aplicamos a estos síndromes determinan la terapia que va a recibir el paciente. Hoy en día "*MAT secundaria a*" casi nunca es un diagnóstico útil porque hay disponibles distintos tratamientos dependiendo del mecanismo fisiopatológico que esté detrás del proceso microangiopático.

El principal reto al que nos enfrentamos en un futuro cercano es el de organizar el cajón de sastre de etiologías que dan lugar a las distintas MAT secundarias. En otras palabras, la tendencia actual, o más bien el objetivo a largo plazo que tenemos, es el de separar de forma fiable cada caso de MAT por su etiología. Para llegar a este objetivo se están comenzando a utilizar diversas herramientas bioquímicas, ensayos con líneas celulares y análisis genéticos de nueva generación. A continuación discutiremos los avances que se vienen utilizando o que podrían estandarizarse en esta área de diagnóstico.

ADAMTS13 Y HERRAMIENTAS PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Una herramienta o técnica que sea útil en el diagnóstico diferencial entre MATs debe cumplir varios requisitos. La gravedad de estas enfermedades implica una urgencia en llegar al diagnóstico, por lo que los resultados de estas pruebas deberían estar disponibles en cuestión de días. Estas técnicas deberían ser relativamente sencillas de implantarse para facilitar su estandarización en varios centros y así asegurar su accesibilidad a quien lo solicite. Por último, estas herramientas en conjunto deberían permitir diferenciar entre los principales mecanismos fisiopatológicos que están detrás de los cuadros de MAT.

Actividad e inhibidores

La determinación de la actividad de ADAMTS13 es un procedimiento que ya se encuentra estandarizado y que se realiza de forma rutinaria en varios centros en España (por ELISA o por FRET). El resultado está disponible fácilmente en 2-3 días tras el debut del paciente, y una reducción drástica de la actividad (menor al 10%) permite clasificar claramente un caso como microangiopatía mediada por déficit de ADAMTS13 (PTT). El resto de MATs suelen presentar actividades superiores al 20%, lo que descarta la PTT. No obstante, un pequeño porcentaje de casos puede presentar actividades entre el 10 y el 20% cuya interpretación podría resultar algo ambigua. En estas situaciones es útil verificar la presencia de inhibidor de ADAMTS13, ya que estos casos con actividades detectables pero con inhibidor también se consideran PTT y se tratan como tal.

Recientemente hemos diseñado una regla que utiliza distintas variables y que permite predecir el resultado de la determinación de actividad de ADAMTS13 con fiabilidad (más de un 90% de aciertos). Esta regla utiliza el número de plaquetas, la edad y la creatinina del paciente para predecir si estamos o no ante un caso de MAT mediada por déficit de ADAMTS13 en individuos adultos. Los pacientes con PTT muestran a la vez menos de $44x10^9$/L plaquetas, creatininas inferiores a 2.0 mg/dL, son menores de 68 años y nunca han recibido un trans-plante de progenitores hematopoyéticos. Veremos que este tipo de aproximación multivariable podría aplicarse con los biomarcadores de sobreactivación del complemento para mejorar su capacidad como herramienta de diagnóstico.

El resultado de ADAMTS13 puede cambiar la aproximación terapéutica en un paciente con MAT de distintas formas. Es necesario plantearse empezar o mantener los recambios plasmáticos en un caso inicialmente clasi-ficado como TMA secundaria si la actividad de ADAMTS13 está drásticamente reducida. Además, si se confirma la sospecha de PTT adquirida en un paciente se puede plantear el uso de inmunosupresión más potente como Rituximab, especialmente si la respuesta al tratamiento estándar no esta siendo óptima. Finalmente, si ADAMTS13 resulta normal en un paciente con sospecha de PTT cabría replantearse el diagnóstico y el trata-miento.

Las herramientas relacionadas con ADAMTS13 son el ejemplo paradigmático del tipo de pruebas que busca-mos para facilitar el diagnóstico diferencial, lo que nos lleva a preguntarnos una cuestión.

¿EXISTE UN “ADAMTS13” DEL SISTEMA COMPLEMENTO?

Tradicionalmente se han utilizado distintas pruebas para evaluar el estado del sistema del complemento, como los niveles de los componentes principales de la cascada (C3 y C4), niveles de proteínas reguladoras (CFH, MCP, etc.), distintos ensayos funcionales (CH50, AP50, etc.) y la secuenciación de Sanger para estudiar los genes implicados en el SHUa (CFH, CFI, MCP, C3, etc.). Estas pruebas nunca han sido realmente útiles para el diag-nóstico por distintos motivos. La secuenciación tradicional resulta excesivamente lenta, los resultados pueden llegar en meses y en torno al 40% de los pacientes con SHUa no muestra mutaciones. En cuanto al resto de pruebas, suelen ser válidas para otros propósitos pero no son especialmente útiles ni específicas para evaluar una sobreactivación de la vía alternativa del complemento. Además, la evaluación del perfil del complemento con este tipo de ensayos también resulta normal en un amplio número de pacientes con SHUa (3).

A continuación nos centraremos en las herramientas que han ido apareciendo más recientemente y discutire-mos si reúnen los requisitos para ayudar de forma eficaz en el diagnóstico diferencial de MATs.

Pruebas genéticas del complemento: Secuenciación de nueva generación (NGS)

La NGS permite estudiar a la vez un gran número de genes en muchos pacientes distintos, en cuestión de varios días. El principal problema es la cantidad de información que se obtiene de estos estudios, lo que retrasa la interpretación de los resultados. Esto dificulta que actualmente la NGS sea útil en el diagnóstico, aunque tiene un papel importante a la hora de evaluar el pronóstico en pacientes con SHUa.

Biomarcadores de sobreactivación del complemento

Es posible medir en plasma de forma sencilla y rápida distintos productos que resultan de la activación del sis-tema del complemento (C3a, C3d, C5a, C5b-9 en suero, etc.), algunos de ellos son además subproductos específicos de la vía alternativa (Ba, Bb, etc.). Estos marcadores se encuentran elevados en pacientes con SHUa, sin embargo hay evidencias de que el complemento está parcialmente activado en todas las MATs, incluida la PTT. Aunque los niveles de estos marcadores son más altos en pacientes con SHUa frente a otras MATs, los ran-gos solapan entre distintas enfermedades (4). Por este motivo, al analizar estos biomarcadores por separado no se ha podido establecer un punto de corte que permita diferenciar si estamos ante un caso de MAT mediada por complemento o no. Este problema se podría resolver si los resultados de los biomarcadores se combinasen en un modelo multivariante, algo que no se ha realizado hasta el momento actual. Es probable que una aproximación de este tipo permitiese establecer puntos de corte fiables en los niveles de distintos marcadores para así dife-renciar por etiologías en el diagnóstico diferencial.

C5b-9 en superficie celular (endotelio)

El SHUa se debe a la incapacidad de regular el complemento a nivel de las superficies celulares, pudiendo no verse afectada su regulación a nivel plasmático. Sin embargo, muchas de las pruebas que hemos citado son análisis que se realizan con plasma o suero, lo que ha generado controversia sobre la utilidad de dichas pruebas.

Recientemente se ha desarrollado un ensayo que permite detectar la fijación al endotelio de una porción del complejo de ataque de membrana (C5b-9) (5). En este ensayo se incuban células endoteliales (HMEC-1) con suero de pacientes con MAT y después se cuantifican por microscopía confocal los depósitos de C5b-9. Esta herramienta parece prometedora porque a priori sería capaz de identificar casi todas las MAT mediadas por complemento. Además es realmente útil para monitorizar la respuesta a Eculizumab en pacientes con SHUa. No obstante, se trata de una técnica relativamente compleja y solo se han estudiado por ahora individuos con SHUa, por lo que sería necesario testar este ensayo en cohortes de pacientes con etiologías conocidas.

Test de Ham modificado

Para el final hemos dejado el que probablemente sea el ensayo más elegante de todos. Gavriilaki y colaboradores (6) han diseñado una modificación del test de Ham, que era ampliamente utilizado para el diagnóstico de la HPN, el cual permite identificar indirectamente si el plasma de un paciente es incapaz de controlar el complemento sobre superficies celulares. Aquí se enfrenta el plasma de los pacientes frente a células “HPN like” que son susceptibles al ataque del complemento. Cuanto menor sea la capacidad del paciente de regular el complemento, mayor será la lisis celular que se consiga en el ensayo. La lisis se puede cuantificar fácilmente midiendo la absorbancia de la muestra, lo que a priori facilita la implantación y el uso de esta técnica en un laboratorio.

Esta prueba discrimina bien entre pacientes con SHUa frente al resto (PTT, SHUt y CID), aunque la cohorte que se ha utilizado para el estudio era reducida (n=25 individuos). En definitiva, se trata de una herramienta prometedora pero que aún está lejos de estandarizarse.

CONCLUSIONES

Las enfermedades que cursan con MAT constituyen un grupo muy heterogéneo de entidades a nivel fisiopatológico, pero muy homogéneo a nivel clínico. El enorme avance en la comprensión de la etiología asociada a estas entidades ha abierto nuevas opciones terapéuticas y nos ha llevado a plantearnos la utilidad de una clasificación basada únicamente en la clínica del paciente. Resulta evidente que cada vez es más relevante un diagnóstico y una clasificación basada en la etiología, lo que ha generado la necesidad de implantar técnicas de diagnóstico que discriminen entre distintas fisiopatologías. En este sentido, la determinación de la actividad de ADAMTS13 seguirá siendo una herramienta fundamental ya que permite identificar rápidamente los casos de PTT.

El desarrollo de herramientas y tecnologías que permiten hacer un diagnóstico por etiologías es prometedor, no obstante se encuentra aún en una fase muy temprana de perfeccionamiento, por lo que aún tendremos que esperar hasta que podamos convertir el diagnóstico del SHUa por exclusión en uno basado en pruebas de laboratorio. Seguimos a la espera del “*ADAMTS13*” del complemento.

BIBLIOGRAFÍA

1. George JN, Nester CM. Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. N Engl J Med 2014; 371: 654–66.

2. Mariotte E, Azoulay E, Galicier L, et al. Epidemiology and pathophysiology of adulthood-onset thrombotic microangiopathy with severe ADAMTS13 defi ciency (thrombotic thrombocytopenic purpura): a cross-sectional analysis of the French national registry for thrombotic microangiopathy. 2016; 3026: 1–9.

3. Angioi A, Fervenza FC, Sethi S, et al. disorders. Kidney Int Elsevier Inc; 2016; 89: 278–88.

4. Cataland SR, Holers VM, Geyer S, et al. Biomarkers of terminal complement activation con fi rm the diagnosis of aHUS and differentiate aHUS from TTP. 2014; 123: 3733–8.

5. Noris M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Dynamics of complement activation in aHUS and how to monitor eculizumab therapy. 2015; 124: 1715–27.

6. Gavriilaki E, Yuan X, Ye Z, et al. Modified Ham test for atypical hemolytic uremic syndrome. 2016; 125: 3637–47.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

MANEJO ACTUAL DE LAS MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Gemma Moreno Jiménez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años éste ha sido uno de los campos de nuestra especialidad en los que el gran avance en el conocimiento sobre la fisiopatología ha esclarecido algunos aspectos controvertidos en el tratamiento y nos ha permitido realizar un uso más óptimo de las distintas alternativas terapéuticas disponibles.El objetivo de esta parte del simposio es dar una visión unificada en cuanto al manejo terapéutico actual de estos síndromes, con especial atención a los primarios.

Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de síndromes muy diversos en los que las manifestaciones clínicas incluyen anemia hemolítica microangiopática (AHMA-típica presencia de esquistocitos-), coombs directo negativo, trombopenia y afectación orgánica. Las características patológicas son el daño del endotelio vascular que se manifiesta con trombosis microvascular, arteriolar y capilar.

MANEJO INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

La aparición de una MAT puede ser primaria o estar asociada a otras entidades como infecciones, neoplasias o conectivopatías.

En la actualidad es posible caracterizar mejor las MAT primarias gracias a que en los últimos años se han descrito distintos mecanismos fisiopatológicos que determinan su origen, pudiendo llegar a diferenciar nueve tipos (algunos de muy baja incidencia). A pesar de esta nueva clasificación, en la práctica habitual se mantiene el uso de determinados nombres para denominar algunos tipos. Así seguimos llamando Púrpura Trombocitopénica Trombocitopática (PTT) al MAT mediado por déficit de ADAMTS13 y Síndrome Hemolítico Urémico (SHU), al MAT asociado a infección productora de toxina Shiga. En cambio, debe evitarse el término SHU atípico ya que carece de especificidad y causa desencadenante, ni debe usarse el término idiopático con ninguno de los síndromes primarios.

En la Tabla 1 se presentan brevemente la causa y las características clínicas que pueden orientar a distinguir y catalogar las MAT de origen primario.

La identificación de las alteraciones en la regulación de los factores del complemento o el déficit de ADAMTS13 de origen autoinmunitario o congénito es muy importante, porque el abordaje terapéutico es diferente en cada grupo de pacientes. Como sabemos, inicialmente no tendremos a nuestro alcance los resultados de estas pruebas, y dado que el tratamiento precoz tiene un efecto considerable sobre la mortalidad, será preciso realizar un abordaje diagnóstico-terapéutico inmediato.

La historia clínica y una analítica elemental es esencial en el enfoque inicial de estos síndromes. Deberán considerarse causas de MAT secundarias o las adquiridas que figuran en la Tabla 1. Si por el cuadro y contexto clínico no podemos descartar que se trate de una PTT adquirida, antes de las 4-8 horas siguientes, se debe iniciar la realización de recambios plasmáticos, ya que la mortalidad de esta entidad sin tratamiento es del 90%, ocurriendo la mitad de las muertes en las primeras 24 horas. No hay que olvidar extraer las muestras para los estudios complementarios a realizar previo al primer recambio plasmático y/o infusión de plasma.

En la mayoría de los casos y hasta disponer de los resultados del estudio de ADAMTS13, suele ser necesario mantener la estrategia terapéutica dirigida hacia el tratamiento de una PTT adquirida, replanteándose la necesidad de continuar con recambios plasmáticos en cuanto se disponga de dichos resultados y en función de la evolución clínica del paciente tras este abordaje inicial.

Tabla 1. ACODs versus AVK en el tratamiento del TEV agudo: eficacia y seguridad

Nombre	Etiología	Características clínicas	Manejo inicial
Hereditarias			
Déficit de ADAMTS13 hereditario (PTT Hereditaria)	Mutación homocigota o doble heterocigota del gen del ADAMTS13.	Típicamente en niños. Insuficiencia renal aguda es rara. Curso crónico recurrente. Los heterocigotos suelen ser asintomáticos.	Administración de plasma fresco congelado.
MAT mediada por complemento	Mutaciones en CFH, CFI, CFB, C3, CD46 y otros genes del complemento que causan activación de la vía alternativa del complemento.	Frecuentemente en niños, pero también puede darse en adultos. Insuficiencia renal es muy común con hipertensión frecuente. Puede haber clínica neurológica y digestiva inespecífica. Los heterocigotos pueden ser asintomáticos.	Recambio plasmático. Tratamiento anticomplemento.
MAT mediada por alteraciones del metabolismo	Mutación homocigota en MMACHC	Típicamente en niños <1 año. Debut con insuficiencia renal e hipertensión.	Vitamina B12 Acido fólico
MAT mediadas por alteraciones de la coagulación	Mutación homocigota en DGKE. Mutación en PLG y THBD.	Típicamente en niños <1 año. Debut con insuficiencia renal.	Administración de plasma fresco congelado
Adquiridas			
MAT mediada por déficit de ADAMTS13 (PTT adquirida)	Inhibición de la actividad de ADAMTS13 por la presencia de un autoanticuerpo.	Raro en niños Curso agudo Se presenta con fiebre, alteraciones neurológicas y a veces cardiacas. Rara insuficiencia renal grave.	Recambio plasmático Inmunosupresión
MAT asociada a infección productora de toxina Shiga (SHU-TS)	Infección entérica desencadenada por la secreción de toxina por E. coli o Shigelladysenteriae	Más frecuente en niños. Típica insuficiencia renal, precedido de diarrea sanguinolenta. Puede ser endémico o epidémico	Tratamiento de soporte

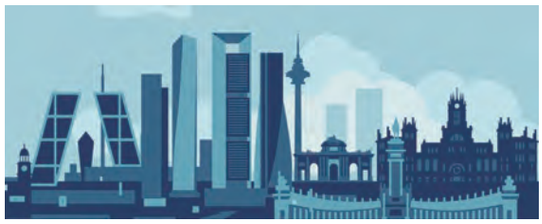


Tabla 1. Continuación

Nombre	Etiología	Características clínicas	Manejo inicial
MAT mediada por fármacos (reacción inmune)	Quinina y otros. Se generan anticuerpos dependientes del fármaco que afectan a distintas células.	Inicio brusco de síntomas con grave progresión Fallo renal anúrico.	Suspender fármaco. Tratamiento de soporte.
MAT mediada por fármacos (toxicidad dosis dependiente)	Múltiples mecanismos (por ej. inhibidores VEGF)	Instauración más gradual de la insuficiencia renal (en semanas o meses)	Suspender fármaco Tratamiento de soporte
MAT mediada por complemento	Inhibición de la actividad del factor H del complemento por la presencia de un autoanticuerpo.	En adultos y niños. La presentación inicial es con insuficiencia renal aguda.	Recambio plasmático. Inmunosupresión Tratamiento anticomplemento

MMACHC: codifica aciduria metilmalónica y la proteína de la homocistinura tipo C. DGKE: diacilglicerol kinasa épsilon. PLG: plasminógeno. THBD trombomodulina. VEGF: vascular endotelial growth factor.

Por otro lado, y como se aclarará en el apartado correspondiente, el inicio precoz del tratamiento anticomplemento en cuadros sugestivos de microangiopatía mediada por complemento, está claro en pacientes pediátricos, una vez descartado un SHU-TS.

TRATAMIENTO DIRIGIDO EN LAS MAT PRIMARIAS MÁS RELEVANTES

Describimos brevemente el manejo actual de las entidades más relevantes dentro del grupo de las MAT Primarias:

PTT Hereditaria

La base fundamental en el tratamiento de esta entidad es la reposición de ADAMTS13 mediante la infusión de plasma. Los pacientes con reacciones alérgicas severas se han tratado de forma efectiva con concentrados de factor VIII derivados del plasma.

Algunos pacientes van a requerir plasma solo cuando desarrollan trombopenia o presentan sintomatología, otros en cambio pueden requerir profilácticamente la administración de plasma de forma regular.

La evolución a largo plazo de estos pacientes es desconocida. Parece que el ADAMTS13 protege contra la aterosclerosis, pero realmente se desconoce si los pacientes con PTT hereditaria tienen un mayor riesgo cardiovascular.

La posibilidad de poder disponer en un futuro de ADAMTS13 recombinante sería un gran avance para estos pacientes, y la profilaxis con este producto sería una opción más simple y segura.

PTT Adquirida

Antes del uso de recambio plasmático, la supervivencia de la PTT adquirida era de un 10%. En 1991 cambia la perspectiva de esta enfermedad ya que se publican los resultados de varios ensayos randomizados controla-

dos que demuestran que la realización de recambio plasmático ofrece una tasa de supervivencia de más del 80%. La alta mortalidad descrita convierte la realización de este procedimiento en aquellos cuadros con sospecha de PTT en una urgencia hematológica. Las guías recomiendan que en cada procedimiento se lleve a cabo el recambio de 1,5 volemias plasmáticas durante los 3 primeros días, pasando posteriormente al procesamiento de 1 volemia (mínimo 40 ml/Kg de peso). Siempre se utilizará el plasma fresco congelado como solución de reposición, de esta manera se eliminan los anticuerpos contra ADAMTS13 y se aporta la metaloproteasa deficitaria. Los recambios se deben realizar inicialmente con una frecuencia diaria. Por el momento no está demostrado que la reducción progresiva de los recambios una vez alcanzada la respuesta influya en la prevención de recaídas. En estos casos suele ser necesario disponer de un catéter venoso central y por tanto hay que estar atento a todas las posibles complicaciones relacionadas con el mismo.

Cuando no sea posible realizar el recambio plasmático en las primeras 4-6 horas de la sospecha diagnóstica, el paciente puede beneficiarse de la infusión de plasma a dosis de 25-30 ml/Kg, pero nunca debe sustituir al recambio plasmático como tratamiento.

La asociación de glucocorticoides al recambio plasmático es el tratamiento estándar en primera línea, el régimen típicamente utilizado es de prednisona 1 mg/Kg/24 horas v.o., también hay algunos autores que recomiendan el inicio con metilprednisolona 125 mg iv 2-4 bolos diarios, en función de la gravedad del paciente.

En los últimos años existe una evidencia acumulada a favor de asociar también de forma precoz el rituximab, sobre todo en aquellos casos con curso clínico complicado (por ejemplo siempre que exista afectación cardiológica o neurológica severa). Se ha demostrado que esta estrategia reduce el riesgo de empeoramiento y recaídas y favorece una mayor rapidez en la respuesta al tratamiento. La dosis habitualmente utilizada de este fármaco es de 375 mg/m^2/semana durante 4 semanas, dosis que probablemente sea superior a la que se necesitaría tratándose de un proceso autoinmune. Siempre se debe administrar después de la sesión de recambio plasmático.

La respuesta al tratamiento se define como la normalización del recuento plaquetario (> 150.000/mcL) en dos determinaciones sucesivas, teniendo en cuenta que algunos autores insisten que se debe alcanzar el rango "normal" para cada paciente. Una vez alcanzado este rango se suspende la realización de recambio plasmático, pero se debe continuar con el resto del tratamiento inmunosupresor iniciado.

A largo plazo estos pacientes tienen riesgo de recaída y un aumento en la prevalencia de trastornos cognitivos, mayor depresión, desarrollo de LES, hipertensión y fallecimiento.

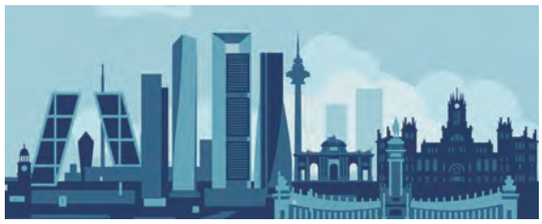
El caplacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción entre FVW y GPIB-IX-V plaquetarios. Todavía no está disponible, pero los resultados que arrojan los primeros ensayos impresionan de poder tener un papel prometedor en el manejo futuro de esta patología.

MAT mediada por complemento

El único fármaco anticomplemento disponible en la actualidad es el eculizumab, anticuerpo monoclonal capaz de inhibir la conversión de C5 a C5a, por lo que su uso beneficia fundamentalmente al grupo de pacientes con MAT grave mediada por alteraciones del complemento (por ej. mutaciones en CFH y CFI), sobre todo en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad renal terminal, riesgo vital o riesgo de recaída postrasplante renal. La inespecificidad de los criterios diagnósticos y el hecho de que pacientes con mutaciones del complemento no identificadas en la actualidad se pueden también beneficiar de este tratamiento, hace muy difícil la decisión de su uso como tratamiento inicial. También es un tratamiento razonable para los pacientes con anticuerpos contra el factor H del complemento.

El alto coste de este fármaco (un año de tratamiento supone un coste aproximado de 300.000 euros) y lo que implica el tratamiento indefinido, son dos aspectos críticos que deben ser considerados antes de su indicación.

Teniendo en cuenta estos factores, en líneas generales las guías clínicas actuales recomiendan que en caso de pacientes pediátricos, una vez descartado que el cuadro se trate de un SHU-TS, se inicie eculizumab tan pronto como sea posible. En los adultos el diagnóstico diferencial es más complicado y se requieren más pruebas para poder descartar otros síndromes o causas secundarias, por lo que en general, se recomienda iniciar recambio plasmático con plasma fresco congelado como solución de reposición. Si tras este tratamiento inicial no hay



respuesta y los resultados de los estudios complementarios descartan otras causas posibles, se debe iniciar eculizumab.

En los últimos años existen varios ensayos clínicos en marcha para determinar la duración óptima de la terapia anticomplemento que minimice el riesgo de recaídas.

Existe un aumento en el riesgo de infección meningocócica en los pacientes sometidos a este tratamiento, por lo que es importante la vacunación de los pacientes previo al inicio del tratamiento, así como la profilaxis antibiótica durante el mismo. También se recomienda la vacunación frente a *Haemophilusinfluenzae y S. pneumoniae.*

Antes de la existencia de este tratamiento el riesgo de insuficiencia renal crónica o fallecimiento era muy alto. Aunque todavía existe poco seguimiento en los pacientes sometidos a este tratamiento, cabe esperar una mejoría en la evolución a largo plazo en este grupo.

SHU-asociado a infección productora de toxina Shiga

El tratamiento en este caso es de soporte, la hidratación precoz y agresiva tienen un rol protector fundamental en la función renal. Los pacientes habitualmente necesitan diálisis. Los beneficios del recambio plasmático y el tratamiento anticomplemento en este caso son inciertos.

La hipertensión y las anomalías neurológicas pueden persistir a pesar de haberse resuelto la fase aguda. Es raro que se cronifique el deterioro de función renal.

TRATAMIENTO DE LAS MAT SECUNDARIAS

Como se ha comentado previamente existen muchos casos de MAT, conocidas como secundarias, por aparecer en el contexto de otras entidades o fármacos. Aunque el tratamiento de estas formas se basa fundamentalmente en tratar la causa subyacente, desde una infección a un cáncer metastásico, algunas de ellas también pueden asociarse a la presencia de anticuerpos anti-ADAMTS13 y/o a la disminución de esta metaloproteasa, y también, cada vez más se están identificando alteraciones en la actividad del complemento en algunos de estos pacientes, especialmente en casos asociados a gestación o trasplante de progenitores hemopoyéticos o algunos fármacos como la ticlopidina, lo que hay que tener en cuenta a la hora del abordaje terapéutico, ya que por este motivo, podrían beneficiarse de algunas de las estrategias terapéuticas referidas en apartados anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. George JM, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. NEJM 2014; 172: 654-666.

2. Winters L. Plasma exchange in thrombotic microangiopathies other than TTP. Hematology 2017: 632-638.

3. Scully M. Thrombocytopenia in hospitalized patients: approach to the patient with thrombotic microangiopathy. Hematology 2017: 651-659.

4. Contreras E, De La Rubia J, Del Río-Garma. Guía diagnóstica y terapéutica de las microangiopatías trombóticas del Grupo Español de Aféresis. Med Clin 2015; 144(7) 331.e1-331.e13.

5. Campistol JP, Arias M, Ariceta G et al. Actualización en síndrome hemolítico urémico atípico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. Nefrología 2015; 35: 421-447.

6. Masias C, Vasu S, Catalan SR. None of the above: thrombotic microangiopathy beyond TTP and HUS. Blood 2017; 129: 2857-2863.

7. Thomas MR, Robinson S, Scully MA. How we manage thrombotic microangiopathies in pregnancy. Br J Haematol 2016; 173: 821-830.

8. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol 2012; 158: 323-335.

9. Go RS, Winters JL, Leung N et al. Thrombotic microangiopathy care pathway: a consensus statement for the Mayo Clinic complement alternative pathway-thrombotic microangiopathy disease oriented group. Mayo Clin Proc 2016; 91: 1189-1211.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

Avances en Hemostasia y Trombosis

ESCENARIO CAMBIANTE DE LA TERAPIA DE LA HEMOFILIA

Mª Teresa Álvarez Román
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es una enfermedad hereditaria causada por la deficiencia del FVIII, en el caso de la Hemofilia A y del FIX en caso de la hemofilia B. La aparición de los concentrados del factor deficitario para el tratamiento de la enfermedad consiguió que esta población aumentara su esperanza de vida y mejorara su estado articular, siendo esto más evidente desde la instauración de los protocolos de profilaxis.

Sin embargo, aún existen muchas barreras para el correcto cumplimiento de la profilaxis, entre las que se encuentran la necesidad de administrar los concentrados del factor deficitario por vía intravenosa y el elevado número de infusiones que se requieren para que la profilaxis sea eficaz, debido a la corta t1/2 de estos productos. Ambas circunstancias hacen que sea frecuentemente necesaria la utilización de catéteres venosos centrales en población pediátrica con el consiguiente riesgo de infecciones y eventos trombóticos, y que más de la mitad de los adultos abandonen la profilaxis. Otra de las desventajas de los concentrados actuales de factor, es que un 30% de los pacientes con hemofilia A y un 5% con hemofilia B, desarrollarán un inhibidor que les conferirá una mayor morbimortalidad y que supondrá un mayor coste del tratamiento.

En los últimos años tres nuevas estrategias han cambiado el abordaje terapéutico de estos pacientes. Estos son los concentrados de FVIII y FIX de vida media larga, las moléculas con dianas terapéuticas distintas del FVIII ó FIX y la terapia génica.

CONCENTRADOS DE FVIII Y FIX DE VIDA LARGA

Para solventar el problema de las frecuentes infusiones intravenosas, se han desarrollado nuevos concentrados de FVIIIy de FIX con t1/2 más larga (EHL, del inglés Extended Half Life). Si bien los beneficios de los mismos han sido espectaculares en el caso de los EHL del FIX, no lo han sido tanto en el caso del FVIII, donde la t1/2 depende de los niveles plasmáticos de FVW del paciente. En las tablas 1 y 2, se describen las características de EHL de FVIII y de FIX (1-6).

MOLÉCULAS CON DIANAS TERAPÉUTICAS DIFERENTES AL FVIII Y FIX

Paralelamente a los EHL, se están desarrollando otras moléculas con diferentes dianas terapéuticas, las cuales son capaces de generar trombina sin necesidad de FVIII ni de FIX. Dichas moléculas tienen un mecanismo de acción completamente diferente, pues restauran la hemostasia, bien estimulando directamente la producción de trombina como lo hace el emicizumab, o bien disminuyendo la síntesis de los anticoagulantes naturales del plasma, como actúan el anti-TFPI ó ALN-ATIII.

A continuación se describen brevemente las tres moléculas previamente citadas, sus mecanismos de acción y la fase de desarrollo clínico en la que se encuentran (Tabla 3).

Emicizumab

Es un anticuerpo recombinante humanizado bioespecífico que reconoce el FIXa con un brazo y el FX con el otro, de tal manera que es capaz de mimetizar la acción del FVIII, transformando el FX en FXa y, en último término, generar trombina.

La eficacia y seguridad de emicizumab en pacientes con hemofilia A e inhibidor ha sido evaluada en dos ensayos clínicos, uno llevado a cabo en adolescentes y adultos (HAVEN-1) y otro en población pediátrica (HAVEN-2).

Tabla 1. Concentrados EHL de FVIII

PRODUCTO	COMPAÑÍA	TECNOLOGÍA	LÍNEA CELULAR	t1/2 (h)	MEJORA t1/2	ENSAYOS		
						Adultos	Pediátricos	PUPs
rVIIFc (Elocta®)	Biogen Idec	Fusión con el fragmento Fc de la IgG1	HEK293H	18.8 - 19	1.5 veces	Aprobado por la FDA y la EMA	Finalizado (NCT01458106)	En desarrollo (NCT02234323)
Bay 94-9027	Bayer Healthcare	Pegilación dirigida con PEG de 60 kDa en el dominio A3	BHK	19	1.5 – 1.6 veces	Ensayo fase III completado (NCT01580293)	Activo pero no reclutando (NCT01775618)	No activo
Bax 855	Baxter	Pegilación química en lisinas específicas con PEG de 20 kDa	CHO	18 (1.4xAdvate)	1.5 – 1.6 veces	Aprobado por la FDA y por EMA	Finalizado (NCT02210091)	En desarrollo (NCT02615691)
N8-GP	Novo-Nordisk	Glicopegilación dirigida con PEG modificada ácido siálico de 40 kDa en el dominio B	CHO	19	1.5 – 1.6 veces	Ensayo fase III completado (NCT01480180)	En desarrollo (NCT01731600)	En desarrollo (NCT02137850)

HEK293H: human embryonic kidney 233 cells; BHK: baby hamster kidney; CHO: Chinese hamster ovary

Tabla 2. Concentrados EHL de FIX

PRODUCTO	COMPAÑÍA	TECNOLOGÍA	LÍNEA CELULAR	t1/2 (h)	MEJORA t1/2	ENSAYOS		
						Adultos	Pediátricos	PUPs
rIX-FP	CSL Behring	Fusión con albúmina recombinante	CHO	92 - 95	5 veces	Aprobado por la FDA y la EMA	Finalizado (NCT01662531)	En desarrollo (NCT02053792)
rIXFc (Alprolix®)	Biogen Idec	Fusión con fragmento Fc de la IgG1	HEK293H	56.7 - 82.1	3 – 5 veces	Aprobado por la FDA y la EMA	Finalizado (NCT01440946)	En desarrollo (NCT02234310)
N9-GP	Novo-Nordisk	Pegilación dirigida con PEG de 40 kDa	CHO	93	6 veces	Aprobado por la FDA y la EMA	Activo, no reclutando (NCT01467427)	En desarrollo (NCT02141074)

CHO: Chinese hamster ovary; HEK293H: human embryonic kidney

Tabla 3. Moléculas, mecanismos de acción y fase desarrollo

PRODUCTO		DOSIS	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	ENSAYOS CLÍNICOS
INHIBICIÓN DE ANTICOAGULANTES NATURALES				
Anticuerpo anti TPFI	Anticuerpo monoclonal 2021 Concizumab	Semanal	Subcutánea Activo el fase II	Completado el fase I (NCT02490787)
RNAi-AT-III	ALN-AT3 Fitusiran	Semanal	Subcutánea	•Ensayo fase I activo pero cerrado el reclutamiento (NCT02035605) •Ensayo fase I/II en espera de abrir el reclutamiento (NCT02554773)
PROMOCIÓN DE LA GENERACIÓN DE TROMBINA IMITANDO LA ACTIVIDAD DEL COFACTOR DEL FVIII				
Anticuerpo específico frente a FIXa y FX	ACE910 emicizumab	Semanal	Subcutánea	Aprobado por FDA y EMA

Ambos han ofrecido resultados espectaculares en cuanto a eficacia se refiere. En el estudio multicéntrico HAVEN-1 la reducción de los episodios hemorrágicos que requirieron tratamiento fue de un 87% en los pacientes que habían recibido emicizumab como tratamiento profiláctico una vez a la semana frente a aquéllos que habían sido tratados a demanda con BPA (7). Y cuando en un mismo paciente se realizaba una comparación de la tasa anualizada de hemorragia (TAH) mientras estaba tratado en régimen profiláctico con BPA y posteriormente mientras recibía profilaxis con emicizumab, la reducción de la TAH era de un 79%.

En cuanto a los datos del estudio pediátrico, HAVEN-2, los resultados fueron aún mejores que los obtenidos en la población adulta. Un 94.7% de los pacientes no tuvo sangrados durante el tiempo que duró el estudio. Y todos los pacientes que fueron incluidos en el estudio comparativo (entre el período previo en el que estaban en tratamiento con BPA, a demanda o en profilaxis, y el tiempo que estaban en tratamiento profiláctico con emicizumab) redujeron su TAH a 0.

En cuanto a la seguridad, el efecto adverso más frecuentemente reportado tanto en el estudio pediátrico como en el de adultos ha sido reacción cutánea en el punto de infusión, apareciendo en un 15% de los pacientes. Además, se han descrito con emicizumab cinco eventos adversos graves ocurridos en cinco pacientes incluidos en el estudio HAVEN-1. Se han comunicado 2 trombosis (una tromboflebitis superficial de la safena derecha con necrosis de la piel y una trombosis del seno cavernoso) y 3 microangiopatías trombóticas (MATs), falleciendo uno de los pacientes. Este último, aunque logró resolver la MAT que presentaba, falleció por shock hipovolémico tras negarse, por creencias personales, a ser transfundido. En todas las ocasiones en las que hubo estos eventos adversos graves, los pacientes habían recibido para el control del sangrado además del emicizumab, CCPa a más de 100 UI/kg/día durante más de 24 horas.

Los magníficos resultados de eficacia se han reflejado en un mejor estado articular y una mejora en la calidad de vida de los pacientes con hemofilia e inhibidor, siendo el emicizumab una revolución en el tratamiento de estos pacientes.

Anti-TFPI (Concizumab)

Es un anticuerpo monoclonal (mAb 2021) humanizado que bloquea la interacción entre el FXa y el TFPI (del inglés, Tissue Factor Pathway Inhibitor), impidiendo la inhibición del FXa y facilitando por tanto la generación de

trombina. En el año 2015, Chowdary et al. publicaron los resultados del ensayo fase I (ExplorerTM1) que investigaba la seguridad, la PK y la PD de una dosis única de anti-TFPI administrado por vía iv o sc. Se mostró que tenía una PK no lineal y un efecto procoagulante concentración-dependiente, con un buen perfil de seguridad, en cuanto a que no se comunicaron eventos adversos graves ni anticuerpos anti-concizumab (8).

ALN-AT3. Fitusiran

Otro de los tratamientos más novedosos consiste en un pequeño RNA de interferencia (RNAi) que, disminuyendo la síntesis de ATIII, es capaz de generar trombina.

Recientemente se comunicaron los resultados del estudio fase I de Fitusiran, en el cual se demostrabasu alta eficacia en pacientes con hemofilia con o sin inhibidor, sin efectos adversos graves (9). Desafortunadamente en septiembre falleció un paciente incluido en el ensayo clínico como consecuencia de una trombosis parándose todo el programa de desarrollo. Actualmente las agencias regulatorias han considerado reiniciar los estudios con Fitusirán.

Las principales ventajas de estas moléculas son: la administración subcutánea, una mayor t1/2 y un mayor número de indicaciones, pues son eficaces tanto en pacientes con inhibidor como en aquellos que no lo tienen; el emicizumab para pacientes con hemofilia A, y el fitusirán y concizumab útiles tanto en pacientes con hemofilia A como con hemofilia B.

TERAPIA GÉNICA

La hemofilia es una enfermedad idónea para plantear esquemas de terapia génica, ya que afecta a un solo gen y los niveles plasmáticos de la proteína deficitaria necesarios para que el paciente no tenga sangrado no tienen que ser muy elevados. En el año 2011 Nathwani et al. publicaban el primer estudio de terapia génica con niveles sostenidos de FIX, que permitía en algunos pacientes discontinuar el régimen profiláctico sin comunicarse eventos adversos graves (10). A partir de entonces numerosas compañías están trabajando con muy buenos resultados tanto en terapia génica como en técnicas de reparación celular tales como el CRISPR/Cas9.

CONCLUSIONES

En los últimos años estamos asistiendo a una revolución en el tratamiento de los pacientes con hemofilia. Los EHL han conseguido una alta protección articular con menos infusiones, una cada dos semanas en la mayoría de los pacientes con hemofilia B. Los nuevos anticuerpos monoclonales como el emicizumab están consiguiendo tasas de eficacia hasta ahora desconocidas para los pacientes con hemofilia e inhibidor. Y por último, los resultados esperanzadores de la terapia génica harán que en un futuro cercano el paciente con hemofilia alcance la curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahlangu, J., et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood, 2014. 123(3): p. 317-25.

2. Konkle, B.A., et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood, 2015. 126(9): p. 1078-85.

3. Giangrande P et al. PathfinderTM 2 Investigators. Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: Efficacy and safety in severe haemophilia A.Thromb Haemost. 2017; 117: 252-61.

4. Santagostino E et al., for the PROLONG 9FP Investigators Study Group. Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: Results of a phase 3 trial. Blood. 2016; 127: 1761-9.

5. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. N Engl J Med. 2013; 369: 2313-23.

6. Ostergaard H et al. Prolonged half-life and preserved enzymatic properties of factor IX selectively PEGylated on native N-glycans in the activation peptide. Blood. 2011; 118: 2333-41.

7. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377: 809-18.

8. Chowdary, P., et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: a randomized first human dose trial. J Thromb Haemost, 2015. 13(5): p. 743-54.

9. Pasi, K.J., et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. N Engl J Med, 2017. 377(9): p. 819-828.

10. Nathwani AC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. N Engl J Med. 2011;365(25):2357-2365.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

RIESGO DE ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA EN EL PACIENTE CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA. APLICACIÓN DE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS: PROFILAXIS

M. Asunción Mora Casado
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Sofía. Madrid

INTRODUCCIÓN

La verdadera incidencia de trombosis en el paciente oncológico está probablemente infravalorada, ya que en datos obtenidos de series de autopsias se evidencia la presencia de trombosis en un 50%, muy por encima del 10-15% estimado en estudios anteriores. El riesgo de trombosis es 4 a 8 veces mayor en pacientes con cáncer que en pacientes sin este diagnóstico, y se ha considerado menor en neoplasias hematológicas que en tumores sólidos, probablemente por una mayor preocupación por el riesgo hemorrágico.

Entre los pacientes con un primer episodio de trombosis idiopática, el 20% presenta un cáncer activo en ese momento y en torno al 34% será diagnosticado de cáncer en el primer año del evento trombótico (ET). Además, las características del ET en cáncer son peculiares: localización atípica, tendencia a la recidiva, incluso con tratamiento antitrombótico, y manifestación como tromboflebitis superficiales. Su impacto es importante sobre mortalidad y morbilidad, deteriora la calidad de vida e incrementa los costes asistenciales hasta un 40-50%. Pese a la alta incidencia e impacto de la ETV en el paciente oncológico, muchos de ellos no reciben el tratamiento profiláctico adecuado.

