

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 179 Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina**
M Miodosky, S Cruset, LE Belligoy, MJ Freitas, M García-Lombardi, G Alfonso, A Cerutti, G Cordini, G De Stefano, M Gil, S Gómez, M Marull, S Zabaljauregui, M Agra, A Basso, M Beccacece, V Canosa, S Cugliari, C Devecchi, P Fragapane, ME Funes, A Gabriel, G Garate, ME Giannini, L Giordano, MV Godoy, V Golubizky, L Guanchiale, S Jarchum, LS Mari, M Márquez, R Nieto, V Noviello, I Plaza, MS Premoli, A Rodríguez, C Shanley, G Stemmelin, M Stivel, D Streitenberger, AG Sturich, MV Ventriglia, D Verón, ML Viudez, C Lis, J Rodger, E Hovsepian, J Bordone
- 195 Ruxolitinib como tratamiento contra el COVID-19 en población mexicana**
Roberto Ovilla-Martínez, Xóchitl Cota-Rangel, José Antonio De La Peña-Celaya, Aarón Molina-Jaimes, Mariana Alejandra Alvarado-Zepeda, Karla Erika Rojas-Vertiz Contreras, Nora Ivonne Araujo-Martínez, Rodolfo Ruiz-Luján, Alejandro Ortiz-Arroyo, Pamela Elena Báez-Islas
- 205 Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México**
Luis Del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez, Edna Rosario Contreras-Sánchez, Olga González-Segovia, Azael Ahumada-Zamudio, Andrés Realino Velasco-Caicero, Elisa Estefanía Aparicio-Sánchez, Omar García-Hernández, Álvaro Efrén Munguía-Sereno, Alejandro Escobar-Huerta, Ernesto Javier Pacheco-Pérez, Orlando Israel Segura-Rodríguez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 210 Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19**
Rodolfo Jiménez-Soto, Santiago Montiel-Romero, Yvette Neme-Yunes, María Roberta Demichelis-Gómez, Sergio Ignacio Inclán-Alarcón

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 225 Linfoma mediastinal primario de células grandes B**
Jorge Soriano-Lorenzo, Karla Zaldívar-Blanco

CASOS CLÍNICOS

- 236 Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr**
Ramsés Leija-Walle, Karen Lorena Osorno-Rodríguez, Luis Alberto Pérez-Arredondo, Andrés Gómez-De León
- 247 Linfoma NK/T tipo nasal extraganglionar con expresión de CD20. Informe de un caso poco frecuente, que puede ser fuente de potencial error diagnóstico**
Román Segura-Rivera, Mauricio Brindis-Zavaleta, Carlos Ortiz-Hidalgo

Revista de **HEMATOLOGÍA**

Rev Hematol Mex 2020;21: octubre-diciembre

EDITOR EN JEFE

Luis M. VILLELA-MARTÍNEZ. Hermosillo, México

EDITOR OPERATIVO

Efreen MONTAÑO-FIGUEROA. Ciudad de México, México

EDITORES ASOCIADOS

Oscar GONZÁLEZ-LLANO. Monterrey, México
Carlos BEST-AGUILERA. Guadalajara, México
Amalia BRAVO-LINDORO. Ciudad de México, México
Alejandro LAZO-LANGNER, London, ON, Canadá

COMITÉ EDITORIAL

Álvaro AGUAYO. Ciudad de México, México
Javier BOLAÑOS-MEADE. Baltimore, EUA
Jorge CORTÉS. Houston, EUA
Aurora DE-LA-PEÑA. Ciudad de México, México
Sergio GIRALT. Nueva York, EUA
David GÓMEZ-ALMAGUER. Monterrey, México
Renán A. GÓNGORA-BIACHI†. Mérida, México
Bertha IBARRA. Guadalajara, México
José Carlos JAIME-PÉREZ. Monterrey, México
Francesco LO COCO. Roma, Italia
Xavier LÓPEZ-KARPOVITCH. Ciudad de México, México
Alejandro MADRIGAL. Londres, Inglaterra
Carlos MARTÍNEZ-MURILLO. Ciudad de México, México
Héctor MAYANI. Ciudad de México, México
Rubén A. MESA. Scottsdale, EUA
José María MORALEDA. Murcia, España
Rubén NIESVIZKY. Nueva York, EUA
Victoria OTERO. Argentina
Guillermo J. RUIZ-ARGÜELLES. Puebla, México
Guillermo J. RUIZ-DELGADO. Puebla, México
Arlette RUIZ-de-SAEZ. Caracas, Venezuela
Jesús F. SAN-MIGUEL. Salamanca, España
Sofía SÁNCHEZ. Ciudad de México, México
Luz del Carmen TARIN-ARZAGA. Monterrey, México
José Francisco TOMAS. Madrid, España
Enrique TORRE-LÓPEZ. San Luis Potosí, México
Jorge VELA-OJEDA. Ciudad de México, México

FUNDADOR

Dr. Luis SÁNCHEZ-MEDAL†

PRESIDENTE

Dr. Óscar HERNÁNDEZ-ZAMUDIO

VICEPRESIDENTE

Dr. Luis Antonio MEILLÓN-GARCÍA

SECRETARIO

Dr. Julio Edgar SELVA-PALLARES

TESORERO

Dr. Ignacio Javier AGUIRRE-AGUIRRE

VOCAL DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS

Dr. Carlos MARTÍNEZ-MURILLO

VOCAL DE MEMBRESÍA

Dr. Manuel Héctor CASTILLO-RIVERA

GERENTE ADMINISTRATIVO

Nora Monserrat DE LA TEJA-SUÁREZ

Revista de Hematología, año 21, número 4, octubre-diciembre 2020, es una publicación trimestral editada por la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco 1626, Desp. 406, Colonia Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.: 52 (55) 5524-1112, 52 (55) 5534-1856, www.amehac.org.

Editor responsable: César Homero Gutiérrez-Aguirre. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor: 04-2013-012813573700-102. ISSN: 2448-4709, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Certificado de Licitud de Título en trámite. Certificado de Licitud de Contenido en trámite, otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Autorización como Publicación Periódica por Sepomex en trámite.

Impresa en Roma Color SA de CV. Pascual Orozco 70, colonia San Miguel Iztacalco, CP 08650, México, DF. Este número se terminó de imprimir el 18 de noviembre de 2020.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C.

Editada y distribuida por Edición y Farmacia SA de CV (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 55 5678-2811, www.nietoeditores.com.mx.

CONTENIDO

CONTENTS

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 179 **Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina**
M Miodosky, S Cruset, LE Beligoy, MJ Freitas, M García-Lombardi, G Alfonso, A Cerutti, G Cordini, G De Stefano, M Gil, S Gómez, M Marull, S Zabaljauregui, M Agra, A Basso, M Beccacece, V Canosa, S Cugliari, C Devecchi, P Fragapane, ME Funes, A Gabriel, G Garate, ME Giannini, L Giordano, MV Godoy, V Golubizky, L Guanchiale, S Jarchum, LS Mari, M Márquez, R Nieto, V Noviello, I Plaza, MS Premoli, A Rodríguez, C Shanley, G Stemmelin, M Stivel, D Streitenberger, AG Sturich, MV Ventriglia, D Verón, ML Viudez, C Lis, J Rodger, E Hovsepian, J Bordone
- 195 **Ruxolitinib como tratamiento contra el COVID-19 en población mexicana**
Roberto Ovilla-Martínez, Xóchitl Cota-Rangel, José Antonio De La Peña-Celaya, Aarón Molina-Jaimes, Mariana Alejandra Alvarado-Zepeda, Karla Erika Rojas-Vertiz Contreras, Nora Ivonne Araujo-Martínez, Rodolfo Ruiz-Luján, Alejandro Ortiz-Arroyo, Pamela Elena Báez-Islas
- 205 **Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México**
Luis Del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez, Edna Rosario Contreras-Sánchez, Olga González-Segovia, Azael Ahumada-Zamudio, Andrés Realino Velasco-Caicero, Elisa Estefanía Aparicio-Sánchez, Omar García-Hernández, Álvaro Efrén Munguía-Sereno, Alejandro Escobar-Huerta, Ernesto Javier Pacheco-Pérez, Orlando Israel Segura-Rodríguez

REVISIÓN SISTEMÁTICA

- 210 **Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19**
Rodolfo Jiménez-Soto, Santiago Montiel-Romero, Yvette Neme-Yunes, María Roberta Demichelis-Gómez, Sergio Ignacio Inclán-Alarcón

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- 225 **Linfoma mediastinal primario de células grandes B**
Jorge Soriano-Lorenzo, Karla Zaldívar-Blanco

CASOS CLÍNICOS

- 236 **Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr**
Ramsés Leija-Walle, Karen Lorena Osorno-Rodríguez, Luis Alberto Pérez-Arredondo, Andrés Gómez-De León
- 247 **Linfoma NK/T tipo nasal extraganglionar con expresión de CD20. Informe de un caso poco frecuente, que puede ser fuente de potencial error diagnóstico**
Román Segura-Rivera, Mauricio Brindis-Zavaleta, Carlos Ortiz-Hidalgo

ORIGINAL ARTICLES

- 179 **Administration of brentuximab vedotin in the real world in the classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma in Argentina**
M Miodosky, S Cruset, LE Beligoy, MJ Freitas, M García-Lombardi, G Alfonso, A Cerutti, G Cordini, G De Stefano, M Gil, S Gómez, M Marull, S Zabaljauregui, M Agra, A Basso, M Beccacece, V Canosa, S Cugliari, C Devecchi, P Fragapane, ME Funes, A Gabriel, G Garate, ME Giannini, L Giordano, MV Godoy, V Golubizky, L Guanchiale, S Jarchum, LS Mari, M Márquez, R Nieto, V Noviello, I Plaza, MS Premoli, A Rodríguez, C Shanley, G Stemmelin, M Stivel, D Streitenberger, AG Sturich, MV Ventriglia, D Verón, ML Viudez, C Lis, J Rodger, E Hovsepian, J Bordone
- 195 **Ruxolitinib as treatment against COVID-19 in Mexican population**
Roberto Ovilla-Martínez, Xóchitl Cota-Rangel, José Antonio De La Peña-Celaya, Aarón Molina-Jaimes, Mariana Alejandra Alvarado-Zepeda, Karla Erika Rojas-Vertiz Contreras, Nora Ivonne Araujo-Martínez, Rodolfo Ruiz-Luján, Alejandro Ortiz-Arroyo, Pamela Elena Báez-Islas
- 205 **Clinical and hemogram characterization of patients with pneumonia due to COVID-19 in Veracruz, México**
Luis Del Carpio-Orantes, Sergio García-Méndez, Edna Rosario Contreras-Sánchez, Olga González-Segovia, Azael Ahumada-Zamudio, Andrés Realino Velasco-Caicero, Elisa Estefanía Aparicio-Sánchez, Omar García-Hernández, Álvaro Efrén Munguía-Sereno, Alejandro Escobar-Huerta, Ernesto Javier Pacheco-Pérez, Orlando Israel Segura-Rodríguez

SYSTEMATIC REVIEW

- 210 **Anticoagulation strategies in patients with COVID-19**
Rodolfo Jiménez-Soto, Santiago Montiel-Romero, Yvette Neme-Yunes, María Roberta Demichelis-Gómez, Sergio Ignacio Inclán-Alarcón

REVIEW ARTICLE

- 225 **Primary mediastinal large B cell lymphoma**
Jorge Soriano-Lorenzo, Karla Zaldívar-Blanco

CLINICAL CASES

- 236 **Hemophagocytic syndrome associated to infection due to the Epstein-Barr virus**
Ramsés Leija-Walle, Karen Lorena Osorno-Rodríguez, Luis Alberto Pérez-Arredondo, Andrés Gómez-De León
- 247 **CD20-positive extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. A report of an infrequent case that can be a source of potential diagnostic error**
Román Segura-Rivera, Mauricio Brindis-Zavaleta, Carlos Ortiz-Hidalgo

Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina

Administration of brentuximab vedotin in the real world in the classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma in Argentina.

M Miodosky,¹ S Cruset,² LE Beligoy,³ MJ Freitas,⁴ M García-Lombardi,⁵ G Alfonso,⁴ A Cerutti,⁶ G Cordini,⁷ G De Stefano,¹ M Gil,⁸ S Gómez,⁹ M Marull,¹⁰ S Zabaljauregui,¹¹ M Agra,¹² A Basso,¹³ M Beccacece,¹⁴ V Canosa,¹⁵ S Cugliari,¹ C Devecchi,¹⁶ P Fragapane,¹⁷ ME Funes,⁶ A Gabriel,¹³ G Garate,¹⁸ ME Giannini,¹⁹ L Giordano,¹⁵ MV Godoy,¹³ V Golubizky,²⁰ L Guanchiale,¹⁹ S Jarchum,²¹ LS Mari,²² M Márquez,²³ R Nieto,¹⁷ V Noviello,²⁴ I Plaza,⁶ MS Premoli,²⁵ A Rodríguez,¹¹ C Shanley,²⁶ G Stemmelin,²⁶ M Stivel,²⁷ D Streitenberger,²⁸ AG Sturich,¹⁹ MV Ventriglia,⁴ D Verón,²⁹ ML Viudez,¹⁷ C Lis,³⁰ J Rodger,³⁰ E Hovsepian,³⁰ J Bordone²

Resumen

ANTECEDENTES: Brentuximab vedotin es una nueva opción terapéutica contra el linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico.

OBJETIVO: Evaluar los criterios de respuesta y los eventos adversos a tres y seis meses del inicio del tratamiento con brentuximab vedotin en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis observacional, retrospectivo, multicéntrico dentro del Plan de Monitoreo de Eficacia y Seguridad Clínica de poscomercialización.

RESULTADOS: Se incluyeron 89 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y 5 con linfoma anaplásico de células grandes sistémico con enfermedad en recaída o resistente. Se dispuso de datos de 71 (mediana: 3 ciclos de brentuximab vedotin, tasa de respuesta global: 78%, remisión completa: 37%) y 51 (mediana acumulativa: 6 ciclos de brentuximab vedotin, tasa de respuesta global: 74.5%, remisión completa: 45%) pacientes con linfoma de Hodgkin clásico a tres y seis meses, respectivamente. En general, el tratamiento con brentuximab vedotin fue bien tolerado.

CONCLUSIONES: La administración de brentuximab vedotin puede generar respuestas favorables en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico/linfoma anaplásico de células grandes sistémico con enfermedad en recaída o resistente y permitir que los sujetos con linfoma quimiorresistente accedan al trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) o al trasplante alogénico.

PALABRAS CLAVE: Brentuximab vedotin; linfoma de Hodgkin; linfoma anaplásico de células grandes sistémico; células progenitoras hematopoyéticas.

Abstract

BACKGROUND: Brentuximab vedotin is a novel therapeutic option in the management of CD30+ Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma.

¹ Instituto de Oncología Angel Roffo, Buenos Aires, Argentina.

² Hospital El Cruce, Buenos Aires, Argentina.

³ Hospital JC Perrando, Chaco, Argentina.

⁴ Hospital Posadas, Buenos Aires, Argentina.

⁵ Hospital de Niños, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Sanatorio Británico de Rosario, Santa Fe, Argentina.

⁷ Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina.

⁸ Hospital San Roque, Córdoba, Argentina.

⁹ Hospital Marcial Quiroga, San Juan, Argentina.

¹⁰ Hospital Escuela Dr. Ramón Madariaga, Misiones, Argentina.

¹¹ Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: octubre 2020

Correspondencia

Camilo Lis
camilo.lis@takeda.com

Este artículo debe citarse como
Miodosky M, Cruset S, Beligoy LE, Freitas MJ. Administración de brentuximab vedotin en el mundo real en el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma anaplásico de células grandes sistémico en Argentina. Hematol Mex. 2020; 21 (4): 179-194.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4838

OBJECTIVE: To evaluate response criteria and adverse events at three and six months after treatment initiation with brentuximab vedotin as a therapy for classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma in Argentina.

MATERIAL AND METHOD: Observational, multicenter, retrospective analysis as part of a Post-marketing Clinical Efficacy and Safety Monitoring Plan.

RESULTS: Our study included 89 classic Hodgkin lymphoma and 5 systemic anaplastic large cell lymphoma patients with relapsed or refractory (R/R) disease. Data were available from 71 (median: 3 brentuximab vedotin cycles, overall response rate [ORR]: 78%, complete remission [CR]: 37%) and 51 (cumulative median: 6 brentuximab vedotin cycles, ORR: 74.5%, CR: 45%) patients with Hodgkin lymphoma at 3 and 6 months, respectively. Overall, treatment with brentuximab vedotin was well tolerated.

CONCLUSION: The use of brentuximab vedotin can lead to favorable responses in classic Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma patients with relapsed or refractory disease and thus allow those with chemo-resistant lymphoma to proceed to therapy such as auto-SCT or allogenic transplantation.

KEYWORDS: Brentuximab vedotin; Hodgkin lymphoma; Systemic anaplastic large cell lymphoma; Hematopoietic stem.

- ¹² Hospital Tornú, CABA, Argentina.
¹³ Sanatorio Parque, Santa Fe, Argentina.
¹⁴ Clínica Privada Dr. Raúl Matera, Buenos Aires, Argentina.
¹⁵ Hospital Luis Carlos Lagomaggiore, Mendoza, Argentina.
¹⁶ Sanatorio Nosiglia, Misiones, Argentina.
¹⁷ Hospital Central, Mendoza, Argentina.
¹⁸ Hospital Alemán, CABA, Argentina.
¹⁹ Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina.
²⁰ Hemobanco, Tucumán, Argentina.
²¹ Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina.
²² Hospital Naval Cirujano Mayor, CABA, Argentina.
²³ Hospital Municipal Marie Curie, CABA, Argentina.
²⁴ Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina.
²⁵ Instituto de Hematología y Medicina Clínica Rubén Dávoli, Santa Fe, Argentina.
²⁶ Hospital Británico, CABA, Argentina.
²⁷ Hospital Rawson, San Juan, Argentina.
²⁸ Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.
²⁹ Hospital Austral, Buenos Aires, Argentina.
³⁰ Takeda Pharma SA, Buenos Aires, Argentina.

ANTECEDENTES

Linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con patrones variados de comportamiento clínico y respuestas al tratamiento. Su pronóstico depende del tipo histológico, factores clínicos y, recientemente, características moleculares. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud distingue las neoplasias linfoides derivadas de células linfoides precursoras de las derivadas de células linfoides maduras y además separa cada grupo en neoplasias de origen de células B o células T. En su mayor parte, las neoplasias linfoides maduras comprenden los linfomas no

Hodgkin. El linfoma de Hodgkin se distingue por la existencia de las típicas células neoplásicas de Reed-Sternberg. El comportamiento biológico y el tratamiento clínico del linfoma de Hodgkin también son diferentes a los de los linfomas no Hodgkin, lo que hace que la distinción sea de importancia práctica. Las características moleculares de los linfomas, como la expresión de proteínas que actúan como receptores de superficie de la membrana en las células neoplásicas, pueden constituir dianas de tratamiento apropiadas para los anticuerpos monoclonales. Debido a su expresión restringida en linfocitos activados normales y su alta expresión en células malignas, CD30 representa una molécula diana atractiva para la terapia del linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes sistémico.¹

El linfoma de Hodgkin se distingue por una curva de distribución etaria bimodal, con mayor incidencia entre 15 y 34 años y otro pico menor después de los 60 años de edad.² Cerca de 90% de los pacientes con enfermedad en estadio temprano y de 70% de los pacientes con enfermedad avanzada pueden alcanzar la curación con las estrategias terapéuticas convencionales. Se ha observado incremento en la supervivencia en la enfermedad avanzada en asociación con un régimen poliquimioterapéutico intensivo, como eBEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona en dosis escalonadas), con supervivencia libre de progresión a cinco años que puede llegar a 90%.³ Sin embargo, en promedio, 25% recaerá o no logrará una respuesta después del tratamiento de primera línea. El tratamiento estándar en estos casos consiste en una segunda línea de quimioterapia de rescate, seguida de trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), que se vincula con curación en aproximadamente la mitad de los pacientes.⁴ Se ha demostrado que la obtención de remisión completa antes del TACPH conduce a mejores resultados a largo plazo.^{5,6} Con los esquemas de rescate prescritos con más frecuencia puede obtenerse una tasa de remisión completa de 30-40%, por lo que muchos se someten a un trasplante sin un control óptimo de la enfermedad.⁷ El pronóstico de los pacientes con linfoma de Hodgkin que recaen después del TACPH ha sido históricamente desfavorable, con mediana de supervivencia cercana a 24 meses.⁸⁻¹⁰

El linfoma anaplásico de células grandes representa aproximadamente 3% de los linfomas no Hodgkin en adultos y 10-20% de los linfomas no Hodgkin en niños. Se trata de una neoplasia de células T maduras, que incluye diferentes afecciones: linfoma anaplásico de células grandes ALK+ y linfoma anaplásico de células grandes ALK- (agrupados como linfoma anaplásico de células grandes sistémico), linfoma anaplásico

de células grandes cutáneo primario y linfoma anaplásico de células grandes asociado con implante mamario.¹¹ Los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes ALK+, en general, son más jóvenes y tienden a responder mejor al tratamiento que los sujetos con ALK-, con tasas de supervivencia global a 8 años cercanas a 80 y 50%, respectivamente.¹² En promedio, 40 a 55% de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico muestra signos de progresión/recaída luego del tratamiento de primera línea¹³ y antes de la aprobación de brentuximab vedotin en esta situación no existía un tratamiento estándar para estos pacientes.

Brentuximab vedotin

El anticuerpo conjugado brentuximab vedotin (SGN-35) es el resultado de la combinación de un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD30 cAC10 con el agente citotóxico monometil auristatina E (MMAE), por medio de un enlace peptídico estable y, como tal, ejerce su acción dirigida a través de una serie de pasos. Inicialmente, el anticuerpo permite la unión del conjugado a la proteína CD30, otorgándole especificidad por las células neoplásicas que la expresan, tras lo cual ocurre su endocitosis. Luego el conjugado se desplaza hacia el compartimiento lisosomal, donde el agente citotóxico es escindido del anticuerpo por acción de enzimas proteolíticas. De este modo, el MMAE liberado se activa e inhibe la polimerización de los microtúbulos del huso mitótico de las células en división, provocando la detención del ciclo celular en fase G₂/M y la muerte por apoptosis.¹⁴

Aprobación regulatoria

La aprobación regulatoria del brentuximab vedotin se apoyó en estudios pivotales de fase II.¹⁵⁻¹⁹

Con base en los resultados de esos estudios, brentuximab vedotin fue aprobado por la Ad-

ministración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes sistémico recidivantes en 2011 y 2012, respectivamente.²⁰

Posteriormente, en 2015, el estudio multicéntrico con distribución al azar fase III AETHERA evaluó el tratamiento con brentuximab vedotin en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico como terapia de consolidación tras el TACPH.²¹

En Argentina la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) autorizó en octubre de 2015 la comercialización de brentuximab vedotin con el nombre Adcetris (Takeda Pharma SA), con el requisito de presentar los resultados de un Plan de Monitoreo de Seguridad y Eficacia Clínica al Departamento de Farmacovigilancia.²² En febrero de 2016, la ANMAT aprobó la indicación de Adcetris para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin CD30+ con riesgo alto de recaída o progresión luego de recibir un TACPH. En este trabajo analizamos las características clínicas, la respuesta obtenida y los eventos adversos reportados en un grupo de pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes sistémico con enfermedad recidivante o resistente tratados con brentuximab vedotin en Argentina.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, para evaluar el tratamiento con brentuximab vedotin en 30 instituciones en Argentina, como parte del Plan de Monitoreo de Seguridad y Eficacia Clínica. Se obtuvieron datos de 89 pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin clásico CD30+ en recaída o resistente, ya sea tras recibir un TACPH o tras el fracaso de al menos dos líneas de tratamiento previas y en 5 pacientes

con linfoma anaplásico de células grandes sistémico en recaída o resistente, tratados entre junio de 2014 y diciembre de 2017. Todos los casos tenían diagnóstico confirmado histológicamente y recibieron al menos un ciclo de brentuximab vedotin. El 15% de los pacientes evaluables inició el tratamiento con brentuximab vedotin antes de su autorización de comercialización en Argentina, en el contexto de un programa de uso compasivo. Todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado antes de recibir el tratamiento con brentuximab vedotin y de ser incluidos en el reporte.