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS ASOCIADA A NEOPLASIA (AY *et al.*, 2017)

Factores relacionados con el paciente: edad ≥65 años, comorbilidades (Charlson≥3), antecedente de trombosis, venas varicosas, historia familiar de trombosis, trombofilia.

Factores relacionados con el tumor: Localización del cáncer (muy alto riesgo -estómago y páncreas-; alto riesgo -pulmón, ginecológico, cerebro, intestino y hematológicos como linfoma y mieloma-), grado histológico, estadío avanzado / metástasis, tiempo desde el diagnóstico (3-6 primeros meses).

Factores relacionados con el tratamiento: Platino, antiangiogénicos, inmunomoduladores (ImiDs: lenalidomida, talidomida), hormonoterapia, estimulantes de eritropoyesis, cirugía, radioterapia, transfusión sanguínea, catéter venoso central (CVC), inmovilidad, hospitalización.

Biomarcadores: Aumento de leucocitos y plaquetas, descenso de hemoglobina, D-Dímero, P-Selectina soluble, fragmento 1+2 de protrombina, generación de trombina, microvesículas de Factor Tisular (FT), PCR.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E INCIDENCIA DE TROMBOSIS EN LAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICA

Tres son los mecanismos más importantes: en primer lugar, la activación directa de la coagulación, a través del FT y las microvesículas que contienen FT y enzimas procoagulantes producidas por las células tumorales; en segundo lugar, la inducción de la respuesta inflamatoria, a través de IL-6 y TNF, y la activación de monocitos y neutrófilos; y en tercer lugar, la inhibición de la fibrinólisis, por el aumento de PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno) producido por las células tumorales. Se describen los mecanismos implicados en Leucemia aguda, Linfoma y Mieloma Múltiple.

Trombosis en Leucemia Aguda

Los blastos leucémicos expresan FT y citoquinas procoagulantes, que producen generación de trombina y situación de hipercoagulabilidad y CID. Los blastos de mayor actividad procoagulante son los de la Leucemia Aguda Promielocítica (LAP). En la LAL el tratamiento antileucémico refuerza el estado de hipercoagulabilidad: la asparraginasa y los esteroides disminuyen los anticoagulantes naturales, sobre todo antitrombina y plasminógeno, y causan aumento de complejos FVIII/F von Willebrand. Además las infecciones empeoran esta situación

protrombótica: las endotoxinas de las bacterias gramnegativas inducen la liberación del FT, TNF e IL-1, y las bacterias grampositivas liberan mucopolisacáridos que activan directamente el FXII.

La incidencia del ET se cifra en torno a 2,1 a 12% de casos en leucemia aguda.

En un análisis retrospectivo con 5.394 pacientes en California, publicado en 2009, se objetivó una incidencia de ET de 5,2% en LAL y 4,5% en LAM no promielocítica. Como factores de riesgo destacaron: edad mayor de 25 años, comorbilidades múltiples, presencia de CVC, sexo femenino (solo en LAM). Otros factores de riesgo han sido el tratamiento prolongado con bajas dosis de asparraginasa y el uso de prednisona (frente a dexametasona).

La trombosis en Leucemia Aguda Promielocítica (LAP) se objetiva al diagnóstico o durante los primeros días del mismo, hasta en un 9,6% de casos, aunque predomina la sintomatología hemorrágica por CID sobre todo en hiperleucocitosis. Según los resultados del protocolo AIDA, entre los fallecidos antes de iniciar la quimioterapia, un 23% de casos se debe a trombosis fatal.

Trombosis en Linfoma

El riesgo de ET en linfomas está claramente elevado y es muy similar al de los pacientes con tumores sólidos. La mayor parte ocurre en los primeros 3 meses de tratamiento. Caruso analizó 18 estudios con un total de 18.018 pacientes y 1.149 ET (2010). Un 83,5% fueron venosos y 16,5% arteriales. El 95% ocurrieron durante el tratamiento. Resultó más frecuente en LNH de alto grado (10,6%), seguido de Hodgkin (7,25%) y LNH de bajo grado (5,8%). Pero la mayor frecuencia de ET aparece en los LNH de sistema nervioso central (59,5%, con 7% fatales).

Trombosis en Mieloma

El ET en GMSI y MM está en relación con hiperviscosidad, producción de autoanticuerpos procoagulantes, citoquinas inflamatorias (TNF e IL-6), resistencia a la Proteina C activada, descenso de anticoagulantes naturales, y aumento de complejos FVIII/FvW. La hiperviscosidad impide la polimerización normal de fibrina y provoca la formación de coágulos anómalos, bloqueando los sitios de unión de la plasmina y del FXIII. La paraproteina podría presentar también actividad protrombótica a modo de anticoagulante lúpico. La incidencia de ET en GMSI es del 6,1%, y en MM 7,5%. El tratamiento con ImiDs aumenta el ET al 10%. La mitad ocurren en los dos primeros meses de tratamiento.

MODELOS PREDICTIVOS DE RIESGO TROMBÓTICO EN PACIENTES ONCOHEMATOLÓGICOS E INDICACIÓN DE PROFILAXIS

En 2008, Khorana publicó un estudio sobre trombosis asociada a quimioterapia en 2.701 pacientes ambulantes con cáncer, con 12% de linfomas. Propone un modelo con tres grupos de riesgo (Tabla 1). En 2016, Antic propone un modelo de riesgo en pacientes con linfoma basado en 1.820 pacientes que reciben al menos un ciclo de quimioterapia. El 5,4% desarrollan trombosis (75% venosas, 25 % arteriales). Agrupó los factores de riesgo independientes en una escala de riesgo llamada Thrombosis Lymphoma (*Throly*) score (Tabla 2). En la Figura 1 se muestra la propuesta de este autor para la profilaxis antitrombótica.

La Tabla 3 resume las indicaciones de profilaxis en pacientes oncológicos según las diferentes guías. Sólo existe consenso en utilizar tromboprofilaxis en pacientes oncohematológicos en cirugía, durante 7-10 días y extendida a 4 semanas si es cirugía mayor abdominal o pélvica, y para pacientes con MM bajo tratamiento con ImiDs. En MM los factores de riesgo descritos son: obesidad, trombosis previa, presencia de CVC, diabetes, insuficiencia renal o cardiaca, inmovilización, infección aguda, cirugía y uso de eritropoyetina (Palumbo 2008, Hirsh 2007, Larocca 2011). Aunque sin consenso en pacientes ambulantes, la evidencia científica apoya la profilaxis en situaciones de alto riesgo. Hay consenso en reevaluar periódicamente dicho riesgo, así como educar en el reconocimiento precoz de los signos y síntomas de trombosis.

Tabla 1. Grupos de riesgo de Khorana (Blood, 2008)

Características	Puntuación
Localización estómago y páncreas	2
Localización pulmón, linfoma, ginecológico, intestino, testículo	1
Plaquetas previas > 350 x 10^9/L	1
Hemoglobina < 10 g/dl o uso de estimulantes de eritropoyesis	1
Leucocitos previos > 11 x 10^9/L	1
IMC > 35 Kg/m^2	1
Riesgo	**Tasa de ET**
Bajo 0	0.8%
Intermedio 1-2	1.8%
Alto ≥ 3	7.1%

Tabla 2. Throly score (Antic et al. Am J Hematol, 2016)

Características	Puntuación
Trombosis venosa o arterial previa	2
Obesidad (IMC > 30 Kg/m^2)	2
Masa mediastínica	2
Localización extraganglionar	1
Movilidad reducida (ECOG PS 2-4)	1
Neutrófilos < 1 x 10^9/L	1
Hemoglobina < 10 g/dl	1
Riesgo	**Puntuación**
De riesgo	>1
De alto riesgo	≥4

3ª SESION_3ª SESION 20/03/18 11:38 Página 40

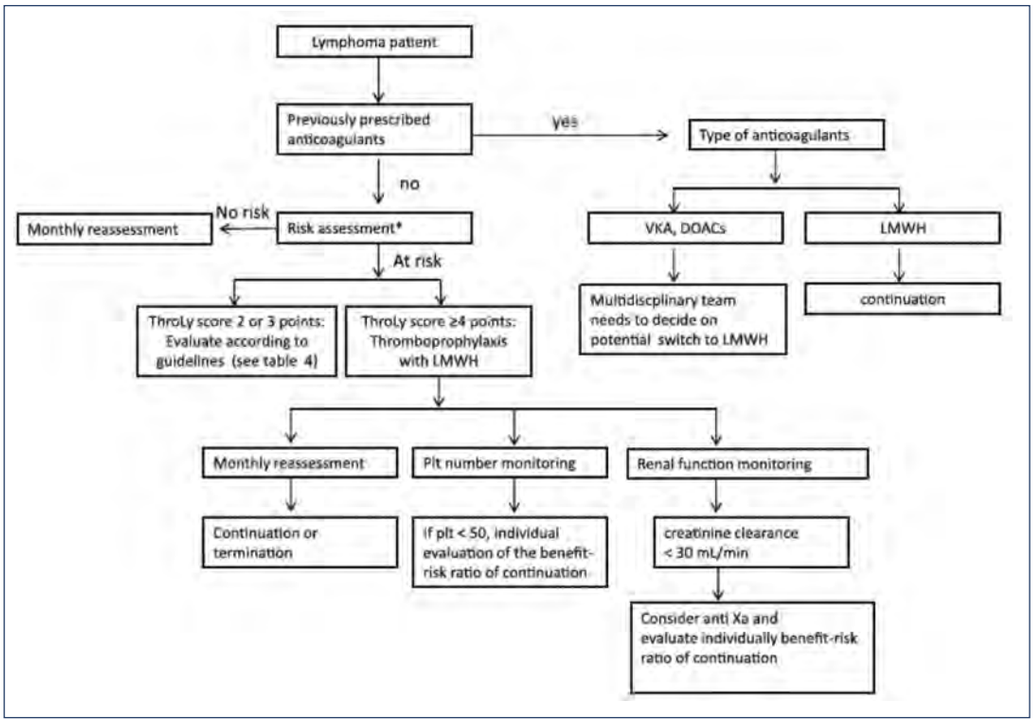


Figura 1. Profilaxis antitrombótica en pacientes con Linfoma (Antic et al. Blood Rev, 2017)

Tabla 3. Profilaxis antitrombótica en pacientes con cáncer (modificado de Ay Ch, 2017)

Ref	Profilaxis
ACCP	
ASCO	Ingresados: tromboprofilaxis si no contraindicación Perioperatoria: HNF o HBPM si no contraindicación Quimioterapia: HBPM en pacientes ambulantes seleccionados con ca sólido y muy alto riesgo; AAS o HBPM (pacientes de bajo riesgo) y HBPM (pacientes de alto riesgo) en MM con talidomida / lenalidomida con quimioterapia o DXM
BCSH	Ingresados: tromboprofilaxis si no contraindicación Ambulantes: con cáncer activo valorar riesgo trombótico y hacer profilaxis en alto riesgo Cirugía: abdominal o pélvica profilaxis extendida Quimioterapia: MM con talidomida / lenalidomida valorar riesgo y ofrecer profilaxis en alto riesgo si no contraindicada
EMN	Quimioterapia: pacientes con MM y tto ImiDs de bajo riesgo trombótico: AAS; de alto riesgo trombótico: HBPM o warfarina
ESMO	Cirugía: HBPM, HNF, Fondaparinux Ingresados: HNF, HBPM, Fondaparinux en pacientes encamados Quimioterapia: HBPM o warfarina en MM con Talidomida+DXM o talidomida + QTP

Tabla 3. Continuación	
Ref	Profilaxis
Int Clin Prac Guide	Ingresado: HBPM, HNF, Fondaparinux con ca activo y movilidad reducida Cirugía: HBPM a dosis profilácticas altas una vez al día o HNF 3 veces al día. Inicio 2-12 h antes, hasta 10-12 días QTP: no profilaxis de rutina. Solo pacientes con inmunomoduladores + esteroides y/o QTP. Podría indicarse en pacientes con ca páncreas metastásico y pulmón, con bajo riesgo hemorrágico
ISTH	Ambulantes: bajo riesgo no indicado. Alto riesgo HBPM si tumor sólido (excepto cerebral) y Khorana ≥3 Ca páncreas avanzado: HBPM en cso de recibir QTP QTP: MM con regímenes con Talidomida o Lenalidomida
NCCN	Cirugía: HBPM, Fondaparinux, HNF o warfarina Ingresados: HBPM, Fondaparinux, HNF o warfarina MM bajo riesgo ambulante: AAS QTP: HBPM o warfarina en MM con talidomida / lenalidomida + DXM y QTP

FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS INDICADOS EN LA PROFILAXIS

Los fármacos utilizados clásicamente son la HBPM y ocasionalmente los antivitaminas K. En pacientes con MM bajo tratamiento con Talidomida o Lenalidomida en combinación con Dexametasona, las guías ASCO y ESMO recomiendan profilaxis con HBPM o warfarina (INR 2-3). Este último tratamiento ha resultado menos efectivo en pacientes ancianos comparado con HBPM. Hay poca evidencia todavía acerca de la eficacia de los anticoagulantes orales directos (ACODs) en profilaxis antitrombótica en pacientes oncohematológicos. Un estudio fase II con apixaban frente a HBPM en cáncer metastásico, incluyendo MM y LNH, obtuvo mayor tasa de ET en la rama de placebo, y mayor tasa de sangrados con la dosis de 20 mg al día (Levine, 2012). Otro estudio con Rivaroxaban (MAGELLAN trial) en pacientes con enfermedad médica muestra mayor porcentaje de trombosis en la rama de placebo (5,7% frente a 4,4%) pero mayor tasa de sangrado con Rivaroxaban (2,8% frente a 1,2%) (Cohen, 2013). Estudios en marcha como Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cáncer Patients y CASSINI podrán arrojar más luz sobre este punto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ay C et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thrombosis and Haemostasis 2/2017;219-230.

2. Ay C et al. Antithrombotic therapy for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: review of the literature on current practice and emerging options.ESMO Open, 2017 2.

3. Elice F et al. Hematologic malignancies and thrombosis Thrombosis Research 129 (2012) 360–366.

4. Antic D et al. Venous thromboembolic events in lymphoma patients: Actual relationships between epidemiology, mechanisms, clinical profile and treatment. Blood Reviews (2017), http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2017.10.002.

5. Antic D et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients. Am J Hematol 2016;91:1014–9.

6. Khorana et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood,2008;111:4902-7

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

ANTICOAGULACIÓN EN EL PACIENTE FRÁGIL

Mª Angeles Foncillas García
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

INTRODUCCIÓN

A medida que envejece la población aumenta el número de personas que precisan tratamiento anticoagulante, con la edad aumenta el riesgo de sufrir un tromboembolismo (TE) tanto venoso como cardioembólico.

La complejidad del paciente adulto mayor pluripatológico limita la aplicación de las recomendaciones sobre anticoagulación basadas en la evidencia a la práctica clínica real. Los médicos debemos sopesar el beneficio de esta anticoagulación frente al riesgo de sangrado, la seguridad en la administración de la medicación y la calidad de vida del paciente (1).

FRAGILIDAD Y ESCALAS

La fragilidad es un síndrome geriátrico que implica una situación de baja reserva fisiológica con un aumento de vulnerabilidad ante el estrés que puede conllevar dependencia, mala salud y aumento de mortalidad. La edad cronológica por sí misma no es el principal indicador de fragilidad, sino una combinación de factores que incluyen actividades de la vida diaria, comorbilidades médicas, función cognitiva….(2).

Hablamos de “anciano frágil” cuando un paciente presenta más de uno de los siguientes factores:

- > 80 años
- Vive solo
- Pérdida reciente de su pareja (< 1 año)
- Patología crónica invalidante (en especial, cardiopatía isquémica, ACV, enfermedad de parkinson …)

La fragilidad en España afecta al 10% de los > de 65 años y al 30% de los mayores de 80 años.

La población frágil anticoagulada tiene mayor riesgo de TE, mortalidad, hospitalizaciones, comorbilidades (incluyendo hepática y renal), polifarmacia, deterioro cognitivo, problemas de adherencia a los tratamientos, problemas de deglución, de movilidad, de riesgo de caídas y expectativa de vida reducida así como riesgo de sangrado elevado. Este riesgo de sangrado parece independiente de la edad cronológica. Los pacientes con FA y un CHADS2-VASc entre 6-8 tienen un riesgo de sangrado del 7% al año mientras que los que tienen una puntuación de 1 tienen un riesgo del 3%. Además otros factores como la actividad física se asocian a disminución de este riesgo.

Es necesario analizar estos factores en conjunto y valorar la fragilidad del paciente antes de tomar una decisión sobre la conveniencia o no de la anticoagulación.

Hay varias escalas para medir el nivel de fragilidad, una de las más útiles y que ha sido valida por geriatras para predecir morbi/mortalidad y dependencia es la CFS (Clinical Frailty Scales) (Figura1).

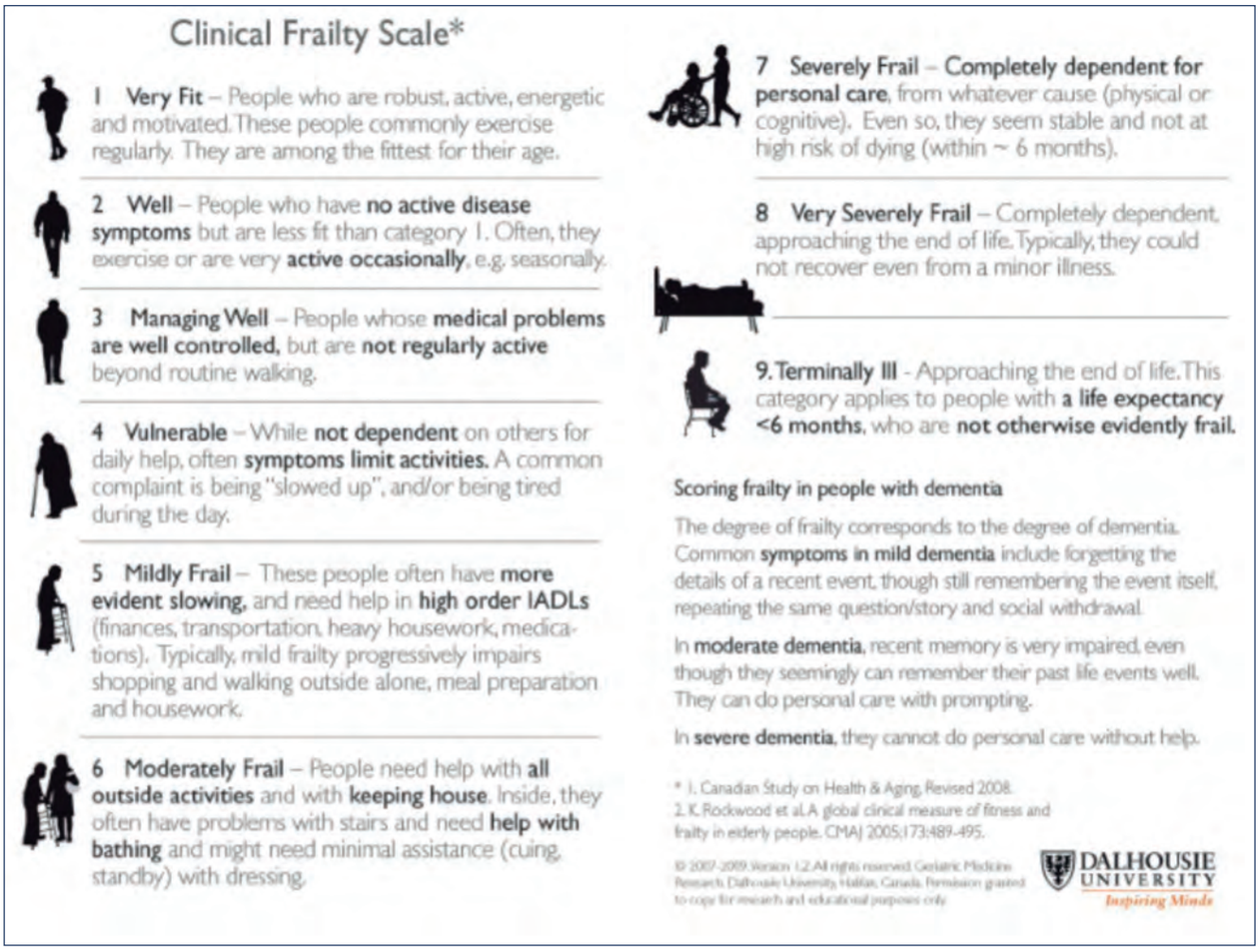
Esta escala nos puede ayudar a la hora de individualizar el tratamiento anticoagulante en la población frágil.

En pacientes muy frágiles (CFS >8) no se recomienda anticoagular. En el caso de un evento trombótico establecido utilizar HBPM.

En pacientes no frágiles (CFS 1 – 4) tratar según las guías clínicas habituales

En los pacientes frágiles CFS (5 – 8) debemos individualizar, valorando otros factores como el riesgo hemorrágico.

3ª SESION_3ª SESION 20/03/18 11:38 Página 44



Clinical Frailty Scale*

1 **Very Fit** – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.

2 **Well** – People who have **no active disease symptoms** but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very **active occasionally**, e.g. seasonally.

3 **Managing Well** – People whose **medical problems are well controlled,** but are **not regularly active** beyond routine walking.

4 **Vulnerable** – While **not dependent** on others for daily help, often **symptoms limit activities.** A common complaint is being "slowed up", and/or being tired during the day.

5 **Mildly Frail** – These people often have **more evident slowing,** and need help in **high order IADLs** (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.

6 **Moderately Frail** – People need help with **all outside activities** and with **keeping house**. Inside, they often have problems with stairs and need **help with bathing** and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.

7 **Severely Frail** – **Completely dependent for personal care**, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).

8 **Very Severely Frail** – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.

9. **Terminally Ill** - Approaching the end of life. This category applies to people with **a life expectancy <6 months**, who are **not otherwise evidently frail.**

Scoring frailty in people with dementia

The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common **symptoms in mild dementia** include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.

In **moderate dementia**, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.
2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.

© 2007-2009 Version 1.2. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.

DALHOUSIE UNIVERSITY
Inspiring Minds

Figura 1. Clinical Frailty Scale

VALORACIÓN DEL RIESGO HEMORRÁGICO

Para valorar este riesgo podemos ayudarnos de varias escalas de riesgo hemorrágico disponibles: HAS BLED, ORBIT, ABC…, aunque todas han sido desarrolladas para pacientes con FA y en tratamiento anticoagulante con AVK. Hay factores como la edad avanzada, la HTA y el ictus previo que son predictores tanto de riesgo de trombosis como de riesgo de hemorragia. Una puntuación de riesgo hemorrágico elevado no debería contraindicar la anticoagulación en un paciente frágil, pero debe hacernos aumentar la vigilancia de estos pacientes e intentar intervenir en los factores modificables para disminuir el riesgo de sangrado (3), así:

- En pacientes con FA se debe realizar control estricto de la TA y no iniciar anticoagulación hasta tener una TA < 160/90 mmHg
- Vigilar la aparición de anemia periódicamente que podría indicarnos un sangrado, especialmente a nivel gastrointestinal, disminuir en lo posible la polifarmacia evitando la toma de AINES y antiagregantes si no son estrictamente necesarios, así como el consumo de alcohol que se asocia a enfermedad hepática, sangrado varicoso, aumento de riesgo de traumatismo y mala adherencia al tratamiento.
- Minimizar el riesgo de caídas: La edad > 75 años, historia previa de caídas, y dependencia para actividades de la vida diaria son importantes predictores del riesgo de caídas. No obstante el riesgo de hemorrágica intracraneal (HIC) es difícil de determinar. Un estudio prospectivo en pacientes con elevado riesgo de caídas no

mostró mayores hemorragias mayores en estos pacientes comparados con los de riesgo bajo de caídas. En otro estudio en pacientes con FA sí que se observó que los pacientes con elevado riesgo de caídas tenían dos veces más riesgo de HIC, pero aún así el beneficio de la prevención de ICTUS excedía al de sangrado en los pacientes con CHAD2-VASc > 2. Como excepción hay que tener en cuenta los pacientes con riesgo de caídas graves no controlada como epilépticos, atrofia muscular multisistémica y pacientes con demencia cuyos cuidadores no pueden asegurar adecuada vigilancia del paciente.

- Deterioro cognitivo: Es necesario valorar el estado cognitivo de los pacientes de manera periódica. Aunque el deterioro cognitivo no es contraindicación absoluta para la anticoagulación, un elevado porcentaje de pacientes que tienen indicación de anticoagulación no la reciben por este motivo. Existe una relación entre el riesgo amentado de deterioro cognitivo, demencia y enfermedades cardiovasculares, probablemente debido a ICTUS embólico y a hipoperfusión cerebral crónica. Los pacientes con FA tienen 2.3 veces más riesgo de demencia comparado con los que están en ritmo sinusal. Deben valorarse tanto la severidad de la demencia, como las expectativas de vida, apoyo de cuidadores y otras comorbilidades como problemas de deglución . Además un empeoramiento de la función cognitiva de un paciente en tratamiento con AVK se puede relacionar con un mal control de INR.

FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS RECOMENDABLES

Una vez que hemos analizado los factores anteriores y decidido que un paciente se va a beneficiar de un tratamiento antitrombótico, debemos elegir el más adecuado (ACODS, AVK, HBPM).

El papel y seguridad de los diferentes ACODs se ha analizado en población mayor. Diferentes subestudios que analizan ensayos clínicos Fase III con > 30.000 pacientes de más de 75 años que han recibido tratamiento con ACODs han mostrado que comparados con warfarina la eficacia y seguridad de estos fármacos es superponible a la de pacientes más jóvenes (4).

Probablemente la población de pacientes frágiles no está bien representada en los principales ensayos clínicos de los ACODs. A pesar de que entre el 25 -30% de los pacientes eran > 75 años no hay una clara descripción de los scores de fragilidad de estos participantes, y en un reciente metaanálisis en el que se analizan los resultados de pacientes > 75 años no se especificaba claramente el porcentaje de ellos que tenían insuficiencia hepática o renal. Posiblemente esta población mayor de los EC representa una población menos frágil que la que encontramos en nuestra práctica clínica diaria.

Aún así podemos realizar algunas recomendaciones específicas en población frágil:

- Se aconseja mantener el tratamiento con AVK en pacientes con prótesis valvulares y valvulopatía significativa aunque presenten deterioro de la función hepática, deterioro moderado/severo de la función renal, o historia de sangrado digestivo.
- Se aconseja valorar el cambio a otro anticoagulante (ACODS o HBPM). Se recomienda el cambio a ACODs en pacientes con riesgo de caídas y de HIC, en pacientes con polifarmacia y cambios frecuentes de medicación, malnutridos, con ingesta baja o irregular de alimentos, dificultades para acceder a la monitorización del tratamiento anticoagulante o aquellos con INR lábil especialmente en paciente con demencia. En el caso de neoplasia activa, dificultades para la deglución, así como algunos casos de hemorragia digestiva se recomienda tratamiento con HBPM.

PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS

En nuestra práctica diaria nos encontramos cada vez con más frecuencia con pacientes frágiles anticoagulados por distintos motivos (FA, prótesis valvulares, antecedentes de tromboembolismo) que tienen trombopenia por una PTI, por un SMD o por otras neoplasias hematológicas que pueden precisar un tratamiento de quimioterápia que aumente el riego de trombosis y también el de hemorragia al disminuir aún más la cifra de plaquetas.

No hay a día de hoy recomendaciones claras de cómo manejar estos pacientes.

Es sorprendente que no se haya incorporado la presencia de “cáncer” en los scores de predicción de riesgo de TEV en pacientes con FA CHADS2 ó CHAD2DS2-VASc. Aunque las HBPM se han considerado seguras en la prevención de TE en pacientes con cáncer no se ha explorado su papel en el manejo de pacientes con FA y

enfermedades malignas hematológicas. El score HAS BLED no se ha estudiado en pacientes con cáncer, aún así la mayoría de las guías de cardiología aconsejan evitar la utilización de HBPM a dosis terapeúticas cuando las plaquetas < 50 x10^9 L.

A falta de ensayos clínicos específicos en paciente con cáncer y trombopenia, pacientes sometidos a trasplante hematopoyético…diferentes sociedades han publicado recomendaciones basadas en opiniones de expertos para el tratamiento y profilaxis del TE en pacientes con cáncer: British Committee for Standards in Haematology (BCSH), International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH), American Society of Clinical Oncology (ASCO):

- Todas recomiendan anticoagulación a dosis plenas con plaquetas > 50 x10^9 L.
- Las guías de ASCO contraindican anticoagulación con plaquetas < 20 x 10^9 L y las de BCSH e ISTH cuando las plaquetas < 25 x 10^9 L.
- Cuando la cifra de plaquetas está entre 25 – 50x 10^9 se recomienda individualizar: las guías NCSH e ISTH recomiendan utilizar HBPM pero reducir la dosis al 50% en caso de prevención o profilaxis y transfusión de plaquetas para mantener dosis plenas de anticoagulación en caso de tratamiento de un episodio trombótico establecido (5).

CONCLUSIONES

La anticoagulación no está contraindicada en el paciente frágil, simplemente es necesario valorar los scores de riesgo hemorrágico y de fragilidad y poner especial atención a los factores modificables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parks AL et al. Anticoagulation in older adults with multimorbidity. Clin Geriatr Med 2016 ; vol 32 (331-46).

2. Prahlad H et al. Direct oral anticoagulants in frail older adults: a geriatric prespective. Seminars y Thrombosis and hemostasis, 2015; vol 41.

3. Kirchof P et al. 2016 ESC guidelines for the management on AF developed in collaboration with ECATS. Suárez F et al. Antithrombotic treatment in elderly patients: a practical approach. BMC cardiovascular disorders 2015; 15: 143.

4. A y C et al. Antithrombotic therapy for profhylaxis and treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. ESMO Open 2017.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

La Leucemia Mieloide Crónica en el siglo XXI ¿hay aún margen para mejorar?

DISCONTINUACIÓN Y REMISIÓN LIBRE DE TRATAMIENTO EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA. SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

Pilar Martínez Barranco
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

INTRODUCCIÓN

La evolución del paradigma del tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es algo único en la terapia del cáncer. El tratamiento indefinido con inhibidores de tirosin-kinasa (ITK) ha permitido alcanzar una supervivencia libre de progresión duradera y una disminución o ausencia del riesgo de recaída o progresión. Hoy en día, la supervivencia global de los pacientes con LMC tratados con ITK es muy similar a la de la población general. Dado el gran éxito del tratamiento dirigido, logrando un gran número de pacientes en remisión profunda duradera, "cura funcional", se plantea un nuevo objetivo, mantener la cura funcional sin tratamiento. La suspensión del tratamiento con ITKs impacta en términos de toxicidad, calidad de vida y en el coste sanitario creciente que supone. Los ensayos clínicos de discontinuación muestran que alrededor de la mitad de los pacientes con LMC en fase crónica (LMC-FC) que alcanzan respuesta molecular profunda (RMP) mantenida pueden suspender el ITK de forma segura y sin evidencia de recaída. Los estudios de seguimiento a largo plazo y el número de pacientes elegibles validan el concepto de remisión libre de tratamiento (RLT), capacidad de mantener la respuesta molecular después de suspender el tratamiento.

ACTUALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE DISCONTINUACIÓN

La primera prueba de discontinuación se realizó en un estudio piloto publicado en Blood en 2007, 12 pacientes con LMC suspendieron imatinib, 6 permanecieron en respuesta molecular completa (RMC, definida como transcritos BCR-ABL indetectables) durante al menos 2 años. Con una mediana de seguimiento de 18 meses, el 50% de los pacientes permanecieron en RLT y con una mediana de seguimiento de 7.5 años (4.4-8.4) se confirman estos resultados, RLT del 50%.

Estudio STIM (multicenter stopping imatinib), se incluyeron 100 pacientes con LMC-FC tratados en 1ª línea con imatinib (la mitad habían recibido IFN previamente y el resto tratados de novo). El principal criterio de inclusión era transcritos BCR-ABL indetectables en sangre periférica durante al menos 2 años. Se define de forma arbitraria recaída molecular como 2 resultados positivos por PCR cuantitativa (Q-PCR) en tiempo real, determinación de confirmación separada 1 mes, mostrando un incremento significativo (≥1log), lo que desencadenaba el reinicio de imatinib. La tasa de RLT era del 43% a los 6 meses y del 38% a los 60 meses, con una mediana de seguimiento de 77 meses. La mayoría de las recaídas (58/61) ocurren en los primeros 7 meses tras la suspensión de imatinib y 3 recaídas tardías en los meses 19, 20 y 22.

Estudio TWISTER (CML8) del Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG), reclutó 40 pacientes que habían recibido 3 años de tratamiento con imatinib y tenían EMR indetectable durante 2 años (confirmada en un laboratorio central con una técnica de sensibilidad 4.5log). Con una mediana de seguimiento de 42 meses, recaída molecular en 22 de 40 pacientes y tasa estimada de RLT a los 24 meses del 47.1%. No se observaron recaídas después de los 27 meses.

Estudio A-STIM (according to stop imatinib), multicéntrico, observacional del grupo francés, 80 pacientes, tanto pretratados con IFN como tratados de novo con imatinib. Suspensión tras al menos 3 años de tratamiento, con RMC mantenida durante 2 años. Los criterios para discontinuar fueron menos exigentes que en el estudio STIM y pacientes con RM grado 4.5 también fueron considerados elegibles. Además, testaron una definición de recaída

molecular menos exigente como criterio para reiniciar tratamiento, pérdida de respuesta molecular mayor (RMM, BCR-ABL ≤ 0.1% IS). Con una mediana de seguimiento de 31 meses (8-92), 29 de 80 pacientes (36%) perdieron RMM después de una mediana de 4 meses sin tratamiento (2-17). La mayoría de las recaídas ocurrieron durante los 6 primeros meses y 4 entre los meses 7 a 17. Tasas de RLT del 64% a los 24 meses y 61% a los 36 meses.

Estudio EUROSKI (European Stop Kinase Inhibitor), ensayo clínico de la European Leukemia Net, con criterios de inclusión más amplios, tratamiento con ITK ≥ 3 años (incluyendo 1ª línea, 2ª línea debida a toxicidad de la primera y/o terapia de combinación) y RM grado 4 ≥ 1 año. Recaída molecular definida como pérdida de RMM. Un total de 821 pacientes con LMC-FC de 11 países diferentes. Datos moleculares evaluables de 755 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 6 meses, la recaída molecular y la SLT fue del 60% (56-63) y 49% (45-52) a los 24 meses. En el momento de la evaluación, la mayoría de los pacientes alcanzaron de nuevo RM grado 4 después del reinicio del ITK y lo más importante, no hubo progresión a enfermedad en fase avanzada.

Estudio piloto STOP2G-ITK reclutó a 60 pacientes que habían recibido al menos 3 años de tratamiento con ITK, nilotinib o dasatinib como tratamiento de 1ª o 2ª línea tras imatinib y mantenían RM grado 4.5 durante al menos 2 años. Con una mediana de seguimiento de 47 meses, la tasa de RLT fue del 63% a los 12 meses y del 54% a los 48 meses. La respuesta subóptima previa o resistencia a ITK fue el único factor predictivo de peor evolución.

Estudio DADI (Dasatinib Discontinuation) del grupo japonés, incluyó a 63 pacientes tratados con dasatinib en 2ª línea después de imatinib, por intolerancia o preferencia del paciente y en un 21% de los casos por respuesta subóptima o fallo (según criterios ELN). Criterio para reiniciar dasatinib, la pérdida de RM grado 4. Con una mediana de seguimiento de 36 meses, tasa de RLT del 44% (58% grupo intolerancia/preferencia vs 8% grupo de respuesta subóptima). Todas las recaídas moleculares ocurrieron en los 7 primeros meses y todos los pacientes lograron RMP en los 6 primeros meses tras reiniciar el tratamiento, la mayoría (29 de 33) en 3 meses.

Estudio ENESTfreedom reclutó 215 pacientes con el objetivo de evaluar la capacidad de mantener RLT en pacientes tratados con nilotinib en 1ª línea durante al menos 3 años y con RMP (grado 4.5) mantenida ≥ 1 año. En la actualización a 96 semanas de eficacia y seguridad, 93 de 190 pacientes evaluables (48.9%) permanecen en RLT (51.6% a las 48 semanas). De los 88 pacientes que reiniciaron nilotinib debido a pérdida de RMM alcanzaron RMM (98.9%) y RM grado 4.5 (92%). Incidencia acumulada de RMM y RM grado 4.5 tras reinicio de nilotinib 96.6% y 78.4% a las 18 semanas.

Estudio ENESTop, fase 2, 163 pacientes con LMC-FC tratados durante al menos 3 años, inicialmente con imatinib y en 2ª línea con nilotinib al menos 2 años con RMP (grado 4.5) mantenida al menos 1 año. Evalúa la capacidad de mantener RLT en pacientes con nilotinib en 2ª línea. La pérdida de RMM o de RM grado 4 confirmada conlleva reiniciar nilotinib. A las 96 semanas, la RLT es de 53.2% (58% a las 48 semanas). 6 pacientes presentaron recaída molecular durante el 2º año, 4 por pérdida de RM grado 4 a las 60, 72, 90 y 96 semanas. De 56 pacientes que reiniciaron nilotinib, el 92.9% alcanzaron RMP (4 y 4.5). El 50% alcanzaron RMP (4 y 4.5) en 12 y 13 semanas, respectivamente.

La ventaja de los ITK de 2ª generación es que una mayor proporción de pacientes alcanzan RMP (RM grado 4.5) y lo hacen de forma más rápida.

IMPACTO DE LA SUSPENSIÓN DEL TRATAMIENTO CON ITK

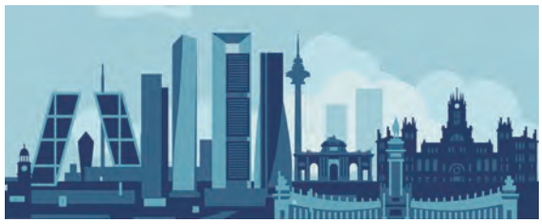
Reducción de los efectos adversos (EA), mejora de la calidad de vida.

Reducción del coste sanitario.

Síndrome de retirada. En EURO-SKI, 15 de 50 pacientes presentaron dolor músculo-esquelético (ME) que se iniciaba o empeoraba 1-6 semanas tras la retirada de imatinib. Este fenómeno no es restringido a imatinib. En ENESTfreedom, la incidencia de EAs relacionados con dolor ME (la mayoría grado 1-2) aumentó durante el primer año de RLT vs la fase de consolidación (34% vs 17%) y disminuyó con el tiempo, 9% durante el 2º año de RLT. En ENESTop los eventos ME disminuyeron de 47.9% durante el primer año de RLT a 15.1% durante el 2º año de RLT.

Impacto psicológico. En un estudio italiano, el 50% de los pacientes tenían miedo de perder la respuesta a la enfermedad.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



RECOMENDACIONES PARA SELECCIONAR LOS PACIENTES CANDIDATOS A UN INTENTO DE SUSPENSIÓN SEGURA

ASH 2017: Francois-Xavier Mahon
Pre-requisitos clave: • Declaración a un registro nacional o internacional • Monitorización molecular muy estricta en un laboratorio certificado que exprese los resultados en IS con sensibilidad >4log • No historia de resistencia al tratamiento
Pacientes: • Pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITK durante al menos 5 años • 3 determinaciones de BCR-ABL al año con RM grado 4 x 3 años consecutivos o RM grado 4.5 x 2 años consecutivos (1 test en RM grado 4 es aceptable)
Monitorización molecular durante RLT: • Mensual los primeros 12 meses, c/ 2 meses el 2º año y luego cada 3 meses
Recaída molecular: • Definida por pérdida de RMM o niveles de BCR-ABL IS >0.1%, lo que desencadenará el reinicio del tratamiento con ITK • Plantear el tratamiento con el mismo ITK en el mes siguiente a la pérdida de RMM

ESMO Clinical Practice Guidelines: Requerimientos mínimos para la remisión libre de tratamiento
Requerimientos institucionales para una supervisión segura de RLT 1. Disponibilidad de un laboratorio de qRT-PCR (IS) altamente cualificado 2. Tiempo de respuesta de las determinaciones < 4 semanas 3. Capacidad para realizar las determinaciones cada 4-6 semanas 4. Seguimiento programado para rápida intervención si BCR-ABL1 aumenta
Criterios que apoyan la RLT 1. Cumplimiento de los criterios institucionales 2. Índice de Sokal al diagnóstico de riesgo no alto 3. Transcritos típicos b2a2- o b3a2- BCR-ABL1 o atípicos cuantificables 4. Enfermedad en fase crónica 5. Respuesta óptima a 1ªlínea de tratamiento 6. Duración del tratamiento con ITK > 5 años 7. Respuesta molecular grado 4.5 8. Duración de la RMP (grado 4 o 4.5) (lab estandarizado) > 2 años

NCCN Guidelines Version 2.2018: DISCONTINUATION OF TKI THERAPY
• Parece ser segura en pacientes con LMC seleccionados. • Los estudios clínicos que han evaluado la seguridad y la eficacia de la suspensión de los ITK utilizan criterios estrictos de elegibilidad y una monitorización muy estrecha. • Algunos pacientes presentan EA significativos debidos a la retirada del ITK. • La suspensión debe realizarse solo con el consentimiento del paciente después de una información adecuada sobre los riesgos y los beneficios. • Fuera de ensayo clínico, la suspensión del ITK debe considerarse solo si se cumplen todos los criterios siguientes:
Criterios para suspensión del tratamiento con ITK: • Edad ≥ 18 años. • LMC en fase crónica. No historia previa de fase acelerada o blástica. • Tratamiento ITK (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib o ponatinib) ≥ 3 años. • Evidencia previa de transcrito BCR-ABL1 cuantificable. • Respuesta molecular estable (RM grado 4; BCR-ABL1 ≤ 0.01% IS) durante ≥ 2 años, documentada en al menos 4 determinaciones realizadas cada 3 meses. • No historia de resistencia a cualquier ITK. • Acceso a QT-PCR con una sensibilidad de detección ≥4.5 logs que proporcione los resultados en IS con tiempo de respuesta ≤ 2 semanas. • Monitorización molecular mensual los primeros 6 meses tras la suspensión, bimensual los meses 7-24 y trimestral indefinida para pacientes en RMM (RM grado 3; BCR-ABL1 ≤ 0.1% IS). • Reinicio del tratamiento con ITK con una monitorización molecular mensual durante los primeros 6 meses siguientes al reinicio y cada 3 meses de forma indefinida para pacientes con pérdida de RMM. Para aquellos que no alcanzan RMM después de 6 meses del reinicio, se debe solicitar un estudio de mutaciones y monitorización molecular mensual durante otros 6 meses. • Consultar con un centro especializado en LMC si el candidato a la suspensión del tratamiento es adecuado y revisar riesgos/beneficios de la discontinuación, incluido el síndrome de retirada de ITK. • Se recomienda comunicar a un miembro del panel de expertos (NCCN-LMC): – Cualquier EA significativo relacionado con la suspensión del ITK. – Progresión a fase acelerada o blástica en cualquier momento. – Fracaso en alcanzar RMM tras 3 meses del reinicio del tratamiento.

EXPERIENCIA EN ESPAÑA

En la presentación se muestra la experiencia asistencial (uni/multicéntrica) de la suspensión del tratamiento con ITKs. Fuera de ensayo clínico y en la práctica clínica real se puede realizar de forma segura, si se seleccionan los candidatos adecuados (duración prolongada del ITK y RMP mantenida en el tiempo), se realiza una monitorización molecular estrecha y la pérdida de la RMM (ratio ≥ 0.1%) supone el reinicio del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saußele S, Richter J. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2016;30(8):1638-1647.

2. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016;128(1):17-23.

3. Hochhaus A, Saussele S. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017;28(4):iv41-iv51.

4. Mahon FX. Treatment-free remission in CML: who, how, and why?. American Society of Hematology. 2017;102-108.

5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 3.2018.

6. Haematologica LVIII y LIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Octubre 2016 y 2017.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS DE LOS INHIBIDORES DE LA TIROSÍN QUINASA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Teresa Cobo Rodríguez
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Sureste. Madrid

El tratamiento actual de los pacientes con Leucemia Mieloide crónica (LMC) con los inhibidores de la tirosin quinasa (ITC), desde el Imatinib hasta la incorporación de nuevos ITC de 2º y 3º generación, ha supuesto una mejora radical en la supervivencia y en la calidad de vida respecto al pasado.

Siguiendo las recomendaciones sobre manejo y la prevención de los efectos adversos de los ITC de European Leukemia Net (ELN) 2016, el objetivo principal es el control antileucémico, no estando contraindicado ningún ITC si es necesario para control de LMC, pero debemos tener en cuenta comorbilidades, siendo de especial relevancia valorar riesgo vascular, sobre todo si vamos a iniciar Ponatinib> Nilotinib, así como otros efectos adversos (EA) asociados al ITC a elegir.

Es importante la cronología de aparición, así como revisar tratamientos concomitantes y la aparición de EA u otros factores de riesgo que puedan surgir en la evolución. Todo ello para contribuir a una mayor adherencia debido a la cronicidad del tratamiento, ya que en el momento actual, salvo ensayos clínicos de discontinuación, debe mantenerse hasta progresión, resistencia o intolerancia.

El primer año de tratamiento, sobre todo los primeros 3 meses, son claves en la LMC y los ITC deben mantenerse dosis plenas en lo posible. Sólo se debe retirar y/o cambiar a otro ITC si el tratamiento del EA o la reducción de dosis no ha sido eficaz para el control del mismo. Para determinar el grado de severidad del EA se debe utilizar la escala de toxicidad de NCI-CTC, en general: Toxicidad grado 1-2: No suspender, grado 3-4: suspensión temporal, reducción dosis o suspensión definitiva. Además de forma sistemática se debe realizar tratamiento sintomático (corticoides, diuréticos…) y corregir otros parámetros: iónicos…etc. que puedan influir.

En casos seleccionados se podría solicitar niveles plasmáticos de ITC, pero no es utilizado de forma sistemática en la práctica clínica habitual.

La incidencia de EA durante el tratamiento, sobre todo por ser a largo plazo, es objeto de debate, ya que los EA podrían estar infraestimados, principalmente por la escasez de información, ya que la mayoría de los estudios tenían como objetivo valorar la eficacia, la exclusión habitual en los ensayos de pacientes con comorbilidades y porque el seguimiento aun es limitado.

Los distintos estudios recogen que los efectos secundarios relacionados con los ITC son leves y poco duraderos, desapareciendo con el tiempo. En ocasiones unos días libres de fármacos son suficientes para superar EA y restablecer tratamiento sin recurrencia. También es recomendable realizar profilaxis con otros fármacos para evitar efecto 2º esperable (pe: pautar Loperamida para la diarrea asociada a Bosutinib). Se estima que en torno a un 5% no toleraran mantener tratamiento prolongado.

Por otra parte, algunos de los efectos secundarios, aún en grado leve-moderado (efectos secundarios de baja intensidad pero cronificados) pueden interferir en la vida diaria/calidad de vida del paciente pudiendo comprometer la adherencia.

En los distintos ensayos clínicos de LMC en fase crónica en primera línea, el grado de discontinuación a un año EA es bajo. Según datos de ENESTnd, con Imatinib: 4-7%, Nilotinib (Nilo300): 5%; Nilo(400): 9%. Según DASISION: Dasatinib 100mg: 5%. Las discontinuaciones por toxicidad son poco frecuentes en 1ª línea después del primer año. En 2ª línea las discontinuaciones por EA son mayores, alcanzando en torno a 15-18% tanto en Dasatinib 100mg como Nilotinib 400.

Actualmente con el mayor seguimiento, hemos observado la aparición de otros problemas en la evolución: efectos off target, así como la creciente importancia de los factores de riesgo cardiovascular en la toma de decisiones respecto a la elección del ITC. Debido a la elevada prevalencia de las enfermedades cardiovasculares en la población general, también nuestros pacientes están en riesgo de padecer complicaciones derivadas y poten-

ciadas con alguno de los ITC, siendo necesario prevenir y tratar los factores de riesgo cardiovascular al diagnóstico y si aparecen en la evolución.

En el Educacional de ASH 2017, Barber *et al*. realizan un interesante resumen y proponen un algoritmo para determinar el manejo según riesgo cardiovascular basal y durante el tratamiento.

También desde el Grupo español de LMC (GELMC) se establecieron unas Recomendaciones básicas de prevención cardiovascular en enfermos con LMC (SEHH 2013).

De forma resumida, sabemos que todos los ITC tienen EA comunes en mayor o menor grado: mielosupresión, síntomas gastrointestinales, hepatotoxicidad, exantema, cefalea, fatiga…. en muchas ocasiones la causa es desconocida pero en otros, están en relación con la inhibición de otras tirosin kinasas (No BCR/ABL1) como son: Src, Platelet Derived Growth Factor Receptor (PDGFR), cKIT, ephrin receptor cinasas, Fibroblast growth factor (FGF-2) y Epidermal Growth factor (EGF), Vascular Endothelial Growth Factor receptor (VEGFR) produciendo los efectos secundarios no esperados (*off target*), destacamos:

– Relacionados con la inhibición de c-Kit: *Efectos gastrointestinales:* Náusea, vómitos: sobre todo con Imatinib y Bosutinib. Diarrea: Bosutinib (hasta un 68%) y con Imatinib un 21%.

– Relacionados con la inhibición de PDGFR y SCR: Desde *edemas superficiales*: sobretodo con Imatinib *hasta Derrame pleural*: muy frecuente con Dasatinib (sobretodo a dosis altas fraccionadas) y frecuente con Bosutinib. En el caso de Dasatinib, parece que este efecto adverso sí que aumenta su frecuencia con el tiempo de exposición, se ha descrito que en LMC-FC con Dasatinib 100mg, la frecuencia en 1ª línea es de 10% a los 12 meses, pero aumenta 4-5% cada año siendo del 14% a los 24 meses, 19% a los 36 meses y del 24% a los 48 meses.

-Relacionado con acción sobre hERG: *Prolongación de QT*: es poco frecuente (<1%). Aumentos de QT>500ms puede favorecer el desarrollo de Torsade de Pointes y muerte súbita. Puede observarse con Nilotonib y Dasatinib.

-Relacionados con inhibición de VEGFR y daño endotelial directo de Nilotinib y Ponatinib: *Eventos arteriales y venosos***:** sobre todo en Ponatinib en 3ª y 4ª línea: incidencia de trombosis arterial o venosa grave fue del 17% y la enfermedad arterial obstructiva periférica (EAOP) grave en 6%. El Nilotinib tiene un efecto proaterogénico en el endotelio y produce aumento de glucemias por mecanismos de inducción de resistencia a la insulina y también aumenta el colesterol**.** En los datos de ENESTnd a >4 años se observó: EAOP 1,4% con NI300 y 2,1% NI400. En 2ª línea se encontró 6,15% de EAOP en extremidades inferiores, sobretodo en > 60años y con Factores de riesgo cardiovascular. Además la mayoría de casos documentados ocurrieron en los primeros 48 meses (mediana de 4 meses a 5 años) con clínica grave que precisó intervención. También se ha objetivado mayor frecuencia de índice tobillo-brazo (<0,9) alterado con Nilotinib.

Enfermedad cardiaca isquémica: Según datos de ENESTnd 3,9% NI 300 y 7,5% NI 400 vs 1,7% IM. DASISION 3,9% DA vs 1,2% IM. *Eventos isquémicos cerebrales*: 2,8% con NI 400; 1,4% con NI 300 vs 0,3% IM.

Respecto al daño endotelial, aunque cada ITC tiene su perfil de dianas moleculares tanto en las células leucémicas como en las endoteliales: Nilotinib y Ponatinib (Tie-2/ TEK) y Ponatinib: VEGF receptor KDR, hasta el momento se desconoce la fisiopatología de cómo cada ITC induce vasculopatía. Como particularidad en algún estudio preclínico se sugiere que el Imatinib tiene efectos favorables a nivel metabólico (hipoglucemia) y vascular e incluso en modelos animales parece eficaz en hipertensión pulmonar. Otro dato interesante sobre Imatinib, es que siendo un fuerte inhibidor de Kit, (el cual esta muy expresado en mastocitos, que a su vez son muy importantes en la reparación del daño endotelial), sin embargo, no esta implicado en la aterogénesis endotelial siendo necesario otros efectos metabólicos o proaterogénicos para producir daño vascular.

-Relacionados con inhibición de: c-kit, FGF-2 y PDGF y EGF, Src y ephrin-tirosina cinasa, *son los escasos casos descritos de Hipertensión arterial pulmonar* en pacientes tratados con Dasatinib. A pesar de que la incidencia acumulada es muy baja (< 1%), podría estar infraestimada dada la dificultad diagnóstica, síntomas inespecíficos-disnea no explicable por otra causa y aparición tardía (media de 34 meses).

Finalmente, sin patogenia aclarada estarían las frecuentes mialgias, artralgias y calambres musculares, que observamos muy frecuentemente con Imatinib (50%) y mucho menos frecuente con ITC 2ºG (6-20%). Otros efectos relevantes a destacar son los observados con Dasatinib: Expansión clonal de linfocitosT/NK (que parece estar relacionado con mejor respuesta), Hiperplasia folicular linfoide reversible y la disfunción plaquetaria la cual también se ha observado con Ponatinib.

Las características farmacocinéticas de los distintos ITC hacen que su posología y perfil de interacciones sea muy importante. Todos los ITK son metabolizados por las enzimas del citocromo p450, principalmente la isoenzima CYP 3A4 y habrá que tenerlo en cuenta cuando administramos conjuntamente con otros fármacos inductores o inhibidores de dicha enzima. Teniendo siempre de referencia el articulo de A. Haouala del 2011, que es de obligada consulta, también podemos utilizar varias webs que nos aportan de forma rápida, información sobre potenciales interacciones: www.drugs.com/drug interactions; www.uptodate.com, donde existe un apartado específico para valorar interferencias; también a nivel nacional existe otra web: https://interaccioneslmc.com supervisada por la Asociación Andaluza de Hematología y Hemoterapia (AAHH) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (sefh).

Respecto a la posología, todos los ITK pueden tomarse con alimentos, de hecho es mandatorio con el Bosutinib. La excepción es Nilotinib, que debe tomarse en ayunas o separado al menos 2 horas de alimentos.

Respecto a la Intolerancia cruzada, es muy infrecuente entre los ITC, solo a nivel hematológico (citopenias) pueden mantenerse, pero sobretodo en el contexto de 2ª-3ª líneas de tratamiento.

Como conclusión, a pesar de que hoy podemos hablar de la LMC como una enfermedad crónica en la mayoría de los casos, debemos estar vigilantes y no infraestimar los efectos adversos (tanto on como off target), ya que aunque sabemos que muchos de ellos son leves o desaparecen en la evolución, hay que controlarlos con medidas preventivas, o tratando si precisan, con el objetivo de no suspender ITC, sobre todo al inicio del tratamiento y para obtener una adherencia consolidada dada la cronicidad del tratamiento. Por otra parte, con la incorporación de los ITC de 2ª-3ª generación en nuestro arsenal terapéutico, son cada vez más las publicaciones sobre otros problemas emergentes, siendo de especial relevancia los eventos cardiovasculares por su gravedad e irreversibilidad en algunos casos. Por lo tanto, es necesaria una labor integradora de todos los parámetros para conseguir ofrecer el mejor tratamiento antileucémico con un perfil de efectos secundarios adaptado al riesgo individual de cada paciente y si es necesario con abordaje multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016 Aug;30(8):1648-71

2. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):110-114.

3. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. Leuk Res. 2017 Aug;59:47-54.

4. Pérez-Encinas M, de Paz R, Pérez-Encinas M, Bernardez-Ferrán B. Farmacología de los inhibidores de la tirosina cinasa en la leucemia mieloide crónica. En: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M (eds.). Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Euromedice: Badalona (España); 2014. pp. 27-42

5. Echeveste MA, Palomera L, Bengoechea E. Manejo de los efectos adversos de los ITC en la leucemia mieloide crónica. En: Steegmann JL, Gómez-Casares MT, Pérez-Encinas M (eds.). Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica. Euromedice: Badalona (España); 2014. pp. 69-82

6. Haouala A. and col. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Dasatinib, and Nilotinib. Blood 2011; 117(8): e75-e87.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

PACIENTE RESISTENTE: ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS VERSUS TRASPLANTE

Mirian Santero García
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Torrejón. Torrejón de Ardoz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa de una célula madre hematopoyética anómala, que produce una expansión clonal de células diferenciadas de la línea mieloide, provocada por la producción incontrolada de una tirosina cinasa única BCR-ABL1 continuamente activa. Esta proteína es producto del gen de fusión resultado de la transcripción recíproca entre los cromosomas 9 y 22, que da lugar al cromosoma Philadelphia (Ph+).

La historia natural de la LMC ha cambiado en los últimos 30 años gracias a terapias con potencial curativo, como son el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y los inhibidores de tirosina quinasa (ITK). La aparición de los ITK ha transformado la LMC de una enfermedad mortal a una enfermedad crónica en la mayoría de los pacientes, en los que el objetivo es alcanzar respuestas moleculares más profundas y evitar progresiones. La presencia de "células madre leucémicas", las llamadas leukemic stem cells (LSCs), que son resistentes a los ITK y que permanecen en todos los pacientes en tratamiento crónico, promueven la aparición de resistencias adquiridas a los ITK, recaídas y progresión de la enfermedad a fases más avanzadas. El descubrimiento de estas LSCs ha permitido desarrollar nuevas terapias con intención curativa basadas en el desarrollo de la erradicación de LSC.

¿CÓMO IDENTIFICAR A LOS PACIENTES RESISTENTES?

La introducción de los ITK ha transformado el manejo de la LMC y ha permitido que la mayoría de los pacientes (50-70%) alcancen una respuesta molecular mayor (RMM).

Aproximadamente un 25% de los pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITK experimentan fallo al tratamiento y la mitad de esos casos puede ser explicado por la aparición de mutaciones. De ahí la importancia de la evaluación de la respuesta al tratamiento y de la aparición de toxicidades que debe realizarse de manera continuada en el tiempo. Los primeros tres años tras el inicio del tratamiento son clave para el surgimiento de resistencias, recaídas y efectos secundarios de la medicación, pero también existe la posibilidad de aparición de estos eventos a largo plazo.

Estudios que se deben realizar en caso de resistencia/fallo a ITK:

1. Historia clínica:
   a. Valorar adherencia/cumplimiento terapéutico
   b. Valorar posibles interacciones farmacológicas
   c. Valorar posibles factores digestivos: toma de omeprazol (interfiere con absorción de dasatinib), malabsorción
2. Pruebas complementarias:
   a. Citogenética convencional en médula ósea: hacerla en cualquier situación de fallo y en pérdida de RMM
   b. FISH: recomendado en algunas publicaciones para descartar amplificación de BCR-ABL1
   c. Estudio de mutaciones: imprescindible para estudio de resistencia, especialmente secundaria, por ser la causa más frecuente (40-50%). Realizar en caso de fallo al tratamiento o pérdida de RMM
   d. Otras limitadas a centros concretos o centros de investigación: OCT-1 (human organic catión transporter-1), niveles plasmáticos. IC50 a distintos inhibidores (half maximal inhibitory concentration), etc.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Se estima que más del 25% de los pacientes con LMC necesitan cambio de ITK durante el tratamiento por intolerancia o resistencia. Las mutaciones en el dominio cinasa de BCR-ABL1 es el mecanismo de resistencia más estudiado, pero explica sólo el 20-40% de los casos de resistencia. Por lo tanto, existen también varios mecanismos BCR-ABL1 independientes implicados en la resistencia de las LSC que contribuye a la aparición de enfermedad mínima residual.

1. Mecanismos de resistencia:
   a. Dependientes de BCR-ABL
   b. Amplificación BCR-ABL1: muy poco frecuente
   c. Mutaciones: sobre todo en resistencia secundaria. Se desarrollan más frecuentemente en fase acelerada o fase blástica. Los puntos de mutaciones en BCR-ABL1 descritos son: M244, G250, Q252, Y253, E255, V299, F311, T315, F317, M351, F359 y H396.
   d. Mutaciones de BCR-ABL1 con menor sensibilidad a los distintos inhibidores de la tirosina cinasa.

Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
T315I Y253H E255K/V F359C/V	T315I/A F317L/V V299L	T315I F317L V299L	E255K/V

2. Independientes de BCR-ABL
   a. Adherencia
   b. Interacciones medicamentosas
   c. Evolución clonal y activación de otras vías (ras, STAT3, mTOR, p53)
   d. Aumento de actividad de las bombas transportadoras de salida de la célula: glucoproteína-p, p-170
   e. Disminución de la actividad de la OCT-1 si imatinib
   f. Secuestro sérico de imatinib por aumento de actividad de glucoproteína ácida alfa
   g. Niveles plasmáticos reducidos
   h. Polimorfismos en BIM (gene encoding BCL-2like 11) en pacientes asiáticos
   i. Sobrexpresión de cinasas de la familia Src (Lyn y Hck)

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LOS PACIENTES RESISTENTES

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos fue el primer tratamiento curativo en la LMC en la década de los 80. Después apareció el interferón-alfa, que era capaz de inducir respuestas citogenéticas en los pacientes con LMC; y en los últimos 20 años aparecieron los ITK, cambiando la historia natural de la enfermedad, mejorando el pronóstico, el tipo de respuesta y la supervivencia global de la enfermedad.

Tratamientos existentes

Imatinib y los ITK de segunda generación (nilotinib y dasatinib) están aprobados como tratamiento de primera línea en la LMC y dos fármacos más *(bosutinib y ponatinib)* están aprobados en pacientes resistentes/intolerantes. *Radotinib* es un ITK de segunda generación aprobado en Corea del Sur desde enero 2012 para el tratamiento de LMC en pacientes intolerantes o que no responden a otros tratamientos.

Omacetaxine es un inhibidor de síntesis de proteínas capaz de inducir apoptosis en las LSC y ha mostrado una actividad prometedora en pacientes con LMC con resistencia o intolerancia a los ITK, incluyendo pacientes con la mutación T315I.

El efecto inmunológico del *Interferón-alfa* permite que este fármaco todavía tenga un papel relevante en el tratamiento de la LMC en la era de los ITK.

El *trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos* es todavía el único procedimiento curativo de la LMC, pero su toxicidad y mortalidad lo han relegado a un papel secundario en el manejo de esta enfermedad. Las recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN) limitan las indicaciones del trasplante a aquellos pacientes que se presentan como crisis blástica o que desarrollan durante el tratamiento una fase acelerada o una fase blástica, a pacientes con resistencia asociada a la mutación T315I y a aquellos que no han respondido al menos a un inhibidor de segunda generación.

Nuevos tratamientos

Los pacientes resistentes o que muestran múltiples intolerancias a ITK pueden progresar a una fase acelerada o blástica de la enfermedad. Por ello, se están investigando nuevas opciones terapéuticas para este subgrupo

de pacientes resistentes/intolerantes. La mayoría de los ensayos clínicos utilizan estos fármacos en combinación con ITK con resultados prometedores.

Existe un ensayo clínico en fase 3, multicéntrico, abierto, aleatorizado, de una nueva molécula con un mecanismo de acción diferente: *ABL001 (asciminib)* frente a bosutinib, en pacientes con LMC en fase crónica previamente tratados con 2 o más inhibidores de la tirosina cinasa. ABL001 inhibe alostéricamente la actividad cinasa de BCR-ABL1. Los datos de eficacia y seguridad muestran un agente prometedor en monoterapia y en combinación.

Otros ensayos clínicos con nuevos fármacos para el tratamiento de LMC:
– *Inhibidores m-TOR:* RAD001 (everolimus) en combinación con imatinib
– *Trióxido de arsénico* en combinación con ITK
– *Inhibidores MEK*: MEK 162 en combinación con nilotinib
– *Inhibidores de 5-lipooxigenasa*: Zileuton en combinación con dasatinib
– *Inhibidores JAK2*: Ruxolitinib en combinación con otros ITK
– *Inhibidores Aurora cinasa*: Tozasertib, Danusertib
– *Nuevos inhibidores ABL cinasa*: Bafetinib, Rebastinib, GNF-5
– Inmunomoduladores: *anti-PD-1 Nivolumab* asociado con dasatinib

CONCLUSIONES

Aproximadamente un 25% de los pacientes con LMC tratados con ITK podrían necesitar cambio de fármaco por resistencia o intolerancia a ITK durante el tratamiento.

Existen diversos mecanismos de resistencia, unos dependientes de BCR-ABL1 (amplificación y mutaciones) y otros no dependientes de BCR-ABL1 (factores de crecimiento, reguladores epigenéticos, mecanismos apoptóticos).

Las Leukemic stem cells (LSC) son resistentes al tratamiento con ITK y contribuyen a crear enfermedad mínima residual.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos sigue teniendo un papel importante en el manejo de los pacientes con LMC, aunque sus indicaciones han quedado limitadas para aproximadamente un 10% de pacientes resistentes.

Existen diferentes estrategias de combinación de ITK con otros fármacos en investigación. Eliminar la resistencia a los ITK y la persistencia de las LSC mediante tratamientos duales que incluyan dianas de BCR-ABL1 y vías metabólicas diferentes parece obtener terapias prometedoras y con potencial curativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tessa L.Holyoake and David Vetrie. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. Blood 2017 129: 1595-1606

2. Carmen Fava, Alessandro Morotti, Irene Dogliotti, Giuseppe Saglio & Giovanna Rege-Cambrin (2015) Update on emerging treatments for chronic myeloid leukemia, Expert Opinion on Emerging Drugs, 20:2, 183-196

3. Ami B. Patel, Thomas O'Hare, Michael W. Deininger, Mechanisms of Resistance to ABL Kinase Inhibition in Crhonic Myeloid Leukemia and the Development of Next Generation ABL Kinase Inhibitors. Hematol Oncol Clin N Am 31 (2017) 589-612

4. Anish P. Nair, Michael J. Barnett, Raewyn C. Broady. Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 1437-1444

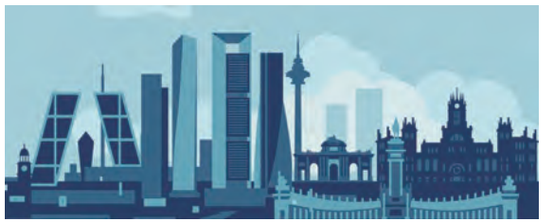
5. Elena Arrigoni, Marzia del Re, Sara Galimberti. Concise Review: Chronic Myeloid Leukemia: Stem Cell Niche and Response to Pharmacologic Treatment. Stem Cells Translational Medicine 2018, 00:00-00

6. Andrew A. Wylie, Joseph Schoepfer, Wolfgang Jahnke. The allosteric inhibitor ABL001 enables dual targeting of BCR-ABL1. Nature 2017 10.1038/nature/21702

7. Steegmann JL et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukemia. Leukemia 2016 Aug; 30(8): 1648-1671

8. Steegmann JL, Gómez Casares María Teresa, Pérez Encinas Manuel M. Manual para el control y el tratamiento de los pacientes con Leucemia mieloide crónica. Edición 2014. Grupo Español de LMC

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



Novedades en Trasplante de Progenitores Hemopoyéticos

NUEVAS ESTRATEGIAS EN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Mi Kwon
Servicio de Hematología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es el único procedimiento que ofrece posibilidades de cura en múltiples patologías hematopoyéticas benignas y malignas. En los últimos años, el número de trasplantes alogénicos se ha incrementado de forma anual según los registros del CIBMTR y de la ONT (Memoria ONT 2016) (Figura 1).

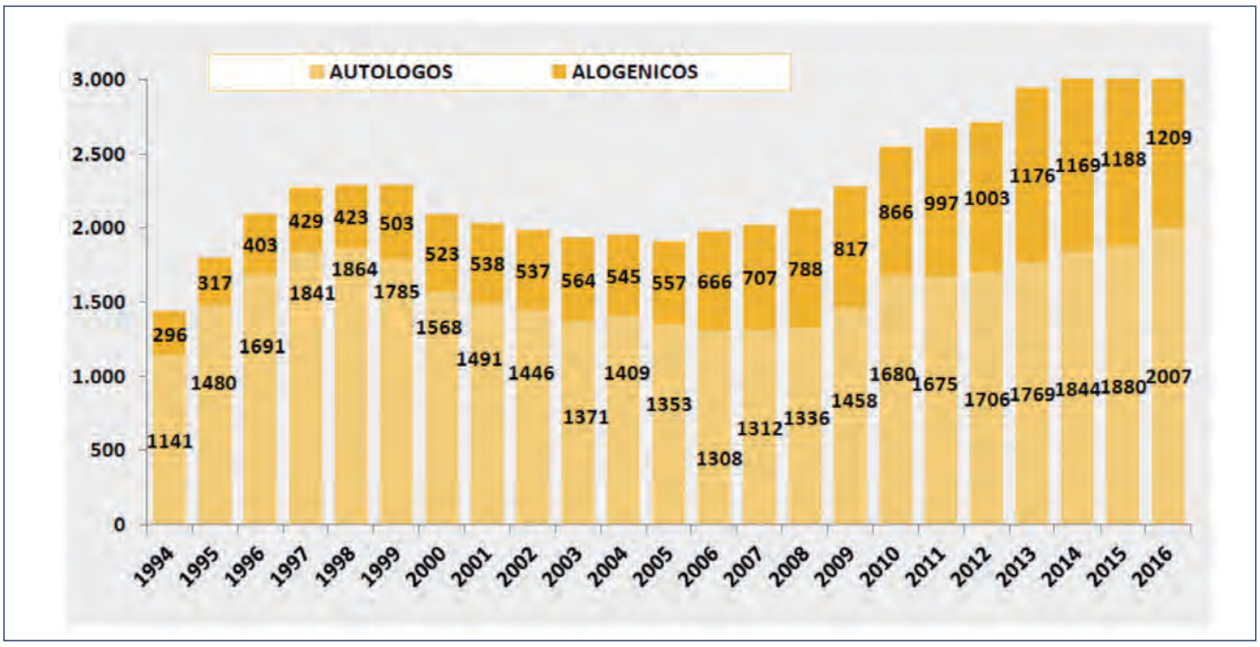


Figura 1. Trasplantes de progenitores hematopoyético. Tipos. España 1994-2016

Diversos factores influyen en este aumento, entre otros, los avances que han permitido la reducción de la morbilidad y mortalidad relacionada con el procedimiento, en especial el logro de un mejor control de la EICR, junto con la mayor disponibilidad de donantes alternativos, que han permitido ofrecer la estrategia de trasplante a un mayor número de pacientes, incluyendo receptores de edades más avanzadas que en décadas previas.

En nuestro entorno, 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 haploidénticos.

El número de donantes no emparentados disponibles en los registros europeos se ha incrementando anualmente, lo cual ha contribuido a que mejore la probabilidad de identificar un donante 9/10 o 10/10 en un tiempo

razonable (Memoria REDMO 2016). Esto permite que dentro de la selección de un donante no emparentado se puedan incluir, además de los criterios adicionales clásicos de selección, otras características como el tipo de mismatch a nivel de DP y la disparidad NK-KIR. Pero el mayor avance en el campo del trasplante alogénico ha sido la introducción del donante haploidéntico, concretamente con el uso de altas dosis de ciclofosfamida post-trasplante como profilaxis de EICR (Luznik *et al.*, BBMT 2008), lo que ha supuesto un uso extendido a nivel mundial de este tipo de estrategia. Con el incremento de su uso, se está avanzando en los criterios de selección del donante haploidéntico y en el conocimiento de sus limitaciones (presencia de anticuerpos anti-HLA dirigidos contra el donante, Ciurea *et al.*, BMT 2018) y de los resultados de las distintas modalidades, como por ejemplo las diferencias entre el uso de progenitores de SP y MO (Bashey *et al*, JCO 2017; Ruggeri *et al*, Cáncer 2018).

Tras los resultados en haploidéntico, la profilaxis de EICR con altas dosis de ciclofosfamida post-trasplante también se ha introducido en el trasplante de donante HLA-idéntico tanto familiar como no familiar, con resultados limitados aún por la escasa experiencia pero prometedores comparado a las estrategias de profilaxis clásicas (Luznik *et al.*, Blood 2010; Bailen *et al.*, SEHH 2017). Las mejoras en la tasa de EICR significativa y de la morbimortalidad asociada permiten no solamente mejorar los resultados globales del trasplante alogénico, sino ofrecer el procedimiento a más pacientes mayores cuya proporción aumenta cada vez más.

Otro aspecto fundamental dentro de las nuevas estrategias en trasplante alogénico, es el de la prevención de la recidiva, que sigue siendo la principal causa de fracaso del procedimiento a día de hoy. El progreso en las técnicas de detección de la enfermedad medible residual (Schuurhuis *et al.*, Blood 2018; Martínez-Laperche *et al.*, Br J Haem 2017) y del conocimiento del significativo impacto que tiene en la recidiva son fundamentales para el avance en la detección de pacientes de alto riesgo. Asimismo, el estudio del quimerismo en linajes con técnicas de alta sensibilidad (Martínez-Laperche *et al.*, SEHH 2017), permite que en la mayoría de pacientes con enfermedades sin marcadores específicos, se puedan realizar intervenciones precoces para la prevención de la recidiva, como la inmunomodulación y la introducción de nuevos fármacos (Perl *et al.*, Blood Adv 2017).

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Manuel I. Aparicio Madre
Oficina Regional de Coordinación de Trasplantes. Comunidad de Madrid

La Comunidad de Madrid (CM) tiene un importante peso nacional en el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). La importancia de este peso es variable según determinados parámetros; así en trasplante infantil, y gracias sobre todo a nuestros dos centros de referencia para los TPH pediátricos, los TPH realizados en nuestra Comunidad suponen en torno al 30% de los TPH infantiles efectuados en nuestro país, y en torno al 15-20% para los TPH de adultos. Esta importancia relativa, no obstante, ha ido descendiendo lentamente en los últimos 20 años, ligada a la puesta en marcha de diversos programas de TPH en todas las CC.AA., aunque para los TPH alogénicos aún seguimos siendo referente de varias CC.AA. que carecen de esos programas de trasplante específicos.

Sobre una evolución numérica general, tanto a nivel nacional como en la CM, en los últimos años se ha producido un incremento claro de los TPH globales, más marcados en el ámbito geográfico del resto de España que sobre el ámbito de la CM. Así, si en los últimos 20-22 años, y sin la influencia del cáncer de mama, que supuso un importante número de TPH en la década de los 90, en la CM el incremento de TPH anuales se cifra en torno al 50% más de procedimientos, en el resto de España el incremento de procedimientos en ese espacio de tiempo casi se ha cuadriplicado (Figura 1).

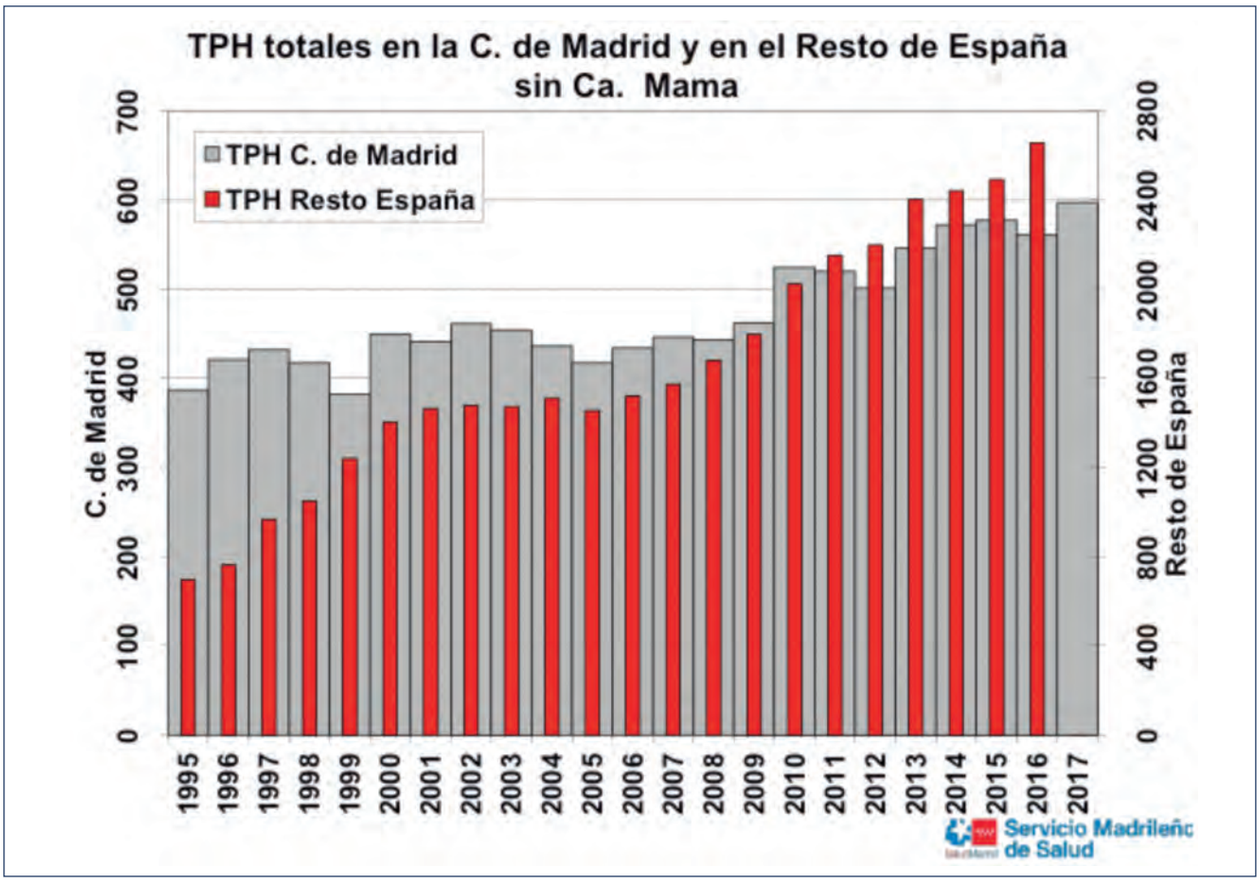


Figura 1. Evolución del TPH en la Comunidad de Madrid y en el resto de España, sin la influencia del cáncer de mama.

5ª SESION_5ª SESION 20/03/18 11:44 Página 62

Gracias a que desde hace unos años se deben reportar a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) datos del origen geográfico de los pacientes que sufren TPH cada año, es posible realizar una asignación correcta de las tasas de TPH que realmente existen en nuestro país por CC.AA. En estas comparaciones inter-CC.AA., la CM ocupa unas tasas medias en cuanto a TPH global. Desglosado por tipos de TPH, las tasas de TPH autólogo han sido siempre superiores en la CM respecto al resto del país, aunque en 2016 (último año en el existen datos globales) nuestra tasa fue por primera vez inferior a la del resto del país (41,1 pmp *vs* 43,1 pmp, respectivamente), existiendo una muy amplia variación regional. En TPH alogénico emparentado, cuya variante haploidéntica se ha impuesto con gran éxito en nuestra Comunidad, superamos en los últimos años los datos del resto del país (26,6 pmp *vs* 17,5 pmp, respectivamente). En TPH alogénico no emparentado, salvo en 2012, nuestras tasas han sido siempre inferiores al promedio del resto del país, estando estabilizadas en los últimos años en diferencia en torno a un 20% inferiores (10,1 pmp *vs* 12,5 pmp, respectivamente en 2016). En el caso de los trasplantes alogénicos, como en los autólogos, las diferencias regionales son muy amplias, y parece evidente la asociación de las tasas regionales más bajas con ausencia de los programas específicos en las mismas regiones, lo que resaltaría algunos datos de la CM, especialmente bien dotada de centros que realizan estos procedimientos. En el caso del TPH alogénico, y a fin de igualar las comparaciones, las tasas se han aplicado únicamente a la población de menos de 65 años, con el fin de eliminar el efecto de determinadas regiones muy envejecidas que podrían distorsionar la comparación (Figura 2).

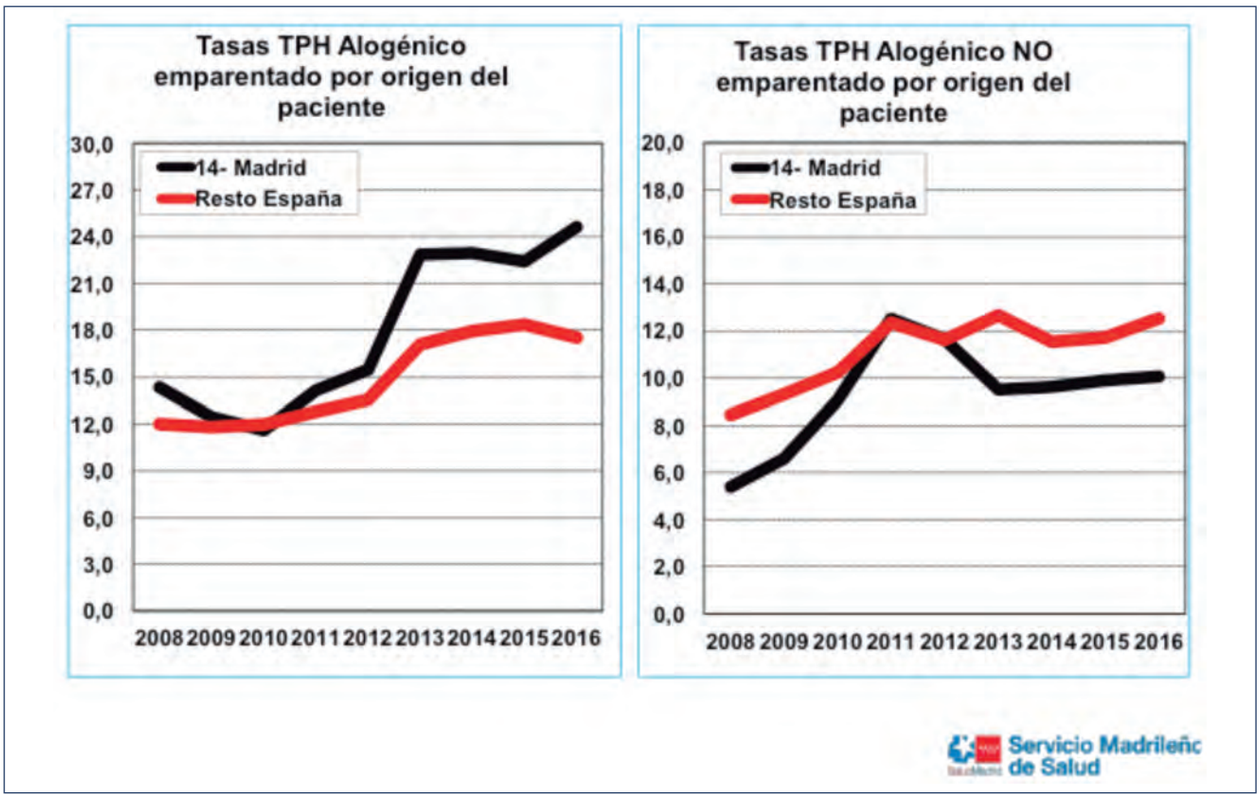


Figura 2. Evolución de las tasas de TPH alogénico, emparentado y no emparentado en la Comunidad de Madrid y en el resto de España. Tasas calculadas sobre población menor de 65 años.