El periodo de observación se extendió desde el inicio del tratamiento con brentuximab vedotin hasta su interrupción por exceso de toxicidad, progresión de la enfermedad o muerte. El brentuximab vedotin se administró en infusión intravenosa durante 30 minutos, a dosis de 1.8 mg/kg cada 3 semanas, hasta un máximo de 16 ciclos. Los pacientes que requirieron reducción de la dosis recibieron 1.2 mg/kg. Para los fines del estudio, la recopilación de datos incluyó eventos adversos y respuesta al tratamiento según lo informado por el médico mediante tomografía computada o tomografía computada por emisión de positrones. Para esta última, se utilizaron los criterios estándar de medición y categorización: remisión completa, remisión parcial, enfermedad estable y progresión de la enfermedad.²³ El análisis de la respuesta al tratamiento se estratificó según el diagnóstico de linfoma, mientras que el análisis de eventos adversos se basó en si el paciente recibió brentuximab vedotin sola o en combinación con otro fármaco quimioterápico (bendamustina en todos los casos de terapia combinada). Por solicitud de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, las evaluaciones se llevaron a cabo tres y seis meses después del inicio del tratamiento y se actualizó la situación de los pacientes al final del reporte. Cada médico tratante era responsable de la recopilación y el

registro de datos mediante un formulario prediseñado; posteriormente, los datos se introdujeron manualmente en una base de datos general. En los casos en los que faltaban datos, los pacientes se excluyeron del análisis para esa variable. Los resultados se expresan como media/mediana (intervalo).

RESULTADOS

Características demográficas de la población de estudio

Características de la población con linfoma Hodgkin clásico

Se incluyeron 89 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico. La media de edad al momento del inicio del tratamiento con brentuximab vedotin fue de 29.5 años (intervalo: 15-78) y 63% eran varones. La mitad (51%) tenía enfermedad avanzada desde el inicio (III y IV) y de estos pacientes, 92% tenía síntomas B. Se informó el Puntaje Pronóstico Internacional (*International Prognostic Score*, IPS) en 28/89 pacientes, de los que 36% tenía un puntaje de más de 4 puntos. De los pacientes con enfermedad diagnosticada en estadio temprano, 54% tenía síntomas B y 38% masa abultada. Alrededor de un tercio (37%) de todos los pacientes tenía enfermedad resistente primaria (no habían obtenido respuesta o habían tenido recaída antes de los tres meses de finalizado el tratamiento), mientras que 63% había experimentado recaída luego de ese tiempo. Dentro del grupo de pacientes recaídos, 60% había recibido un TACPH (37% de toda la población). El tiempo hasta la recaída fue inferior a 6 meses en 33% de los pacientes trasplantados y en 50% de los pacientes que no se habían sometido a un TACPH. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de linfoma hasta el inicio de brentuximab vedotin fue de 36 meses (intervalo: 8-228) y la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 3 (intervalo: 2-11).

Características de la población con linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Cinco pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico fueron incluidos en el estudio y finalmente evaluados, con media de edad al momento del inicio del tratamiento con brentuximab vedotin de 56.2 años (límites: 27-77). Todos tenían enfermedad en estadio avanzado y tenían síntomas B al momento del diagnóstico. Tres de ellos tenían enfermedad resistente primaria y dos habían recaído después de una respuesta inicial. Ninguno de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico había recibido un TACPH. La mediana de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio de brentuximab vedotin fue de 10 meses (intervalo: 6-17) y la mediana de líneas de tratamiento previas fue de 2.5 (intervalo: 2-3).

Respuesta al tratamiento

Respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico

Evaluación a tres meses: los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recibieron una mediana de tres ciclos de brentuximab vedotin durante los primeros tres meses de tratamiento. No pudo evaluarse la respuesta al tratamiento en 18 pacientes durante este periodo (**Figura 1**). De los 71 pacientes evaluables, 55 (77%) obtuvieron respuesta al tratamiento (37% remisión completa y 41% parcial), 8 pacientes (11%) tuvieron enfermedad estable y los 8 restantes (11%) progresión de la enfermedad. La **Figura 2** muestra la respuesta obtenida con brentuximab vedotin administrado en monoterapia y en combinación con bendamustina. Un paciente recibió brentuximab vedotin en combinación con gemcitabina y vinorelbina y no se incluyó en este análisis.

Evaluación a seis meses: A seis meses de iniciado el tratamiento los pacientes recibieron, en

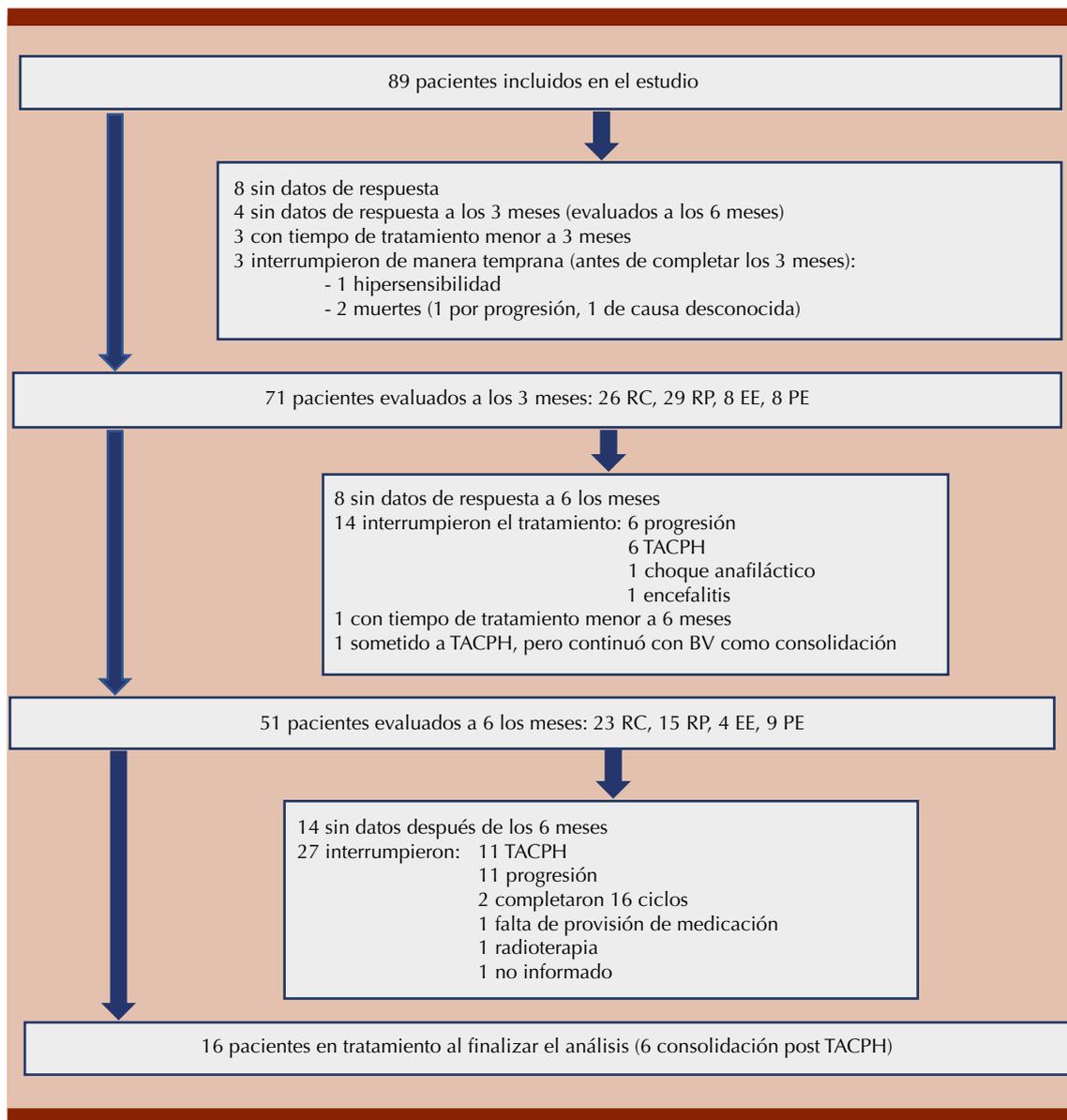


Figura 1. Cronología de la evolución de los pacientes con linfoma de Hodgkin durante el seguimiento. RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad.

forma acumulativa, una mediana de seis ciclos de brentuximab vedotin. No pudo evaluarse la respuesta al tratamiento en 20 pacientes durante este periodo (**Figura 1**). De 51 pacientes evaluables, 38 obtuvieron respuesta al tratamiento (tasas de respuesta global 74.5%, remisión completa 45% y remisión parcial

29.5%), 4 pacientes (8%) tuvieron enfermedad estable y los 9 restantes progresión de la enfermedad (17.5%). La **Figura 3** muestra la respuesta obtenida con brentuximab vedotin administrado en monoterapia y en combinación con bendamustina, seis meses después de iniciado el tratamiento.

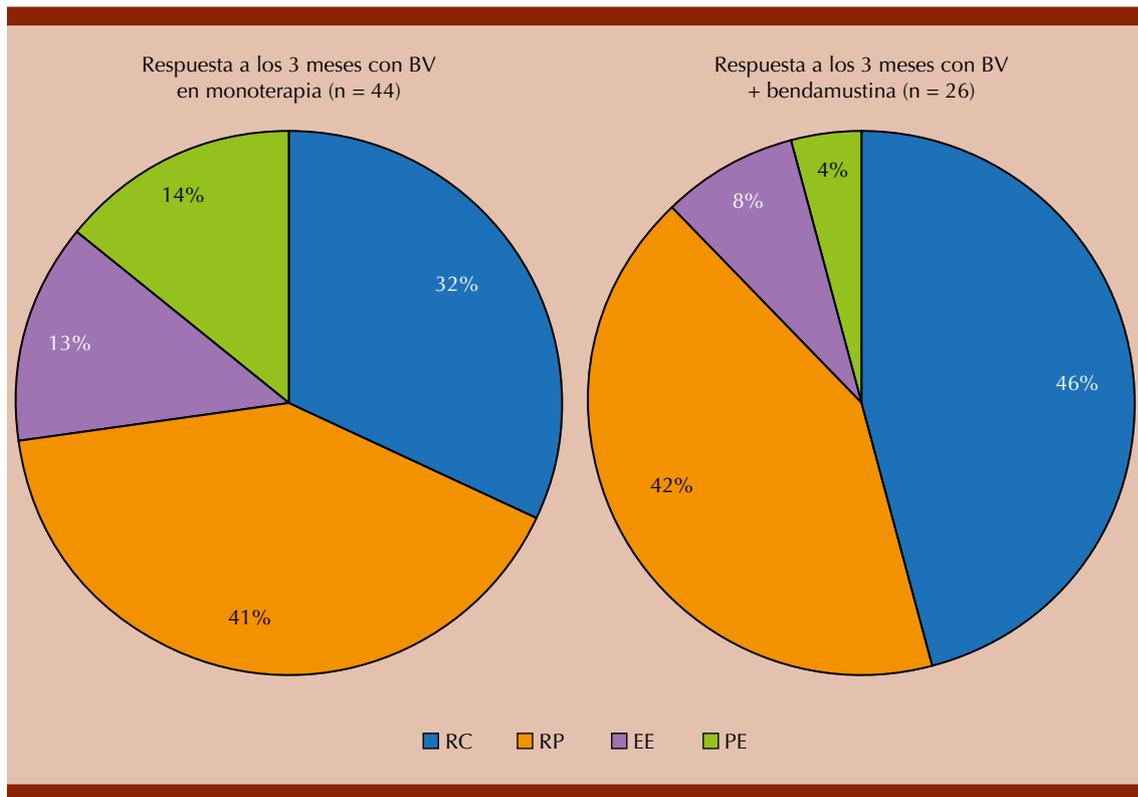


Figura 2. Tasa de respuesta obtenida con brentuximab vedotin (BV) en monoterapia (n = 44) y en combinación con bendamustina (n = 26) a tres meses de iniciado el tratamiento.

RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad.

El **Cuadro 1** muestra las respuestas de los pacientes evaluados en ambos puntos temporales: al final de los primeros tres meses de tratamiento, 38 pacientes lograron una respuesta (completa o parcial). Solo 4 pacientes mejoraron la respuesta a seis meses: un paciente con remisión parcial logró remisión completa, un paciente con enfermedad estable logró remisión completa y otro parcial, y finalmente, un paciente con progresión de la enfermedad logró remisión parcial. En el caso de los 19 pacientes que lograron remisión completa en la primera evaluación, todos mantuvieron su respuesta a los seis meses, mientras que 6 de los 19 pacientes que solo lograron remisión parcial tuvieron progresión de la enfermedad en la segunda evaluación posterior.

Un total de 27 pacientes interrumpieron el tratamiento luego de la segunda evaluación (**Figura 1**). En el momento de la finalización del análisis, los datos se actualizaron con el seguimiento de 61 pacientes, que de forma acumulada recibieron una mediana de 6 ciclos de tratamiento (intervalo: 1-16). Al analizar los resultados de los pacientes según el nivel de respuesta obtenido, observamos que los pacientes con remisión completa recibieron una mediana de 6.5 ciclos (intervalo: 2-16), mientras que los pacientes con remisión parcial recibieron una mediana de 7.5 ciclos (intervalo: 3-15).

Diecisiete pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (28%) se sometieron a un TACPH (12 en

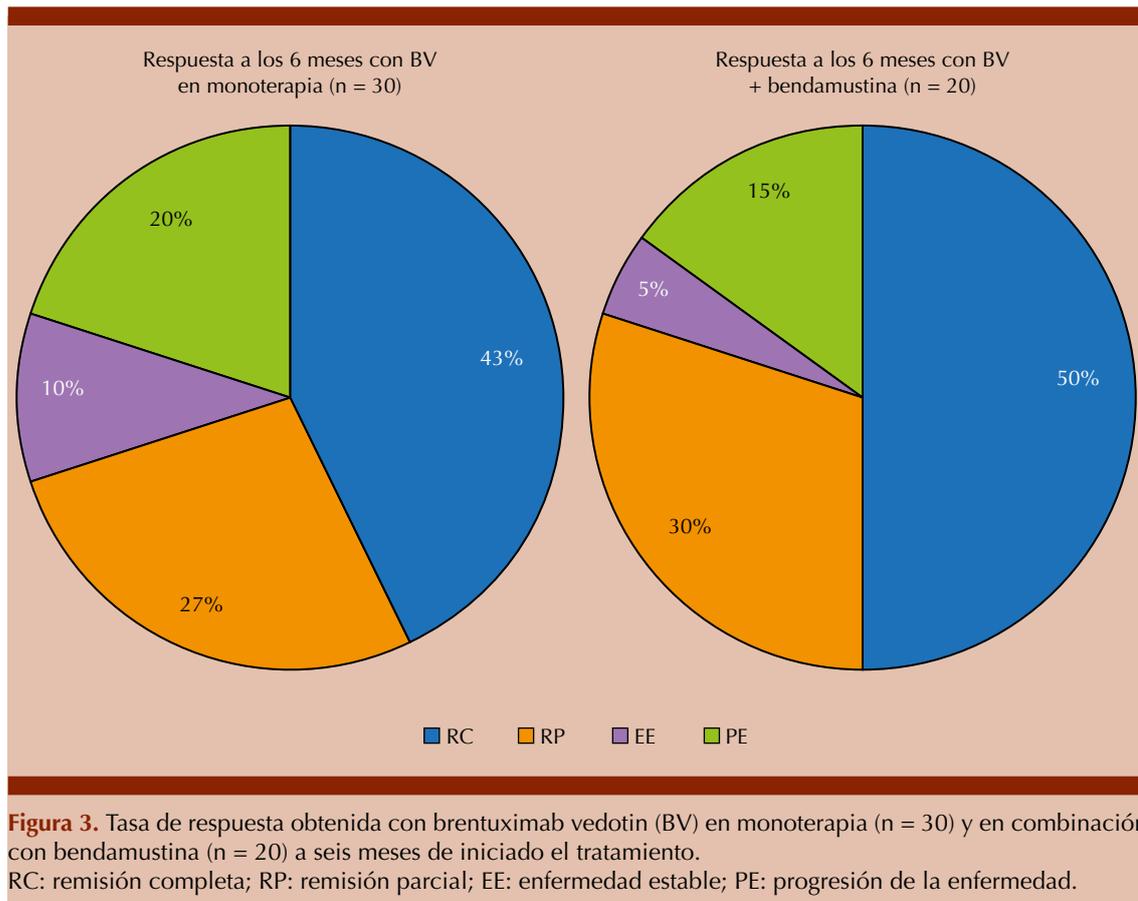


Figura 3. Tasa de respuesta obtenida con brentuximab vedotin (BV) en monoterapia (n = 30) y en combinación con bendamustina (n = 20) a seis meses de iniciado el tratamiento. RC: remisión completa; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; PE: progresión de la enfermedad.

Cuadro 1. Evolución de la respuesta

	Evaluación a 3 meses (núm.)	Evaluación a 6 meses (núm.)			
		Remisión completa	Remisión parcial	Enfermedad estable	Progresión de la enfermedad
Remisión completa	19	19	-	-	-
Remisión parcial	19	1	12	-	6
Enfermedad estable	7	1	1	4	1
Progresión de la enfermedad	2	-	1	1	-

Evolución de la respuesta en los pacientes evaluados tres y seis meses después de iniciado el tratamiento.

remisión completa y 5 en parcial) y 6 pacientes (10%) se sometieron a un trasplante alogénico (4 con remisión completa y 2 con parcial) después de su terapia de rescate. La mediana de ciclos de tratamiento recibidos ante del trasplante fue

de 6 (intervalo: 2-13) para el autólogo y de 8.5 (intervalo: 5-11) para el alogénico.

Seis pacientes pasaron a recibir ciclos adicionales de brentuximab vedotin como un régimen

de consolidación posterior al TACPH, porque se consideró que tenían riesgo alto de recaída o progresión según la opinión del médico tratante.

Respuesta al tratamiento en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico recibieron una mediana de tres ciclos (intervalo: 2-3) de brentuximab vedotin durante los primeros tres meses de tratamiento. De los 5 pacientes incluidos, 3 alcanzaron remisión parcial, uno enfermedad estable y uno no fue evaluado (falleció tras padecer un evento neurológico luego del segundo ciclo, no se informaron otros datos). El paciente con enfermedad estable suspendió el tratamiento luego de la evaluación realizada al tercer mes. El paciente que falleció lo hizo por una complicación infecciosa no especificada. Dos pacientes fueron evaluados a los seis meses y cada uno recibió ocho ciclos de brentuximab vedotin. Un paciente recibió un TACPH y el otro interrumpió el tratamiento por neuropatía periférica severa.

Seguridad y eventos adversos

En el análisis de la toxicidad del tratamiento se consideraron dos grupos: 1) pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia (con linfoma de Hodgkin clásico y linfoma anaplásico de células grandes sistémico) y 2) pacientes que recibieron brentuximab vedotin en asociación con bendamustina (solo con linfoma de Hodgkin clásico). La aparición de eventos adversos también se evaluó a los tres y seis meses después del inicio del tratamiento.

Pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia

Evaluación a tres meses: un total de 63 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia fueron evaluados a tres meses; 10 pacientes

que no contaban con datos de toxicidad del tratamiento se excluyeron de este análisis. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 9\%$) fueron: neuropatía periférica sensitiva, erupción cutánea, neutropenia, anemia y alopecia. Un paciente interrumpió el tratamiento por padecer choque anafiláctico durante la infusión del tercer ciclo. En 4 casos la dosis inicial se redujo a 1.2 mg/kg; en dos por neuropatía periférica y en dos no se informó el motivo. Un paciente falleció por una infección en el contexto de neutropenia y otro por un evento neurológico de causa no aclarada, ambos tenían diagnóstico de linfoma anaplásico de células grandes sistémico.

Evaluación a seis meses: 31 de los 53 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en monoterapia y fueron incluidos en el análisis de toxicidad realizado a los tres meses fueron reevaluados nuevamente a los seis meses. En esta etapa, un solo paciente interrumpió el tratamiento por neuropatía periférica progresiva, a pesar de recibir brentuximab vedotin en dosis reducidas. Otro paciente desarrolló cefalea con linfocitosis en el líquido cefalorraquídeo y una prueba de PCR positiva para el virus de herpes zoster. El **Cuadro 2** muestra los eventos adversos registrados en ambas evaluaciones y describe su evolución en el tiempo.

Pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina

Evaluación a tres meses: 30 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina se evaluaron a tres meses, pero un paciente se excluyó del análisis porque no había datos de toxicidad del tratamiento. No se dispone de detalles de las dosis o los regímenes de administración. Los eventos adversos más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: neuropatía periférica sensitiva, anemia, erupción cutánea y prurito. Un paciente interrumpió el tratamiento por padecer broncoespasmo severo e hipoxemia durante la

Cuadro 2. Eventos adversos en pacientes que recibieron brentuximab vendotin en monoterapia

Evento adverso	Pacientes con el evento adverso a 3 meses (n = 53) núm. (%)	Pacientes con el evento adverso a 3 meses reevaluados a 6 meses (núm.)	Evolución del evento adverso a 6 meses	Nuevos casos con el evento adverso a los 6 meses (núm.)	Pacientes con el evento adverso a 6 meses (n = 31) núm. (%)
Neuropatía periférica sensitiva	9 (17) G1: 7 G2: 1 G3: 1	6 G1: 6	1 alivio completo 3 NPS G1 sin cambios 1 progresión de NPS G1 a G3 + NPM 1 progresión a NPM	1 NPS G1	6 (18.7)
Erupción cutánea	6 (11.3)	2	2 con erupción	1	3 (9.6)
Neutropenia	5 (9.4) G1: 2 G3-4: 1 GNI: 2	3 G1: 2	2 con neutropenia 1 sin neutropenia	2 G2: 1 G3: 1	4 (12.9) G1
Anemia	5 (9.4)	2	2 sin anemia	2	2 (6.4)
Alopecia	5 (9.4)	2	2 con alopecia	1	3 (9.6)
Pirexia	5 (9.4)	2	2 con pirexia	0	2 (6.4)
Trombocitopenia	4 (7.5)	0		0	0
Náusea	4 (7.5)	2	1 con náuseas 1 sin náusea	0	1 (3.2)
Fatiga	4 (7.5)	1	1 con fatiga	1	2 (6.4)
Neutropenia febril	3 (5.6)	1	1 sin neutropenia febril	0	0
Diarrea	3 (5.6)	2	1 con diarrea 1 sin diarrea	0	1 (3.2)
Vómitos	3 (5.6)	3	3 con vómitos	1	4 (12.9)
Reacción relacionada con la infusión	3 (5.6) HTA: 1 Taquicardia: 1 Choque: 1	2	1 con HTA 1 sin RRI	0	1 (3.2)
Prurito	2 (3.7)	1	1 con prurito	0	1 (3.2)
Tos	2 (3.7)	1	1 con tos	0	1 (3.2)
Disnea	2 (3.7)	0		1	1 (3.2)
Artralgias	2 (3.7)	1	1 con artralgias	0	1 (3.2)
Mialgias	1 (1.8)	0		0	0
Aumento de TGO/TGP	1 (1.8)	1	1 con aumento de TGO/TGP	0	1 (3.2)
Aumento de amilasa	1 (1.8)	1	1 con aumento de amilasa	0	1 (3.2)
Edema en miembros inferiores	1 (1.8)	1	1 sin edemas	0	0
Estreñimiento	0	0	0	1	1 (3.2)
Fotosensibilidad	1	0		0	0
HZV cutáneo	1	1	1 sin HZV cutáneo	0	0

NPS: neuropatía periférica sensitiva; NPM: neuropatía periférica motora; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; GNI: grado no informado; RRI: reacción relacionada con la infusión.

infusión de brentuximab vedotin en el segundo ciclo. Tres pacientes tuvieron convulsiones sin causa evidente. Un paciente tuvo deterioro del sensorio con resonancia magnética nuclear de cerebro normal y líquido cefalorraquídeo que mostró linfocitosis e hiperproteíorraquia, con cultivos negativos para gérmenes comunes y hongos y PCR para virus negativa. Los cuatro pacientes con manifestaciones neurológicas centrales evolucionaron con alivio de los síntomas, continuaron el tratamiento con ambos fármacos y no tuvieron recurrencias.