Otros parámetros, como la evolución de las patologías, fuentes del TPH, etc., también presentan características específicas en nuestra Comunidad respecto al resto del país.

El análisis de la diversidad es especialmente relevante dentro de la propia CM, para lo que dispone de la filiación individualizada de los pacientes desde 2011, y por tanto los hospitales de referencia de los pacientes tratados con TPH en nuestra Comunidad. El resultado de los análisis por esta variable de aproximación geográ-

fica da un patrón de gran diversidad para cualquier parámetro analizado: grupos de edad, tipos de TPH, patologías, etc. Aunque el descenso a poblaciones relativamente pequeñas, como las asignadas a los hospitales, es especialmente propenso a presentar una variabilidad natural para un procedimiento relativamente "raro" como es el TPH, supone un reto epidemiológico y de gestión sanitaria el análisis de las diferencias, pues algunas de ellas se aproximan a diferencias por accesibilidad diferenciada a los servicios, algo que en una Comunidad de las características de la CM debería ser minimizado fácilmente (Figura 3).

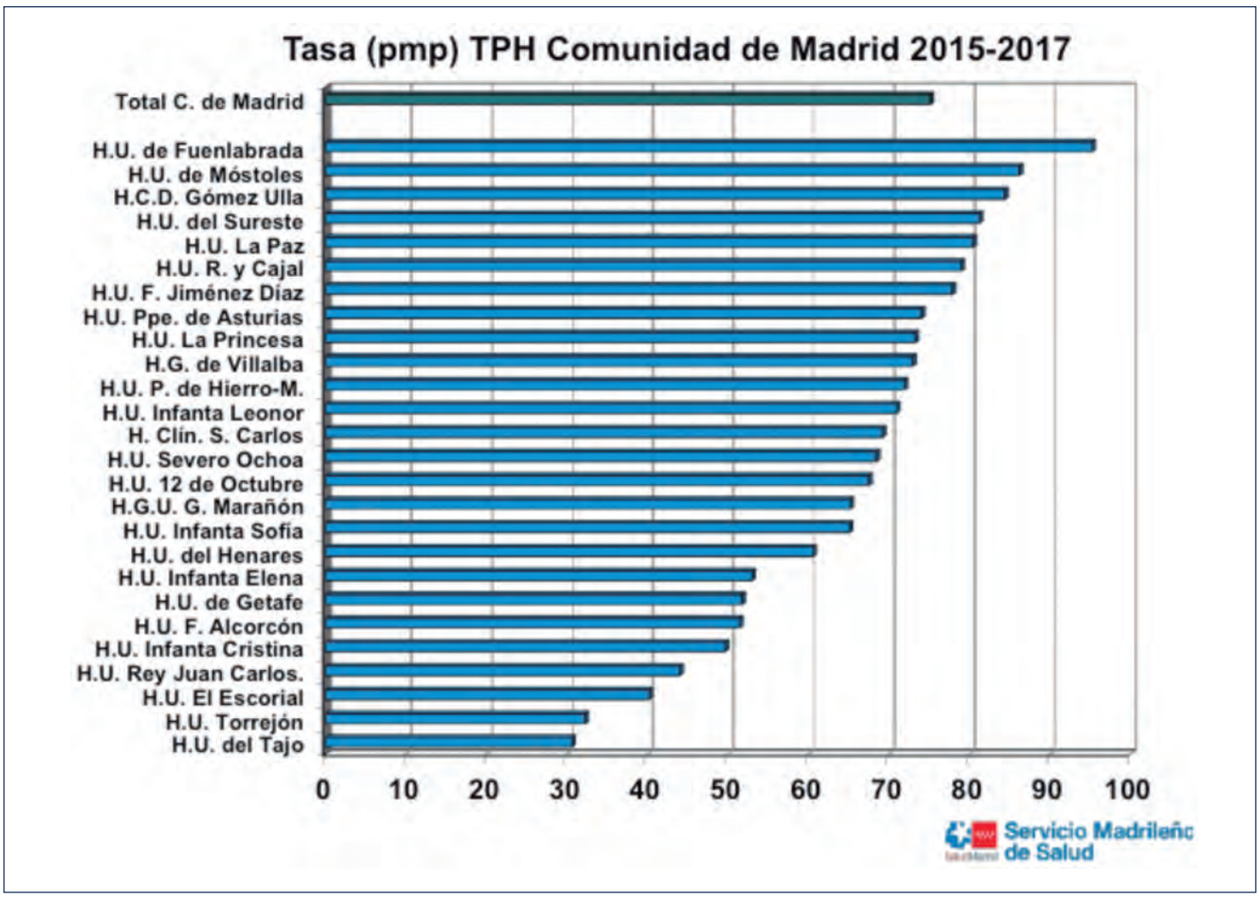


Figura 3. Tasas pmp de TPH global en la Comunidad de Madrid, según hospital de referencia de los pacientes trasplantados (promedio 2015-2017, el global de la C. de Madrid incluye los pacientes no asignados a ningún centro).

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

Actualización en Medicina Transfusional: Patient Blood Management

MANEJO DE LA ANEMIA PERIOPERATORIA EN LOS PROGRAMAS DE PATIENT BLOOD MANAGEMENT

Esther Chica Gullón
Servicio Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario de Getafe. Madrid

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, los Programas de Ahorro de Sangre en Cirugía, han consistido en una serie de medidas encaminadas a disminuir la transfusión de sangre alogénica (TSA) y el número de pacientes transfundidos. Una gran parte de la TSA en el entorno quirúrgico, se puede atribuir a un nivel bajo de hemoglobina preoperatoria, una excesiva pérdida de sangre perioperatoria o prácticas transfusionales inapropiadas. Por ello, hoy día se ha dado un paso más allá mediante las estrategias de "**Patient Blood Management" (PBM**) o estrategias de ahorro centradas en el paciente. Este concepto de PBM hace referencia a establecer una estrategia perioperatoria multimodal y multidisciplinar sobre la necesidad de transfusión de cualquier paciente que vaya a ser sometido a un procedimiento quirúrgico mayor, aplicando la medicina basada en la evidencia con el objetivo de mejorar el resultado clínico del paciente. Se basa en medidas perioperatorias atendiendo a tres pilares fundamentales, la optimización de la masa eritrocitaria preoperatoria, la minimización de las pérdidas sanguíneas y la mejora de la tolerancia fisiológica a la anemia.

Estos programas requieren un abordaje integral y su implementación no es sencilla, ya que necesitan el compromiso de las direcciones hospitalarias y de todos los profesionales que pueden verse implicados en la TSA perioperatoria, establecer circuitos organizativos, instaurar guías y protocolos de transfusión basados en la evidencia, realizar formación continuada en medicina transfusional y monitorizar y evaluar las prácticas transfusionales en cada centro.

ANEMIA PREOPERATORIA

La OMS define la anemia como una Hemoglobina (Hb)<12 gr/dl en mujeres y <13 gr/dl en hombres, pero clínicamente debe considerarse que existe anemia cuando la masa eritrocitaria disminuye de forma que se ve comprometida la oxigenación tisular. Por ello, la clínica y la necesidad de tratamiento van a depender de la rapidez de instauración y la reserva fisiológica previa.

La anemia periquirúrgica puede deberse a múltiples causas. La ferropénica suele ser la más frecuente, pero pueden existir o coexistir otras, como la anemia de trastornos crónicos, el déficit funcional de hierro con o sin anemia, la anemia del proceso inflamatorio agudo o las deficiencias nutricionales. En el desarrollo de cada una de ellas se ven involucrados distintos mecanismos, sensibilidad inadecuada a la eritropoyetina endógena (EPO), mala utilización del hierro endógeno por fallo en la liberación desde los depósitos mediada por hepcidina, bloqueo en la producción de EPO o disminución en la eritropoyesis.

En cirugía mayor, es frecuente que se produzca anemia aguda en el postoperatorio, sobre todo en aquellos pacientes que partían de un nivel de hemoglobina preoperatoria baja. El tratamiento habitual de esta anemia aguda, ha sido clásicamente la TSA, sin embargo, aunque la TSA produce un aumento rápido del nivel de Hb, éste es transitorio y su eficacia en la reducción de la hipoxia tisular, pocas veces ha podido ser demostrada y sí que está ampliamente demostrada la asociación de la transfusión con un peor resultado clínico (mayor incidencia de infecciones, morbimortalidad y aumento en la estancia media). La TSA es un recurso terapéutico caro y escaso, pero a pesar de sus desventajas clínicas y económicas, sigue siendo el tratamiento más frecuente de la anemia aguda intra y postoperatoria, de modo que alrededor de un 40-50% de todas las unidades de sangre alogénica se transfunden en el entorno quirúrgico, con una gran variabilidad intercentro en el porcentaje de pacientes que sometidos a un mismo procedimiento quirúrgico la reciben.

UMBRAL TRANSFUSIONAL. CRITERIOS DE TRANSFUSIÓN

Para reducir esta gran la variabilidad en la práctica transfusional, numerosas sociedades científicas recomiendan un uso más racional, individualizado y restrictivo de la TSA, limitándola a aquellos pacientes para los que no existen otras opciones terapéuticas o éstas no están disponibles. Así, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), recomienda "no transfundir un número mayor de concentrados de hematíes (CH) que los necesarios para aliviar los síntomas de la anemia o para volver a un paciente a un rango seguro de Hb (7-8 g/dl en pacientes no cardíacos estables)" y "no transfundir CH en anemia ferropénica sin inestabilidad hemodinámica". Y la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICyUC) recomienda "no transfundir CH en pacientes críticos hemodinámicamente estables no sangrantes, sin afectación cardiológica y/o del sistema nervioso central con una Hb> 7 g/dl».

El Documento Sevilla de ATSA recomienda, "en pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, sin afectación cardiológica y/o del SNC, la transfusión para mantener cifras de Hb entre 7 y 9 gr/dl, con objeto de disminuir la tasa transfusional. Grade 1A." Y "en pacientes críticos, politraumatizados y/o quirúrgicos, con afectación cardiológica y/o del SNC, la transfusión para mantener cifras de Hb entre 8 y 10 gr/dl, con objeto de disminuir la tasa transfusional. Grade 1A".

Si bien esto es cierto, en los últimos años, se han generado dudas sobre la aplicación sistemática de unos umbrales transfusionales restrictivos predefinidos y basados en la práctica casi exclusivamente en el nivel de Hb, lo que podría aumentar en algunos casos el riesgo de infratransfusión o el retraso de la misma una vez detectada su necesidad, comprometiendo la seguridad del paciente. Por lo que, a la hora de transfundir, se deben considerar otros factores y establecer un "umbral transfusional individualizado", pasando así de un modelo de "uso restrictivo" a un "uso óptimo", transfundir la cantidad mínima necesaria para revertir los síntomas de hipoxia tisular o para alcanzar una Hb segura en función de las características clínicas de cada paciente.

OPTIMIZACIÓN DE LA ANEMIA PREOPERATORIA

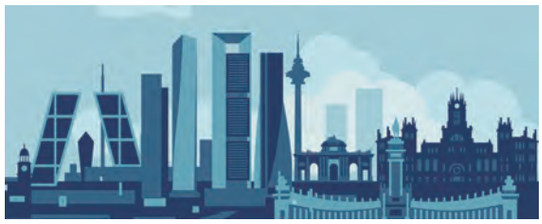
La anemia preoperatoria (o un nivel subóptimo de hemoglobina <13 g/dl) se ha demostrado el principal factor predictivo de la necesidad de TSA perioperatoria y es un factor "modificable". El tratamiento de la anemia preoperatoria puede reducir la necesidad de transfusión y con ello posiblemente mejore la morbimortalidad y la mortalidad postoperatoria.

Para la detección y el estudio de la anemia preoperatoria se debe establecer un circuito adecuado, en función de los medios y la disponibilidad de cada centro, para conseguir que los pacientes no lleguen con anemia al quirófano. La Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) recomienda "no programar cirugía electiva con riesgo de sangrado en pacientes con anemia hasta realizar estudio diagnóstico y tratamiento adecuados" y el Documento Sevilla que "siempre que sea clínicamente factible, en los pacientes programados para cirugía se debe investigar la presencia de anemia preoperatoria, al menos 30 días antes de la intervención, para realizar su diagnóstico diferencial e instaurar el tratamiento adecuado si procede (Grade 1B)."

En la analítica preoperatoria deberemos incluir hemograma con perfil férrico, creatinina y PCR y sería aconsejable contar con determinación de Vit B12 y ácido fólico. El objetivo del tratamiento farmacológico en el preoperatorio debe ser normalizar los niveles de Hb, y replecionar las deficiencias de hematínicos, pero deberemos tener en cuenta además las pérdidas sanguíneas estimadas, ya que en los pacientes con un riesgo de hemorragia quirúrgica moderada-alta, sería deseable un nivel de Hb de al menos 13 g/dL para minimizar el riesgo de transfusión. Existe evidencia de que los pacientes con Hb <13gr/dl en el preoperatorio, tienen 4 veces más riesgo de transfusión que los que están entre 13 y 15 gr/dl.

HIERRO PARENTERAL

Aunque el tratamiento idóneo para la anemia ferropénica es la ferroterapia oral, en el entorno quirúrgico no es el tratamiento más recomendable ya que la absorción de hierro oral puede ser errática o encontrarse bloqueada y el tiempo para corregir el déficit puede prolongarse. Respecto al uso de hierro en pacientes de cirugía mayor electiva con anemia, el Documento Sevilla "sugiere la administración de hierro iv para mejorar la Hb y reducir la TSA (Grade 2A)" y la Guía Europea de manejo del sangrado quirúrgico grave (ESA) "recomienda tratar la deficiencia de hierro con la administración de hierro oral o intravenoso". Ambas coinciden en que cuando hay mala



absorción o intolerancia al oral, anemia moderada-grave o poco tiempo antes de la cirugía está plenamente justificado el uso de hierro iv.

Antes de comenzar el tratamiento se deben calcular las necesidades de hierro, según la fórmula de Ganzoni y seguir las recomendaciones de la AEMPS respecto a su uso. De los preparados comercializados los más usados son el hierro sacarosa (1 o 2 viales /semanales, máximo 600 mg/sem) o el Carboximaltosa (dosis únicas semanales de hasta 1 gr, no superando los 15 mg/Kg/semana). Este último presenta claras ventajas ya que evita desplazamientos y venopunciones al paciente y optimiza los recursos.

AGENTES ESTIMULADORES DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

El documento Sevilla de ATSA recomienda el uso de AEE en "cirugía ortopédica programada para reducir la tasa transfusional siempre que la anemia sea moderada (Hb entre 10-13 g/dl) y el riesgo de sangrado lo sea también (recomendación 1A)" y "en otras cirugías se sugiere su administración para reducir la tasa transfusional en pacientes anémicos sometidos a cirugía mayor (recomendación 2A)". Sin embargo "no se recomienda su uso en pacientes críticos, en pacientes que no tengan una indicación previa (recomendación1 A)."

Su máxima eficacia para reducir la transfusión de sangre alogénica se consigue en pacientes con niveles de Hb entre 10 y 13 g/dl. Su utilización en los pacientes quirúrgicos debe acompañarse de terapia coadyuvante con hierro, preferiblemente por vía intravenosa, y posiblemente de profilaxis antitrombótica.

Se administra por vÍa subcutánea, la pauta más utilizada es la semanal (600 UI/Kg/sem) y es necesario valorar la respuesta.

MANEJO DE LA ANEMIA POSTOPERATORIA

La anemia postoperatoria es frecuente en los pacientes sometidos a cirugía mayor y es un factor que dificulta la rehabilitación precoz y la incorporación a la vida normal. La TSA es la práctica más común para tratar este tipo de anemia, pero en el PBM también debemos buscar ATSA en esta etapa. El objetivo del tratamiento farmacológico de la anemia postoperatoria debe ser alcanzar o mantener niveles de Hb que eviten o reduzcan los riesgos de la anemia y los de la exposición a TSA, seguido de la corrección de la anemia y de las deficiencias de hematínicos en el período más corto posible, para facilitar la recuperación funcional del paciente y mejorar su calidad de vida. La anemia postoperatoria es una anemia de proceso inflamatorio agudo, hay un bloqueo funcional del hierro mediado por hepcidina, por lo que el hierro oral no resulta útil. El uso de hierro iv puede mejorar la recuperación de la Hb postoperatoria y disminuir la TSA, sobre todo en los pacientes con déficit de hierro o anemia importante por pérdidas quirúrgicas y favorecer su recuperación funcional.

El Documento Sevilla de ATSA recomienda "la administración de hierro iv en pacientes con anemia postparto (Grado 1B)" y "sugiere la administración de hierro iv en el periodo postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, ortopédica, ginecológica, tumoral o cesárea (Grado 2C)".

BIBLIOGRAFÍA

1. OMS.CE146/INF/763 Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA63.12. Disponibilidad, seguridad y calidad de los productos sanguíneos, 2010.

2. Governement of Western Australia. Departement of Health. Disponible en: htpp:/www.health.wa.gov.au/bloodmanagement/home/

3. Goodnough L.T, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. British Journal of Anaesthesia 2011; 106:13-22.

4. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al: Spanish consensus statement on alternatives to allogenieic blood transfusión: The 2013 uptodate of the " Seville Document" Blood Transfusión 2013; 11: 585-610.

5. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: The Austrian benchmark study. Transfusion 2007; 47:1468-80.

6. Shander A, Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofman A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. Br.J Anaesth. 2012; 109:55-68

7. Patient Blood Management Guidelines: Module 1: Critical bleeding /Masive transfusión. National Blood Authority,2011. http://www.blood.gov.au/pbm-module-1

8. Proyecto "Compromiso por la calidad de las Sociedades Científicas en España:http//:www.msssi.gob.es/organización/sns/planCalidadSNS/cal_sscc.htm

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

OPTIMIZACIÓN INFORMÁTICA DE LA TRANSFUSIÓN. EL PROYECTO OPINTRA

José Luis Bueno Cabrera
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

La mejora de la práctica transfusional se basa en dos pilares fundamentales. Por un lado, el uso adecuado de componentes sanguíneos; más conocido como "Patient Blood Management" (PBM); y por otro lado, reducir los efectos adversos relacionados con la transfusión (Hemovigilancia).

A pesar de que entre los profesionales sanitarios se conocen las estrategias para mejorar ambos pilares de la transfusión, paradójicamente el acceso a la información y a datos estadísticos sobre indicadores de la actividad transfusional es difícil debido a la escasa informatización de algunos hospitales o a que los sistemas informáticos de los Servicios de Transfusión son obsoletos y no están vinculados a otros softwares que intervienen en este proceso; como los programas de historia clínica del paciente; -desde donde se hace la prescripción-, los de gestión de laboratorio, los del Centro de Transfusión que nos proveen de componentes sanguíneos, o el programa de gestión regional de Hemovigilancia.

La informatización de procesos sanitarios tiene fundamentalmente 4 objetivos:

– Reducir el espacio de almacenamiento.
– Facilitar a los profesionales el acceso a la información, con seguridad.
– Compartir información con otros servicios, hospitales o instituciones sanitarias.
– Tener acceso a la información de los procesos de forma sencilla, que nos permita obtener estadísticas e indicadores de actividad.

En julio de 2012 iniciamos un proyecto para la optimización informática de la transfusión (OPINTRA), convencidos de que este proyecto nos permitiría alcanzar nuestros objetivos de mejora del protocolo transfusional; que eran fundamentalmente:

1. Reducir los errores en la identificación de los pacientes; especialmente los relacionados con la administración de hematíes ABO incompatibles.
2. Optimizar el PBM.
3. Mejorar la Hemovigilancia.
4. Disponer de información, para obtener estadísticas e indicadores de calidad fiables, rápidos y configurables.
5. Eliminar el papel del circuito transfusional.
6. Mejorar la trazabilidad del proceso transfusional.
7. Reducir la carga de trabajo del personal involucrado en la transfusión.8.
8. Reducir los costes asociados al proceso.

El proyecto OPINTRA se ha desarrollado entre julio de 2012 y diciembre de 2017 (Figura 1).

La primera prioridad fue la implantación de un sistema de seguridad transfusional que redujera el riesgo de errores ABO. Simultáneamente, se creó la nueva Comisión Hospitalaria de Hemoterapia con el objetivo de consensuar una Guía de uso de Componentes Sanguíneos hospitalaria.

Para optimizar los costes y asegurar la integración de los diferentes programas informáticos relacionados con la transfusión, en el último semestre de 2015 se publicó un concurso público en el que se solicitaba de forma conjunta al proveedor el suministro de:

1. Fungibles, reactivos y autoanalizadores de laboratorio para la realización de pruebas pre-transfusionales.
2. Instalación y mantenimiento de un programa informático para la gestión de nuestro Servicio de Transfusión que debía ser configurable según nuestras necesidades.
3. Transferencia de los datos transfusionales de los pacientes e PDHM desde el programa informático antiguo (Progesa) al nuevo.
4. Instalación y mantenimiento de un sistema de seguridad transfusional que asegure la identificación correcta de los pacientes en la extracción de muestra y transfusión.

6ª SESION_6ª SESION 20/03/18 11:45 Página 70

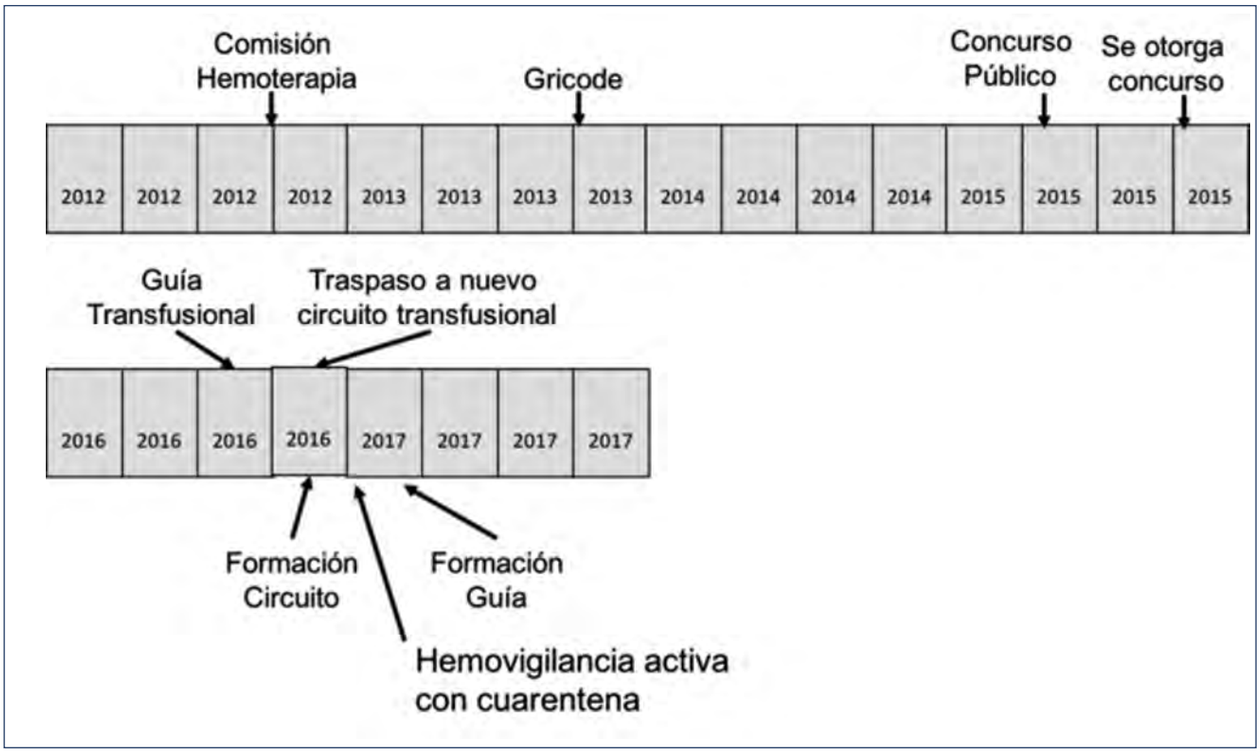


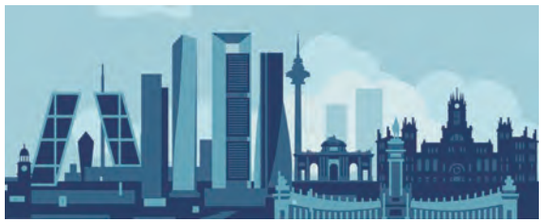
Figura 1. Cronograma del proyecto OPINTRA

5. Optimizar el nuevo sistema informático de manera que permitiera conocer en tiempo real el lugar y fase del proceso transfusional.
6. Desarrollar un módulo informático que nos permitiera implantar un programa de Hemovigilancia activa con cuarentena.
7. Implantar la integración informática (on-line) de estos nuevos programas con el programa de historia clínica hospitalaria, programa de gestión de laboratorio de análisis clínicos y programa de gestión del Centro de Transfusiones, con el objetivo de eliminar todos los formularios en papel del circuito.

El concurso público se resolvió en el último semestre de 2015 y la implantación del proyecto OPINTRA se completó a lo largo del año 2016. A mediados de 2016 se publicó la primera Guía Transfusional de nuestro hospital, y se impartió formación sobre ella y sobre el nuevo proyecto OPINTRA a todo el personal del hospital durante el primer semestre de 2017. Como novedad en el ámbito de la formación, los nuevos protocolos se difundieron a través de "micro-videos". A mediados del año 2016 el nuevo sistema informático integrado y la Guía transfusional estaban implantadas y en funcionamiento en todos los ámbitos de PDHM (Figura 2).

Los resultados tras la implantación del proyecto OPINTRA y la Guía Transfusional, y referidos al año 2017 han sido:

1. Eliminación del papel del circuito transfusional; desde la prescripción médica hasta el registro de los datos de Hemovigilancia.
2. Mejorar el PBM especialmente mediante un diseño de prescripciones en el que se fomenta la solicitud de componentes sanguíneos de uno en uno.
3. Conocer en tiempo real cada uno de los momentos de la cadena transfusional; desde la hora de prescripción, hasta el registro de los datos de Hemovigilancia. Esto incluye conocer el lugar y hora de extracción de las muestras pre-transfusionales, recepción de las muestras en nuestro Banco, entrega de los componentes, inicio y fin de la transfusión.



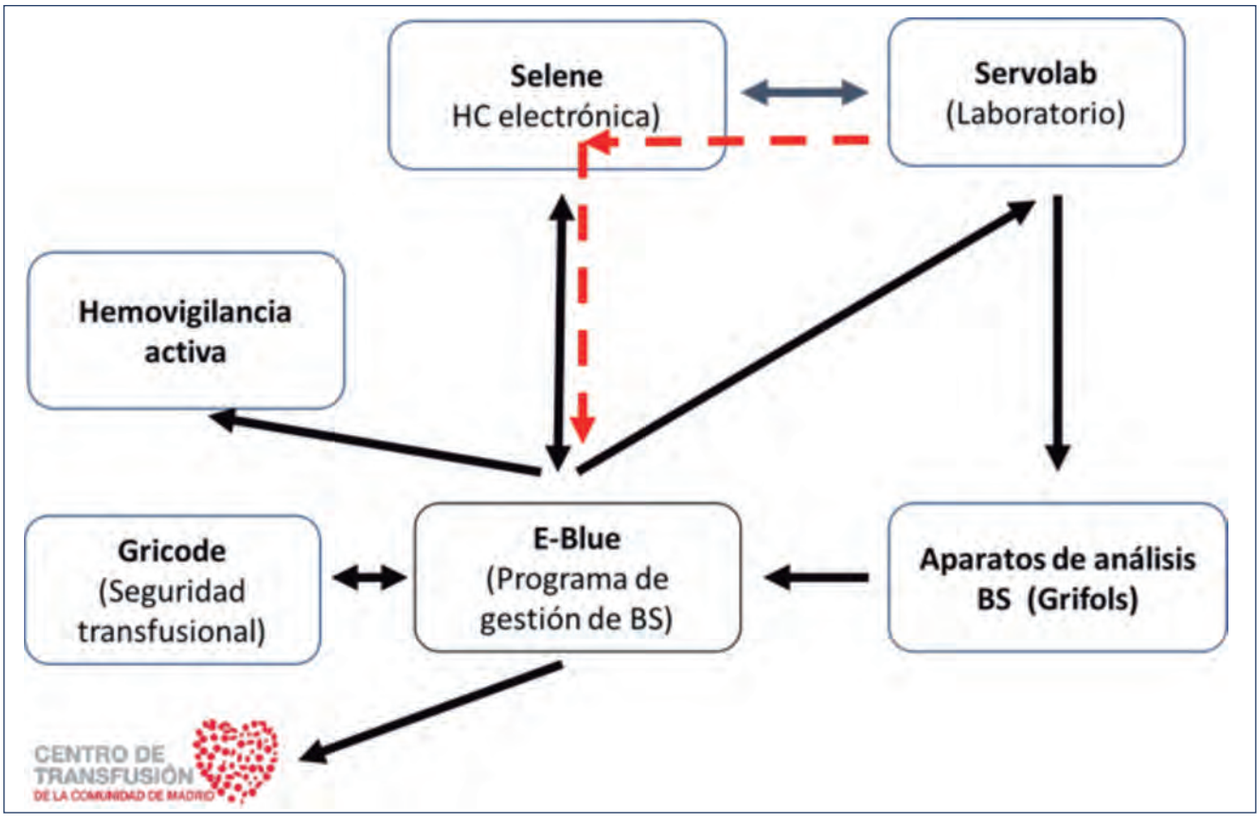


Figura 2. Interconexión entre los diferentes programas informáticos en el proyecto OPINTRA.

4. Identificar a cada persona involucrada en cada paso del circuito; impidiendo el acceso al personal que no ha recibido la formación adecuada.
5. Conocer de forma simultánea a la recepción de la solicitud de transfusión, el último hemograma del paciente, de manera que podemos controlar de forma inmediata si la prescripción se adecúa a lo establecido en la Guía hospitalaria.
6. Dar acceso a las enfermeras de planta a conocer si un paciente tiene muestra disponible en el Banco para realizar pruebas pre transfusionales; evitando de esta manera la extracción de nuestras innecesarias y reduciendo las llamadas telefónicas al Banco.
7. Eliminar la devolución de las bolsas vacías después de la trasfusión, ya que podemos ver informáticamente el final de transfusión. Esto ha supuesto la eliminación de alrededor de 15.000 desplazamientos de celadores entre la planta y el Banco en 2017.
8. Mejorar el protocolo de extrema urgencia. Actualmente, un simple clic en la historia del paciente, nos indica en el Banco donde se encuentra el paciente; agilizando la distribución de estos componentes urgentes.
9. Eliminar el trabajo de enfermería en el registro de las trasfusiones. El sistema envía automáticamente un pdf con los datos de la transfusión directamente a la HC del paciente cuando el proceso transfusional ha terminado.
10. Implantar un sistema de Hemovigilancia activa con cuarentena. Desde 2017, una enfermera revisa los eventos adversos ocurridos en cada trasfusión, hasta 24h después de la trasfusión; con el objetivo principal de detectar eventos adversos tardíos como el TRALI o TACO.
11. Disponer de gran cantidad de nuevos medidores de calidad de la transfusión; como por ejemplo, el dintel medio de hemoglobina que utiliza cada médico prescriptor, el tiempo medio desde la entrega de un componente sanguíneo hasta el inicio de la transfusión, el tiempo de transfusión; etc.

12. Reducción de costes del proceso; fundamentalmente centralizando en un único proveedor el suministro y mantenimiento de todos los servicios mencionados. Además la reducción de cargas de trabajo en enfermería y en celadores supone una reducción importante de actividad del personal sanitario.

Tras la implantación del proyecto OPINTRA, hemos reducido el consumo de hematíes en un 7,3% (año 2017 vs 2016). Por otro lado, la implantación del nuevo protocolo de Hemovigilancia activa con cuarentena ha multiplicado por 8 la detección de los incidentes transfusionales registrados en comparación con el año anterior. Esto es especialmente importante en la identificación de casos de TACO de aparición tardía que antes pasaban desapercibidos en nuestro hospital.

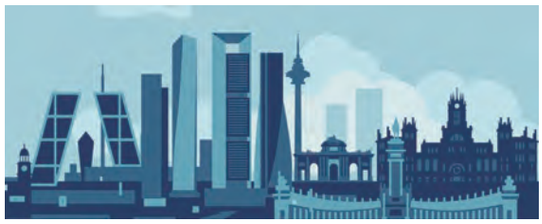
El proyecto OPINTRA implantado de forma simultánea a la Guía de uso de componentes y la difusión y formación de estos proyectos entre los profesionales de PDHM creemos que mejorará la actividad transfusional de nuestro hospital; reduciendo el consumo de componentes y los riesgos asociados a la transfusión de nuestros pacientes.

Este proyecto ha involucrado a diferentes entidades de nuestro hospital y de otras instituciones sanitarias; destacando la implicación del Comité de Transfusión hospitalario, Gerencia, Dirección Médica, Servicio de Informática, Servicio de Anestesia (área de Quirófano), Dirección de Enfermería y supervisoras de áreas, Casas comerciales proveedoras de los servicios informáticos, Centro de Transfusión y Consejería de Sanidad. De forma especial, la participación en el proyecto del personal de enfermería y TELs del Servicio de Transfusión han sido imprescindibles para completar este proyecto.

La optimización informática de la transfusión es un proceso laborioso, lento y que requiere liderazgo para la coordinación de todas las personas implicadas.

Los cambios de procesos en el ámbito hospitalario pueden percibirse por algunos colectivos como un trabajo adicional de formación y la realización de nuevas actividades que antes no realizaban; de manera que es fundamental que la optimización informática cumpla dos criterios fundamentales: debe mejorar la seguridad del paciente y, simultáneamente, reducir la carga de trabajo del personal; que además debe ser claramente percibida por ellos. La optimización de costes es algo también factible, haciendo real el dicho de que menos trabajo de personal y menor coste, puede ser más seguridad para el paciente.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



Perspectivas actuales en la Anemia Falciforme

VARIANTES FENOTÍPICAS DE LA ANEMIA FALCIFORME

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

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes es la enfermedad monogénica más frecuente del mundo y se debe a una mutación homocigota tipo *mis-sense*en, el gen que codifica la cadena beta de globina *HBB,* que supone el cambio de A por T en el nucleótido 20 del exón 1, dando lugar al cambio de Glu por Val en el aminoácido 6 (c.20A>T; p.Glu6Val), dando lugar a la variante llamada HbS. Esta mutación es especialmente prevalente en África subsahariana, área mediterránea, oriente medio y Asia ya que la presencia de los portadores heterocigotos tienen una ventaja evolutiva, al tener protección frente a la malaria. Los movimientos migracionales han extendido esta alteración a Estados Unidos, Sudamérica y el resto de Europa. En España se han registrado incidencias de 1 caso cada 5.000 RNV en cribado neonatal. Se hereda de forma codominante.

FISIOPATOGENIA

Esta única mutación en un nucleótido es capaz de producir una enfermedad multisistémica, frecuentemente incapacitante y potencialmente mortal. En condiciones de desoxigenación la Hb S polimeriza y con ello daña la estructura bicóncava del hematíe, que pasa a adoptar una forma alargada (falciforme), no deformable y acaba perdiendo cationes y agua por alteración de la membrana. La tasa de polimerización depende del grado de desoxigenación, la concentración intracelular de HbS y la concentración de HbFetal. Los hematíes deformados se hemolizan en los pequeños vasos, se acumulan en la microcirculación produciendo trombos, alteran la integridad del endotelio, activan a moléculas de adhesión y producen inflamación local, con activación de leucocitos y plaquetas. La hemólisis produce anemia crónica que puede aumentar en situaciones de estrés. La liberación crónica de Hb al plasma produce depleción de óxido nítrico, contribuyendo a la trombosis y la lesión vascular. La vasooclusión produce isquemia periférica y lesión orgánica multisistémica a largo plazo. Las crisis vasooclusivas son las que típicamente producen complicaciones agudas tipo crisis dolorosas, síndrome torácico agudo y necrosis avascular (se dan en pacientes con Hb mayor, por mayor tendencia a polimerización). Las complicaciones asociadas a la hemólisis y disfunción endotelial explican las complicaciones crónicas secundarias a vasculopatía periférica como úlceras maleolares, priapismo, hipertensión pulmonar, afectación renal, accidentes vasculares cerebrales y lesión orgánica isquémica progresiva (en pacientes con Hb menor).

VARIANTES GENOTÍPICAS DE LA ENFERMEDAD FALCIFORME

A pesar de ser una enfermedad monogénica, la clínica en estos pacientes es muy variada, existiendo casos con mínima sintomatológica y escasas crisis a otros pacientes con crisis constantes y complicaciones potencialmente mortales. Un estudio americano demuestra que un 39% de los pacientes no tienen crisis dolorosas frente a un 1% que tiene más de 6 episodios al año.

Se denomina **anemia de células falciformes** (ACF) al estado de homocigosis de HbS y **síndromes falciformes** al resto de estados de heterocigosis compuesta con otras mutaciones en el *gen HBB*. Es importante distinguir la ACF del resto de los síndromes falciformes ya que las complicaciones y la clínica son distintas entre los distintos grupos, dependiendo de la hemoglobinopatía asociada. La alteración genotípica que produce el fenotipo más severo es la herencia de HbS homocigota o heterocigosis compuesta S/β^0 talasemia, fenotipos intermedios se dan en HbS/C, S/β+ y los leves corresponden a HbS/E, HbS/δβ, HbS/PHHF.

– La **hemoglobinopatía SC (HbC**c.19G>A; p.Glu6Lys), a diferencia de la SS presenta un fenotipo menos severo. Ya que los hematíes con HbC están deshidratados, esto favorece la polimerización a pesar de tener solo un 50% de HbS. Estos pacientes tienen menos crisis, dactilitis, hemólisis, litiasis, hipoesplenismo y menor riesgo de infecciones por aesplenia, pero presentan más incidencia de necrosis avascular, embolismo graso pulmonar, retinopatía, secuestro/infarto esplénico o trombopenia por hiperesplenismo. El frotis presenta unas células características, "boatcells" o poikilocitos S/C, de forma alargada irregular ocasionalmente con cristales de HbC hexagonales.

– Los pacientes **heterocigotos compuestos con S/B^0** son similares a los homocigotos SS y solo se pueden distinguir por la tendencia tener menos hemólisis aunque la frecuencia de las crisis puede ser mayor por el aumento de CHCM. La Hb es algo mayor con tendencia microcítica. El valor de HbS es similar a los casos con SS, sin detectarse HbA. La HbF está aumentada 5-15%, pero no sirve para diferenciarla de la HbSS. Los valores de HbA2 suelen estar aumentados (3.5-5.5%) lo que nos permite distinguirla de la asociación de HbS con alfa-talasemia (HbA2 2-4%). El diagnóstico definitivo de estos casos precisa estudios genéticos.

– Los pacientes **heterocigotos compuestos con S/B$^+$** tiene menos hemólisis y menos crisis, inversamente proporcional al nivel de HbA. La incidencia de retinopatía es mayor y la esplenomegalia persiste durante más tiempo. La Hb es mayor con microcitosis y elevación de ADE. El frotis muestra hipocromía, microcitosis, dianocitos, punteado basófilo y escasos/ausentes drepanocitos. El valor de HbS es mayor del 50% (siendo el resto HbA). Las HbF y HbA2 están aumentadas.

– Los pacientes **heterocigotos compuestos con S/Lepore** proceden de África, América y Caribe, siendo especialmente prevalente en la zona. Presentan una clínica moderada, similar a los pacientes con S/β talasemia.

– Los pacientes que co-heredan alteración de Hb que aumentan la HbF presenta síndromes más leves (**S/PHHF** en África, América y Caribe**, S/δβ tal** en población mediterránea especialmente Grecia y Sicilia) por el efecto protector de la HbF que tiene valores de 15-37%. Cuesta distinguirlos de los casos de HbS con elevación de HbF, pero se debe sospechar en los casos con mínima clínica o asintomáticos, con microcitosis, aunque el diagnóstico definitivo suele requerir estudios de DNA.

MOFIFICADORES DEL FENOTIPO

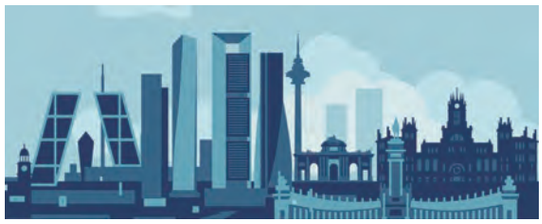
Existen otras variables que afectan a la expresión clínica de la anemia falciforme, independiente de las mutaciones en el gen de la cadena beta-globina. Estos factores modificadores pueden ser genéticos o ambientales.

1. Modificadores de origen genético

1.1. *Coherencia de Alfa-talasemia:* La tasa de polimerización de la HbS depende de la cantidad de Hb del hematíe, de forma que menor concentración de HbS conlleva menos lesión celular. Al co-heredar la HbS con alfa-talasemia reduce el nivel de HbS en el hematíe y con ello el daño eritroide. Estos pacientes presentan niveles de Hb mayores, con menor VCM, menos hemolisis y menos complicaciones crónicas (infecciones, litiasis, ulceras, ictus o priapismo). Sin embargo, al tener mayor cantidad de hematíes las complicaciones derivadas de la vasooclusión como las crisis dolorosas pueden ser más frecuentes.

1.2. *Valor de la hemoglobina fetal*: La Hb Fetal impide la polimerización de la HbS y sus niveles en pacientes con ASF varia del 1 al 30% y este porcentaje se hereda de forma genética. Los tres principales locus que regulan la mitad de esta variación son, polimorfismo Xmn1 en el promotor del gen $^G\gamma$, gen *HMIP* del cromosoma 6q23.3 y *BCL11A* en el cromosoma 2.

Existen varios haplotipos heredados de forma conjunta con la mutación de HbS y que incluyen polimorfismos de genes distintos del gen HBB, pero si a los adyacentes. Los más extendidos son: Bantú (república centroafricana), Benin, Senegal, Camerún, Asia y Árabe. El haplotipo Benin es el más frecuente, el Bantú es el más grave y el asiático/indio es el más leve, siendo los tipos Senegal y Camerún de gravedad intermedia. Los haplotipos Árabe/Indio y Senegal, presentan un polimorfismo en el promotor del gen *HBG2* (-158GγC>T), lo que explica los niveles de Hb Fetal mayor en estos subtipos (10%). El haplotipo Árabe/Indio presenta también una mutación en un promotor del cluster *HBB* que aumenta la afinidad por el BP-1, gen represor de la síntesis de *gen HBB*.



– La coherencia de HbS con mutaciones en *HBB* como la γβ-talasemia o PHHF aumentan los niveles de HbF intraeritrocitario de forma que se evita la polimerización

1.3. *Otros modificadores:* Otros modificadores genéticos descritos son: polimorfismos en el promotor del gen UGT1A (enfermedad de Gilbert), en el TNF, en genes de la vía SMAD-BMP y en GST. Además, polimorfismos varios genes se han asociado al riesgo de ictus (*ANXA2, TEK, ADCY9, TGFB y SELP*), de bacteriemia (*CCL5*), osteonecrosis (*BMP6*), de hemólisis (NPRL3), de hidratación celular (*KCNK6*) y priapismo (*KL*).

2. Modificadores de origen ambiental

El efecto de estos modificadores está menos estudiado y los resultados de los distintos trabajos es a veces discordante.

2.1. *Factores climáticos y meteorológicos:* El aire frio induce vasoconstricción, mayor desoxigenación y aumento de infecciones, lo que desencadena crisis. La velocidad, el viento y la humedad elevadas también se ha asociado a mayor tasa de ingreso hospitalario secundario a crisis vasooclusivas.

2.2. *Calidad del aire*: Estudios realizados en grandes ciudades con contaminación ambiental han demostrado que exposición a concentraciones alta de óxido nítrico disminuyen los ingresos hospitalarios y de la tasa de hemolisis. El monóxido de carbono tiene teóricamente beneficios para los pacientes con ACF ya que la carboxihemoglobina no puede polimerizar. La exposición al humo de tabaco se asocia de nuevo a mayor número de ingresos.

2.3. *Otros factores ambientales*: La altitud se ha asociado a más complicaciones en pacientes con ACF, debido a menor presión parcial de oxígeno, especialmente crisis vasooclusivas y secuestro e infartos esplénicos. Estas últimas complicaciones se dan más en pacientes con presencia de esplenomegalia, es decir en los síndromes falciformes distintos de la ACF. Este factor debe tenerse en cuenta para los pacientes que vuelen en avión.

2.4. *Ejercicio*: El ejercicio produce hipoxia, acidosis y deshidratación, factores que pueden desencadenar crisis vasooclusivas. Esto se agrava en situaciones de frio, por lo que hay que tener precaución con deportes como la natación o el esquí.

2.5. *Infecciones:* Las infecciones son la principal causa de ingreso en pacientes con ACF ya que pueden precipitar crisis vasooclusivas. La disfunción esplénica favorece la susceptibilidad a infecciones por Neumococo y Haemophilus influenza. La infección por malaria en zonas endémicas aumenta la probabilidad de muerte en pacientes con ACF.

2.6. *Ferropenia*: Disminuye la CHCM y el riesgo de falciformación.

2.7. *Nivel socio-económico*: El estado nutricional, el acceso a la sanidad ambulatoria u hospitalaria y a los medicamentos, la distancia o el trasporte a un hospital y en general el estatus socioeconómico, condiciona los cuidados familiares y la comunicación con los facultativos, influyendo en la aparición de complicaciones a largo plazo.

PREVENCIÓN Y MANEJO

Diagnóstico precoz y correcto: el diagnóstico correcto de la enfermedad falciforme (incluyendo el rastreo prenatal), identifica precozmente a niños/adultos con enfermedades falciformes y los riesgos clínicos correspondientes de cada síndrome, lo que permite iniciar de forma precoz medidas profilácticas y terapéuticas.

Medidas generales*:* Se recomiendan medidas básicas de salud tales como evitar exposición al frio y al calor húmedo, vivir a menos de 1500m SNM, beber abundantes líquidos, sin abusar del alcohol, evitar el ejercicio físico intenso, no fumar y evitar el estrés. Suplementos con ácido fólico 5mg/d 10 días al mes son recomendables. El viaje en avión puede desencadenar crisis, por lo que algunas leyes europeas recomiendan que estos pacientes vuelen con oxígeno.

Vacunaciones*:* las vacunaciones disminuyen el riesgo de infecciones y las crisis.

Elevación de HbF: La elevación de la Hb fetal puede inducirse mediante el uso de medicamentos como la Hidroxicarbamida, Butirato o Decitabina, entre otras.

Otros fármacos van a ir encaminados a intervenir en la fisiopatogenia de la enfermedad (reducción la deshidratación, mejoría de la reología, disponibilidad de óxido nítrico, reducción de la inflamación, la adhesión celular,

la polimerización de la agregación plaquetaria y la lesión oxidativa tisular) y con ello mejorar el fenotipo clínico de estos pacientes, aunque solo el trasplante alogénico y la terapia génica son capaces de cambiar el genotipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017 Apr 20;376(16):1561-1573

2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT.Sickle-cell disease.Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31

3. Steinberg MH, Sebastiani P. Genetic modifiers of sickle cell disease. Am J Hematol. 2012 Aug;87(8):795-803

4. Habara A, Steinberg MH.Minireview: Genetic basis of heterogeneity and severity in sickle cell disease. ExpBiol Med (Maywood). 2016 Apr;241(7):689-96

5. Bain BJ, Haemoglobinopathy diagnosis: algorithms, lessons and pitfalls. Blood Rev. 2011 Sep;25(5):205-13

6. Tewari S, Brousse V, Piel FB, Menzel S, Rees DC. Environmental determinants of severity in sickle cell disease. Haematologica. 2015 Sep;100(9):1108-16.

7. Ropero Gradilla P, Cela de Julia E, Gonzalez Fernandes FA. Hemoglobinopatías y talasemias. En: Eritropatologia Ed. Ambos Marketing Services. 2017

8. Pecker LH, Schaefer BA, Luchtman-Jones L. Knowledge insufficient: the management of haemoglobin SC disease. Br J Haematol. 2017 Feb;176(4):515-526

9. Adekile AD, Akbulut N, Azab AF, Al-Sharida S, Thomas D. The Sickle ⊠-Thalassemia Phenotype. J PediatrHematolOncol. 2017 Jul;39(5):327-331

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

NUEVOS TRATAMIENTOS EN LA ENFERMEDAD FALCIFORME

Elena Flores Ballester
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid

INTRODUCCIÓN

La anemia de células falciformes es la alteración estructural más frecuente. El sello distintivo de esta es la polimerización de la hemoglobina (Hb) debido a una mutación puntual en la cadena beta de globina. En condiciones de saturación baja de oxígeno, la Hb falciforme adopta la conformación desoxigenada tensa, formando polímeros que hacen a los eritrocitos rígidos, lo que dificulta el tránsito por los vasos sanguíneos.

El proceso es iniciado por la adhesión de los eritrocitos a células endoteliales y neutrófilos a través de moléculas de adhesión (selectinas) provocando una estimulación multicelular. Asimismo, la Hb intravascular produce una disminución de óxido nítrico, activación de la coagulación y liberación de citocinas proinflamatorias, considerándose hoy en día una enfermedad inflamatoria crónica y abriéndose nuevas vías para su tratamiento.

Los pilares actuales del tratamiento de la AF son la hidroxiurea (HU), las transfusiones y el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En esta revisión abordaremos aspectos puntuales del manejo de la HU y de la transfusión así como de las posibilidades de tratamiento con nuevos fármacos. Por último, comentaremos los últimos avances en terapia génica.

TRATAMIENTO CON HIDROXIUREA

La HU ha demostrado ser eficaz en numerosos ensayos clínicos, tanto en adultos como en niños. Las razones que justifican su uso son las siguientes: mejora de los parámetros de laboratorio, reducción de las complicaciones clínicas agudas, una mejor calidad de vida y la disminución de la mortalidad. No obstante, es posible que se encuentre infrautilizada en la práctica clínica por no aplicarse en todas las indicaciones de tratamiento, y con resultados subóptimos por no utilizar la dosis adecuada.

Indicaciones clínicas de la Hidroxiurea

Encontramos una discrepancia en cuanto a la administración de HU entre la Food and Drug Administration (FDA) y las guías actuales para el tratamiento de la AF. La FDA solo ha aprobado el tratamiento con HU en adultos con más de 3 crisis dolorosas en 1 año. Sin embargo, las guías actuales recomiendan el tratamiento en adultos, con dolor relacionado con la drepanocitosis que interfiere con las actividades diarias o la calidad de vida, síndrome torácico agudo severo o recurrente, y anemia crónica sintomática grave. Para los niños, la recomendación es ofrecer HU después de los 9 meses de edad, independientemente de los síntomas clínicos, y utilizar la toma de decisiones compartida con las familias (1).

Dosis óptimas de Hidroxiurea

Aunque la HU ha demostrado eficacia clínica y de laboratorio, la dosis óptima en pacientes individuales sigue siendo una fuente de debate considerable. Los ensayos de fase 1/2 en adultos con AF demostraron una respuesta de dosis casi lineal a la HU, con la dosis de tratamiento (mg/kg/día) correlacionando positivamente con la concentración plasmática del fármaco y el porcentaje de Hb fetal (Hb F). Estas primeras observaciones demostraron el concepto y la viabilidad de escalar gradualmente la dosis hacia la dosis máxima tolerada (MDT), y documentaron, además, que una dosis diaria mayor de HU proporciona una mayor respuesta al tratamiento. La mayoría de los ensayos clínicos en los Estados Unidos han utilizado la HU a MDT, que puede definirse como una dosis estable una vez al día que conduce a los mayores beneficios sin causar efectos secundarios o toxicidad, valorada por la mielosupresión (Tabla1) (2). Por otra parte, varios ensayos clínicos europeos han utilizado una “dosis clínicamente eficaz” de 15 a 20 mg/kg/día con buenos resultados clínicos, sin escalada de dosis. Hasta

la fecha, no ha habido comparación directa de los regímenes de dosificación de HU en AF. Sin embargo, cuando se analizó un gran número de ensayos clínicos publicados, el tratamiento con HU a dosis más bajas obtuvo cifras de Hb< 9,0 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) < 100 fL y Hb F < 20%. En contraste, el tratamiento en la MDT consiguió cifras de Hb> 9,0 g/dL, VCM > 100 fL y Hb F > 20%. Como la experiencia clínica ha demostrado que la toxicidad hematológica severa de la HU es extremadamente rara, las ventajas de la MDT parecen justificadas para dar una respuesta óptima al tratamiento.

Tabla 1.

Objetivo: establecer una dosis oral de HU bien tolerada con leve mielosupresión Neutrófilos: 1.5-3.0x10^9/L y Reticulocitos: 100-200x10^9/L
1. Analítica basal con hemograma, frotis de SP, reticulocitos, %Hb F, función renal y hepática
2. Comenzar HU a dosis de 15-20 mgr/Kg/dia.
3. Utilizar una dosis constante diaria siempre que sea posible, pero también valida dosis a días alternos
4. Controles analíticos mensuales para valorar toxicidad y promover la adherencia. Hemograma y reticulocitos. Si toxicidad, suspender el tratamiento una semana y restaurar a igual o inferior dosis
5. Valorar el efecto inicial del tratamiento con VCM, neutrófilos, reticulocitos y frotis de SP
6. Despues de 2 meses de tratamiento si no se constata inmunosupresión, aumentar la dosis a 25mgr/Kg/dia
7. Valorar aumento de dosis de 5mgr/Kg/dia cada 2 meses hasta alcanzar mielosupresion leve, considerando entonces MDT. No superar la dosis de 30-35 mg/Kg/dia
8. Una vez alcanzada la MDT, las visitas pueden espaciarse cada 2-3 meses para valorar toxicidad y adherencia. Cada 3-6 meses cuantificar Hb Fy valorar toxicidad hepática y renal.
9. Valorar posibles situaciones que pueden modificar la escalada de dosis como la enfermedad renal previa, los recuentos basales afectados por hiperesplenismo u otras medicaciones concomitantes.

TRANSFUSIÓN EN ANEMIA FALCIFORME

Con la excepción de los estudios randomizados llevados a cabo en la profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad neurológica la evidencia se limita a estudios observacionales y recomendaciones de expertos. Esto explica la variabilidad clínica que se produce respecto al uso de la transfusión.

La transfusión en situaciones de urgencia está indicada en pacientes con AF que presentan anemia aguda, síndrome torácico agudo, ACVA o paciente grave y/o inestable. En cambio la transfusión profiláctica estará indicada como profilaxis de las complicaciones de la enfermedad, antes de intervenciones quirúrgicas y transfusión en el embarazo. El objetivo de la transfusión será aumentar la afinidad de la Hb por el O2 y disminuir el riesgo de vasooclusión, para ello intentaremos conseguir el objetivo de mantener una Hb S<30%.

Pero la transfusión, aunque es muy segura desde el punto de vista infeccioso en países desarrollados no está exenta de riesgos y especialmente en pacientes con alta prevalencia de anemia drepanocítica. Desde hace años se conoce el riesgo alto de aloinmunización de estos pacientes (18%-36%) y el riesgo de presentar RHTT (11%) especialmente graves. Estos pacientes presentan riesgos adicionales como pueden ser la hiperviscosidad y más susceptibilidad a la hemosiderosis. Las guías británicas de la transfusión en pacientes con AF publicadas en 2017 recomiendan transfundir respetando grupo ABO y al menos el fenotipo del paciente Rh y Kell (C,c, E, e, D, K) y en caso de detectarse algún aloanticuerpo ampliar el tipaje del paciente. En las pautas de transfusión crónica como tratamiento de profilaxis en pacientes con AF se obtiene igualmente con transfusión simple (TS) o exanguinotransfusión (EGT). La elección del método de transfusión TS o EGT manual o eritroaféresis debe basarse en la indicación y en los recursos disponibles de cada centro hospitalario. Debemos tener en cuenta que la eritroaféresis en pacientes con transfusión crónica es costo efectiva, ya que disminuye la necesidad de tratamiento quelante, es más rápida, tiene bajo riesgo de aloinmunización y nos permite calcular el Htco, y HbS diana con una alta precisión. Por lo que se recomienda que todo hospital que trate a estos pacientes debe disponer al menos de un protocolo de EGT manual y personal entrenado para ello.

NUEVOS FÁRMACOS EN ANEMIA FALCIFORME

Actualmente, existen numerosos fármacos dirigidos a elementos clave de la compleja fisiopatología de la enfermedad, que incluyen nuevos fármacos que impiden la falciformación mediante el aumento de la Hb F o independientemente de ella, o que intervienen en distintas etapas de esta compleja enfermedad inflamatoria. Hay numerosos fármacos en investigación; comentaremos los que están en fases más avanzadas de investigación y aquellos con resultados de fases preliminares más prometedores. La L-Glutamina (*abstract 685,* ASH 2017) es un nuevo fármaco oral, aprobado recientemente por la FDA que reduce las crisis y otras complicaciones agudas en la anemia falciforme en pacientes mayor de 5 años, independientemente del uso de HU. Los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan los niveles de Hb F sin los inconvenientes de la HU de infertilidad, teratogenicidad y susceptibilidad a infecciones. GBT440 es un agente de administración oral que se une de manera reversible a la cadena α-globina y aumenta la afinidad de la Hb por el oxígeno, una habilidad ya nativa a la Hb F. Dado que la adhesión de los hematíes y leucocitos al endotelio vascular juega un papel importante en la patogenia de las complicaciones de la AF, se están ensayando varios agentes dirigidos a bloquear la adhesión través de la selectina P y la selectina E (rivipansel). El fármaco más prometedor es el crizanlizumab, un anticuerpo monoclonal anti-P selectina cuyos resultados han sido recientemente publicados. Las dosis altas del fármaco han demostrado ser eficaces en la reducción del número de crisis dolorosas y en el tiempo hasta la primera y la segunda crisis respecto al placebo, con un aceptable perfil de seguridad y buena tolerancia (3). Un ensayo clínico de fase 3 se completó recientemente. Entre los inhibidores de la oxidación, la N-acetilcisteína es la que muestra mayor interés, ya que administrada a altas dosis por vía oral parece resultar eficaz en la profilaxis de las crisis vasoocclusivas.

TERAPIA GÉNICA

El mundo de la terapia génica en la enfermedad falciforme (EF) está pasando de ser una ilusión a una realidad. Hasta el momento, el único tratamiento curativo para la AF es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. No obstante, es bien sabido que este procedimiento no está exento de complicaciones graves y son menos del 20% los pacientes que tienen un donante compatible. Las modificaciones de los genes para corregir el defecto causante de la EF están dando resultados esperanzadores en humanos.

Este tratamiento se basa en la manipulación genética de las propias células madres autólogas que posteriormente serán trasplantadas al paciente, evitando así el alotrasplante y sus complicaciones asociadas. La manipulación genética que se realiza se basa en introducir en el genoma del paciente con AF un gen beta corregido, o estimular la expresión del gen gamma para aumentar la producción de Hb F y así inhibir la polimerización de Hb S. Para conseguirlo, se utiliza un vector lentiviral portador del gen beta, gamma o una fracción de genes con capacidad de antifalciformación. La introducción del gen variante de la beta globina (gen-antifalciformación) en las células progenitoras podría reducir la sintomatología de la EF (4,5). Para que el tratamiento genético sea eficaz, se deben cumplir los siguientes requisitos: seguridad de los vectores virales utilizados para evitar mutagénesis; el empleo de una cantidad adecuada de CD34+ para poder ser tratadas genéticamente y, en este

sentido, parece ser que la obtención de progenitores de médula ósea (MO) es mejor que de SP; lograr un injerto adecuado, para lo cual el acondicionamiento con dosis mieloablativas parece ser más eficaz (6). Recientemente, el grupo del hospital Necker-EnfantsMalades de París ha publicado los resultados de la terapia génica en un paciente con AF. En este estudio se ha utilizado un vector lentiviral de un gen beta antifalciformación (LentiGlobin BB305). Los resultados son excelentes, manteniendo una expresión del 50% del gen implantado y clínicamente eficaz (7). El mismo equipo tiene abierto un ensayo en fase I/II con la misma terapia. Los resultados preliminares son muy prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yawn BP, Buchanan GR, Afenyi-Annan AN, Ballas SK, Hassell KL, James AH, et al. Management of sickle cell disease: summary of the 2014 evidence-based report by expert panel members. JAMA. 2014;312(10):1033-48.

2. Ware RE. Optimizing hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. Hematology Am SocHematolEduc Program. 2015;2015:436-43.

3. Ataga KI, Kutlar A, Kanter J, Liles D, Cancado R, Friedrisch J, et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. N Engl J Med. 2017;376(5):429-39.

4. Negre O, Bartholomae C, Beuzard Y, Cavazzana M, Christiansen L, Courne C, et al. Preclinical evaluation of efficacy and safety of an improved lentiviral vector for the treatment of beta-thalassemia and sickle cell disease. Curr Gene Ther. 2015;15(1):64-81.

5. Goodman MA, Malik P. The potential of gene therapy approaches for the treatment of hemoglobinopathies: achievements and challenges. TherAdvHematol. 2016;7(5):302-15.

6. Hoban MD, Orkin SH, Bauer DE. Genetic treatment of a molecular disorder: gene therapy approaches to sickle cell disease. Blood. 2016;127(7):839-48

7. Ribeil JA, Hacein-Bey-Abina S, Payen E, Magnani A, Semeraro M, Magrin E, et al. Gene Therapy in a Patient with Sickle Cell Disease. N Engl J Med.2017;376(9):848-55.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

Actualización en el Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloblástica

NOVEDADES EN EL DIAGNÓSTICO Y EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE (LAM)

Esther Jaro Arias
Servicio de Hematología
Hospital Universitario de Móstoles. Madrid

INTRODUCCIÓN

En el año 2008 la WHO publicó la cuarta edición de la *Clasiffication of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues* actualizando la clasificación previa de 2001.

Desde entonces, se han producido numerosos avances en el conocimiento de las neoplasias mieloides, que han hecho necesaria una puesta al día de estas entidades para incorporar todos aquellos hallazgos de relevancia desde el punto de vista del diagnóstico y del pronóstico de las mismas.

La actualización fue publicada en 2016 y en lo referente a las leucemias mieloides agudas, pone su atención en la importancia de las alteraciones citogenéticas y moleculares que definen cada entidad, además de reconocer como tales entidades consideradas en la clasificación de 2008 como provisionales (*AML with mutated NPM1 y AML with mutations of CEBPA*), proponer otras nuevas categorías provisionales (*AML with mutated RUNX1, AML with BCR-ABL1*) e incluir modificaciones renombrando algunas de ellas (APL queda renombrada como APL con PML-RARA) y algunos genes (KMT2A por MLL). Mantiene las categorías de LAM con cambios mielodisplásicos, LAM relacionadas con tratamiento y LAM sin otras especificaciones, con algunas matizaciones (Tabla 1).

ACTUALIZACIONES CLAVE EN LA CLASIFICACIÓN DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS MIELOIDES REALIZADAS EN LA NUEVA EDICIÓN DE 2016

LAM con anomalías genéticas recurrentes

- LAP con t15; 17 (q22;q12) es renombrada como LAP con PML-RARA para poner de manifiesto que la fusión puede ser críptica o el resultado de translocaciones complejas
- LAM con mutación CEBPA se denomina ahora LAM con mutación *bialélica* de CEBPA, porque sólo esta conlleva buen pronóstico
- El gen denominado MLL pasa a ser KMT2 en LAM con t9;11 (p21.3; q23.2);MLL-KMT2A
- Nuevas entidades *provisionales*: LAM con mutación RUNX1 y LAM con BCR-ABL1

LAM con cambios mielodisplásicos

No deben incluirse en esta categoría aquellos casos con mutación de NPM1 y CEBPA bialélico porque el impacto pronóstico de estas mutaciones es más importante que la presencia de displasia.

LAM sin otras especificaciones

- Los mieloblastos se contabilizan como % del total de las células de la médula, no como % de las células no eritroides
- Queda excluida la leucemia aguda eritroide tipo eritroide/mieloide. Permanece el subtipo leucemia eritroide pura

Tabla 1. Clasificación WHO 2016 de las leucemias mieloblásticas

Myeloid neoplasms with germ line predisposition
Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
- **AML with recurrent genétic abnormalities**
  - AML with t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
  - AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11
  - APL with PML-RARA
  - AML with t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A
  - AML with t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
  - AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM
  - AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
  - *Provisional entity: AML with BCR-ABL1*
  - AML with mutated NPM1
  - AML with biallelic mutations of CEBPA
  - *Provisional entity: AML with mutated RUNX1*
- **AML with myelodysplasia-related changes**
- **Therapy-related myeloid neoplasms**
- **AML, NOS**
  - AML with minimal differentiation
  - AML with out maturation
  - AML with maturation
  - Acute myelomonocytic leukemia
  - Acute monoblastic/monocytic leukemia
  - Pure erythroid leukemia
  - Acute megakaryoblastic leukemia
  - Acute basophilic leukemia
  - Acute panmyelosis with myelofibrosis
- **Myeloid sarcoma**
- **Myeloid proliferations related to Down syndrome**
  - Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
  - Myeloid leukemia associated with Down syndrome

Neoplasias mieloides con predisposición en la línea germinal

- Se trata de una *nueva categoría*
- Se asocia con fallos medulares, alteración de los telómeros, neurofibromatosis, síndrome de Noonan y síndrome de Down
- Predisposición asociada a mutaciones en la línea germinal en CEBPA, DDX41, RUNX1, ANKRD26, ETV6, GATA2, SRP72 y duplicación genómica 14q32.2 (ATG2B/GSKIP)

Todo este esfuerzo por intentar mejorar el diagnóstico y la estratificación del riesgo de las leucemias mieloblásticas, ha sido posible gracias a nuevas técnicas surgidas en la última década como es la secuenciación masiva de nueva generación, que permite la secuenciación masiva de ADN con el objetivo de identificar alteraciones moleculares (o genéticas) de importancia en el pronóstico de la enfermedad, además de posibles dianas para el tratamiento (Tabla 2).

Gracias a estos estudios se conoce que las LAM, como otros muchos cánceres, se caracterizan por múltiples mutaciones somáticas adquiridas que afectan a genes de diferentes categorías funcionales. No se conoce la repercusión clínica de todas las mutaciones, pero sí es sabido el valor pronóstico de algunas de ellas, lo que ha permitido estratificar las LAM por grupos de riesgo (ver anexo 1).

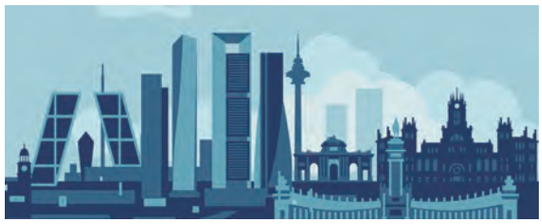


Tabla 2. Alteraciones moleculares de importancia pronóstica en LAM dentro de subgrupos citogenéticos específicos

Alteración genética Molecular	Grupo citogenético	Significación pronóstica
Mutación KIT	t(8;21)(q22;q22.1)	Peor
FLT3-ITD	Cariotipo normal	Peor
Mutación Bialélica CEBPA	Cariotipo normal	Favorable
Mutación CEBPA única	Cariotipo normal	Peor pronóstico comparado con los pacientes sin las mutaciones bialélicas CEBPA
Mutación NPM1 (sin mutación FLT3)	Cariotipo normal	Favorable
Mutación RUNX1	Cariotipo normal	Peor
Mutación WT1	Cariotipo normal	Peor
Mutación TET2	Cariotipo normal	Peor
Mutación ASXL1	Cariotipo normal	Peor
Mutación DNMT3A	Cariotipo normal	Peor
Alteración TP53 (mutación o pérdida)	Cariotipo complejo (≥ 3 anormalidades)	Peor

ITD: duplicación interna en tandem

Anexo1. Estratificación del riesgo de LAM según genética. ELN 2017

Risk Category*	Genetic Lesion
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
	Mutated *NPM1* without *FLT3*-ITD or with FLT3-ITD^{low}†
	Biallelic mutated *CEBPA*
Intermediate	Mutated *NPM1* and *FLT3*-ITD^{high}†
	Wild-type *NPM1* without *FLT3*-ITD or with *FLT3*-ITD^{low}† (without adverse-risk gene mutations)
	t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*‡
	Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
	t(v;11q23.3); *KMT2A* rearranged
	t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1*
	inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM(EVI1)*
	−5 or del(5q); −7; −17/abn(17p)
	Complex karyotype,§ monosomal karyotype‖
	Wild-type *NPM1* and *FLT3*-ITD^{high}†
	Mutated *RUNX1*¶
	Mutated *ASXL1*¶
	Mutated *TP53*#

NOTE. Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated. Data adapted.[31]

Abbreviations: ELN, European LeukemiaNet; ITD, internal tandem duplication.

*Prognostic impact of a marker is treatment dependent and may change with new therapies.

†Low: low allelic ratio (< 0.5); high: high allelic ratio (≥ 0.5); semiquantitative assessment of *FLT3*-ITD allelic ratio (using DNA fragment analysis) is determined as the ratio of the area under the curve "*FLT3*-ITD" divided by the area under the curve "*FLT3*-wild-type"; recent studies indicate that acute myeloid leukemia (AML) with *NPM1* mutation and *FLT3*-ITD low allelic ratio may also have a more favorable prognosis, and patients should not routinely be assigned to allogeneic hematopoietic cell transplantation.[48-50]

‡The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations.

§Three or more unrelated chromosome abnormalities in the absence of one of the WHO-designated recurring translocations or inversions (ie, t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3), AML with *BCR-ABL1*).

‖Defined by the presence of one single monosomy (excluding loss of X or Y) in association with at least one additional monosomy or structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).[51]

¶These markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

#*TP53* mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.[4,21,52,53]

BIBLIOGRAFÍA

1. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood 2016 127:2391-2405*

2. Diagnostic work-up of acute myeloid leukemia. *Am J Hematol. 2017;92:317-321*

3. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J ClinOncol 35. February 19, 2017 by American Society of Clinical Oncology*

4. Practical Implications of the 2016 Revision of the World Health Organization Classification of Lymphoid and Myeloid
5. Neoplasms and Acute Leukemia. *J ClinOncol volumen 35; number 23; August 10, 2017*

6. Genomis Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med 374; 23 June 9, 2016*

7. Clasification and risk assessment in AML: integrating cytogenetics and molecular profiling. *Hematology 2017*

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA MIELOBLÁSTICA

Concepción Aláez Usón
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Quirón. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los avances recientes en el conocimiento de la biología de la Leucemia Aguda Mieloide (LAM) han permitido el desarrollo de nuevos fármacos como los inhibidores de FLT3 o los inhibidores de IDH; pero a pesar de ello, el enfoque general del tratamiento actual de la leucemia aguda mieloide (LAM) no ha cambiado en los últimos años. La quimioterapia intensiva sigue siendo la base fundamental del tratamiento.

El esquema de inducción con Citarabina y Antraciclinas (7+3) continúa siendo el tratamiento estándar. Hoy en día la evidencia demuestra que la dosis de Daunorrubicina no debe ser <60 mg/m2 y la dosis de Citarabina no debe ser > 1000 mg/m2.

Las estrategias de consolidación incluyen dosis altas de quimioterapia seguidas de Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Para pacientes jóvenes no candidatos a trasplante, los ciclos de consolidación con dosis altas de Citarabina son el tratamiento recomendado desde 1994.

La indicación de TPH debe evaluarse cuidadosamente para cada paciente. Los factores pronósticos que se consideran indicación para el TPH incluyen:

- Recuento de Leucocitos ≥ 20,000 /µL al diagnóstico
- Clasificación FAB de M0 o M6 o M7
- Fracaso de la inducción
- Citogenética de riesgo intermedio (cariotipo normal, +8, +6, +21, -Y, del [12p])
- Citogenética de alto riesgo (anomalía del cromosoma 5 ó 7, anomalía del 11q23, ≥ 3 anomalías complejas del cariotipo, t(6; 9), t(9; 22), etc.).

Los factores de riesgo moleculares también deben considerarse entre las indicaciones para TPH especialmente en presencia de un cariotipo normal, así como los pacientes con enfermedad mínima residual positiva tras la consolidación. El TPH autólogo también se considera una opción tras la consolidación para pacientes con LAM con citogenética favorable o de riesgo intermedio en la primera remisión completa (RC).

TRATAMIENTO EN PACIENTES MAYORES

Alcanzar la remisión con quimioterapia ha sido durante mucho tiempo el objetivo principal del tratamiento de la LAM. Sin embargo el tratamiento intensivo está limitado en pacientes >65-70 años, debido a que está asociado a un mayor riesgo de toxicidad. El mal pronóstico en los pacientes mayores con LAM es una mezcla de factores relacionados con el paciente (comorbilidades) y asociados a la enfermedad (siendo más frecuente las LAM secundarias y con alteraciones genéticas de mal pronóstico).

En los pacientes mayores, la elección entre quimioterapia intensiva o regímenes de baja intensidad es crucial, ya que estas dos opciones no están asociadas a resultados equivalentes, al menos a corto plazo.

Quimioterapia estándar

En pacientes mayores la quimioterapia estándar consigue RC en 45-65% de los pacientes de nuevo diagnóstico. En general, debido a la mala tolerancia y altas tasas de resistencia, la mediana de supervivencia no supera los 12-18 meses y la supervivencia global (SG) a los 5 años es <15%. A pesar de la mejora en las medidas de soporte y en el tratamiento antibiótico y antifúngico, la mortalidad precoz sigue siendo elevada.

Terapia epigenética

Hoy en día el tratamiento de baja intensidad está representado por la terapia epigenética. A día de hoy los dos estudios más importantes basados en hipometilantes son dos estudios randomizados fase 3 que compara el

tratamiento basado en hipometilantes con varios tratamientos convencionales. Ambos estudios muestran mejoría significativa en la mediana de supervivencia global (SG) en el brazo de hipometilantes (7,7 meses con Decitabina y 10,4 meses con Azacitidina frente a 5 meses y 6,5 meses con tratamiento convencional)

Quimioterapia vs Hipometilantes

El tratamiento con quimioterapia intensiva sistemáticamente induce mielosupresión que requiere hospitalización prolongada, con riesgo de infecciones y/o hemorragias que puede asociarse a tasas elevadas de mortalidad precoz. Sin embargo, la tasa de remisiones completas (RC) es mayor tras quimioterapia intensiva que tras tratamiento con hipometilantes, ofreciendo una mejor calidad de vida al paciente, al menos hasta una eventual recaída.

La terapia epigenética es menos toxica, pudiendo administrarse en pacientes de forma ambulatoria y suele asociarse a una mejor calidad de vida durante el tratamiento y menor tasa de mortalidad precoz. La tasa de RC es menor con hipometilantes pero son capaces de conseguir enfermedad estable o respuestas incompletas llevando a una mejoría en la SG.

Resumiendo esto, los hipometilantes pueden representar una opción en los pacientes no candidatos a quimioterapia, definido a través de una evaluación global basado en la edad, ECOG, historia de patología previa o tratamiento, recuento de leucocitos, genética y comorbilidades.

NUEVOS FÁRMACOS EN LEUCEMIA AGUDA MIELOIDE

Durante el año 2017 la FDA ha aprobado 4 nuevos fármacos para el tratamiento de la LAM. Después de décadas de estancamiento en el tratamiento antileucémico, las opciones terapéuticas están cambiando rápidamente con el desarrollo clínico de fármacos prometedores.

Las terapias dirigidas en LAM pueden dividirse en 3 grupos:

1. Agentes dirigidos sobre mutaciones que actúan como efectores oncogénicos; como ejemplo los inhibidores de FLT3 y los inhibidores IDH.
2. Agentes que actúan sobre los patrones de supervivencia de la célula tumoral, como ejemplo los modificadores epigenéticos o los inhibidores de proteínas antiapoptoticas.
3. Agentes citotóxicos directos como los anticuerpos monoclonales.

Inhibidores FLT-3

Las mutaciones en el gen FLT3 son frecuentes en la LAM y se encuentran aproximadamente en el 30% de los pacientes. La anomalía más común es la duplicación interna en tándem (FLT3-ITD) que conduce a la activación de señales intracelulares en las vías STAT5, JAK2 y MAPK y así a un incremento de la proliferación y supervivencia de las células tumorales.

Los primeros fármacos ensayados dentro de este grupo fueron Midostaurin (PKC412), Lestaurtinib (CEP-701) y Sorafenib.

El estudio RATIFY evaluó el tratamiento con Midostaurin o placebo asociado a quimioterapia estándar intensiva de inducción y consolidación seguido de 1 año de mantenimiento con Midostaurin o placebo, en 717 pacientes entre 18 y 60 años con LAM y FLT3 mutada. El ensayo demostró mejoría en la supervivencia global (SG) estimada a 4 años del 7%; que se aprecia también en los pacientes que reciben un trasplante alogénico en primera RC.

Actualmente están emergiendo una segunda generación de inhibidores de FLT3 con mayor potencia, mayor inhibición selectiva de la quinasa y mejoría en las propiedades farmacocinéticas: Quizartinib (AC220), Crenolanib y Giltertinib (ASP2215); así como ensayos que evaluarán el papel de los inhibidores de FLT3 en el mantenimiento.

Inhibidores IDH

Los inhibidores de las mutaciones de la isocitrato deshidrogenasa (IDH) 1 y 2 actúan como agentes de diferenciación. La expresión de dichas mutaciones aumenta la metilación del DNA lo que produce un bloqueo en la diferenciación mieloide.

Enasidenib (AG-221) es un inhibidor covalente e IDH2 que emerge como el primer inhibidor específico. El Enasidenib ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes en recaída o refractarios con la mutación IDH2, basado en un estudio en 159 pacientes con LAM en recaída o refractaria, que demuestra una tasa de remisiones completas (RC) y remisiones completas sin recuperación hematológica (RCi) del 26%. La mediana de duración de la respuesta fue de 6,9 meses (8,8 en pacientes que alcanzan RC) y la supervivencia global (SG) de 9,3 meses; a diferencia de alrededor de 3 meses en los pacientes con tratamiento estándar. El Enasidenib muestra un perfil de seguridad diferente, siendo el efecto secundario más importante el síndrome de diferenciación, el cual ocurre en un 14% de los pacientes.

Varios inhibidores de IDH1 se encuentran en desarrollo: Ivosidenib (AG-120), IDH305, BAY-1436032 y FT-2102. De estos el Ivosidenib es el que está más avanzado en el desarrollo y ha mostrado eficacia con buen perfil de seguridad en un ensayo fase 1/2 que incluye pacientes con IDH1 mutado; con respuestas similares a Enasidenib, un 16% de RC y 13% más en pacientes con RC parcial o incompleta.

Actualmente se están evaluando en combinación con otros fármacos como los hipometilantes o la quimioterapia estándar.

Antagonistas bcl-2

En algunas neoplasias hematológicas, incluida la LAM, existe un mecanismo común antiapoptótico, el cual se basa en la sobreexpresión de la proteína bcl-2. En los estudios realizados hasta la actualidad en pacientes con LAM, el Venetoclax en monoterapia muestra unas tasas de eficacia limitada (19% RC/RCi). Recientemente se han publicado datos prometedores de estudios en combinación con hipometilantes y dosis bajas de Citarabina en primera línea en pacientes mayores no candidatos a quimioterapia intensiva. Los estudios muestran mejores tasas de respuesta en pacientes que reciben la combinación alcanzando RC y RCi en 54% y 71% de los pacientes tratados con Citarabina y Azacitidina respectivamente. Las respuestas aparecen precozmente y se observan también en pacientes con cariotipo de mal pronóstico. La toxicidad del Venetoclax incluye náuseas, diarrea, estreñimiento y neutropenia. Con seguimientos cortos parece que las tasas de supervivencia son mejores que con Citarabina o hipometilantes en monoterapia.

Nuevos hipometilantes

La Guadecitabina es un dinucleótido de decitabina y deoxiguanosina que tiene potencia similar pero mejores propiedades farmacocinéticas que otros hipometilantes. Su eficacia se ha demostrado en dos estudios fase 2 en pacientes en recaída o refractarios y en pacientes en 1ª línea, objetivando tasas de respuesta del 23% en pacientes en recaída y 37% en pacientes en primera línea. Como en otros hipometilantes las respuestas son lentas y la toxicidad suele ser citopenias e infecciones relacionadas con la neutropenia.

Anticuerpos monoclonales

En 2017 la FDA ha aprobado de nuevo el uso de Gemtuzumab ozagamicin (AntiCD33 retirado en 2010 por no demostrar superioridad en los estudios y presentar toxicidad hepática severa en probable relación con dosis elevadas del fármaco) en pacientes con LAM CD33+. En septiembre de 2017 fue de nuevo aprobado en base a dos ensayos, en uno de ellos que compara Gemtuzumab en combinación con quimioterapia versus quimioterapia en monoterapia, mostrando mejoría en la supervivencia libre de progresión (SLP); y en otro que compara Gemtuzumab en monoterapia versus el mejor tratamiento de soporte en pacientes mayores mostrando mejoría significativa de la SG.