Evaluación a seis meses: 20 de los 30 pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina y fueron incluidos en el análisis de toxicidad realizado tres meses después del inicio del tratamiento se reevaluaron nuevamente a los seis meses. En esta etapa se registraron tres casos con manifestaciones neurológicas centrales. Un paciente tuvo hemiparesia crural derecha, ataxia, hipoacusia y deterioro del sensorio; la resonancia magnética nuclear de cerebro y las pruebas de líquido cefalorraquídeo fueron normales; se interpretó como un caso de encefalitis de causa desconocida y falleció después de interrumpir el tratamiento. Otro paciente evolucionó con cefalea, dolor retroocular, fotofobia y paraparesia; la resonancia magnética nuclear mostró múltiples lesiones córtico-subcorticales hiperintensas en T2 y *flair* e hipointensas en T1; el fondo de ojo reveló edema papilar y una punción lumbar mostró linfocitosis de líquido cefalorraquídeo con proteínas elevadas y cultivos con pruebas microbiológicas negativas. Este caso recibió un diagnóstico presuntivo de encefalitis y neuritis óptica de probable origen desmielinizante. Los síntomas se aliviaron con la administración de corticoesteroides y la suspensión de brentuximab vedotin-bendamustina. El último paciente tuvo convulsiones no especificadas, se trató con éxito con difenilhidantoína y no experimentó más ataques convulsivos después de reiniciar

el tratamiento con ambos fármacos. La leucoencefalopatía multifocal progresiva en estos pacientes no pudo evaluarse sistemáticamente, pero es razonable suponer que la leucoencefalopatía multifocal progresiva sigue siendo muy poco probable en ambos casos debido al curso benigno de la enfermedad.

El **Cuadro 3** muestra los eventos adversos que padecieron los pacientes en ambos estadios y su evolución en el tiempo.

DISCUSIÓN

En este estudio multicéntrico observacional de brentuximab vedotin, en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico y enfermedad recidivante o resistente, a tres y seis meses respectivamente, 78 y 74.5% alcanzaron una tasa de respuesta global y 37 y 45% obtuvieron remisión completa. Es de destacar que en la mayoría de los que respondieron (91.7%), la respuesta se produjo temprano: dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Además, los pacientes con remisión completa pudieron mantener su respuesta a los seis meses. Después de la respuesta a brentuximab vedotin, 17 y 6 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico lograron someterse a un TACPH y un trasplante alogénico, respectivamente, lo que destaca la importancia del brentuximab vedotin como terapia de rescate/puente para tratamientos más definitivos. En general, el tratamiento con brentuximab vedotin en nuestra población en recaída o resistente fue bien tolerado. Los eventos adversos más comunes notificados fueron neuropatía sensitiva periférica, erupción cutánea, neutropenia, anemia, alopecia, pirexia, trombocitopenia, náuseas y fatiga. La duración del seguimiento no se consideró lo suficientemente madura para medir los criterios de valoración de supervivencia. En cuanto al linfoma anaplásico de células grandes sistémico, en este trabajo se estudiaron muy pocos pacientes y la información recopilada es insuficiente para sacar conclusiones significativas.

Cuadro 3. Eventos adversos en pacientes que recibieron brentuximab vedotin en combinación con bendamustina

Evento adverso	Pacientes con el evento adverso a 3 meses (n = 30) núm. (%)	Pacientes con el evento adverso a 3 meses reevaluados a 6 meses núm. (%)	Evolución del evento adverso a 6 meses	Nuevos casos con el evento adverso a los 6 meses núm.	Pacientes con el evento adverso a 6 meses (n = 20) núm. (%)
NPS	4 (13.8) G1: 2 GNI: 2	3	1 NPS G1 sin cambios 1 progresión de NPS G1 a G2 1 NPS de GNI sin cambios	0	3 (15) G1: 1 G2: 1 GNI: 1
Anemia	4 (13.8)	2	1 con anemia 1 sin anemia	2	3 (15)
Erupción cutánea	3 (10.3)	1	1 con erupción	0	1 (5)
Prurito	3 (10.3)	1	1 sin prurito	0	0
Náusea	2 (6.8)	1	1 sin náusea	1	1 (5)
Vómitos	2 (6.8)	0		1	1 (5)
Alopecia	2 (6.8)	2	2 con alopecia	0	2 (10)
Fatiga	2 (6.8)	1	1 con fatiga	2	3 (15)
Trombocitopenia	1 (3.4)	1	1 con trombocitopenia	1	2 (10)
Diarrea	0			1	1 (5)
Estreñimiento	1	1	1 sin estreñimiento	0	0
Disnea	1 (3.4)	0		0	0
Mialgias	1 (3.4)	1	1 sin mialgias	1	1 (5)
Artralgias	1 (3.4)	1	1 sin artralgias	0	0
Reacción relacionada con la infusión	1 (3.4) Broncoespasmo con hipoxemia	0		0	0
Neutropenia	1 (3.4) G2	1	1 con neutropenia G2	1 G2	2 (10) G2
Neutropenia febril	1	0		0	0
Trombocitopenia	1 (3.4)	1	1 con trombocitopenia	1	2 (10)
Escalofríos	1 (3.4)	1	0		0
Disnea	1 (3.4)	0		0	0
Aumento de TGO/TGP	1 (3.4)	0		0	0

NPS: neuropatía periférica sensitiva; NPM: neuropatía periférica motora; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; GNI: grado no informado; RRI: reacción relacionada con la infusión.

La población de pacientes con linfoma de Hodgkin mostró algunas diferencias con respecto a la población incluida en el estudio pivotal de fase II con brentuximab vedotin.¹⁵ Aunque en nuestra serie los pacientes también habían recibido

previamente una alta carga de tratamiento, solo 37% se había sometido a un TACPH y, además, la existencia de recidiva o progresión tras ese procedimiento era un criterio de inclusión solamente en el estudio anterior. Asimismo, en

nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con TACPH previo fue inferior al de otras experiencias publicadas anteriormente, lo que podría reflejar una tendencia creciente en nuestro medio a prescribir brentuximab vedotin como rescate antes del trasplante.²⁴⁻²⁶ El porcentaje de pacientes con enfermedad resistente primaria en nuestra serie también fue menor al informado en otros estudios; sin embargo, la mitad de los pacientes habían recaído en los primeros seis meses luego del tratamiento con quimioterapia y un tercio en los primeros seis meses posteriores al TACPH. Con respecto a la respuesta obtenida, la exclusión de 20 y 12.5% de los pacientes en las evaluaciones realizadas a tres y seis meses, respectivamente, podría afectar la precisión y validez de nuestros resultados. Más allá de esto, las tasas de respuesta global y de remisión completa alcanzadas en ambas evaluaciones fueron comparables con las publicadas en el estudio pivotal de brentuximab vedotin en linfoma de Hodgkin. Igualmente, nuestra experiencia está en concordancia con los resultados del mundo real de análisis similares de otras casuísticas de pacientes que recibieron este tratamiento fuera de ensayos clínicos.^{25,26} En Turquía²⁶ se observó una tasa de respuesta global de 64% con remisión completa de 27% y en otro estudio realizado en Grecia²⁵ esos resultados fueron de 60 y 23%, respectivamente. Como se describe en la bibliografía, pudimos observar una respuesta temprana a brentuximab vedotin en la mayoría de los casos: 91.7% de los pacientes que respondieron lo hicieron en los primeros tres meses de tratamiento. Además, observamos diferente evolución de la respuesta según la profundidad inicial de la misma: todos los pacientes que obtuvieron remisión completa en la primera evaluación mantuvieron dicha respuesta a seis meses, mientras que 31.5% de los pacientes que lograron remisión parcial mostraron progresión de la enfermedad en la segunda evaluación. Este hallazgo se correlacionaría con los resultados del estudio fundamental de fase II, en el que la mediana de duración de

la respuesta fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que alcanzaron remisión completa y con la experiencia del grupo francés que obtuvieron la mejor tasa de respuesta global (60.4%) luego de una mediana de cuatro ciclos de brentuximab vedotin, con descenso significativo de la misma (33.5%) por progresión o recaída al final del tratamiento, luego de una mediana de seis ciclos.²⁷ Si bien el objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad de brentuximab vedotin, considerando que un tercio de los pacientes recibieron el fármaco en combinación con bendamustina, pensamos oportuno analizar la respuesta obtenida para cada régimen por separado. El bajo número de pacientes, las posibles diferencias en las características basales de las poblaciones y los criterios utilizados para seleccionar el tratamiento impiden, entre otros factores, realizar un análisis comparativo de los resultados observados en ambos grupos. Después de lograr una respuesta al tratamiento, 17 pacientes recibieron un TACPH, lo que muestra el papel de brentuximab vedotin como terapia puente al permitir el trasplante en un grupo de pacientes con enfermedad quimiorresistente. Aún no está definido si todos los pacientes que recaen luego de un TACPH y responden a brentuximab vedotin deben recibir un trasplante alogénico. En el estudio fundamental de fase II, 9 de 34 pacientes que lograron remisión completa con brentuximab vedotin (9% de toda la población) continuaban en remisión a los cinco años de seguimiento sin otro tratamiento adicional y se observaron resultados similares, con menor tiempo de seguimiento, en la serie de pacientes de Turquía.²⁶ Sin embargo, la experiencia del grupo francés que mostró pérdida de la respuesta con los ciclos sucesivos en la mayoría de los casos podría sugerir la conveniencia de realizar consolidación con trasplante alogénico temprano.²⁷

En cuanto a los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico, el reducido número de casos incluidos impide analizar las

características de la población y la respuesta obtenida con el tratamiento. Esto se correlaciona con la baja prevalencia de la enfermedad que obliga a maximizar esfuerzos para obtener datos que permitan conocer los resultados del tratamiento con brentuximab vedotin de la vida real. Cabe destacar la experiencia italiana que incluyó 40 pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico recaído o resistente a varias líneas de tratamiento previas (incluido el TACPH) y mostró una tasa de respuesta global de 77.5% con remisión completa de 30% (la mejor respuesta se obtuvo luego de una mediana de cuatro ciclos de tratamiento).²⁸