Existen otros anticuerpos monoclonales en estudio: Vadastuximab talirine (SGN-33A), lintuzumab y AntiCD123.

CPX-351

Se trata de una combinación con Citarabina y daunorrubicina liposomal encapsulada con un ratio 5:1 molar, lo cual aumenta la concentración en la medula ósea y en los blastos produciendo un mayor efecto antileucémico. En los ensayos demuestra una vida media más larga y por tanto los pacientes presentan cierto retraso en el tiempo de recuperación de leucocitos y plaquetas sin que esto suponga una mayor mortalidad en los primeros

30 días. A pesar de que no muestra mejoría de la supervivencia en la población del estudio, un subanálisis identifica mayor tasa de remisiones completas en los pacientes con LAM secundaria. En un estudio en fase 3 se recogen pacientes con historia de tratamiento citotóxico previo, antecedentes de SMD o LMMC y en él se confirma una mayor tasa de RC y SG en los pacientes que reciben CPX-351.

En conclusión, la terapia dirigida en la LAM está preparada para verdaderos avances a medida que múltiples agentes con nuevos mecanismos de acción y baja toxicidad aparecen en el mercado. De la misma manera que el arsénico y el ácido transretinóico (ATRA) casi han eliminado la necesidad de enfoques intensivos de quimioterapia para la Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), podemos esperar que algún día la quimioterapia intensiva solo se use en raras ocasiones para pacientes con LAM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hervé Dombret and Raphael Itzykson. How and when to decide between epigenetic therapy and chemotherap in patients with AML. American society of Hematology. Atlanta, december 9-12, 2017. Education program 2017: 45-53.

2. Hartmut Döhner, Elihu Estey, David Grimwade et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017:129(4):424-447.

3. Andrew H. Wei and Ing S. Tiong. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumab ozogamicin, ando venetoclax bring new hope to AML. Blood. 2017; 130(23):2469-2474.

4. Alexander E. Perl. The role of targeted therapy in management of patients with AML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017:54-65.

5. Hervé Dombret and Claude Gardin. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 2016; 127(1):53-61.

6. De Kouchkovsky and M Abdul-Hay. Acute myeloid leukmia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer journal (2016) 6, e441.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

Nuevos fármacos, nuevas estrategias en linfomas: puesta al día en 2018

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LOS LINFOMAS T MÁS FRECUENTES

Jimena Cannata Ortiz
Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Princesa. Madrid

INTRODUCCIÓN

Los linfomas de células T maduras son infrecuentes en nuestro medio (10-15% de los linfomas). Están constituidos por un grupo heterogéneo de entidades que derivan de las células T postímicas. La última clasificación OMS recoge más de 20 entidades, agrupados en: formas ganglionales, extraganglionares, leucémicas y cutáneas (*Swerdlow SH, IARC Press 2017*). Las entidades más frecuentes, con variaciones geográficas, son el linfoma T periférico-no especificado (PTCL-NOS), el linfoma Anaplásico de células grandes (ALCL), el linfoma angioinmunoblástico (AITL), la leucemia/linfoma T del adulto y el linfoma T/NK nasal (*Petrich BJH 2015; Ellin Blood 2014)*. Su baja incidencia y heterogeneidad han condicionado que los avances en el conocimiento biológico y terapéutico de estas entidades sean más lentos que en otros linfomas. Su diagnóstico es difícil, con una discordancia diagnóstica entre patólogos superior al 50%, pues las técnicas de inmunohistoquímica no son suficientemente discriminativas y los perfiles de expresión génicos, que identifican algunas entidades, no están disponibles en la práctica habitual. La mayoría de estudios que abordan el tratamiento de estos linfomas tienen un bajo nivel de evidencia, e incluyen o analizan estas entidades en su conjunto dificultando así la interpretación de los datos.

Para optimizar el tratamiento y los resultados de estos linfomas es clave realizar un diagnóstico precoz y certero, solicitando de forma sistemática la opinión de un patólogo experto, así como la inclusión de estos pacientes en estudios prospectivos y/o ensayos clínicos.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Tratamiento convencional: esquemas basados en antraciclinas

No existe un tratamiento de primera línea definido ni estudios comparativos directos, pero un reciente análisis prospectivo confirma mejores resultados con esquemas que incluyen antraciclinas (*Amengual JE, Blood 2017*). Esquemas basados en CHOP consiguen supervivencias (SG) del 30-50%, con importantes variaciones según la entidad (*Vose JCO 2008, Abouyabis LeukLymph 2008*). Sólo el ALCL ALK + tiene definida la 1º línea con CHOP ± radioterapia, obteniendo una SG a los 5 años del 60-90%.

¿Es posible mejorar los resultados del CHOP?

Dada la corta duración de las respuestas y el alto riesgo de recaída en estas entidades, la investigación clínica se ha esforzado en mejorar los resultados obtenidos con el CHOP.

– Dos estudios retrospectivos (uno alemán y otro sueco), mostraron que el etopósido asociado al CHOP (CHOEP) mejoraba significativamente la SLP en pacientes jóvenes (<60 años) con linfoma anaplásico ALK+, con beneficio marginal en el resto de entidades, pero sin observar impacto en la SG en ninguna entidad *(Schmitz blood 2010, Ellin blood 2014).*

– Otros grupos han estudiado esquemas de poliquimioterapia de diferente intensidad (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B, HyperCVAD o rVIP-ABVD) o la asociación de nuevos fármacos al CHOP (gemcitabina, alemtuzumab o etopósido) comunicando resultados de supervivencia muy similares (en torno al 50%) pero a costa de inducir mayor toxicidad.

– La utilización del trasplante autólogo (Auto-TPH) como consolidación de la respuesta obtenida con CHOP muestra resultados aparentemente superiores (Tabla 1). Sin embargo, su papel sigue siendo controvertido por la heterogeneidad de las series, su pequeño tamaño y el sesgo de selección existente, pues aproximadamente 1/3 de los pacientes no pueden recibir el Auto-TPH por refractariedad 1ª o toxicidad inaceptable. Además, se cuestiona su utilidad en pacientes que no alcanzan la RC con la quimioterapia de 1º línea.

Tabla 1. Consolidación 1º respuesta con Auto-TPH

Estudio (ref)	N	Pacientes trasplantados	SLP	Supervivencia
Corradini P et al. 2006	62	74%	30%	34% a 5 años
Rodriguez J et al. 2007 (*)	26	73%	53%	73% a 3 años
Reimer et al. 2009 (*)	65	66%	36%	48% a 3 años
D´ Amore F et al. 2012 (*)	166	69%	44%	51% a 5 años
Abramson JS, 2014	237	11%	58%	74% a 3 años
Ellin F, 2014 (*)	252	51%	HR 0.59 a favor de auto-TPH	HR 0.57 a favor de auto-TPH

En ausencia de alternativas más eficaces, las guías recomiendan para estos linfomas el uso de quimioterapia tipo CHOP seguido de auto-TPH de consolidación en todas las entidades, excepto para el linfoma anaplásico ALK+ o para entidades que debuten con un IPI o PIT < de 2 (*ESMO Dreyling AnnOncol 2013 y SIE-SIES-GITMO Corradini Ann Oncol 2014*).

Consideraciones especiales del linfoma anaplásico

Se sabe que el factor pronóstico más importante es la detección o no de la proteína ALK, producto del gen de fusión NPM-ALK resultado de la t(2;5). La SG a 5 años con el CHOP en pacientes ALK- se sitúa entre 37-50%, y contrasta significativamente con la obtenida en los ALK+ (superior al 75%), lo que ha llevado a recomendar que en los ALK+ se reserve el auto-TPH de consolidación para la recaída.

Nuevos estudios informan que la edad > 40 años y el IPI adverso son los que determinan el mal pronóstico independientemente del status ALK *(Dearden Br J Hematol 2011, Savage Blood 2008, Sibon J Clin Oncol 2012).* Recientemente se ha visto que la presencia o no de los reordenamientos de DUSP22 y TP63, mutuamente excluyentes, identificados en los ALK negativos, confiere un pronóstico significativamente diferente (SG a 5 años del 17% vs 42% vs 90%) *(Parrilla-Castellar blood 2014).*

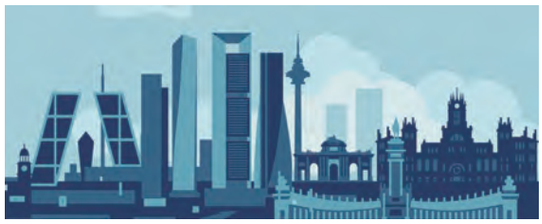
La última clasificación de la OMS define dos sub-entidades ALK -, el ALCL primario de mucosas y el ALCL asociado a implantes mamarios. Ambos debutan con enfermedad localizada, se tratan con exéresis quirúrgica, y tienen un pronóstico favorable.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

En 2/3 de los casos la enfermedad será refractaria o recaerá precozmente, siendo escasa la respuesta a la terapia de rescate, lo que les confiere un pronóstico muy adverso y una SG de apenas 6 meses. El mejor conocimiento de la patogenia del linfoma T, unido a los malos resultados con la quimioterapia tradicional, ha llevado a testar estrategias diferentes y a ensayar nuevos fármacos diana dirigidos a las vías de señalización alteradas.

Trasplante autólogo de progenitores (Auto-TPH)

La indicación de Auto-TPH tras el fracaso a la 1º línea está consolidada únicamente en el linfoma anaplásico ALK positivo, con SG superiores al 80% (*Jagasia LeukLymph 2004*). En el resto de entidades los resultados con



Auto-TPH más allá de 1º línea son significativamente peores, 15-20% si hay enfermedad quimiosensible o del 0% en quiomiorefractarios (*Chen BiolBMT 2008*). No existe tratamiento estándar de puente al Auto-TPH. En la mayoría de casos la respuesta a la quimioterapia es pobre y la tolerancia a esquemas intensivos muy mala, siendo frecuente la evolución rápidamente fatal sin llegar al trasplante.

Nuevos fármacos para enfermedad en recaída/refractaria

Son múltiples los nuevos fármacos que están siendo testados para pacientes con PTCL en recaída/refractarios.

El palatrexate, belinostat y romidepsina han sido los primeros aprobados por la FDA basándose exclusivamente en las tasas de respuesta obtenidas. Estas se sitúan en torno a los 25-30%, observadas incluso tras varias líneas y en pacientes primariamente refractarios. La ausencia de impacto en SLP y SG ha motivado el rechazo de su aprobación por parte de la EMA (Tabla 2).

Tabla 2. Nuevos fármacos aprobados en Recaída/Refractariedad

Fármaco (*Referencia*)	**R. Global**	**RC**	**Seguimiento (mediana)**	**DR**	**SLP (meses)**	**SG (meses)**
Brentuximab ALCL(FDA y EMA) ProB. Blood 2017	86%	62%	71.4 m	25 m	20 m NA si RC	60% a 5 años
Pralatrexate (FDA) O´Connor. JCO 2011	29%	11%	18 m	10 m	3,5 m	14,5 m
Romidepsina (FDA) PTCL : Coiffier. JCO 2012 AITL : Pro B. ASH 2014 #1742	 25% 33%	 15% 22%	 13,4 m -	 17 m NA	 4 m nd	 Nd 18 meses
Belinostat (FDA) O'Connor OA. JCO 2015	25,8% 45 % AITL	11%	-	13,6 m	1,6 m	7,9 m

El Brentuximab, fue aprobado por la FDA y EMA para el tratamiento del ALCL CD30+ en recaída o refractario. Consigue una tasa de respuestas del 86%, un 62% RC, con una mediana de SLP global de 20 meses (no alcanzada si RC) y una SG del 60% a los 4 años (*Pro B. Blood 2017)*. Los efectos adversos grados 3-4 más frecuentes son polineuropatía, neutropenia, trombopenia y astenia. Su buen perfil de toxicidad y eficacia han propiciado su ensayo en otras entidades (PTCL-NOS y AITL). Datos preliminares mostraron respuestas del 41%, con 24% de RC. Los mejores resultados se observaron en el AITL con RC del 38% y SLP de 6.7 meses (frente a 14% y 1.6 meses en el PTCL-NOS, respectivamente). Los autores no encontraron correlación entre la expresión de CD30 y la respuesta (*Horwitz, blood 2014*). En cambio, un estudio francés que analizó la experiencia retrospectiva en el mismo tipo de pacientes si encontró esta correlación (*Lamarque, Haematologica 2015*).

Numerosos fármacos están siendo ensayados en monoterapia para estos linfomas (Tabla 3). Los casos con datos preliminares muestran las tasas de respuesta del 40-50% con escasas RCs y SLP de apenas 3-5 meses. Hasta ahora, los mejores resultados se observan con Mogamulizumab asociado a quimioterapia y con Crizotinib en ALCL ALK+ en recaída/refractarios.

El hecho de que en estos linfomas sean múltiples las vías de señalización desreguladas ha llevado al estudio de combinaciones de 2 y 3 fármacos con la intención de mejorar los resultados obtenidos en monoterapia. Lo comunicado hasta ahora muestra un ligero aumento de las respuestas pero la duración de las mismos sigue siendo corta (< 6 meses).

Tabla 3. Nuevos fármacos sin aprobados para linfoma T en Recaída/Refractariedad

Fármaco (*referencia)*	**RG**	**RC**	**DR**	**SLP (m)**	**SG(m)**
Brenutximab (PTCL,AITL) (*Horwitz ASH 2014a)* *ALCL* *PTCL-NOS*	**41%** 54% 33%	**24%**	**7.6 m** 5.5 m 7.6 m	**2.6 m** 6.7 m 1.6 m	nd
Bendamustina (*Damaj G. J Clin Oncol 2013)*	50%	28%	3.5 m	3,6	6.2 m
Lenalidomida *(Morschhauser F. Eur J Cancer 2013)*	22%	11%	3.6 m	2,5	—-
Zanolimumab *(D'Amore F. Br J Haematol 2011)*	24%	9%	—-	—-	—-
Duvelisib *(Horwitz SM. Blood 2017)*	50%	18%	—-	—-	5.2
Alisertib *(Barr PM, J Clin Oncol 2015)*	30%	7%	—-	3 m	—-
Crizotinib *(Gambaporti Passerini C.J , ASH 2013)* *ALCL ALK+ r/r*	91%	82%	—-	62% 3 años	73% 3 años
Mogamulizumab + QT *(Ishida T. Br J Haematol 2015)*	86%	52%	—-	8.5 m	NA

Asimismo, se está estudiando la incorporación a 1º línea de los nuevos fármacos en combinación con los esquemas de poliquimioterapia más empleados. Los resultados obtenidos en los ensayos fase Ib/II son alentadores y han dado pie a la realización de ensayos fase III, aún en curso (Tabla 4).

Trasplante alogénico de progenitores (Alo-TPH)

Esta estrategia es aplicable sólo en pacientes jóvenes (40-50 años). Las series publicadas en enfermedad en recaída/refractaria son heterogéneas en cuanto a entidades, estatus al trasplante y líneas recibidas.

La SLP a 3-5 años oscila entre el 30-50%, evidenciando la existencia de efecto injerto frente a linfoma. Los mejores resultados se obtienen en entidades ganlionares, especialmente en el AITL, siendo significativamente peores en situación de refractariedad o disparidad HLA. Los acondicionamientos de intensidad reducida se han impuesto, disminuyendo la mortalidad peri-trasplante (<15%), lo que ha logrado aumentar la supervivencia a pesar de las recaídas. La mejora del procedimiento unido al pronóstico adverso de la enfermedad ha condicionado su aplicación en 1º línea (Tabla 5) aunque el porcentaje de pacientes que no alcanzan a recibir el TPH es aún elevado.

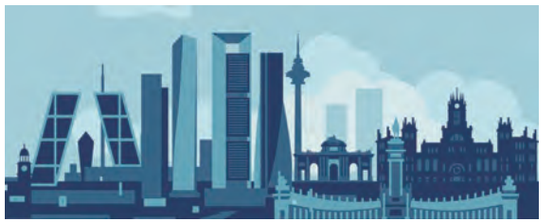


Tabla 4. Combinaciones de nuevos fármacos para 1º línea

Esquema	N	R Global RC	SLP	SG	Referencia
BV + CHP x 6 ciclos y BV mant ***Fase 1-2*** *(No Auto en 1º)*	39 *82% ALCL*	100% 88%	52% a 5 años	80% a 5 años	**Fanale MA**, *J Clin Oncol 2014, ASH 2017*
BV + CHP *vs* CHOP en pacientes con LTP CD 30 positivo de novo con IPI > 3, *No Auto en 1ª* (PTCL y Anaplásicos) ***Fase 3***: *fin reclutamiento Nov 2016 y 1º datos para 2018*					
Pralatrexate alternado CEOP + TPH ***Fase 2***	33	70% 52%	39% a 2 años	60% a 2 años	**Advani N**, *Br J Hematol 2016*
Pralatrexate vs observación tras respuesta al CHOP en pacientes no tratados con linfoma T periférico ***Fase 3*** : *terminado*					
Palatrexate + CHOP _Fase I *en curso* *Resultados preliminares: RG 89% y RC 67% (***Shustov***, Blood 2017)*					
Romidepsina + CHOP ***Fase Ib/II***	37	68% 51%	57% 1.5 año	76% 1.5 año	**Dupuis J**, *ASH 2014*
Romidepsina + CHOP *vs* CHOP en pacientes no tratados con linfoma T periférico *(reclutando)* ***Fase 3***					
Everolimus + CHOP ***Fase 2***	30	90%	33% 2 años	70% 2 años	**Kim SJ**, *Ann Oncol 2016*

CEOP: etopósido sustituye a la adriamicina en el CHOP ; CHP: CHOP sin vincristina; CHOEP: CHOP con Etopósido

Tabla 5. Estudios con Alo-Trasplante en 1º línea

Referencia	N	No respuesta y no TPH	Alo-TPH	Recaída	Mortalidad TPH	SLP	SG
Corradinl, *Leukemia 2014*	61	39%	23 No ablativo	17%	13%	44%	49%
Robles *et al.* *BMT 2013*	16	?	Mieloablativo 4 No mieloablativo 12	nd	0%	87% a 3 años	87%
Loirat *et al.* *Ann Oncol 2015*	49	40%	29 Ablativo 5 No ablativo 24	nd	8.2%	Alo TPH 60% No TPH < 30%	AloTPH 72%

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

PROFILAXIS DE LA RECAÍDA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DEL LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE: ¿POR QUÉ?, ¿A QUIÉN?, ¿CÓMO?

Francisco Javier Peñalver Párraga
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid

INTRODUCCIÓN

El Linfoma B Difuso de Célula Grande (LBDCG) es el Linfoma No Hodgkin (LNH) más frecuente, representando el 25-58% del total de los LNH. En las últimas décadas, el tratamiento con inmunoquimioterapia (IQT) ha mejorado significativamente el pronóstico de estos pacientes. Así, dependiendo del índice pronóstico internacional (IPI), la supervivencia libre de evento a los 4 años ha pasado de un 20-67% en la era prerituximab a un 47-80% postrituximab. Pero, a pesar de la mejor supervivencia del LBDCG desde la introducción del rituximab, la recaída o progresión en el SNC, ya sea en forma de afectación leptomeníngea o parenquimatosa, continúa siendo un desafío clínico.

¿POR QUÉ?

La incidencia de recidiva o progresión en el SNC (RP-SNC) en pacientes con LBDCG es del 5% en cohortes seleccionadas, pero en ciertos grupos de alto riesgo la incidencia de recaída puede ser cercana al 50%.

La afectación del SNC en pacientes con LBDCG produce una alta morbilidad y un extremado mal pronóstico con medianas de supervivencia de menos de 6 meses. Por esta razón, hay un considerable interés en definir e identificar a los pacientes de alto riesgo de afectación en el SNC susceptibles de recibir profilaxis o tratamiento dirigido al SNC.

El impacto del rituximab, disminuyendo la recidiva en el SNC (probablemente debido a un mejor control del linfoma sistémico) y en el cambio en el patrón de recaídas, con predominancia de las parenquimatosas (65-78%) sobre las leptomeníngeas, de las aisladas sobre las combinadas (sistémica y en el SNC) y de las tardías, es controvertido. En general, la evidencia proveniente de varios estudios y algún metanálisis, sugiere una reducción modesta en la frecuencia de la recaída (reflejando la baja penetrancia del rituximab en el SNC) y estos cambios en el patrón de recaídas, pero solo evidentes en estudios con gran poder estadístico.

Pero, en general, con la excepción del LBDCG testicular, la recidiva en el SNC aparece típicamente en los primeros 6-9 meses desde el diagnóstico. Este escenario de recaída temprana alimenta la hipótesis de que podrían existir células linfomatosas en el SNC desde el diagnóstico.

Por todo lo anterior, prevenir esta devastadora complicación con terapia dirigida al SNC puede ser un componente importante de la estrategia de tratamiento para unos pocos pacientes, pero utilizar terapias dirigidas al SNC en todos los pacientes puede exponer a muchos de ellos a toxicidades adicionales sin un beneficio significativo.

¿A QUIÉN?

Han existido muchas dificultades para la identificación de los factores de riesgo de la afectación del SNC en LBDCG. Estas incluyen la naturaleza retrospectiva de muchos estudios, la inclusión en estos de linfomas agresivos distintos del LBDCG, la relativa baja frecuencia de la recaída en el SNC en la evolución del LBDCG y la heterogeneidad de los criterios y métodos de profilaxis utilizados. Todas estas circunstancias han imposibilitado una comparación entre ellos. Además, queda por aclarar el impacto de las nuevas herramientas diagnósticas de la RP-SNC como la Citometría de Flujo Multiparamétrica (CMF), y de los nuevos tratamientos introducidos en las últimas décadas, en particular la IQT con rituximab.

Recientemente se ha propuesto un modelo pronóstico (CNS-IPI) para estimar el riesgo de RP-SNC con los datos obtenidos de 2164 pacientes con LBDCG tratados con RCHOP incluidos en los estudios del German High-Grade NHLSG. Los resultados de este modelo de riesgo fueron validados por una cohorte independiente de

1597 pacientes con LBDCG identificados en las bases de datos del British Columbia CC. Este modelo de riesgo CNS-IPI incluye los 5 factores de riesgo clínicos del IPI además de la afectación renal y/o glándula adrenal. Estratifica a los pacientes en 3 grupos de riesgo de recaída en el SNC:

– riesgo bajo (0-1 factores: riesgo RP-SNC a los 2 a. < 1% [0,6%])

– riesgo intermedio (2-3 factores: riesgo RP-SNC a los 2 a. < 5% [3,4%])

– riesgo alto (4-6 factores: riesgo RP-SNC a los 2 a. > 10% [10,2%])

Sin embargo, el CNS-IPI no identifica en su conjunto todo el espectro de pacientes de riesgo alto. Así, este grupo de riesgo alto en su conjunto tiene solo un riesgo de RP-SNC del 10-12%, mientras que el 40% de las recaídas suceden en el grupo de riesgo intermedio. En conclusión, aunque el CNS-IPI es un modelo de riesgo validado y sólido se ha evidenciado que tiene baja especificidad.

¿Cómo podemos mejorar la capacidad de identificar a los pacientes con mayor riesgo de RP-SNC? La identificación de factores de riesgo clínico de RP-SNC ha sido el objetivo de muchos estudios. La revisión y el análisis de estos trabajos ha permitido matizar y aclarar el papel de estos factores de riesgo clínicos.

Un estudio mostró que presentar > 2 localizaciones extraganglionares (LEG) se asoció con un riesgo de RP-SNC a los 2 años del 15,2%. También, el NCCN-IPI revisado sugiere que una LDH x 3 LSN, puede influir negativamente en el pronóstico del LBDCG. Otro estudio con 581 pacientes con LBDCG, encontró que el 6,7% presentaban este aumento de LDH y que el riesgo de RP-SNC aumentaba en estos pacientes al 20,5%.

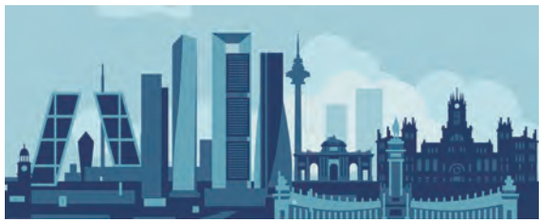
Además de la afectación renal/adrenal, ya incluidas en el CNS-IPI, otras LEG específicas han demostrado un significativo mayor riesgo de RP-SNC. La afectación testicular, no incluida en el CNS-IPI, está asociada con un mayor riesgo de RP-SNC. Asimismo, como la mayoría de las infiltraciones testiculares se objetivan en pacientes con LBDCG localizado, estos pacientes se incluyen en los grupos de riesgo bajo o intermedio del CNS-IPI. Un reciente estudio sugiere que el rituximab no ha tenido impacto en la reducción de la RP-SNC en los pacientes con LBDCG testicular, tanto en estadios localizados (riesgo RP-SNC 5 a., 10%) o avanzados (riesgo de RP-SNC 5 a., 24%). Presentar 2 LEG de riesgo (testículo y adrenal) se asoció con un riesgo de RP-SNC tan alto como del 75%. Otra LEG infrecuente, la afectación uterina (2%), se asoció con un riesgo muy alto de RP-SNC (44% a los 4 a.) independiente de otros factores.

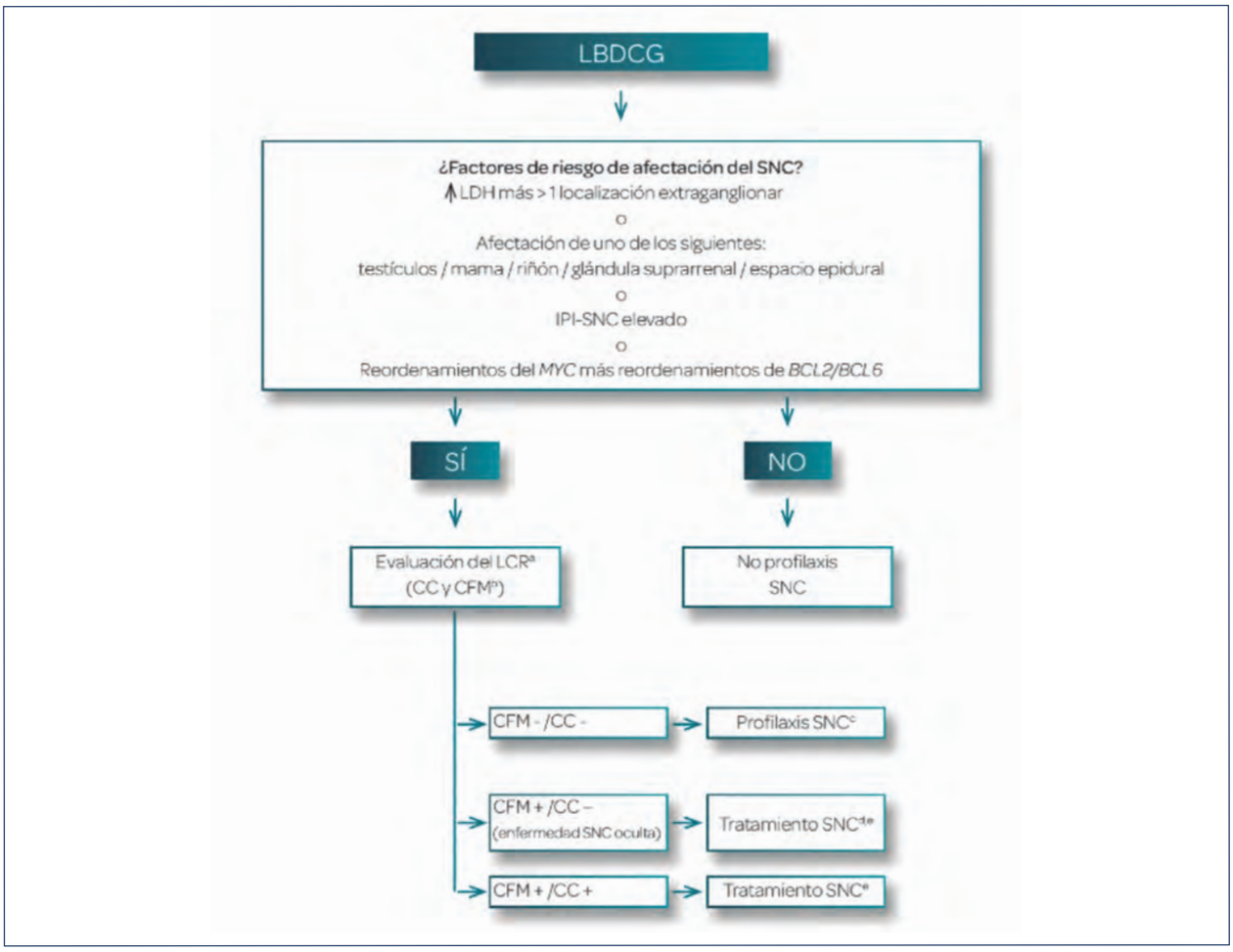
El bajo valor predictivo del CNS-IPI y de otros modelos de riesgo clínico hacen muy necesario el disponer de biomarcadores "objetivos" para identificar mejor a los pacientes de riesgo alto. En este sentido, no hay suficiente evidencia que demuestre la influencia del origen de la célula B (centrogerminal vs no-centrogerminal) en la RP-SNC. Sin embargo, la presencia de reordenamiento *MYC,* particularmente cuando se asocia con reordenamiento *BCL-2* (doble HIT, DHIT) o *BCL-6* (triple HIT, THIT) se ha asociado con un mayor riesgo de RP-SNC en estudios retrospectivos, con una frecuencia de RP-SNC que puede oscilar entre el 13-50% por lo que deben ser considerados de riesgo alto de RP-SNC y se recomienda tratamiento con regímenes intensivos y profilaxis del SNC. Por otro lado, los pacientes con "expresión dual" de la proteína MYC y BCL-2 ("dual expressers", DE) también han mostrado peor pronóstico en múltiples estudios y se han asociado con un mayor riesgo de RP-SNC a los 2 años del 9,7% comparado con el 2,2% en los no-DE.

Las Guías GELTAMO de diagnóstico, prevención y manejo de la afectación del SNC en pacientes con LBDCG, recientemente publicada, incorpora recomendaciones de profilaxis de la RP-SNC. Estas recomendaciones indican que debe realizarse profilaxis del SNC, además de a pacientes con un score CNS-IPI de riesgo alto, a pacientes con otras LEG de riesgo (además de la renal/adrenal) como el testículo, mama, espacio epidural (recomendación de la Guía Británica) y a pacientes con DHIT o THIT (Figura 1). Basándose en la evidencia clínica disponible, el objetivo de estas recomendaciones sería identificar al mayor espectro de pacientes con riesgo de RP-SNC susceptibles de recibir profilaxis dirigida al SNC.

¿CÓMO?

A los pacientes con factores de riesgo de RP-SNC se les debe realizar una punción lumbar para analizar el LCR. La investigación en estos pacientes de riesgo mediante el análisis del LCR por CMF multiparamétrica (más sensible en la detección de células linfomatosas que la citología convencional, especialmente en muestras paucicelulares) permite identificar la posible infiltración oculta por linfoma del SNC (CC-/CMF+). Esta enfermedad





a. La evaluación del LCR debe llevarse también a cabo cuando existan síntomas neurológicos, además de las técnicas de imagen (RM, TAC).

b. Se recomienda el uso de una evaluación CFM ≥8 colores normalizada y validada de muestras de LCR estabilizadas (con la adición inmediata de RPMI1640 o Transfix® a las muestras de LCR).

c. El grupo recomienda profilaxis del SNC en pacientes CFM-/CC- con factores de riesgo elevado para la recaída en el SNC hasta que haya más estudios disponibles.
Recomendamos MTX IV (≥3 g/m2) durante el tratamiento de primera línea, alternando con IQT y debe administrarse siguiendo los esquemas de tratamiento publicados y valorando la necesidad de ajustar la dosis en función del estado general del paciente y su función renal. Debe evitarse retrasar los siguientes ciclos de IQT sistémica. También el MTX IT (12-15 mg una vez por ciclo, 4-6 dosis) o la TIT (MTX 15 mg, Ara-C 40 mg e hidrocortisona 20 mg) administrados durante el tratamiento de primera línea, pueden ser opciones razonables para profilaxis, dependiendo de la edad, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente y/o del médico. Los pacientes con linfoma testicular primario deben recibir MTX IT durante la quimioterapia primaria.

d. No hay evidencia directa sobre el valor de adoptar diferentes decisiones sobre el tratamiento en pacientes con enfermedad leptomeníngea oculta: considerar HDMTX y/o quimioterapia IT en estos pacientes.

e. En caso de afectación del SNC en el momento del diagnóstico de LBDCG: HDMTX (asociar terapia IT si se demuestra la enfermedad leptomeníngea). En pacientes en los que no sea adecuado HDMTX por la edad o comorbilidades, considerar citarabina liposomal IT.
En caso de recaída del SNC: terapia de rescate (inducción basada en HDMTX) seguida de TAPH (dependiendo del estado general y de la edad del paciente). Se debe incluir tiotepa y BCNU en el régimen de acondicionamiento previo al TAPH. En caso de refractariedad o recaídas tempranas tras HDMTX, considerar ensayo clínico o radioterapia.

- LDH sérica aumentada y más de una localización extraganglionar **(recomendación 1, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar testicular **(recomendación 1, nivel de evidencia B)** o de la mama **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**
- Afectación extraganglionar renal, de la glándula suprarrenal **(recomendación 2, nivel de evidencia C)** o del espacio epidural **(recomendación 2, nivel de evidencia D)**
- IPI-SNC de alto riesgo **(recomendación 2, nivel de evidencia B)**
- Reordenamientos del *MYC* asociados con reordenamientos de *BCL2* o *BCL6* **(recomendación 2, nivel de evidencia C)**

leptomeningea oculta (ELO) en el LBDCG de riesgo alto se ha asociado con peores resultados del tratamiento anti-linfoma por lo que podría utilizarse como valor pronóstico, aunque su valor pronóstico independiente no se ha establecido definitivamente. Aunque no hay evidencia directa sobre el valor de utilizar diferentes estrategias de tratamiento en pacientes con ELO, las Guías GELTAMO recomiendan considerar tratamiento dirigido al SNC con dosis altas de metrotrexate (DAMTX) o quimioterapia intratecal (IT).

Cuando nos planteamos como realizar la profilaxis de la RP-SNC, hay que contestar inicialmente algunas preguntas para elegir el tipo de profilaxis dirigida al SNC más adecuada: ¿cuál es la localización más frecuente de la recaída? (para valorar profilaxis sistémica, IT o ambas), ¿cuándo se produce la recaída? (temprana o tardía) o ¿qué fármacos han demostrado actividad en el SNC?

En un estudio que incluía 1732 pacientes con LBDCG tratados con R-CHOP, el 56% tuvieron una recaída aislada en el SNC, el 44% combinada (SNC más sistémica) y el 73% la recaída afectó al parénquima del SNC (en el 61% de las recaídas fue la única localización). En la cohorte de validación del SNC-IPI todos los grupos de riesgo tuvieron recaída en el parénquima SNC, y además, en el grupo de riesgo alto había afectación leptomeníngea en casi la mitad de los pacientes. Los eventos en el SNC ocurrieron pronto, con la rara excepción del grupo de riesgo bajo donde la mediana de tiempo a la recaída en el SNC fue de casi 2 años, influenciado principalmente por la RP-SNC del LBDCG testicular de estadio localizado.

Considerando que los modelos-scores pronósticos y las recomendaciones de las Guías de valoración del riesgo de RP-SNC son imperfectos, además de la ausencia de suficiente evidencia concluyente de que la profilaxis dirigida al SNC proteja de la RP-SNC, se han utilizado diversas estrategias de profilaxis.

El tipo de profilaxis más frecuentemente utilizado es la quimioterapia IT con MTX (o citarabina liposomal). La justificación de esta estrategia proviene de su eficacia en la Leucemia Linfoblástica Aguda donde la recaída suele afectar las leptomeninges y con una limitada capacidad de penetrar en el SNC. Sin embargo, la profilaxis IT tiene un papel limitado en el LBDCG donde la recaída se produce predominantemente afectando el parénquima SNC. Así, la mayoría de los estudios no respaldan que la profilaxis IT proteja de la recaída en el SNC. Sin embargo, un estudio evaluando el papel de la quimioterapia IT en pacientes con LBDCG en el LCR detectadas por CMF objetivó un alto porcentaje de remisiones completas (RC), sugiriendo que la quimioterapia IT puede tener un papel en el tratamiento de pacientes con afectación leptomeníngea sin enfermedad parenquimatosa.

Teniendo en cuanta la alta tasa de recaídas parenquimatosas, la estrategia de profilaxis debe incluir agentes/fármacos que atraviesen la BHE y penetren (y se distribuyan) en todos los compartimentos del SNC.

La estrategia de profilaxis sistémica más ampliamente explorada es la utilización de DAMTX. La dosis apropiada de MTX IV capaz de alcanzar niveles terapéuticos en el SNC no está bien definida, aunque dosis ≥ 3 g/m^2 parece que consiguen niveles terapéuticos en el LCR y el parénquima.

Abramson y col., en un estudio retrospectivo de 65 pacientes con LBDCG y riesgo alto de RP-SNC, evaluó el tratamiento con R-CHOP y DAMTX (3-3,5 g/m^2) alternantes administrado a la mitad de los ciclos (días 10-15 del RCHOP), y encontró que la tasa de RP-SNC fue de solo el 3%. Las principales complicaciones de esta estrategia fueron la nefrotoxicidad y el retraso de los ciclos R-CHOP. También, un estudio retrospectivo italiano que evaluaba la estrategia de profilaxis con DAMTX (+/-IT) en pacientes de riesgo alto, no comunicó recaídas en el SNC. Otros estudios similares, algunos con quimioterapias intensivas, también han demostrado una menor RP-SNC utilizando DAMTX. Aunque ninguno de los estudios es definitivo, si proporcionan una justificación para asociar DAMTX al tratamiento de primera línea de pacientes con LBDCG y riesgo de RP-SNC.

De la evidencia disponible, administrar DAMTX, 2-4 ciclos, es la estrategia de profilaxis preferida, integrada en el tratamiento de primera línea, en los días 10-15 del RCHOP, a dosis de 3-3,5 g/m^2, en pacientes jóvenes con buena función renal. La renal es la principal toxicidad potencial, y ésta, el principal factor limitante especialmente en pacientes mayores. La monitorización de la función renal, la hidratación vigorosa con alcalinización de la orina y el rescate con folínico post-infusión de MTX deben considerarse medidas obligadas para minimizar la toxicidad renal. DAMTX no deben utilizarse en pacientes con derrames serosos pues estos pueden actuar como reservorio del MTX y aumentar su toxicidad. El soporte con GCSF está recomendado para el control de la neutropenia y poder integrar las DAMTX con el R-CHOP evitando retrasar los siguientes ciclos de IQT sistémica. Mantener la intensidad de dosis de la IQT sistémica debe considerarse el primer objetivo cuando se utiliza profilaxis sistémica, pues el control de la enfermedad sistémica es prioritario para alcanzar respuestas y evitar la progresión o recaída.

Dada la alta frecuencia de recaída leptomeníngea en los pacientes con SNC-IPI de riesgo alto, la profilaxis con MTX IT puede ser una alternativa razonable cuando las DAMTX están contraindicadas. Los pacientes con LBDCG con afectación testicular tienen un particular alto riesgo de RP-SNC (>15%) aún cuando alcanzan RC, y esta recaída es típicamente tardía. Pueden utilizarse DAMTX al finalizar el R-CHOP para minimizar la toxicidad, aunque no hay datos disponibles sobre utilizar únicamente DAMTX en este escenario. Sin embargo, Vitolo y col. comunicaron un 6% de RP-SNC a los 5 a. en pacientes tratados con una combinación de R-CHOP más 4 dosis de MTX IT y radioterapia del testículo contralateral (protocolo IELSG-10). El protocolo IELSG-30 explora añadir 2 ciclos de MTX IV 1,5 g/m^2 y citarabina liposomal IT.

En estudios iniciales, ibrutinib y lenalidomida han mostrado actividad selectiva en LBDCG ABC/no-GCB, propiciando ensayos donde estos agentes se han integrado en el tratamiento de primera línea. Además, existen datos que apoyan la idea de que estos fármacos son activos en el Linfoma primario SNC. En 2 estudios fase 2 evaluando R-CHOP más lenalidomida (R2-CHOP) en 138 pacientes con LBDCG (no específicamente ABC/no-GCB), 18 % SNC-IPI de riesgo alto, solo 1 paciente (0,1%) presentó recaída en el SNC. Por tanto, integrar estos agentes en el tratamiento de primera línea podría tener un impacto significativo en la RP-SNC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peñalver FJ et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients of the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). Haematologica 2017;102(2):235-245

2. Savage KJ. Secondary CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma: definig high-risk patients and optimization of prophylaxis strategies. Hematology 2017: 578-586

3. Schmitz N. Et al. CNS international prognosis index: a risk model for relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. J Clin Oncol. 2016;34(26):3150-3156

4. Fletcher CD, Kahl BS. Central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of risk and prevention strategies un the post-rituximab era. Leuk Lymphoma. 2014;55(10):2228-2240

5. Mcmillan A et al. Guideline on the prevention of secondary central nervous system lymphoma: British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol. 2013;163(2):168-181

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

Manejo actual del Linfoma de Hodgkin

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA DE HODGKIN

Teresa Villaescusa de la Rosa
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación de células tumorales, como las células de Reed-Stemberg, así como células acompañantes como linfocitos T, eosinófilos e histiocitos, que suelen ser causa de gran parte de la clínica que presentan estos pacientes. La incidencia de esta patología es baja, y se calcula en 2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año.

Afortunadamente, a los largo de las últimas décadas, hemos visto cómo la supervivencia de estos pacientes ha mejorado, sobre todo la de aquellos pacientes jóvenes que son candidatos a tratamientos más agresivos.

Actualmente podemos decir que un 80% de los pacientes diagnosticados de un Linfoma de Hodgkin se curarán con una primera línea de tratamiento (90% en estadios precoces y 75% en estadios avanzados), por lo que es fundamental implementar el tratamiento de primera línea para poder mejorar los ya excelentes resultados minimizando la toxicidad derivada de los tratamientos.

Esta toxicidad ha sido demostrada en numerosos estudios. Como ejemplo, un estudio retrospectivo de la Universidad de Stanford que mostró la relación entre el tratamiento del Linfoma de Hodgkin y el desarrollo posterior de un síndrome mielodisplásico o leucemia aguda, siendo significativamente menor la incidencia en el grupo que había sido tratado con radioterapia local y regímenes de quimioterapia menos tóxicos. Otro estudio demostró que la dosis de radioterapia administrada tenía una correlación lineal con el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

Así pues, es necesario que intentemos alcanzar un equilibrio entre la curación y la posible toxicidad de los tratamientos administrados. Pero, ¿Cómo podemos diferenciar a los pacientes de buen pronóstico frente a los que no lo tienen?

Podemos ver ciertos parámetros basales de los pacientes en el momento del diagnóstico. Dentro de los pacientes diagnosticados de un Linfoma de Hodgkin estadio precoz, se consideran factores de riesgo la masa mediastinica grande o masas bulky, la edad avanzada, la afectación de varios territorios o parámetros analíticos como la VSG. Estos parámetros han demostrado que afectan de forma significativa el pronóstico de los pacientes en términos de supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS), por lo que su presencia implica un ajuste del tratamiento. En pacientes con estadios avanzados, ya en 1998 Hassenclever establece una serie de 7 parámetros que también tienen impacto en términos de PFS y OS. Estudios más recientes también llegan a la misma conclusión. Sin embargo, este índice pronóstico ha sido muy criticado ante el bajo número de pacientes de alto riesgo incluidos.

La biología de la enfermedad también tiene un papel importante y es probable que en los próximos años sea mayor aún. En este sentido, existen trabajos que demuestran que existen perfiles de expresión génica que dividen a los pacientes con estadio avanzado en dos tipos de riesgo, con diferencias entre ellos a nivel de OS. No obstante, esto está aún en fase de investigación y no disponemos de estas herramientas en nuestra práctica diaria.

La respuesta al tratamiento está teniendo cada vez más valor en todo tipo de neoplasias, pero sobre todo en el Linfoma de Hodgkin. Ya en 2006, Hutchins et al. demostraron que el PET-TAC podía modificar el estadio de algunos pacientes diagnosticados de Linfoma de Hodgkin, y en un 9% de los casos, esto podía traducirse en un cambio terapéutico. Además, el PET-TAC tenía una sensibilidad mayor que el TAC en áreas nodales y afectación orgánica, si bien podía tener una mayor tasa de falsos positivos. Poco tiempo después se demostró que la

respuesta a un PET-TAC precoz, realizado tras 2 ciclos de tratamiento, tenía un valor pronóstico superior en términos de PFS respecto al IPS Hassenclever. Por último, los resultados del PET-TAC han demostrado impacto en la OS tanto en estadios precoces como en estadios avanzados.

Por todo ello surgen numerosos estudios para adaptar el tratamiento en función de la respuesta medida por PET-TAC, de modo que podamos reducir la toxicidad en pacientes que tienen buena respuesta al tratamiento e intensificar la terapia en pacientes con mala respuesta.

– Con respecto a los pacientes con **estadios precoces pronóstico favorable,** clásicamente han sido tratados de forma combinada con quimioterapia y radioterapia local.

El papel de la radioterapia de consolidación ha sido evaluado en dos estudios. El estudio RAPID randomizó a los pacientes con PET-TAC negativo tras 3 ciclos de ABVD a tratamiento con radioterapia o no más tratamiento. Aunque la OS fue excelente en ambos grupos, la PFS fue peor en el grupo que no recibió radioterapia. El estudio del grupo alemán H10 randomizaba a los pacientes con PET-TAC negativo tras 2 ciclos de ABVD a recibir un tercer ciclo con radioterapia o 2 ciclos más sin radioterapia. Los resultados fueron parecidos a los del estudio anterior, pero dada la excelente OS de ambos grupos, se abre la puerta a la suspensión de la radioterapia sólo en aquellos pacientes en los que esta pueda suponer una toxicidad excesiva. Con respecto a la escalada en aquellos pacientes con PET-TAC tras el segundo ciclo positivo, no se han analizado de forma inidvidualizada los datos de pacientes con pronóstico favorable, sino junto con los de pronóstico desfavorable.

Por todo ello las guías NCCN recomiendan en estos pacientes el uso de ABVD X2 y radioterapia o ABVD de forma única. Como alternativas proponen:

- Administración de 4 ciclos de ABVD con o sin radioterapia
- Tratamiento guiado con PET-TAC con la administración de 3 ABVD y radioterapia en PET-negativos, u otros 2 ciclos más de ABVD (Deauville 3) o BEACOPP (Deauville 4 y 5) con radioterapia en PET positivos.
- Tratamiento tipo Stanford V 8 semanas.

– Con respecto a los pacientes **estadios precoces pronóstico desfavorable**, el tratamiento clásico es ABVD x4 y radioterapia en campo afecto. El estudio alemán H10 también ha intentado valorar la posibilidad de eliminar la radioterapia en aquellos pacientes PET-TAC negativos tras el segundo ciclo de ABVD, de modo que son randomizados a recibir otros 2 ciclos de ABVD y radioterapia o 4 ciclos más de ABVD sin radioterapia. En este caso, las diferencias con respecto a PFS son menores que las que veíamos en el pronóstico favorable, sin impacto de nuevo en OS. Por ello, se plantea la opción de eliminar la radioterapia en aquellos pacientes que requieran radioterapia en campos afectos grandes o >3 áreas. En relación a la escalada con BEACOPP en aquellos pacientes PET-TAC positivos tras el segundo ciclo de ABVD, podemos comprobar como tienen una PFS similar a la de aquellos pacientes con una PET-TAC tras el segundo ciclo negativo, demostrando que la intensificación de tratamiento consigue rescatar a un grupo de pacientes con mala respuesta inicial.

Por lo tanto las guías NCCN dejan varias posibilidades para la elección del tratamiento en estos pacientes:

- Tratamiento guiado por PET-TAC, con ABVDX4 + radioterapia o ABVDx6 en PET-TAC tras segundo ciclo negativos y ABVD con escalada a BEACOPP en PET-TAC tras segundo ciclo positivos.
- Tratamiento tipo Stanford V 12 semanas.
- BEACOPP X2 + ABVD x2 + radioterapia en pacientes seleccionados.

– Por último, los pacientes con **estadio avanzado**, clásicamente han sido tratados con ABVD x 6-8 ciclos, si bien algunos grupos son más partidarios de un esquema más intensivo como el BEACOPP desde el inicio. Con respecto a la desescalada en pacientes con buena respuesta medida por PET-TAC precoz, caben destacar dos estudios, el RATHL y el LISA AHL2011. El estudio RATHL, randomizaba a los pacientes con PET-TAC negativo tras dos ciclos de ABVD a recibir otros 4 ciclos más o 2 ciclos de AVD, demostrando que la omisión de la Bleomicina podría ser una alternativa sin perder eficacia y con menor toxicidad pulmonar. El estudio LISA partía de un esquema más intensivo como es el BEACOPP escalado siendo los pacientes randomizados a 6 ciclos o terapia guiada por PET-TAC, permitiendo administrar 4 ciclos más de BEACOPP escalado a aquellos pacientes con PET-TAC positivo, y desescalar a ABVD a aquellos pacientes con PET-TAC negativo. Este estudio ha demostrado que no existen diferencias significativas con respecto a las tasas de PFS y OS entre los dos grupos randomizados. El estudio RATH también exploró la escalada en aquellos pacientes con PET-TAC precoz positivo, con un

diseño algo complejo que administraba BEACOPP-14 X4 o BEACOPP escalado X3 y se repetía el PET-TAC; si era negativo recibían un ciclo más de BEACOPP escalado o dos más de BEACOPP-14. Los resultados en PFS (67,5%) y OS (87,8%) a 3 años son interesantes teniendo en cuenta el mal pronóstico de estos pacientes. No hubo diferencias significativas entre los dos esquemas, con un perfil de toxicidad parecido, excepto por una mayor tasa de trombopenia y de neutropenia febril en el grupo del BEACOPP escalado. Otro interesante estudio en esta línea partía de 2 ABVD; aquellos pacientes PET-TAC negativos recibían otros 4 ABVD, mientras que los PET-TAC positivos, eran tratados con BEACOPP escalado, demostrando unas excelentes tasas de PFS y OS con la estrategia de terapia adaptada. Finalmente la asociación del Rituximab al tratamiento con al BEACOPP escalado no parece tener impacto en el control de la enfermedad.

En resumen las guías NCCN recomiendan tratamiento con ABVD guiado por PET tras segundo ciclo, permitiendo la intensificación con BEACOPP escalado en los no respondedores, o tratamiento tipo Stanford V 12 semanas o BEACOPP escalado X 6 desde el inicio en pacientes seleccionados.

Una mención especial requieren los pacientes de edad avanzada, que suponen un 20% del total de los linfomas de Hodgkin, y que tienen una peor supervivencia y tolerancia a los tratamientos. Un análisis retrospectivo del grupo checo, comunicado en el último congreso americano demostró que los únicos parámetros de reducían la PFS y la OS en el análisis multivariante de estos pacientes eran tener una escala CIRS mayor de 3 y una linfopenia menor de 8%. Las tasas globales de OS y PFS a los 4 años fueron del 69.5% y del 71.6% respectivamente. El grupo alemán ha analizado la razón por la que pacientes mayores tratados con ABVD x4 tienen peores resultados, y la realidad es que el 14% de los pacientes no recibe el tratamiento correcto según el protocolo por toxicidad, los ciclos se administran con el doble de retrasos que en pacientes jóvenes, un 68% de los pacientes tienen efectos adversos grado 3-4 y existe un 5% de toxicidad relacionada con el tratamiento. Un estudio retrospectivo de 147 pacientes mayores demostró que la Bleomicina era modificada o reducida en más de un tercio de los pacientes, y que un 14% de estos pacientes fallecieron como consecuencia de la toxicidad pulmonar derivada de este fármaco, por lo que es indispensable reducir o suspender la Bleomicina en aquellos pacientes mayores, especialmente aquellos que tengan una respuesta adecuada al tratamiento tras dos ciclos.

Por último, el Linfoma de Hodgkin tipo predominio linfocitico nodular, que es una entidad rara (5% de todos los linfomas de Hodgkin). Característicamente es CD15 y CD30 negativos, pero CD20+. Su curso es más indolente que el del linfoma de Hodgkin clásico, con excelentes supervivencias globales. Tiene tendencia a transformarse en Linfomas más agresivos. Con respecto a su tratamiento, existe una excelente revisión en el programa educacional del último congreso americano que recomienda radioterapia en estadio I-A, ABVD X2 asociado o no a Rituximab y radioterapia en estadio localizados no I-A, ABVD X4 asociado o asociado o no a Rituximab y radioterapia en estadios intermedios y quimioterapia tipo R-CHOP asociado no a radioterapia en estadios avanzados.

En resumen, el linfoma de Hodgkin es una enfermedad potencialmente curable en el que es imprescindible encontrar el equilibrio entre la eficacia del tratamiento y su toxicidad. El tratamiento guiado por la respuesta al PET-TAC ha supuesto una revolución en este aspecto, permitiendo reducir la toxicidad en los pacientes respondedores y controlar la enfermedad con cambios en el tratamiento en aquellos pacientes sin respuesta adecuada al tratamiento inicial.

BIBLIOGRAFÍA

1. NCCN Guidelines. Hodgkin Lymphoma. Version 1. 2018.

2. Bröckelmann PJ, Sasse S, Engert A. Early-stage classical Hodgkin lymphoma. Blood [Internet]. 2018;blood – 2017–10 – 772665. Available from: http://www.bloodjournal.org/lookup/doi/10.1182/blood-2017-10-772665

3. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med [Internet]. 2016;374(25):2419–29. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1510093

4. Press OW, Li H, Schöder H, Straus DJ, Moskowitz CH, LeBlanc M, et al. US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. J Clin Oncol. 2016;34(17):2020–7.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

INCORPORACIÓN DE NUEVOS AGENTES EN EL MANEJO DEL LINFOMA DE HODGKIN

Antonia Rodriguez Izquierdo
Servicio de Hematologia y Hemoterapia
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 10% de los linfomas. Existen dos entidades distintas, el linfoma de Hodgkin clásico (95%) y el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (5%).

En el linfoma de Hodgkin clásico, las células tumorales expresan en su superficie CD30 y se ha revelado un papel crítico del micromedioambiente para la supervivencia de éstas (célula de Reed-Sternberg y sus variantes) que representan sólo el 1-5% de la celularidad total del tumor, estando el resto constituido por un trasfondo inflamatorio que incluye linfocitos B, linfocitos T, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y fibroblastos. Tanto las células tumorales, como las células acompañantes secretan citoquinas y quimioquinas que proveen señales e interacciones que permiten el crecimiento y supervivencia de las células tumorales. Estos dos hechos, han permitido el desarrollo de nuevas terapias dirigidas en esta enfermedad.

Un alto porcentaje de pacientes con LH obtienen la curación con quimioterapia +/- RDT, pero dada la larga supervivencia de estos pacientes, los esfuerzos en el tratamiento deben ir también encaminados a reducir la toxicidad a largo plazo relacionada con el tratamiento.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Los pacientes en estadios precoces (I-II) son estratificados en favorables y desfavorables de acuerdo a una serie de factores pronósticos (masa Bulky, velocidad de sedimentación globular y número de sitios nodales afectos). En estos pacientes se recomienda tratamiento combinado con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT): 2-4 ciclos ABVD (favorables) ó 4-6 ciclos ABVD (desfavorables) más radioterapia en campo afecto. Dados los efectos tardíos de la RT (segundas neoplasias y enfermedad cardiovascular), se han propuesto estrategias omitiendo la RT, las cuales se asocian con mayor tasa de recaídas pero menor toxicidad a largo plazo, aunque la supervivencia global no parece variar dada la disponibilidad de terapias de segunda línea efectivas.

En los pacientes en estadios avanzados (III-IV), ABVD sigue siendo el primer estándar aceptado. Regímenes de quimioterapia más intensivos como BEACOPP escalado (<60 años) ha mostrado mejores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) aunque mayor toxicidad y similar supervivencia global (SG), ya que los pacientes que fracasan con ABVD pueden ser rescatados con altas dosis de QT y trasplante de médula ósea.

Respecto a la RT de consolidación en estadios avanzados, hasta la fecha ningún estudio ha demostrado un claro beneficio en términos de SG en pacientes que han alcanzado una Respuesta completa (RC) o Respuesta parcial (RP) tras quimioterapia. En el estudio GHSG HD15, pacientes con enfermedad residual ≥ 2.5 cm con una PET (Tomografía por emisión de positrones) positiva tras 6-8 ciclos, recibieron RT (30 Gy) con una alta tasa de control del tumor sugiriendo que esta podría ser una buena opción para pacientes con masas residuales PET positivas tras QT.

Estrategias adaptadas al riesgo

Recientes evidencias sugieren que la respuesta evaluada en una PET *interim* (tras 2 ó 3 ciclos de QT) es altamente predictiva en LH, especialmente en estadios avanzados. Los estudios muestran datos de SLP a los 2 años del 12.8% para pacientes con PET-TC positiva tras 2 ciclos ABVD vs 95% para pacientes con PET-TC negativa ($p<0.0001$). Estos datos han promovido la puesta en marcha de diversas estrategias adaptadas al riesgo (escalada o desescalada de QT +/- RT) según la respuesta PET *interim* observada, aunque estas estrategias permanecen aún en fase experimental.

Incorporación de nuevos agentes en primera línea

Brentuximab Vedotin (BV), es una anticuerpo anti-CD30 conjugado con un agente citotóxico (monometil auristatin) con actividad en Linfoma Hodgkin y aprobado por las autoridades sanitarias de Estados Unidos (FDA) y europea (EMEA) para el tratamiento de LH en recaída o refractario tras trasplante autólogo o tras dos líneas de quimioterapia en pacientes no candidatos a auto-trasplante, así como tratamiento de consolidación tras trasplante en pacientes de alto riesgo.

Recientemente, BV ha sido testado en combinación con ABVD en primera línea de tratamiento. En un ensayo fase I, la combinación BV+ABVD mostró un aumento significativo de la toxicidad pulmonar por lo que la Bleomicina fue retirada del régimen, completándose el estudio en una cohorte de expansión con AVD+BV, combinación que resultó eficaz y segura. El estudio prospectivo y randomizado fase III ECHELON-1, compara AVD+BV vs ABVD en pacientes con LH en estadios avanzados mostrando un beneficio en términos de eficacia para la rama AVD+BV, aunque a expensas de una mayor toxicidad en términos de neutropenia febril (subsanable con el empleo de G-CSF) y neuropatía periférica de carácter reversible.

Nuevas variantes del esquema BEACOPP incorporan BV como el BRECADD, que está siendo comparado con BEACPP en un ensayo fase II frente a BEACOPP escalado x 6 ciclos, con datos preliminares prometedores. En pacientes mayores (>60 años) no candidatos a terapia convencional, se está explorando el empleo de BV en monoterapia o en asociación con Dacarbacina ó Bendamustina con datos aún muy preliminares.

Se precisa de datos de seguimiento a largo plazo para la aplicación de estas nuevas estrategias fuera de ensayos clínicos.

TRATAMIENTO DE LH RECAÍDA O REFRACTARIO (LH R/R)

El 20-30% de los pacientes con LH son refractarios o recaen tras tratamiento de primera línea. En estos pacientes se considera como primera elección la quimioterapia de rescate y altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo. No existen datos randomizados respecto a la terapia de rescate más óptima, incluyendo entre ellas DHAP, ESHAP, GDP, ICE, IGEV, GVD, miniBEAM, DexaBEAM con respuestas globales entre 70-90% (RC 10-30%).

La profundidad de la respuesta está considerado como el factor pronóstico más relevante para pacientes que son candidatos a un trasplante autólogo, con SLP de 10-31% en pacientes con una PET positiva antes del ASCT vs 68-93% si la PET es negativa.

Incorporación de nuevos agentes como rescate previo a trasplante autólogo

La incorporación de BV+/-quimioterapia en las terapias de rescate mejora la profundidad de la respuesta pretrasplante. Un estudio fase II evalúa la actividad anti-tumor de BV en monoterapia como segunda línea de tratamiento en pacientes con LH R/R tras primera línea. La tasa de respuesta global (RG) tras BV fue del 68% (RC 35%) y para los pacientes que precisaron una terapia de rescate tras BV fue del 89% (RC 61%).

El empleo de BV +/- ICE intensificado se ha explorado en un estudio fase II en pacientes con LH R/R tras primera línea, elegibles para trasplante, siendo el objetivo primario alcanzar una PET negativa. El 76% de los pacientes alcanzaron una respuesta PET negativa/RC y procedieron al trasplante autólogo. La supervivencia libre de evento fue claramente favorable en pacientes que alcanzaron una PET negativa. La combinación BV + Bendamustina ha sido estudiada en un estudio fase I-II que explora la seguridad y eficacia en pacientes con LH en recaída o refractario tras primera línea. Datos preliminares mostraron una tasa de RG del 96% con un 83% de RC. Otra combinación propuesta por el grupo de GELTAMO es BV + ESHAP, el estudio fase II demostró una tasa de RG del 95% con 71% de respuestas metabólicas completas, con un buen perfil de seguridad y datos de SG 88% a los 18 meses.

Incorporación de nuevos agentes como rescate tras trasplante autólogo

Hasta hace pocos años el trasplante alogénico y terapias con intención paliativa eran las únicas opciones disponibles para estos pacientes, por lo que es en este campo donde mayores avances se están realizando gracias a la incorporación de nuevos agentes.

- Brentuximab Vedotin: Los datos de un estudio fase I, mostraron tasas de RG del 38% incluyendo 11 respuestas completas. Posteriormente, un estudio pivotal fase II con 102 pacientes en recaída (29%) o refractarios (71%), mostró una tasa de RG del 75% (33% RC). La mediana de duración de la respuesta fue 9 m para pacientes en RC/RP y 2.8 meses para aquellos con enfermedad estable o en progresión. La SG fue de 40.5 meses y la toxicidad grado 3-4 incluyó neuropatía periférica (8%), neutropenia (20%) y trombocitopenia (8%).

Más recientemente, el estudio prospectivo fase 3 AETHERA, randomizó 322 pacientes con LH con alto riesgo de recaída tras tratamiento con altas dosis de QT y autotrasplante a recibir consolidación con BV vs placebo. BV se administró a dosis de 1.8 mg/Kg e intervalo de 3 semanas por un máximo de 16 ciclos. Los resultados mostraron una HR de 0.50 a favor del grupo BV y una SLP a los 24 meses del 65% en la rama BV frente a 45% en la rama placebo. Por lo tanto, el tratamiento de consolidación con BV tras trasplante autólogo se ha convertido en una opción para pacientes con alto riesgo de recaída.

- Inhibidores de check-point, anti-PD1: El linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza por la expresión de PDL1 y PDL2 en las células tumorales y está en relación con la amplificación génica de 9p24.1. La unión de PD-1 (expresado en linfocitos T reguladores y células T activadas CD4 y CD8) con PDL-1 supone un mecanismo clave de evasión inmune, mediante la cual se inhibe directamente la acción de las células T citotóxicas sobre la célula tumoral.

Nivolumab, es un anticuerpo monoclonal anti PD-1 aprobado por la FDA y EMEA para el tratamiento del LH R/R tras trasplante autólogo y Brentuximab Vedotin. Un estudio fase 1 mostró una RG del 87% con 22% RC y SLP a las 24 semanas del 87% con un aceptable perfil de seguridad. El estudio CheckMate 205B mostró una alta tasa de RG (66%) con respuestas duraderas y un perfil de seguridad aceptable.

Pembrolizumab, es otro anticuerpo monoclonal anti-PD1. En el ensayo fase 1b KEYNOTE-013, la tasa de RG fue del 65% (16% RC), con respuestas duraderas y perfil de toxicidad aceptable. El estudio KEYNOTE-087 analiza la respuesta en 4 cohortes de pacientes, obteniendo una tasa de RG 83% (30% RC) en pacientes con enfermedad quimiorresistente no elegibles para autotrasplante, 73% (27-30% RC) independientemente de si el paciente había o no recibido BV tras progresión post-trasplante y 78% (35% RC) en pacientes refractarios primarios. Una fase III de pembrolizumab vs BV en pacientes con LH R/R está en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. Chen R, Palmer JM, Martin P, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Dec;21(12):2136-2140.

2. PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, et al. Lancet Oncol. 2015 Mar;16(3):284-92.

3. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy. LaCasce A, et al. Blood.2014;124:Abstract 293.

4. Brentuximab vedotin and ESHAP is a highly effective combination for remission induction in pre-APBSCT patients with R/R HL. Sanz R, et al. Blood 2016: Abstract 1109.

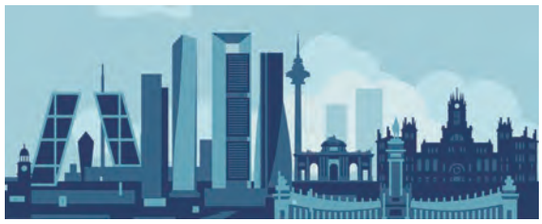
5. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. J Clin Oncol. 2012;30(18):2183.

6. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al.; AETHERA Study Group. Lancet. 2015 May 9;385(9980):1853-62.

7. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):1283-94.

8. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. KEYNOTE-087. J Clin Oncol. 2017;35(19):2125.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



Casos Citológicos

MUJER DE 43 AÑOS CON ADENOPATÍAS Y LINFOCITOSIS

José Ramón Álamo Moreno
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

Se presenta el caso de una mujer de 43 años con adenopatías y linfocitosis, que acude al servicio de urgencias por adenopatías múltiples.

Como Antecedentes personales, destaca: natural de Perú, sin reacciones alérgicas a medicamentos conocidas. Sin factores de riesgo cardiovasculares y sin antecedentes médico relevantes.

Como antecedentes quirúrgicos, resección de pólipo nasal. Tratamiento habitual con ebastel y analgesia si precisa.

ANAMNESIS

Se trata de una mujer de 43 años, que acude a urgencias por aparición de bultomas cutáneos. Inicio de la sintomatología un mes antes de su visita a urgencias con aparición de un bultoma duro, no doloroso a nivel axilar, visitando a su MAP quién pautó Enantyum con escasa mejoría de la sintomatología. A su llegada a urgencias, refiere aparición de nuevos bultomas en el día anterior a nivel cervical y occipital similares a la anteriormente descrita. Asociado a ello, dolor a nivel de epigastrio de una semana de evolución sin náuseas ni vómitos asociados, y sin alteración del ritmo deposicional. Pico febril aislado una semana antes de acudir a urgencias. Sudoración profusa de predominio nocturno de semanas de evolución. No sintomatología infecciosa en la anamnesis por aparatos. Niega pérdida de peso. No clínica respiratoria ni odinofagia. No prurito ni aparición de lesiones cutáneas. No sensación de plenitud postprandial. No sangrados espontáneos ni lesiones equimóticas. Niega infecciones frecuentes en los últimos meses.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Buen estado general, TA 128/77mmHg, FC: 120 lpm, SAT O2 basal 98 %. Tª: 38,4ºC. Conglomerado adenopático bilateral a nivel cervical de unos 3x3cm, adenopatías de menor tamaño a nivel occipital y supraclavicular bilateral. En axila derecha se palpa adenopatía de 2x2cm, axila izquierda libre. Pequeña adenopatía inguinal derecha de 1x1cm. Todas las adenopatías son de consistencia pétrea, adheridas a planos profundos, no móviles ni dolorosas. ORL: faringe eritematosa sin otras alteraciones. Auscultación cardiopulmonar: anodina. Abdomen anodino. Exploración neurológica: PICNR, PC normales, sin focalidad.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

En las pruebas complementarias destaca leucocitosis a expensas de linfocitosis (leucocitos 90,8 x 10e9/l (formula 14% segmentados, 83% linfocitos, 3% monocitos), con resto de las series hematológicas Hb 12,8 g/dl, plaquetas 256 x 10e9/l. En la bioquímica destaca ligera alteración del perfil hepático con una LF aumentada (ALT 181 U/l, AST 89 U/l, GGT 552 U/l, LDH 725 U/l, FA 409 U/l). Coagulación, EEF e Igs, B2 microglobulina: normales.EKG, Ecocardiograma, Rxtorax: normales PET-TC: Múltiples adenopatías supra e infradiafragmáticas con captación patológica y captación patológica difusa esplénica. RMN de cráneo dentro de la normalidad.

ESTUDIOS SEROLÓGICOS

Destaca Serología HTLV: Negativa. PCR HTLV 1 y 2: Negativa

ESTUDIO CITOMORFOLÓGICO

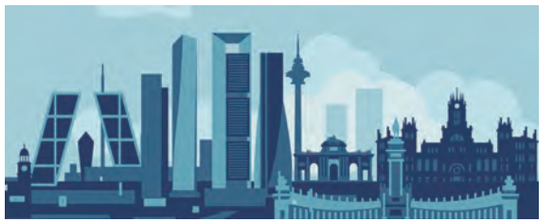
En el frotis de sangre periférica destaca linfocitosis con células de pequeño tamaño y aspecto maduro, con núcleos abigarrados, con morfología hendida (``arriñonada´´, ``fetal´´, ``sello de garantía´) y ``en flor´´. Algunas células de gran tamaño y aspecto blástico. En el estudio de IHQ: FA positiva y polar. Aspirado y biopsia de Médula Ósea sin signos de infiltración neoplásica.

Realizada biopsia ganglionar donde destaca una infiltración difusa de células de tamaño mediano y grande, pleomórficas, que con frecuencia tienen el núcleo excéntrico en forma arriñonada con nucléolo prominente y abundantes mitosis. En el EIH las células neoplásicas son CD30+, ALK1+ (tinción nuclear y citoplasmática), CD25+, CD43+, granzima B+, perforina+, EMA focalmente +, CD3-, CD20-, CD4-, CD8-, PAX5-, bcl2-. ki-67 del 80%. VEB ha resultado negativo.TCR con patrón clonal.

En el estudio de LCR se observan 40 células /uL. Numerosas células linfoides de morfología atípica. Se confirma por CMF que son células T aberrantes de fenotipo similar a sangre periférica.

Con todos estos datos, durante la exposición del tema, se llegará al diagnóstico definitivo y se expondrán de manera resumida los principales diagnósticos diferenciales.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



LINFOCITOS CON PROLONGACIONES CITOPLASMÁTICAS

Inés Martínez Alfonzo
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Varón de 72 años, remitido en octubre de 2017 desde la consulta de Medicina Interna al detectarse de forma incidental linfocitos con prolongaciones citoplasmáticas en el frotis de sangre periférica, durante el estudio de colestasis disociada. Entre sus antecedentes personales destaca: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica crónica con implantación de stent sobre descendente anterior y enfermedad arterial periférica. Bebedor habitual y ex fumador.

El paciente no refería pérdida de peso, sudoración nocturna, anorexia, astenia ni signos de sangrado en los últimos meses. En la exploración física no se evidencian adenopatías, masas abdominales ni visceromegalias.

En el hemograma se objetiva un recuento de leucocitos dentro del rango de normalidad (6.350/mm^3), sin linfocitosis (2.8 x 10^3) ni monocitopenia (0.2 x 10^3), anemia leve normocítica-normocrómica de 12,6 g/dl y trombopenia de 145.000 plaquetas/mm^3. En el frotis de sangre periférica se aprecia un 22% de linfocitos de tamaño mediano/grande, con núcleo redondo, cromatina densa y 1-2 nucleolos, citóplasma ligeramente basófilo con prolongaciones en toda su circunferencia (Figura 1).

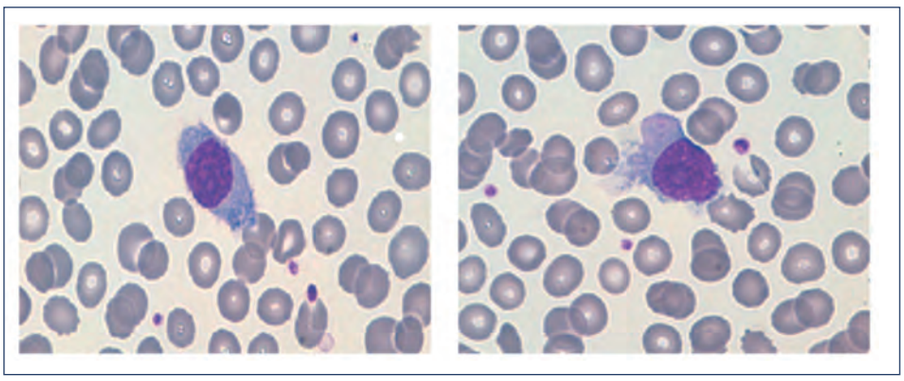


Figura 1. Linfocitos de tamaño mediano, con núcleo redondo, cromatina densa y 1-2 nucléolos, citoplasma ligeramente basófilo con prolongaciones en toda su circunferencia.

El perfil bioquímico presenta datos de colestasis disociada (Gamma-GT 328 UI/l y Fosfatasa alcalina 172 UI/l) con valores normales de LDH (386 UI/l) y Beta-2 Microglobulina (2.09 mg/L), serología y estudio de autoinmunidad negativos. Se realiza TAC toracoabdominopélvico que reporta esplenomegalia leve de 14 cm.

Se envía muestra de sangre periférica para estudio por citometría de flujo donde se identifica una población B monoclonal de 39,46% (1030 cel/µl) de linfocitos de la celularidad total de mayor tamaño y complejidad con un inmunofenotipo de célula madura, que expresan: CD45++, CD19+, CD20+++, CD11c++, CD103+, CD123-, CD200+débil, CD25-, CD5- con restricción para cadena ligera kappa (superficie).

Se completa el estudio con biopsia de médula ósea. El mielograma sugiere infiltración por proceso linfoproliferativo al detectarse una linfocitosis difusa de distribución irregular que supone un 20% de la celularidad, constituida por linfocitos de mediano tamaño con núcleo regular de cromatina laxa, ocasionalmente con un nucléolo, citoplasma amplio y claro, y en algunos se observan claras prolongaciones citoplasmáticas. Asimismo el inmunofenotipo describe un 16% de la celularidad global de una población B monoclonal similar a la descrita en sangre periférica. La histología de la médula ósea revela un infiltrado linfoide de predominio intrasinusoidal constituido por células pequeñas de citoplasma amplio y claro y núcleo redondeado con escaso nucléolo prominente. Expresan CD20, IgM, DBA44, y p53. No se observa expresión de MNDA, CD25, ANEXINA 1, IgG, ciclina D1, p-ERK, LEF1, CD23 ni ciclina D3.

Se realiza estudio mediante citogenética convencional que muestra un cariotipo complejo con alteraciones numéricas y estructurales entre las que destacan la deleción del brazo largo del cromosoma 7 y la afectación del brazo corto del cromosoma 17 lo que sugería una deleción/mutación del gen *TP53*. El estudio mediante FISH con las sondas de locus especifico *TP53*/CEP17 (Abbott Molecular *TP53* Spectrum Orange #Cat: 08L64-020/CEP17 Spectrum Green #Cat: 06J37-017) y la sonda de *break apart* del gen *IGH* (LSI *IGH* Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe Abbott Molecular Cat# 08L63-020) confirmó la deleción del gen TP53 y la monosomía del cromosoma 14. Además se desarrolló el estudio mutacional del gen *TP53* mediante técnica de secuenciación de Sanger que reveló la presencia de la mutación patogénica $TP53^{H193R}$. Finalmente, se realizó un panel de secuenciación masiva (Custom panel, Illumina) que contenía 27 genes relacionados con linfomas B de bajo grado el cual confirmó la mutación de *TP53* ya detectada mediante secuenciación de Sanger. No se detectaron mutaciones en los genes *BRAF*, *MAP2K1*, *CCND3* ni *KLF2*.

Tras la integración de las pruebas realizadas se diagnostica al paciente de tricoleucemia variante. Actualmente está en seguimiento por nuestro servicio, sin cumplir criterios de tratamiento.

DISCUSIÓN

A pesar de las similitudes morfológica con la tricoleucemia clásica (HCL), la tricoleucemia variante (HCL-V) no se considera un trastorno relacionado biológicamente con la HCL, por lo que actualmente se incluye como entidad provisional en la clasificación de la OMS de 2016 dentro del espectro de leucemia/linfomas de células B esplénicas inclasificables (2,5).

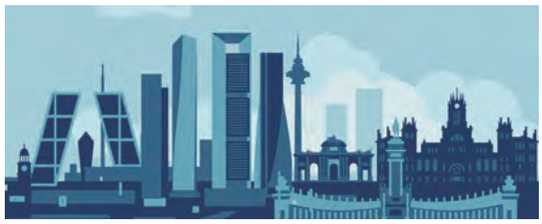
La HCL-v es un trastorno raro con una incidencia estimada de 0.03 por 100.000 personas por año; representa una décima parte de los casos de HCL con una relación hombre / mujer de 1.6 de edad más avanzada con una mediana de edad de 70 años. Generalmente cursa con características variantes que permiten compararla con otros procesos linfoproliferativos crónicos, en especial con la HCL. En el hemograma el recuento de leucocitos en valor absoluto está aumentado en un 90% de los casos y el número absoluto de monocitos es normal. Desde el punto de vista citomorfológico, las células linfoides circulantes tienen una morfología intermedia entre los prolinfocitos y las células peludas (2,3).

Por citometría de flujo, las células neoplásicas en la HCL-V corresponden a una célula B clonal madura. Las células HCL-V son positivas para anticuerpos monoclonales de células pan-B tales como CD19, CD20 y CD22; mientras que CD23 y CD5 son por lo general negativos. Presentan positividad para CD11c y CD103; a diferencia del HCL clásico, las células de HCL-V son negativas con CD25, CD123 y CD200. En el sistema de puntuación para el diagnóstico de HCL, los puntajes en la HCL-V generalmente varían de 0 a 2 (1-4).

La médula ósea es fácilmente aspirable y a nivel histológico se visualiza un infiltrado intersticial e intrasinusoidal sin fibrosis reticulínica (1). No obstante, aproximadamente el 20% de los pacientes tienen un patrón mixto, intersticial y nodular de la médula ósea (3). La inmunohistoquímica muestra que tanto las células de HCL-V como HCL clásico son CD20+, CD79a+, DBA44 (CD72)+ y a menudo IgG positivas, mientras que son negativas con Anexina A1.

El perfil genético se caracteriza por cariotipos complejos que incluyen anomalías estructurales en 8q24 y deleciones de 17p que abarcan el gen supresor de tumores TP53. Frecuentemente se observa ganancia en el cromosoma 5 y pérdidas en 7q. Es importante destacar que las deleciones parciales o completas de 17p, que abarcan el gen TP53 son muy raras en HCL mientras que se encuentran en alrededor del 30% de HCL-V, sin embargo éstas se pueden encontrar en otros procesos como en linfoma marginal esplénico (SMZL) y linfoma esplénico de pulpa roja (SDRPL) aunque en menor frecuencia. A diferencia de la HCL las mutaciones BRAF V600E no se han documentado en HCL-V. La mutación más recurrente es la MAP2K1 (48% de los casos) (2,3).

Tras recoger los datos más relevantes de la HCL-V podemos concluir que para poder llegar a un diagnostico adecuado de la misma es necesario la integración de la citología, inmunofenotipo, genética y, cuando esté disponible, la histología del bazo, dado que el principal reto diagnóstico no se establece con la HCL clásica, ya que las diferencias con esta están en general bien establecidas (Tabla 1). La mayor duda surge en primer lugar con el SMZL en el que va a existir una morfología de células linfoides circulantes distintas, una alta frecuencia de deleción 7q y el perfil inmunofenotípico que en general expresan CD103 negativo y el 25% son CD25 positivas. También la histología del bazo distingue claramente HCL-V de SMZL ya que en este último hay una expansión



de la zona marginal con un patrón bifásico característico. En segundo lugar, el diagnóstico diferencial entre HCL-V y SDRPL puede resultar verdaderamente difícil considerando que existe una similitud importante en el inmunofenotipo y en el patrón de infiltración tanto en médula ósea como en bazo, sin embargo la citología monomorfa en sangre periférica de la HCL-V, así como las características clínicas y analíticas pueden ayudar en su diferenciación (2,3,5).

Tabla 1. Características clinicas, inmunofenotipo y alteraciones genéticas.

Características	HCL-V	HCL	SMZL	SDRPL
Genero	Hombre	Hombre	Similar	Hombre
Edad al diagnostico(años)	71	50	60	65
Rango de leucocitos	35	Pancitopenia	19	11
Anemia (≤10 g/dl)	30%	Frecuente	29%	Muy raro
Monocitopenia	No	Si	No	No
Infiltración Médula ósea	Intrasinusoidal – Intersticial	Intersticial	Intrasinusoidal – Intersticial	Intersticial Intrasinusoidal
Infiltración en Bazo	Pulpa roja	Pulpa roja	Zona marginal	Pulpa roja
FMC7	Positivo	Positivo	Positivo	Positivo
CD5	Negativo	Muy raro 2%	Raro 20%	Raro 10%
CD38	Poco común	14%	22%	Negativo
CD24	Negativo	Positivo	Positivo	No disponible
CL Kappa	49%	48%	67%	33%
CL Lambda	40%	48%	33%	66%
CD11c	Brillante (63%)	Brillante (100%)	Positivo (67%)	Positivo (36%)
CD25	Negativo	Brillante (100%)	Heterogéneo (22%)	Negativo
CD103	Positivo (65-100%)	Brillante (100%)	Negativo (0 - 10%)	Positivo (20%)
CD123	Negativo (40%)	Brillante (100%)	Negativo (25%)	Positivo (50%)
CD200	Negativo (15%)	Brillante (100%)	Heterogéneo	No disponible
Alteraciones genéticas	MAP2K1 mut (48%), Del 7q (15%), Del y/o TP53 mut (33%)	BRAF-V600E mut (97%), CDKN1B mut (16%), KLF2 mut (16%), Del 7q (10%)	KLF2 Mut (20-40%), KLF2 del (11%), NOTCH2 mut (10-25%), Del 7q (30%), Del y/o mutación del TP53 (15-20%)	Del 7q (18%).