En general, en nuestro trabajo, el tratamiento con brentuximab vedotin fue bien tolerado. En coincidencia con los estudios fundamentales, la neuropatía periférica fue el evento adverso más frecuente. En la mayoría de los casos consistió en una neuropatía sensitiva grado 1 y solo un paciente interrumpió el tratamiento por progresión de los síntomas, a pesar de que se redujo la dosis. Otro evento adverso observado con frecuencia fue neutropenia, casi un tercio (30%) de los casos tuvieron fiebre y un paciente falleció por una complicación infecciosa. Todos los casos de neutropenia febril ocurrieron durante los primeros tres meses de tratamiento, lo que podría explicarse por la administración tardía de factores estimulantes de colonias (profilaxis secundaria) en los siguientes ciclos, pero esta información no estuvo disponible para confirmarla. Cuatro pacientes tuvieron convulsiones, pero en ninguno de ellos se interrumpió el tratamiento. En la experiencia de Turquía, se reportaron dos casos con convulsiones, uno de los cuales tenía insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis.²⁶ No contamos con datos de función renal ni de otros posibles factores de susceptibilidad: de los pacientes que tuvieron convulsiones en nuestro estudio, cinco tuvieron otras manifestaciones neurológicas no especificadas por afectación del sistema

nervioso central y dos de ellos fallecieron. Ante la aparición de este tipo de síntomas está indicado evaluar la existencia del virus JC en muestras de líquido cefalorraquídeo y solicitar una resonancia magnética nuclear de cerebro, a fin de descartar una leucoencefalopatía multifocal progresiva.²⁹ Si bien la causa del cuadro neurológico se identificó en un solo caso (virus de herpes zoster en líquido cefalorraquídeo), los resultados de los estudios realizados no fueron compatibles con el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva en ningún paciente de nuestra serie. Dos pacientes tuvieron reacciones severas relacionadas con la infusión que impidieron continuar con el tratamiento. El mecanismo a través del que se desarrolla hipersensibilidad frente a los anticuerpos monoclonales no se conoce con exactitud. Se ha planteado que las reacciones que ocurren luego de la primera exposición a brentuximab vedotin, como sucedió en nuestros pacientes, podrían estar mediadas por la existencia de anticuerpos humanos anti-ratón.³⁰ Aunque excede los objetivos de este registro y no es posible comparar los eventos adversos observados con los dos regímenes prescritos, la combinación de brentuximab vedotin con bendamustina no parece haber causado una toxicidad hematológica clínicamente más relevante que brentuximab vedotin solo. Asimismo, el tratamiento con dos fármacos parece haberse asociado más con la existencia de manifestaciones neurológicas centrales. Los cuatro pacientes que padecieron convulsiones y 3 de los 4 casos con síntomas neurológicos cuya causa no se identificó recibieron el tratamiento combinado, pero lamentablemente no pudimos recopilar más detalles de las pautas posológicas utilizadas. Esta clase de evento adverso no se reportó en los estudios de fase I-II que evaluaron la seguridad de brentuximab vedotin combinado con bendamustina en pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o resistente.³¹ No podemos afirmar que estas manifestaciones constituyan efectos adversos asociados con el tratamiento,

en cuyo caso desconocemos también el mecanismo por el que se producen. Posiblemente nuevos estudios prospectivos con mayor número de pacientes puedan aportar más información sobre este punto.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con brentuximab vedotin permitió obtener una respuesta favorable en pacientes con linfoma Hodgkin clásico recaído o resistente en la práctica clínica diaria. Este beneficio se observó en pacientes con o sin TACPH previo y permitió a los pacientes resistentes a la quimioterapia el trasplante después de la respuesta al brentuximab vedotin como terapia puente. El perfil de toxicidad observado fue aceptable y, como se publicó anteriormente, un número reducido de pacientes interrumpió el tratamiento debido a eventos adversos. Una limitación importante por el diseño retrospectivo de este estudio fue la imposibilidad de contar con datos completos en todos los casos, lo que pudo haber influido en ciertos resultados. Se necesitan nuevos estudios prospectivos con mayor tiempo de seguimiento a fin de conocer resultados de supervivencia a largo plazo y posibles eventos adversos aún no identificados en la vida real.

Financiación

Este análisis retrospectivo fue patrocinado por Takeda Pharma SA. La redacción médica fue provista por el Dr. Hugo Silva y financiada por Takeda Pharma SA.

Conflictos de interés

Miodosky M y Cruset S recibieron honorarios de Takeda Pharma SA. De Stefano G, Cugliari S, Marquez M, Shanley C, Stemmelin G y Bordone J oficiaron como Comité Asesor para Takeda Pharma SA. Basso A, Beccacece M, Funes ME,

Garate G, Shanley C, Stemmelin G y Bordone J oficiaron como oradores para Takeda Pharma SA. Lis C, Hovsepian E y Rodger J son empleados de Takeda Pharmaceutical Company Limited.

REFERENCIAS

1. Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (3): 239-249. doi: 10.1080/17474086.2017.1281122
2. Diefenbach CS, Connors JM, Friedberg JW, et al. Hodgkin lymphoma: Current status and clinical trial recommendations. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (4): djw249. doi: 10.1093/jnci/djw249
3. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet* 2018; 390 (10114): 2790-2802. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32134-7
4. Schmitz N, Pfister B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-71. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9
5. Sureda A, Constans M, Iriondo A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16: 625-633. doi: 10.1093/annonc/mdi119
6. Spaepen K, Stroobants S, Dupont P, et al. Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Blood* 2003; 102 (1): 53-9. doi: 10.1182/blood-2002-12-3842
7. Mehrzad V, Ashrafi F, Farrashi AR, et al. Comparison of ifosfamide, carboplatin and etoposide versus etoposide, steroid, and cytarabine cisplatin as salvage chemotherapy in patients with refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma. *Adv Biomed Res* 2017; 6: 30. DOI: 10.4103/2277-9175.201687
8. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematology* 2008; 1: 326-33. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.326
9. Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* 2003; 32: 673-679. doi: 10.1038/sj.bmt.1704214

10. Connors JM, Gerrie AS, Power MM, et al. Outcome of Hodgkin lymphoma after progression following autologous stem cell transplantation. *Blood* 2016; 128: 2994. <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.2994.2994>
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375-2390. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
12. Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Trials. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3939-3946. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2345
13. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK_ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood* 2008; 111: 5496-5504. doi: 10.1182/blood-2008-01-134270
14. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood* 2003; 102: 1458-1465. doi: 10.1182/blood-2003-01-0039
15. Younes A, Gopal AK, Smith SE, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (18): 2183-2189. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0410
16. Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016; 128: 1562-1566. doi: 10.1182/blood-2016-02-699850
17. Gandolfi L, Pellegrini C, Casadei B, et al. Long-term responders after brentuximab vedotin: single-center experience on relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma patients. *Oncologist* 2016; 21 (12): 1436-1441. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0112
18. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2190-2196. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0402
19. Pro B, Advani R, Brice P, et al. Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (25): 2709-2717. doi: 10.1182/blood-2017-05-780049
20. Adcetris (brentuximab vedotin) package insert (Jan 13, 2012). 13 January 2012; http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125388s0005lbl.pdf. Consultado el 1 de octubre de 2017.
21. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. 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. *Lancet* 2015; 385 (9980): 1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9
22. Disposición 8722. ANMAT. (21 de octubre de 2015) http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8722-15.pdf. Consultado el 1 de octubre de 2017.
23. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (5): 579-86. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403
24. Zinzani PL, Sasse S, Radford J y col. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: An updated review of published data from the named patient program. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 104: 65-70. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.04.019
25. Angelopoulou MK, Vassilakopoulos TP, Batsis I, et al. Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. The Hellenic experience. *Hematol Oncol* 2018; 36 (1): 174-181. doi: 10.1002/hon.2383
26. Salihoglu A, Elverdi T, Karadogan I, et al. Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey. *Ann Hematol* 2015; 94: 415-420. doi: 10.1007/s00277-014-2215-9
27. Perrot A, Monjanel H, Bouabdallah R, et al. Impact of post-brentuximab vedotin consolidation on relapsed/refractory CD30+ Hodgkin lymphomas: a large retrospective study on 240 patients enrolled in the French Named-Patient Program. *Haematologica* 2016; 101 (4): 466-73. doi: 10.3324/haematol.2015.134213
28. Broccoli A, Pellegrini C, Di Rocco A, et al. Italian real-life experience with brentuximab vedotin: results of a large observational study of 40 cases of relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Haematologica* 2017; 102 (11): 1931-1935. doi: 10.3324/haematol.2017.171355
29. Carson KR, Newsome SD, Kim EJ, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with brentuximab vedotin therapy: a report of 5 cases from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR) project. *Cancer* 2014; 120 (16): 2464-71. doi: 10.1002/cncr.28712
30. Baxley AA, Kumm DE, Bishop CB, et al. Severe infusion reactions to brentuximab vedotin in two patients with Hodgkin lymphoma previously treated with allogeneic stem cell transplantation. *J Oncol Pharm Pract* 2013; 19 (3): 279-83. doi: 10.1177/1078155212464021
31. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (2): 257-266. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30912-9

Ruxolitinib as treatment against COVID-19 in Mexican population.

Ruxolitinib como tratamiento contra el COVID-19 en población mexicana

Roberto Ovilla-Martínez,¹ Xóchitl Cota-Rangel,¹ José Antonio De La Peña-Celaya,¹ Aarón Molina-Jaimes,² Mariana Alejandra Alvarado-Zepeda,³ Karla Erika Rojas-Vértiz Contreras,⁴ Nora Ivonne Araujo-Martínez,^{3,4} Rodolfo Ruiz-Luján,⁵ Alejandro Ortiz-Arroyo,¹ Pamela Elena Báez-Islas¹

Abstract

BACKGROUND: Many of the cytokines involved in COVID-19 are triggered by the JAK/STAT signal pathway. JAK inhibitors have been proposed as treatment for moderate to severe SARS-CoV-2 infection.

OBJECTIVES: To measure clinical changes by the 8-point ordinal scale; secondary endpoint was to determine hospitalization days, proinflammatory changes, progression to ICU, mechanical ventilation, deaths and adverse events.

MATERIAL AND METHOD: A control paired case series of patients under compassionate-use of ruxolitinib with confirmed diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia manifestations.

RESULTS: We analyzed 20 cases with COVID-19 pneumonia with supplemental oxygen requirement. The 8-point ordinal scale was 5 points in 9/10 and 6 points in 1/10 in the intervention group; 5 points in 8/10 and 6 points in 2/10 in the control group. By the end of study all the ruxolitinib patients had < 2 points while 3 patients died (8 points) in the control group. The hospitalization length was shorter for the intervention group with 9.7 (range 5-19 SD 5.27) versus 16.2 days (range 8-25 SD 4.78). No serious adverse events were reported in the intervention group.

CONCLUSIONS: Ruxolitinib patients had better clinical course with shorter hospital length without major toxicity. This preliminary study has promising effects to continue with larger trials.

KEYWORDS: COVID-19; Ruxolitinib; Cytokine release syndrome.

Resumen

ANTECEDENTES: Varias de las citocinas elevadas en COVID-19 son generadas por la vía de JAK/STAT. Los inhibidores de JAK se han propuesto como tratamiento contra la infección por SARS-CoV-2 moderada a severa.

OBJETIVOS: Medir los cambios clínicos mediante la escala ordinal de 8 puntos; el objetivo secundario fue determinar los días de hospitalización, cambios en estados proinflamatorios, progresión a UCI, ventilación mecánica, defunciones y eventos adversos.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio de serie de casos y controles tratados con ruxolitinib mediante uso compasivo en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

RESULTADOS: Se analizaron 10 casos con neumonía por COVID-19 tratados con ruxolitinib con escala inicial de 8 puntos de 5 en 9/10 y 6 en 1/10 en comparación con 10 controles con 5 en 9/10 y 6 en 1/10 pacientes. Al final todos los pacientes con ruxolitinib tenían menos de dos puntos, mientras que 3 pacientes del grupo control murieron. El tiempo de hospitalización fue menor en el grupo intervenido. No se reportaron eventos adversos graves en el grupo de casos.

CONCLUSIONES: Los pacientes tratados con ruxolitinib tuvieron mejor evolución clínica y menor tiempo de hospitalización sin mayor toxicidad. Estos resultados preliminares deberán continuar con ensayos clínicos mayores.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; ruxolitinib; síndrome de liberación de citocinas.

¹ Hematology Division. Hospital Ángeles Lomas, Estado de México, México.

² Infectology Service. ISSSTE Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario de la Independencia, Estado de México, México.

³ Internal Medicine Division. Centro Médico de Especialidades de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

⁴ Internal Medicine Division. ISSSTE Hospital General B de Zona Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chihuahua, México.

⁵ Infectology Division. Hospital General de Mexicali, Mexicali, Baja California, México.

Received: September 2020

Accepted: October 2020

Correspondence

Pamela Elena Báez Islas
drabaez.hematologia@gmail.com

This article must be quoted

Ovilla-Martínez R, Cota-Rangel X, De La Peña-Celaya JA, Molina-Jaimes A, et al. Ruxolitinib as treatment against COVID-19 in Mexican population. Hematol Mex. 2020; 21 (4): 195-204. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4638

INTRODUCTION

Coronavirus disease 19 has affected more than 16 million people and caused death in above 650,000.¹ The infection is originated by a coronavirus family virus named SARS-CoV-2, an acronym for severe acute respiratory syndrome by coronavirus-2, coined on February 2020 by the WHO; its clinical manifestations are known as COVID-19 an acronym of coronavirus disease 2019".²

The immune response is vital for the control and resolution but is also responsible for the severity of the respiratory condition. The first report of patients with COVID-19 showed that several cytokines were elevated: IL-1, IL-7, IL-8, IL-9, bFGF, GM-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , VEGF, IFN- γ and TNF- α with higher concentrations found on those who required intensive care unit (ICU).³ Another group found higher expression of interleukin-2 receptor (IL-2R) and serum levels of interleukin-6 in severe cases.⁴ Based on these reports the use of immunosuppressors or immunomodulators as a therapeutic approach on moderate to severe COVID-19 has been proposed.⁵⁻⁸

Many of the cytokines involved in COVID-19 are triggered by the signal pathway of Janus Kinase (JAK)/signal transducers and activators of transcription (STAT) which has already been described as the cause of various systemic inflammatory responses and autoimmune diseases. The transduction pathway is initiated by the union of the cytokines to its receptor which enables JAK activation. Once activated, JAKs phosphorylate STATs which translocate into the nucleus where they bind their cognate promoter elements to regulate transcription of target genes, unraveling intracellular signals that generate a storm of diverse cytokines.⁹

Ruxolitinib, a JAK 1/2 inhibitor, is a drug approved for polycythemia vera and myelofibrosis

and has shown efficacy in other proinflammatory states such as graft versus host disease, systemic mastocytosis, refractory juvenile dermatomyositis and hemophagocytic lymphohistiocytosis. Ruxolitinib causes a reduction in proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , GM-CSF, MCP-1, and MIP-1 α) and suppression of the proliferation of cytotoxic T-cells with activation and promotion of phenotypic changes to CD4+ lymphocytes as T-reg cells CD8+CD25+.¹⁰⁻¹⁷ With all this information, ruxolitinib has been used in Mexico as a compassionate treatment in patients with COVID-19 pneumonia. Here we comment on the preliminary results of the first patients reported receiving this treatment.

MATERIAL AND METHOD

We analyzed patients treated with ruxolitinib using the inclusion criteria age ≥ 18 years, confirmed COVID-19 diagnosis by polymerase chain reaction (PCR), informed consent and radiology evidence of pneumonia by chest x-ray or CT-scan. We excluded those patients whose data was incomplete for analysis of the primary objective as those patients with invasive mechanical ventilation or use of other target therapy as tocilizumab or another JAK-inhibitor.

Ruxolitinib (Jakavi®) was provided by Novartis' medical access program. Request approval was reserved for hospitalized patients who had SARS-CoV-2 infection confirmed by reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay with radiology evidence of pneumonia by chest x-ray or CT-scan and need for oxygen support determined by clinicians. The treatment was avoided in pregnancy, breastfeeding, end stage chronic renal disease thrombocytopenia $\leq 20,000$ cells/mm³, neutropenia ≤ 500 cells/mm³, active HIV infection, hepatitis C, hepatitis B, herpes zoster or *Mycobacterium tuberculosis* infection.

The recommended dose was 5 mg twice a day. Informed consent was obtained for all patients in accordance with local regulations and the registry was approved by the local Ethics Committee. The drug sponsor was not involved in the recollection and analysis of the data nor the decision to submit the manuscript. Supportive therapy as antibiotics and antivirals were given at the discretion of the clinician and each hospital's standard of care for COVID-19.

The primary endpoint was to determine the clinical improvement by the 8-point ordinal scale consisting on: 1) not hospitalized and without limitation on activities; 2) not hospitalized with limitation on activities and/or requiring supplemental oxygen; 3) hospitalized, not requiring supplemental oxygen without ongoing medical care; 4) hospitalized, not requiring supplemental oxygen with ongoing medical care; 5) hospitalized, requiring supplemental oxygen; 6) hospitalized on non-invasive ventilation of high flow oxygen devices; 7) hospitalized on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation; 8) death.

Secondary endpoints were number of days in hospital, changes in proinflammatory parameters (erythrocyte sedimentation rate [ESR], lactic dehydrogenase [LDH], C-reactive protein [CRP], ferritin, fibrinogen and d-dimer [DD]), rate of patients with progression to invasive mechanical ventilation, proportion of deaths and rate of adverse events secondary to ruxolitinib. These parameters were measured at the beginning of treatment, day 5, day 10 and 15.

Registry was done in Office Excel® spreadsheets. The statistical analysis was conducted with IBM SPSS Statistics version 26. Kolmorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were performed to define data distribution. The descriptive analysis was carried out with measures of central tendency using mean with standard

deviation, interquartile data. U-Mann-Whitney for non-parametric values and Pearson's χ^2 test for categorical data.

RESULTS

We report the first 10 patients who received the treatment with ruxolitinib and 10 patients without ruxolitinib from five hospitals in Mexico on March and April 2020. Seven patients were female. Mean age was 56.7 years (range 33-74 SD 12.07). The mean time from admission to start ruxolitinib in the treatment group was 3.6 days (range 0-9 SD 3.86). Their main baseline characteristics are described in **Table 1**.

All the patients had antibiotics on their therapeutic schemes, with the most frequently used being azithromycin and clarithromycin. Only one patient received antiviral, atazanavir/ritonavir, in the case group while seven patients received antiviral in the control group, one received atazanavir/ritonavir and the rest lopinavir/ritonavir. The use of hydroxychloroquine or chloroquine was reported in sixteen of the patients: four patients received hydroxychloroquine in the ruxolitinib group and seven patients in the control group; there were five patients on chloroquine in the ruxolitinib group. Seven patients had anticoagulation with enoxaparin in the ruxolitinib group while nine had it on control. The use of corticosteroids was reported in six patients on the ruxolitinib group, none on control.

On the first evaluation, all the patients required oxygen supplementation by regular nasal cannula or face mask. In the intervention group, at day 1 of ruxolitinib treatment, 7/10 patients had peripheral oxygen saturation (SpO₂) lower than 90% (mean of 87.4% [range 75-96 SD 6.5]), while the mean SpO₂ in the control group was 85.7% (range 78-91 SD 3.97). PaO₂/FiO₂ was measured with a mean for the intervention group in 109.9 and 252 for the control group.

Table 1. Demographic, clinical and laboratory baseline characteristics

Characteristics	Ruxolitinib N = 10	Control N =10	p value
Age, mean (IQR)	55 (47.47-62.25)	58.4 (52.75-69.50)	0.49
Sex, no.			
Male	6	7	
Female	4	3	0.63
Hypertension, no.	5	6	0.65
Type 2 diabetes, no.	5	3	0.36
Body mass index, no.			
Normal	2	4	
Overweight	5	4	
Obesity	3	3	0.43
Charlson Comorbidity Index, mean (IQR)	0.7 (0-1)	1.6 (0-2.25)	0.35
Laboratory values*, mean (IQR)			
PaO ₂ /FiO ₂	109.6 (49-249.25)	252 (232.25-292)	0.009
Hemoglobin, g/dL	13.9 (13.0-15.5)	14.7 (13.5-16.6)	0.48
Leucocytes, x10 ⁹ /L	7.24 (4.96-8.86)	8.79 (7.34-10.51)	0.12
Lymphocytes, cells x10 ⁹ /L	0.87 (0.64-1.07)	0.82 (1.06-1.25)	0.16
Neutrophils, cells x10 ⁹ /L	6.14 (4.0-7.35)	7.09 (5.68-9.13)	0.27
Platelets, cells x10 ⁹ /L	308.7 (197.5-407.25)	216.8 (153.5-244.5)	0.14
Glucose, mg/dL	137.5 (94.7-136.5)	148 (106.7-168.7)	0.10
Creatinine, mg/dL	0.82 (0.64-0.96)	1.5 (0.71-1.15)	0.48
Erythrocyte sedimentation rate, mm/hr	44.3 (20.0-73.75)	21 (11.75-32.50)	0.93
C-reactive protein, mg/dL	32.70 (11.70-44.13)	15.9 (6.03-22.29)	0.25
Procalcitonin, ng/mL	0.59 (0.08-1.32)	0.20 (0.10-0.35)	0.73
Lactate dehydrogenase, UI/L	553.88 (333.5-742.0)	565.3 (421.75-719.25)	0.89
Ferritin, ng/dL	1266.01 (486.75-1619.07)	415 (350 - NA)	0.26
Fibrinogen, mg/dL	805.33 (599.25 -1077.75)	389.98 (228.5-587.57)	0.06
D-dimer, ng/mL	1117.01 (235.25-1755.00)	5198.60 (812.5-6005.0)	0.43
8-ordinal scale			
5 points	9	8	
6 points	1	2	0.53

Four patients suspended ruxolitinib treatment before two weeks due to major improvement with hospital discharge decided by their physicians. Two patients received treatment for 10 days, one for 11 days and one for 12 days, the rest of them completed 15 days of treatment even in out-of-hospital context. The intervention

group had a follow up mean of 16.3 days (range 10-25 SD 4.16).

At beginning all patients had an 8-point ordinal scale above 5 in the intervention group. At the end of treatment just one patient had 2 points while the rest had 1 point, which means all pa-

tients in the intervention group were out-hospital with just one still symptomatic. In the control group, nine patients began with 5 points and one with 6 points. At the end, the control group had four patients with 1 point, three had 2 points and three had 8 points representing 3 deaths in the control group while there were any on the ruxolitinib group. The evolution on day 1, 5, 10 and 15 of this scale is shown in **Figure 1**.

The changes on the proinflammatory values are shown in **Figure 2** for both groups. After starting ruxolitinib treatment, no patient required subsequent invasive mechanical ventilation or admission to intensive care unit, in contrast two patients in the control group required invasive mechanical ventilation with progression

to death in both cases. The mean number of days in-hospital for the intervention group was 9.7 days (range 5-19 SD 5.27) with a follow up of 16.3 days (range 10-25 SD 4.16) meanwhile the in-hospital stay mean was longer in the control group with 16.2 days (range 8-25 SD 4.78). We also found important improve in chest imaging; chest x-ray and CT evolution of two cases of ruxolitinib group are shown in **Figures 3 and 4**.

In the intervention group all patients remain alive and there was no serious adverse event reported. Two patients presented thrombocytosis in out-of-hospital context related to inflammation recovery. One patient had grade 1 transaminase increase. No other adverse events were seen.