Abreviaciones: HCL, tricoleucemia clásica; HCL-V, tricoleucemia variante; SMLZ, linfoma de la zona marginal esplénico; SDRPL, linfoma esplénico de pulpa roja.
Ref. 3-5.

BIBLIOGRAFÍA

1. Foucar K, Falini B, Catovsky D, Stein H. Hairy cell leukemia In: Swerdlow SH, editor; Campo E, editor; , Harris NL, editor. , eds. WHO Classification of Tumours of Haematopietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.

2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016;127(20):2375–90

3. Matutes E, Martínez A, Campo E. Hairy cell leukaemia-variant: Disease features and treatment. Best Practice & Research Clinical Haematology. 2015; 28(4):253-263.

4. Matutes e. Immunophenotyping and differential diagnosis of hairy cell leukemia. Hematology/oncology clinics of North America. 2006; 20(5):1051-1063.

5. Troussard X, Cornet E. Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. American Journal of Hematology. 2017; 92(12): 1382–1390.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

NEOPLASIA EXTENSA EN VARÓN JOVEN CON PET SUGESTIVA DE LINFOMA

Luis García Alonso
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Getafe. Madrid

Varón de 34 años ex-fumador y con exposición a humos en su trabajo. Amigdalectomizado. Padre fallecido por carcinoma de colon. Estando previamente bien refiere tos escasa, sensación febril, sudoración nocturna, astenia y dolor torácico que no cede con amoxicilina. Ante la aparición de una adenopatía supraclavicular su médico solicita una **placa de tórax** en la que se objetiva afectación pulmonar del LSD y un ensanchamiento mediastínico. Visto por neumología se solicita PAAF y un PET-TAC urgente siendo ambos *sugestivos de proceso linfoproliferativo*. Ante estos hallazgos y la aparición de diplopía el paciente es ingresado por urgencias en Medina Interna (MI).

ANAMNESIS

Al ingreso refiere diplopía de 24h de evolución, disfonía y odinofagia. Molestias en región dorsal y escapular derecha. No anorexia ni pérdida de peso. Sudoración nocturna. **Expl:** Masa adenopática supraclavicular y lateral dcha. (6 cm) de tres semanas de evolución. Adenopatía axilar dcha. de 1.5 cm fija. Dolor subescapular y paravertebral dcho. Resto normal. **Exp Neurológica:** Diplopía monocular dcha. con abducción limitada. Hipoestesia perioral V2 dcho. No otros pares. LCR y RMN normales. **Expl ORL:** Cavidades normales. Parálisis de cuerda vocal izq.. **Expl digestiva:** Negativa.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Leucocitos 13 10^9/L, Hb 145 g/L, VCM 85 fL, Plaquetas 444 10^9/L, Neu 11 10^9/L, Linf 2 10^9/L, Mon 0.99 10^9/L, Eos 0.1 10^9/L. **Frotis**: Sin células blásticas o grandes circulantes. Serie roja normal. **Coagulación** TP 94% TTPA 26” Fib. 4.45 g/L. **Bioquímica:** Normal salvo GOT 70 U/L, GPT 71 U/L, GGT 48 U/L, Fosfatasa alcalina 95 U/L, **LDH 2262 U/L** (VN <225), Bilirrubina 0.3 mg/dL, Ferritina 1080 µg/L, Folatos 2.9 ng/mL, PCR 50 mg/L, VSG 85 mm/h, **Marcadores tumorales:** EPS sin pico monoclonal. CAE 0.8 ng/mL, CA 15.3 12 U/mL CA 125 **127** U/mL, (VN <35), AFP 1.2 ng/mL BHCG <1 mU/mL ProGRP 17 pg/ml, PSA total 0.44 ng/mL, B2M 1.67 mg/L.

PET

Adenopatías hipermetabólicas laterocervicales y conglomerado supraclavicular derecho (SUV máx. 11.4), masa mediastínica, paratraqueal, aortopulmonar, subcarinal, que comprime cava y alcanza 13 cm (SUV máx. 19), hiliares dchas (SUV máx. 13), hilio hepático (SUV máx. 8) y tronco celíaco (SUV máx. 3.5). Afectación pulmonar dcha. (SUV máx. 12.7). Derrame pleural dcho. LOES hepáticas (SUV máx. 7.7) y LOE esplénica (SUV máx. 2. 2). Lesión suprarrenal dcha. (SUV máx. 4.8), LOE cortical renal izq. (SUV máx. 3.6). Lesiones hipermetabólicas en casi todo el esqueleto (SUV máx. 11).

TAC

Conglomerado adenopático supraclavicular dcho. (7 cm) y cervical post.dcha. Conglomerado adenopático mediastínico (aprox. 10 cm), paratraqueal derecho, aortopulmonar y subcarinal. Adenopatías en hilio dcho., opacidades nodulares en LSD. Escaso derrame pleural. LOES hepáticas de 1-2 cm. Aumento de la glándula suprarrenal dcha.. Pequeñas adenopatías en hilio hepático, retroperitoneales e inguinales. Las lesiones óseas descritas en PET son casi imperceptibles en la TAC. **IMPRESIÓN (** Rx+PET+TAC**)**: *Sospecha de linfoma con adenopatías supra e infradiafragmáticas, masa mediastínica y afectación pulmonar, hepática, esplénica, suprarrenal, renal y ósea.*

*A*nte la gravedad de los síntomas y la sospecha de un linfoma agresivo, MI solicita un PIC a Hematología que gestiona una BAG urgente y una BMO. Se inició hidratación, alopurinol y metilprednisolona, con ligera mejoría

de la sudoración y de la astenia aunque sin reducción de las masas ni de la LDH. No se objetivó progresión neurológica, lisis tumoral ni coagulopatía o CID.

ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

PAAF: Abundantes células sueltas de núcleo grande, irregular, multilobado. Nucléolos prominentes. Citoplasma amplio con microvacuolas. Escaso componente de linfocito pequeño. Citometría sin hallazgos.

Médula Ósea: BM CPS-Izq. **Aspirado:** Celularidad y grasa en proporción. Megacariocitos algo aumentados. Mielograma y maduración normales. Presencia de unas células de distribución intersticial, en número escaso, de talla muy grande, núcleo pleomórfico, multilobado, con citoplasma amplio basófilo. Vacuolización de distribución centrípeta a veces superpuesta al núcleo. Algún agregado laxo de 3-7 elementos. PAS débil o negativo. **Cilindro de biopsia** amplio, normocelular, con maduración y distribución conservadas. No infiltrado. IHQ neg. Reticulina normal. Hierro alto. **Citometría:** patrones de maduración normales. Sin evidencia de células clonales o neoplásicas. **DIAGNOSTICO INTEGRADO:** *MO infiltrada en escasa cuantía por células muy grandes, sueltas y en pequeños grupos, no descritas en el corte del cilindro ni detectadas por IHQ o por IF, con escasa repercusión hematopoyética, sugestivas de micrometástasis.*

BAG (masa cervical): proliferación de alto grado con extensas áreas de necrosis, nódulos y zonas de crecimiento difuso, con células grandes de morfología epitelioide, con núcleos ovoides o pleomórficos, vesiculosos y nucléolo prominente. Citoplasmas eosinófilos, con morfología "rabdoide". Abundantes mitosis. No hay diferenciación escamosa o glandular. **PAS-Diastasa** neg. **IHQ**: Positividad: Vimentina, EMA, CD34, CD99-focal y en escasas células para CKs (AE1-AE3 y 8/18). **CONCLUSION**: **Tumor maligno de morfología epitelioide, rabdoide, consistente con sarcoma de alto grado. (IV)** *Nota: probable Sarcoma epitelioide de tipo proximal/célula grande vs Tumor rabdoide extrarrenal.* Se remite el caso a un patólogo experto.

DIAGNOSTICO FINAL: SARCOMA TORÁCICO SMARCA4 DEFICIENTE.

EVOLUCIÓN

Se traslada a oncología a la semana del ingreso y se inicia Olaratumab en combinación con doxorrubicina. Pese al intento terapéutico el paciente progresa tanto clínicamente como en el TAC. El paciente solicitó alta voluntaria pero reingresó tres días después precisando traqueotomía. Desarrolló una atelectasia pulmonar dcha. dos días más tarde y posible sobreinfección. Se inicia levofloxacino y manejo en la UCI, donde fallece a tan solo un mes de su diagnóstico histopatológico como consecuencia de la agresiva progresión de su tumor, refractario también al moderno tratamiento iniciado por oncología.

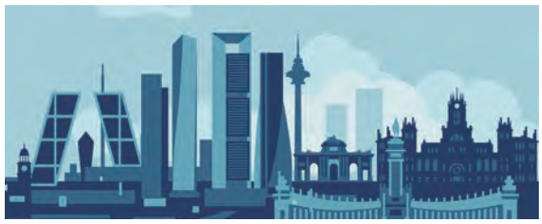
DISCUSIÓN

Los sarcomas (SA) son tumores malignos de los tejidos blandos que pueden, mediante invasión y/o destrucción, ser localmente agresivos. Además recidivan y pueden dar metástasis. Un tercio afectan al pulmón.

Los sarcomas torácicos SMARCA4 deficientes constituyen un nuevo subtipo dentro de los sarcomas indiferenciados con morfología rabdoide, aún no recogido en la clasificación de la OMS de 2013. Se pueden identificar por su presentación clínica y por su morfología de alto grado rabdoide, debiendo confirmarse mediante inmunohistoquímica. Un estudio francés analizó el RNA de 19 casos sorprendentemente similares al microscopio y con masas mediastino-pulmonares compresivas en varones jóvenes. A diferencia de los CA de pulmón expresan SOX2 intensamente.

Se han publicado otras series de casos que vienen a completar la descripción de esta nueva entidad (2-4). Los tumores primarios fueron grandes e involucraron la región torácica y simultáneamente la cavidad abdominal en algunos casos, siguiendo un curso rápido (2). Hay un predominio en varones (3:1) con exposición al tabaco y/o datos de enfisema (2). Nuestro paciente tenía un IPA de 10 (>15 riesgo EPOC, >20 R. leve o >40 R. alto de CA) que era bajo, pero su trabajo como carretillero en un almacén pudo sumar riesgo por exposición a humos.

Sauter (3) estudió 40 tumores torácicos con morfología rabdoide (TTR), 18 en mediastino, 14 de pulmón 8 de pleura, frente a 11 CA tímicos que expresaban BRG1 e INI-1. El panel de IHQ incluyó BRG1



(SMARCA4), BRM (SMARCA2), INI-1 (SMARCB1), pancitoqueratina, desmina, NUT, S-100, TTF1, CD34 y SOX2. Se detectó pérdida de BRG1 y BRM en el 30% de los TTR, (39% mediastino, 21% pulmón, 25% pleura). SOX2 fue positivo. La pérdida de BRG1 se asoció con peor supervivencia a los 2 años (12% vs 64%)[3]. Los SA deficientes mostraron, como en nuestro caso, escasas células positivas para citoqueratinas, siendo negativos para desmina, NUT y S-100. Un tercio de los SA son CD34 positivos, pudiendo ser más frecuente en este subtipo (3).

Este reclutamiento prospectivo de casos, al que unimos el nuestro, confirma la nueva categoría de los **"sarcomas torácicos deficientes en SMARCA4"** que sus autores definen como *"fácilmente reconocible en la práctica clínica"*, lo que brinda oportunidades para aprender a enfrentarlo. La denominación de "torácico" está justificada por los patrones de afectación y crecimiento agresivo hacia las estructuras del mediastino y del cuello. Aunque lo hacen también a distancia, su progresión local parece ser lo más notable. Nuestro caso *"tumor extenso en varón joven"* con su dramática evolución, se ajusta perfectamente a este patrón. La expresión *"sugestivos de linfoma"* aparecía entre la descripción de los patrones de imagen y de la celularidad en la PAAF y su inclusión en nuestro titulo pretende hacer reflexionar sobre su uso *al no proceder de un análisis histológico adecuado.* El marcaje con CD34, sin el cotejo adecuado citológico, podría haber despistado también a un hematólogo. **Es la biopsia realizada y analizada de la forma adecuada** la que definirá la enfermedad, no debiéndose relegar por la urgencia del caso o por la supuesta suficiencia diagnóstica de otras pruebas, indirectas o complementarias, necesarias en el estudio multidisciplinar de estos complejos procesos.

Entre los posibles diagnósticos por imagen cabía la posibilidad de linfomas linfoblásticos u otros linfomas agresivos o anaplásicos, que pueden mostrar un patrón semejante en mediastino y/o pulmón, con rápida extensión a otros tejidos. El estudio de la sangre y de la celularidad de la PAAF inicial no detectó células compatibles al microscopio o por CF. Se pensó en Hodgkin incluso, pese a la agresividad inicial. Tampoco podía descartarse algunos tipos de CA pulmonares o Tx, de origen oculto con amplia extensión. La imagen no es diagnóstica. Puede ser sugestiva y no confirmarse como en nuestro caso. Sin embargo el PET fue realizado por la *sospecha de linfoma,* ya que en los SA se preconiza TAC o RMN. El hallazgo casual de su alta sensibilidad nos hace pensar que en el Sarcoma SMARC4def podría ser de rutina o de elección.

La progresión más grave fue local, por compromiso de la vía aérea finalizando con una traqueotomía de urgencias, atelectasia pulmonar y *exitus* en el plazo de un mes. Pese a dicha agresividad con reactantes de fase aguda elevados y pese a la afectación en MO, no se observó, leucemización, CLEB ni CID.

En este tipo de procesos raros, agresivos y poco conocidos, es importante el manejo urgente e interdisciplinar bien coordinado. En nuestro caso se actuó con rapidez, se llegó a un diagnóstico exacto evitando atajos y pudo iniciarse un tratamiento dirigido por los oncólogos. Desgraciadamente la falta de respuesta parece ser inherente a la biología de este tumor. La urgencia del caso, los *sugestivos patrones* que se describen o su escasa repercusión en la sangre no deben despistarnos. Nuestro paciente, sufría un tumor extenso, no hematológico, de rápida progresión, agresivo y sin un tratamiento efectivo. Esperemos que en un futuro cercano su mejor conocimiento ofrezca algún tratamiento que pueda cambiar su sino letal.

CONCLUSIONES (A recordar)

- Los sarcomas torácicos SMARCA4 deficiente son agresivos, afectan con frecuencia a varones jóvenes y pueden sugerir procesos linfoproliferativos.
- La morfología celular epitelioide y rabdoide, junto a la inmunohistoquímica y el estudio molecular permite diferenciarlos de otros procesos.
- A diferencia de otros tumores extensos de alto grado que invaden la médula pueden no mostrar un cuadro leucoeritroblástico o de coagulopatía.
- La PET resaltó áreas de infiltración con relativa baja masa celular pudiendo ser de ayuda en el estudio rutinario de esta nueva enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

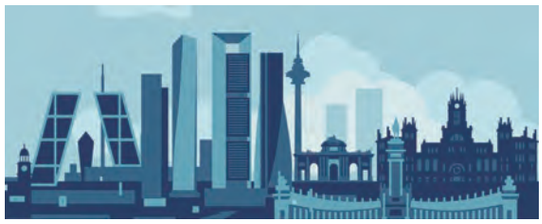
1. Le Loarer F, Watson S, Pierron G et al, SMARCA4 inactivation defines a group of undifferentiated thoracic malignancies transcriptionally related to BAF-deficient sarcomas. Nat Genet 2015;47:1200–1205.

2. Yoshida A, Kobayashi E, Kubo T, et al Clinicopathological and molecular characterization of SMARCA4-deficient thoracic sarcomas with comparison to potentially related entities. Mod Pathol. 2017 Jun;30(6):797-809.

3. Sauter JL, Graham RP, Larsen BT, Jenkins SM, Roden AC, Boland JM. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: a distinctive clinicopathological entity with undifferentiated rhabdoid morphology and aggressive behavior. Mod Pathol. 2017 Oct;30(10):1422-1432.

4. Kuwamoto S, Matsushita M, Takeda K, Tanaka N, Endo Y, Yamasaki A, Kohashi K, Oda Y, Horie Y. SMARCA4-deficient thoracic sarcoma: report of a case and insights into how to reach the diagnosis using limited samples and resources.Hum Pathol. 2017 Dec;70:92-97.

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



MUJER CON PANCITOPENIA, MO HIPOCELULAR Y DISPLASIA MEDULAR

Carolina Muñoz Novas
Servicio de Hematología
Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Mujer de 45 años de edad, natural de Perú, más de 10 años en España.

Antecedentes personales:

– No hábitos tóxicos, no fumadora ni toma alcohol
– No alergias a medicamentos
– No HTA, No DM, No DL
– Colelitiasis y esteatosis hepática en estudio y seguimiento por el servicio de Digestivo
– No cirugías previas
– Tratamiento habitual: Omeprazol 20mg de forma ocasional

Remitida por primera vez a Hematología en 2010 por bicitopenia leve (anemia y neutropenia) con las siguientes cifras analíticas: Hemoglobina 10,9 gr/dl, hematocrito 33%, VCM 103 fL, Leucocitos 3,780/mcl (Neutrófilos 1,800/mcl, Linfocitos 1,600/mcl), plaquetas 160,000/mcl y reticulocitos 2%.

Bioquímica: Ferritina 50ng, vitamina B12, ácido fólico, creatinina, perfil hepático y resto bioquímica normal.

Estudio de autoinmunidad, serologías virales, hormonas tiroideas, marcadores tumorales, proteínas totales y proteinograma normal.

Frotis de sangre periférica: Sin alteraciones morfológicas llamativas.

Se realizó un estudio de Biopsia de médula ósea que mostró una celularidad 1,5-2/5 con Megacariocitos ligeramente disminuidos. Serie mieloide conservada. Serie eritroide aumentada (50%), megaloblastosis, asincronismo madurativo núcleo-citoplasma, hemoglobinización deficiente y frecuentes elementos binucleados. Hierro macrofágico presente, pero no aumentado, no sideroblastos patológicos. No se observan blastos.

Impresión Diagnóstica: MO moderadamente hipocelular con datos sugestivos de SMD probable ARS (FAB).

El estudio por citometría de MO no mostró alteraciones destacables. El estudio citogenético fue normal cariotipo 46 XX. El cilindro de MO fue insuficiente para diagnóstico por anatomía patológica.

La paciente permanecía con cifras estables sin mayor anemización, incluso leve mejoría espontánea de los niveles de hemoglobina hasta 11,3gr/dl. Perdió seguimiento durante unos meses, hasta que acude nuevamente en 2012 con las mismas cifras en el hemograma y se repite nuevamente el estudio medular.

La MO mostraba las mismas alteraciones morfológicas que la previa del 2010 (displasia de serie eritroide) e inmunofenotipo por citometría de flujo sin alteraciones destacables. El estudio de la citogenética puso de manifiesto una deleción del cromosoma 13 de nueva aparición: 46XX, del (13) (q12q14) (80% de las metafases). No se realizó biopsia.

En 2013 acude a urgencias de nuestro hospital por astenia intensa con la siguiente analítica: Hb 5 gr/dl, hematocrito 14%, VCM 115 fL, plaquetas 23,000/mcl, Leucos 1,300/mcl (Neutrófilos 200/mcl). Reticulocitos 3% (35,000/mcl).

Bioquímica: LDH 291 UL, vit B12, ac. fólico, perfil hepático y renal normal. Estudio con serologías e inmunidad normal.

Estudio de clon HPN por inmunofenotipo de sangre periférica: Hematíes: 1,26% de células con déficit de GPI (CD59 y CD55). Neutrófilos:3,27% de células con déficit de GPI

Se realizó un estudio de MO, sin obtenerse grumo en aspirado medular. La biopsia de MO presentó una marcada reducción de la celularidad hematopoyética, fundamentalmente constituida por serie eritroide, aislados linfocitos y células plasmáticas. No fibrosis.

Impresión diagnóstica: BMO hipocelular.

Citogenética MO: 46XX, del (13) (q12q14) (100% de las metafases)

InmunofenotipoMO: signos leves de displasia. Hematíes: 0,66% de células con déficit de GPI. Neutrófilos:1,94% de células con déficit de GPI

EVOLUCIÓN CLÍNICA

En abril 2013 se administra tratamiento inmunosupresor con: ATG+ CsA+ corticoides, con buena tolerancia. Niveles adecuados de ciclosporina (CsA).

2014: hemograma con N >800/mcl, Hb 9,5gr/dl, plaquetas 110,000/mcl. Clon HPN: N 18%.

2015: hemograma con N 1,500/mcl, Hb 10,5-11gr/dl, plaq 134,000/mcl.

2016: hemograma mantenido. Bioquímica con elevación de LDH 400 UI/ml. Clon HPN N: 24,68%. H: 5,40%.

Enero 2017: Clon HPN: N 41%.Hemograma con plaquetas en disminución 88,000à55,000à26,000/mcl. Hemoglobina de10,3gr/dl a 9,6gr, LDH en aumento progresivo de 488 a 560 UI/ml, Haptoglobina <8, coombs directo negativo.

Debido a disminución de cifras hematológicas se repite estudio medular en julio 2017.

Aspirado MO: Celularidad 2/5. Megacariocitos en proporción a la celularidad. Serie roja aumentada 47%. Displasia más marcada. Cariorrexis, puentes intercitoplasmáticos, hemoglobinización deficiente. Serie mieloide con signos de hipogranulación. No blastos. No sideroblastos en anillo

Biopsia de MO: Hiperplasia eritroide, relación ME 1:1. Se observan megacariocitos con núcleos hipolobulados. Cilindro con alteraciones displásicas leves y celularidad conservada.

Citogenética MO: 46XX, del (13) (q12q14) (12/20 metafases)

Inmunofenotipo de MO: sin alteraciones sugestivas de displasia.

Inicialmente la paciente fue etiquetada como aplasia medular y presentó una buena respuesta al tratamiento inmunosupresor administrado, posteriormente tras los hallazgos sugestivos de displasia y la presencia de una deleción del cromosoma 13, se revisó el caso siendo sus características compatibles con un SMD hipoplásico. Actualmente la paciente presenta una clona HPN en aumento: 60% en neutrófilos, con anemia hemolítica (Hb 8,7gr/dl, elevación LDH y reticulocitos, sin trombosis), MO con persistencia de displasia, del 13q y mejoría de la celularidad (probablemente por la hemólisis).

Inició corticoides a dosis bajas con leve mejoría de Hb y plaquetas. Niveles actuales Hb 8,7gr, VCM 104fL, plaquetas 120,000/mcl, Leucos 3,800/mcl (N 2,800/mcl), LDH 900UI/L. Pendiente decisión terapéutica (Eculizumab Vs trasplante, tiene 7 hermanos, sólo 4 de ellos estudiados, no idénticos, pero sí válidos para trasplante haploidéntico).

DISCUSIÓN

La diferenciación entre aplasia medular (AA) y un SMD hipocelular (SMD-h) resulta complicada en algunas ocasiones y aunque algunos autores mantienen que se puede tratar de entidades con un trasfondo fisiopatológico común (1), en la actualidad todavía es evidente la importancia terapéutica de obtener un diagnóstico preciso (2).

La BMO puede aportar información que ayude al diagnóstico diferencial. Las alteraciones displásicas celulares no siempre son evidentes en un SMD-h y por otra parte en la AA pueden observarse ciertos signos dismórficos, sobre todo signos de maduración megaloblastoide que pueden llegar a ser llamativos en precursores de la serie roja, pero no así en la serie mieloide ni megacariocítica (3). La mayor o menor presencia de megacariocitos en la zona de hematopoyesis residual conservada en la biopsia en un dato característico que diferencia la aplasia medular de un SMD-h. Por otra parte, también las formas monolobuladas o hipoploides son muy características de SMD. El contenido medular de mastocitos, menor en los pacientes con SMD-h constituye también un dato complementario o indirecto (4).

La localización anormal de precursores inmaduros (LAPI) y el incremento de fibras en las áreas de hematopoyesis conservada apoyan más el diagnóstico de SMD-h que el de aplasia medular; en este último no existe aumento de fibras de reticulina ni se suelen ver precursores inmaduros (4).

La disminución marcada de CD34+ en la BMO por técnicas de inmunohistoquímica puede ayudar a diferenciar la aplasia medular de los SMD-h, los pacientes con una proporción normal o aumentada de células CD34+ se diagnosticaron finalmente de SMD bien fuera por la coexistencia de alteraciones citogenéticas clonales o la progresión posterior a anemia refractaria con exceso de blastos o leucemia aguda, mientras que aquellos con una baja presencia de células CD34+ cumplieron los diagnósticos estándar de aplasia medular y no demostraron en su evolución una tendencia a la transformación neoplásica.

El análisis citogenético muestra generalmente normalidad en pacientes con aplasia, mientras que es frecuentemente patológico en mielodisplasia.

La deleción del cromosoma 13 ha sido descrito en patologías hematológicas como la LLC, MM y neoplasias mieloproliferativas. Se ha descrito su presencia en SMD alrededor de un 2%, particularmente en SMD inclasificables (SMD-U).

En la revisión de Hosokawa et al. describen 22 casos de fallos medulares con deleción 13q, etiquetados como SMD-U, por ausencia de displasia significativa en MO, todos ellos con presencia de clon HPN y con buena respuesta a tratamiento inmunosupresor. La evolución y supervivencia suele ser similar a la de la anemia aplásica y la probabilidad de transformación a LMA es infrecuente (sólo cuando se asocia la deleción del 13q a la coexistencia de otras alteraciones citogenéticas como la monosomía 7) (5).

En cuanto a la presencia de una clona HPN, puede estar presente en pacientes con SMD y en aplasia medular, por lo que no es una diferencia definitiva.

A pesar de que la diferencia entre anemia aplásica y SMD ha sido tema de debate y varios marcadores han mostrado utilidad para su diferenciación, ninguno de ellos ha sido ampliamente aceptado para su diferenciación (6).

Aplasia medular y SMD-h comparten características que se solapan y una misma entidad puede ser diagnosticada de AA o de SMD-h por diferentes hematólogos; ya que comparten una fisiopatología común de fallo medular (7).

Algunos autores han planteado la posibilidad de medir los niveles de TPO (elevados en AA) y otros mecanismos inmunes para ayudar a su diferenciación, aunque hace falta más estudiosacerca de la diferenciación de estas entidades para comprobarlo (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Barret J, Saunthararajah Y, Molldrem J. Myelodysplastic and aplastic anaemia:distinc entities or diseases linked by a common pathophysiology? SeminHematol. 2000, 37:15-29.

2. Luis Hernández Nieto, et al. Biopsia de Médula ósea. Perspectiva clínico-patológica. 2º edición actualizada. 2017

3. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol. 2009;147:43-70.

4. Gandhi S, Abuarquob H, Kordasti S, et al. Pathology of bone marrow failure sindromes. Diagnostic Hystophatology. 2015;21:174-80.

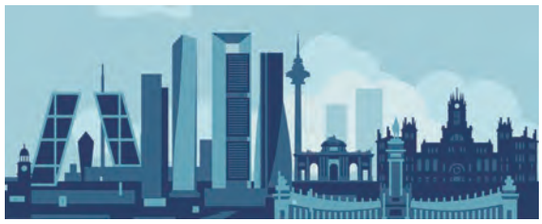
5. Kohei Hosokawa,1 Takamasa Katagiri, Naomi Sugimori, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. Haematologica. 2012; 97(12)

6. Hirohito Yamazaki, Shinji Nakao. Border between aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. Int J Hematol (2013) 97:558–56

7. Chi-Yuan Yao, Hsin-An Hou, Tzung-Yi Lin, et al. Distinct mutation profile and prognostic relevance in patients with hypoplastic myelodysplastic syndromes (h-MDS). Oncotarget, 2016. Vol. 7, No. 39

8. John M. Bennett and Attilio Orazi. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. Haematologica 2009; 94(2)

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN



LEUCEMIA AGUDA INDIFERENCIADA

Gabriela Amores
Servicio de Hematología y Hemoterapia
Hospital Severo Ochoa de Leganés. Madrid

Varón de 77 años, con los siguientes antecedentes patológicos personales:

Síndrome coronario agudo tipo IAM hace 24 años, sin secuelas.

Portador marcapasos por síncopes vasovagales cardiomediados.

Tratamiento habitual: adiro, prevencor, pregabalina, acfol, condrosan

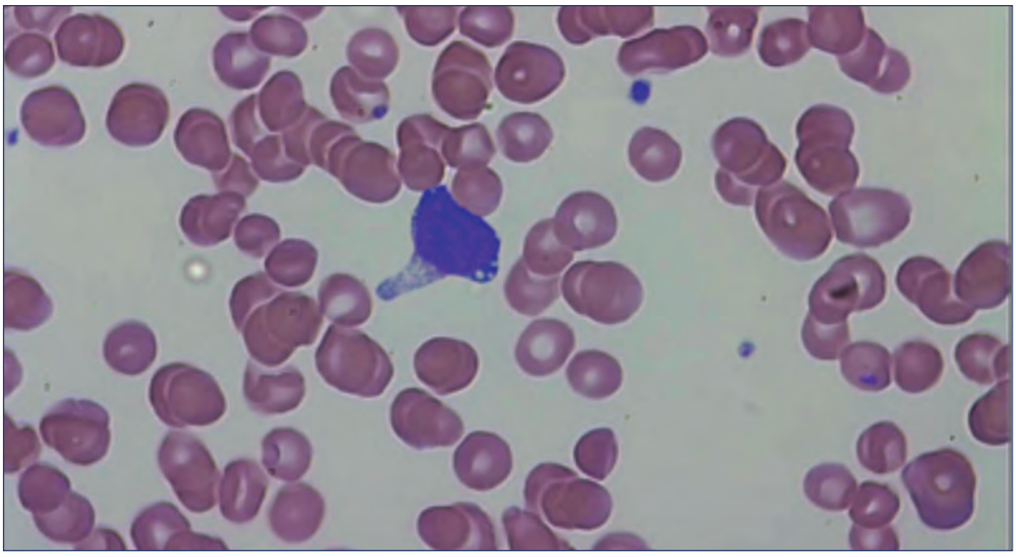
Remitido a la consulta externa de Hematología en Marzo/2017 por pancitopenia. En ese momento como único síntoma, el paciente refería astenia moderada-intensa. No presentaba clínica infecciosa, no clínica de sangrado.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Palidez mucocutánea. No visceromegalias ni signos de diátesis hemorrágica.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

- **Bioquímica.-** Cr 1.21mg/dl; LDH 271U/L;B12 y acido fólico normales; ferritina normal.
- **Hemograma.**- Hb 10.5g/dl; Hcto 29.5%; VCM 99.9; Plaquetas 85000; Leucocitos 4490 (71% Linf)
- **Hemostasia.**- Normal.
- **Frotis Sangre Periférica**.- 9% Blastos. Anisopoiquilocitosis. Neutrófilos hiposegmentados.



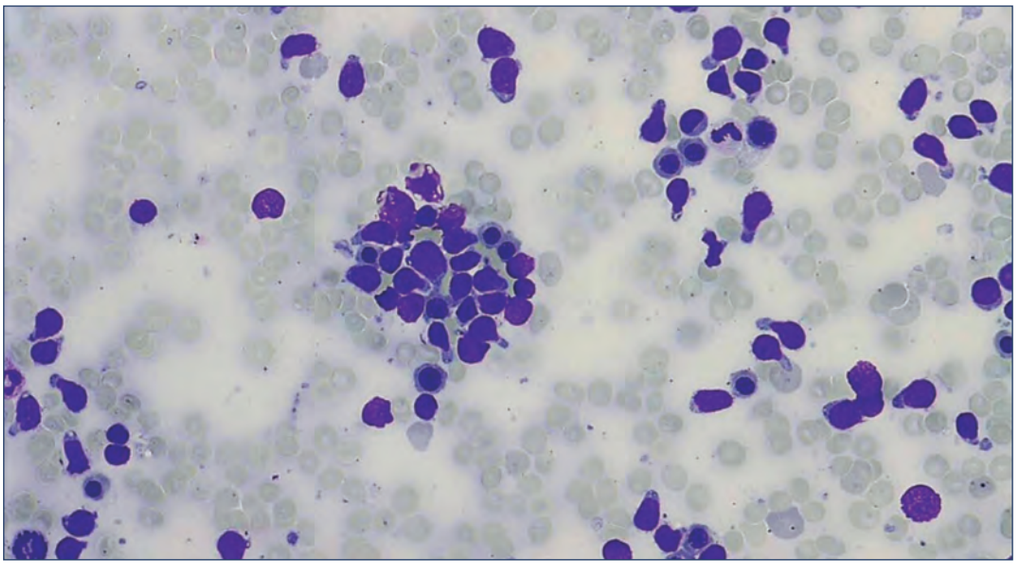
Rx tórax.- No se observa ensanchamiento mediastínico.

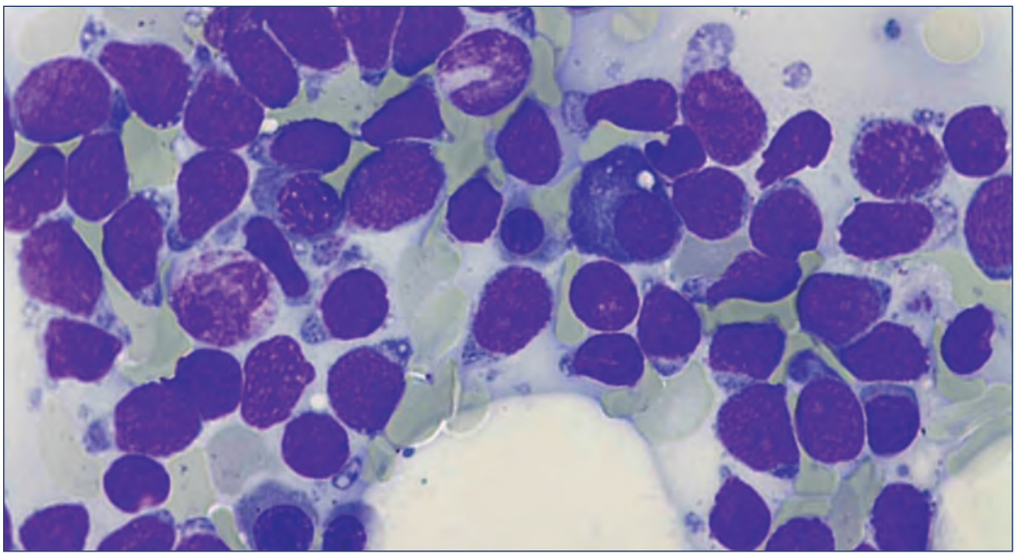
Eco abdominal.- Bazo en el límite alto normalidad. Hígado normal.

Estudio de Médula Ósea

Infiltración >60% blastos de aspecto linfoide de pequeño tamaño, citoplasma basófilo escaso. Morfología en espejo de mango. Resto de las series ahogadas por la proliferación blástica.

MPO.- Neg PAS.- Positiva en grumos en células blásticas.





• **Citometria de Flujo**

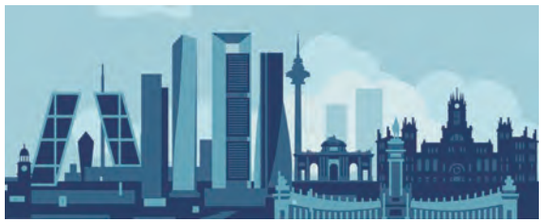
El 70% de la celularidad leucocitaria total de la muestra de M.O analizada presenta el siguiente inmunofenotipo:

CD45+low, CD34+, HLA-DR+, CD133+LOW, CD45RA+LOW, CD33-, CD13-, CD65-, CD5-, CD7-,CD11b-, CD15-, CD56-, CD16-, CD8-, CD4-, CD3-, CD19-, CD20-, CD21-, CD22-, CD24-, CD1a-, MPO-, TdT+, CD3cit+, CD79acit-, IgMucit-

El fenotipo detectado es compatible con **Leucemia Aguda Indiferenciada**, sin asociación a la línea linfoide o mieloide de forma clara.

• **Biologia molecular**

– Reordenamiento IgH-FR: Positivo FR1y2/ Negativo FR3
– Reordenamiento TCR gamma: negativo VjA y VjB



– BCR/ABL 190: negativo
– BCR/ABL 210: negativo
– Reordenamiento PML/RARA: No se detecta
– Reordenamiento CBF/MYH11: No se detecta
– Duplicaciones del gen FLT3: No se detecta
– Mutaciones de gen CEBPA: No se detecta
– Expresión del gen WT-1: Se detecta

BIOLOGÍA MOLECULAR	
t(x;11) MLL1/AFX1	NEGATIVO
t(6;11) MLL1/AF-6	NEGATIVO
t(11;19) MLL1/ELL	NEGATIVO
t(11;19) MLL1/ENL	NEGATIVO
t(1;11) MLL1/AF1-p	NEGATIVO
t(1;11) MLL1/AF1-q	NEGATIVO
t(9;11) MLL1/AF-9	NEGATIVO
t(4;11) MLL1/AF-4	NEGATIVO
t(10;11) MLL1/AF-10	NEGATIVO
t(17;11) MLL1/AF-17	NEGATIVO
t(11;17) PLZF/RARa	NEGATIVO
t(15;17) PLZF/RARa	NEGATIVO
t(5;17) NPM/RARa	NEGATIVO
t(3;5) NMPM/MLF1	NEGATIVO
t(6;9) DEK/CAN	NEGATIVO

BIOLOGÍA MOLECULAR	
t(3;21) AML1/MDS1	NEGATIVO
t(3;21) AML1/EAP	NEGATIVO
t(3;21) AML1/EVI1/MDS1	NEGATIVO
t(8;21) AML1/ETO	NEGATIVO
t(12;21) TEL/AML1	NEGATIVO
t(12;22) TEL/ML1	NEGATIVO
t(5;12) TEL/PDGFRb	NEGATIVO
t(9;12) TEL/ABL	NEGATIVO
t(9;22) BCR/ABL	NEGATIVO
t(17;19) E2A/HLF	NEGATIVO
t(1;19) E2A/PBX1	NEGATIVO
Inv 16 CBFb/MYHI1	NEGATIVO
t(16;21) TLS/ERG	NEGATIVO
Delección TAL 1	NEGATIVO
t(9;9) SET/CAN	NEGATIVO

• **Citogenética:**

No se obtuvieron metafases en número y calidad suficientes para realizar el estudio citogenético.

DIAGNÓSTICO

Leucemia Aguda Indiferenciada

EVOLUCIÓN

Con el diagnóstico de LMA M0 de la FAB, inicia tratamiento con Decitabina (31/3/7). Se administraron 3 ciclos que se suspende por mala tolerancia, citopenias intensas y persistencia de blastos en sangre periférica.

En junio 2017, se decide cambio de línea de tratamiento según Protocolo PETHEMA LAL para pacientes frágiles (27/6/17).

En la reevaluación de M.O. del día +15, presenta 8% de blastos.

En el estudio de fin Inducción, existe 2% de blastos, con criterios morfológicos de Remisión Completa.

Posteriormente, el paciente recibió tratamiento de mantenimeinto con Metotrexate y Mercaptopurina, con mejoría del estado general, manteniendo las cifras en sangre periférica sin precisar transfusiones.

En enero del 2017 es necesario suspender el tratamiento, por empeoramiento del estado general, asociado a trombopenia severa y aumento de transaminasas.

Se realiza nuevamente reevaluación de médula ósea, manteniendo criterios morfológicos de remisión completa, con presencia de megacariocitos.

En TAC de Abdomen, se describen datos de hepatopatía crónica con hipertensión portal. Actualmente pendiente de filiar su etiologia (¿tóxica?).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kiran K, Narender Kuma. An uncommon Morphology of Acute Undifferentiated Leukemia: Report of a rare case. J Bone Marrow Res 2013, 1.

2. Tsunoda S, Yoshida M. Diagnosis and Treatment of Acute Undifferentiated Leukemia and AML-MO. 1994, 35(3)

3. Uemura K, Otani H. Hand Mirror Acute Lymphoblastic Leukemia. 1995; 43(11).

4. Atushi Kakimoto, Kaori Otsubo. Acute undifferentiated Leukemia or minimally differentiated acute Myeloid Leukemia. Junteto medical Journal. 2016, 62(1).

4, 5 y 6 ABRIL 2018
MADRID HOTEL HOLIDAY INN

empresas colaboradoras

Patrocinadores ORO

abbvie

AMGEN

Bristol-Myers Squibb

Celgene

Daiichi-Sankyo
cancerenterprise

GILEAD

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF Johnson & Johnson

Roche

NOVARTIS

XIII CONGRESO ANUAL AMHH
ASOCIACIÓN MADRILEÑA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA

asociación madrileña de hematología y hemoterapia

Patrocinadores PLATA

ALEXION

KERN PHARMA Biologics

SANDOZ A Novartis Division

Takeda

Otros colaboradores

Binding Site THE BINDING SITE

Incyte

MSD

Otsuka

Pfizer

Roche Diagnostics

SERVIER