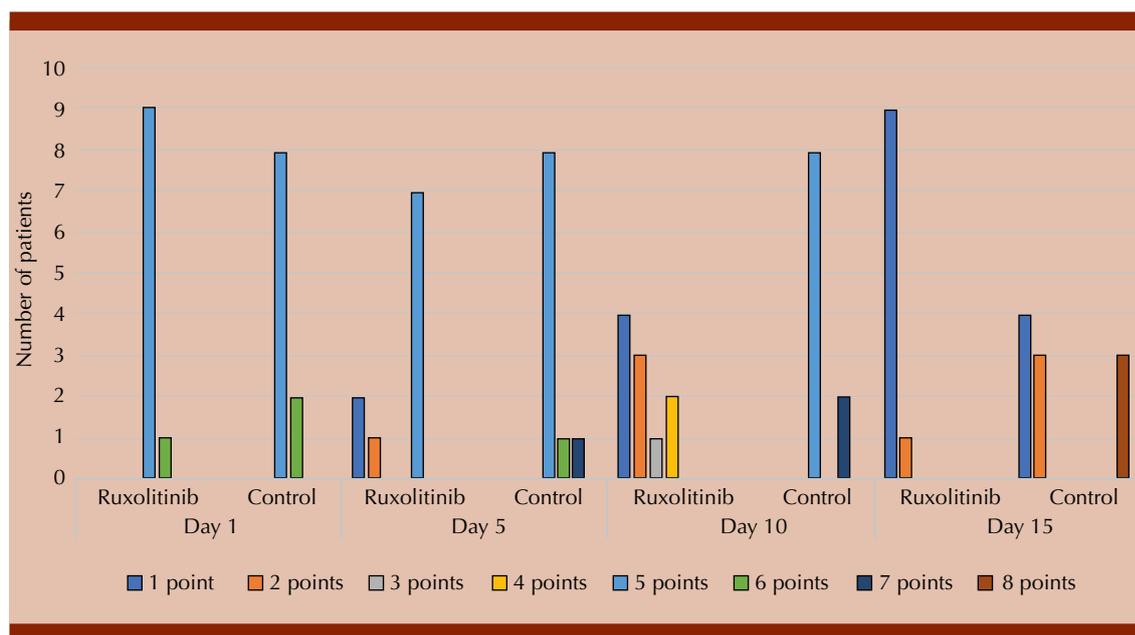


Figure 1. Evolution of the 8- point ordinal scale in the treated group and control group. The scale was measured at day 1, 5, 10 and 15 in ruxolitinib and control group. The score is: 1 point for not hospitalized and without limitations, 2 points for not hospitalized with limited activity and/or home oxygen supplementation, 3 points for hospitalized without supplemental oxygen nor ongoing medical care, 4 points for hospitalized without supplemental oxygen with ongoing medical care, 5 points for hospitalized with requiring supplemental oxygen, 6 points for non-invasive ventilation or need of high flow oxygen devices, 7 points for invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation, and 8 points for death.

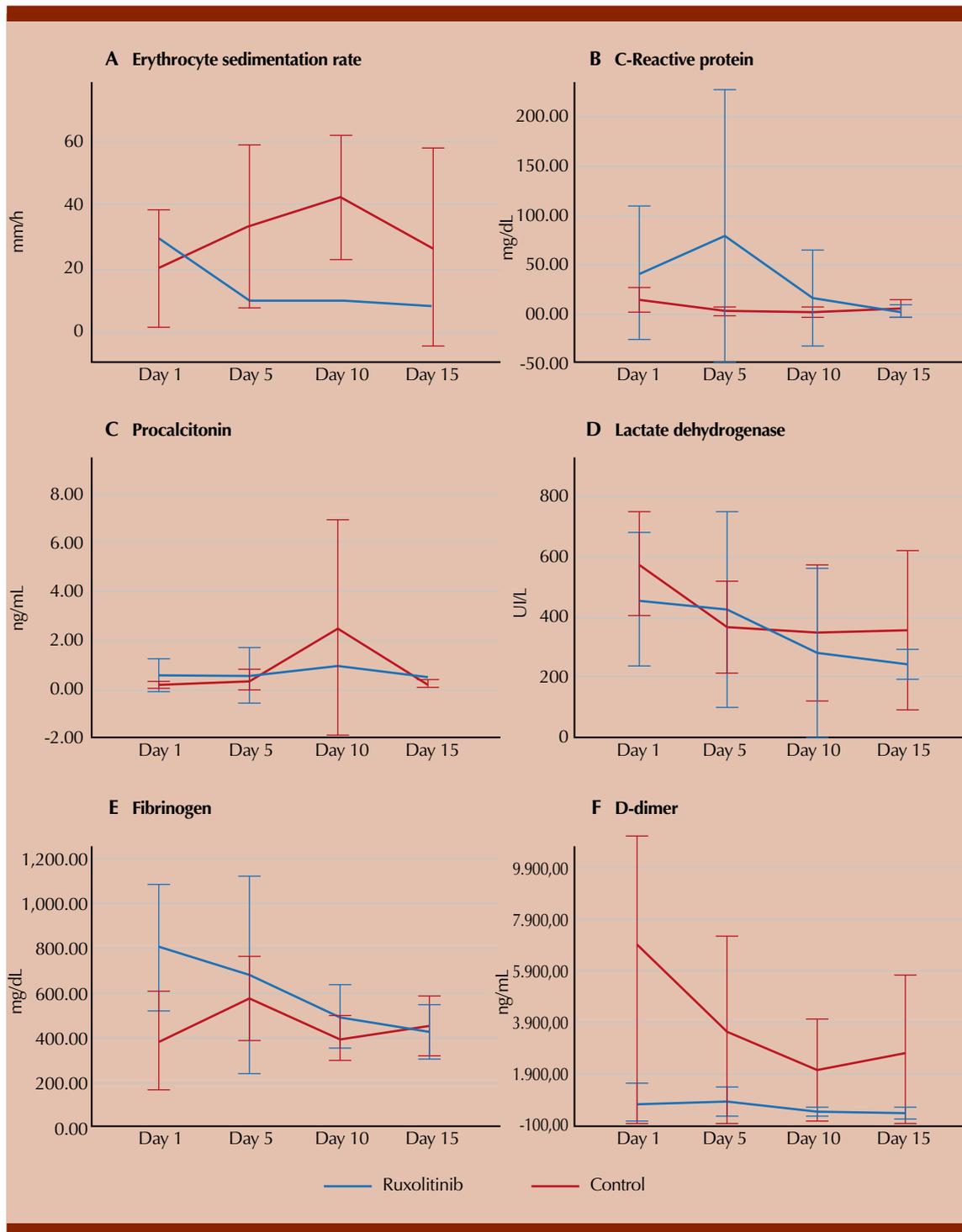


Figure 2. Evolution on proinflammatory values from baseline to day 5, 10 and 15. Proinflammatory values expressed in means, I bars indicate 95% confidence intervals at day baseline (day 1), 5, 10 and 15 of follow-up.

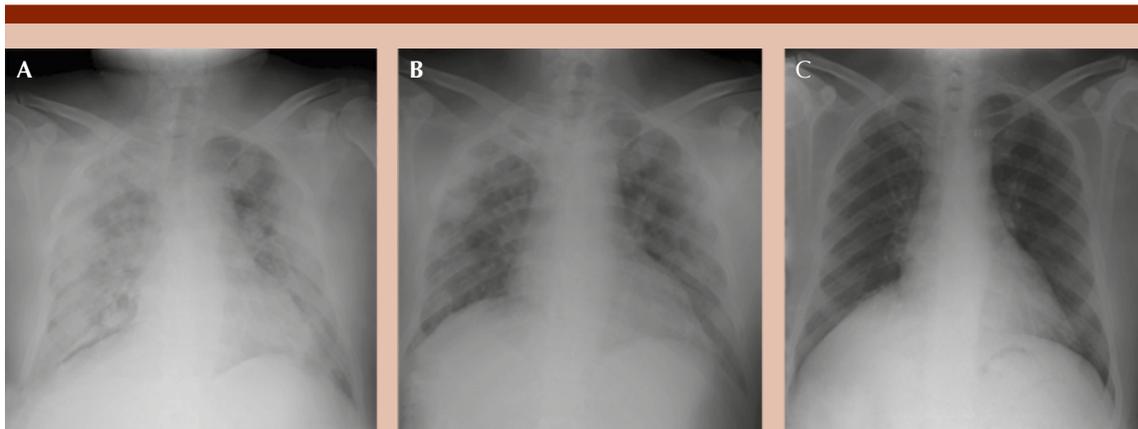


Figure 3. X-ray changes under ruxolitinib treatment. Image evolution of intervention-group patient #7, a 54 year-old-male. **A.** Image at diagnosis on April 29th. **B.** Image after five days of treatment on May 6th. **C.** Image after 10 days of treatment on May 11th.

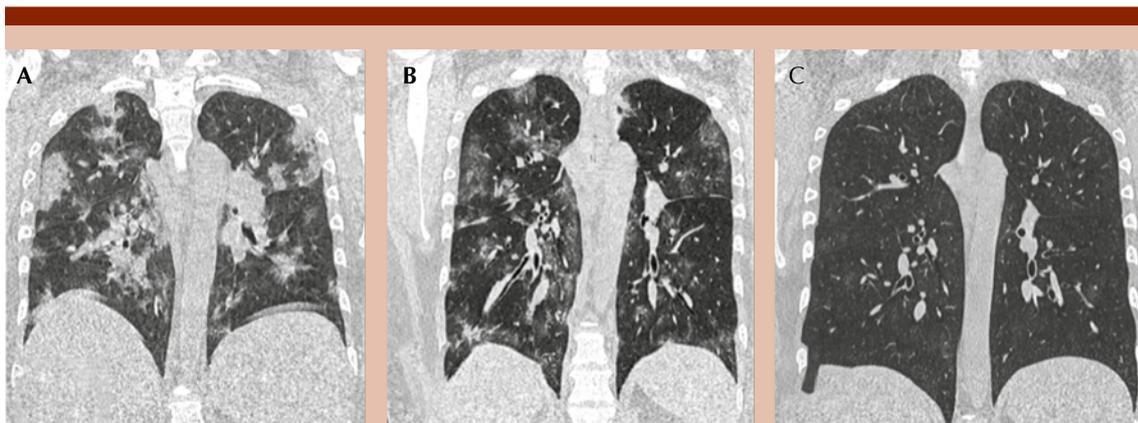


Figure 4. Chest CT-scan changes under ruxolitinib treatment. Radiographic evolution of intervention-group patient #5, a 33 year-old-female. **A.** Image at diagnosis on April 27th. **B.** Image after six days of treatment on May 3rd. **C.** Image after completion of treatment on May 14th. *These images are courtesy of Dra. Christina del Bosque.

DISCUSSION

At sixteen days of follow-up, this study found that ruxolitinib was efficient in the clinical state improvement based on the 8-point ordinal scale compared to the control group. Patients in both groups (intervention and control) were on similar situations at the start, but by the end of treatment

all the patients with ruxolitinib were discharged from hospital with a difference in mean hospital stay of 5 days compared to the control group (intervention group mean 9.7 days [range 5-19 days, SD 5.27] versus control group mean 16.2 days [range 8-25, SD 4.78]). Even more relevant, there was no progression to invasive mechanical ventilation nor deaths in the ruxolitinib

group compared to two progression to invasive mechanical ventilation and admission to ICU and three deaths in the control group. Another relevant finding was the lack of serious adverse events in the intervention group.

After recognition of SARS-CoV-2, the cytokines that play a main role in the innate immune response are type I interferons (IFNs-I) which stimulates monocyte-macrophages and dendritic cells to produce IL6, TNF- α and IL1- β , cytokines that are upregulated in severe forms of COVID-19.^{3,8} Some of those cytokines stimulate NK cells and several T cells (CD8+, CD4+, Tregs), provoking a second wave of numerous cytokines contributing to a cytokine release syndrome, also known as cytokine storm.^{8,18,19} IFNs-I also upregulate the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) which is also the SARS-CoV-2 receptor.²⁰ IFNs-I also plays a role in the overactivation of the coagulation system in bacterial and viral infection leading to disseminated intravascular coagulation (DIC).¹⁹ This model has been replicated in mice infected with SARS-CoV demonstrating that dysregulated IFNs-I are a potential therapeutic target to diminish the lethal expression of SARS-CoV.¹⁸ This information is relevant because type I IFNs signal through cell surface IFN- $\alpha\beta$ receptor to activate the JAK/STAT pathway explaining the action mechanism of JAK inhibitors in SARS-CoV-2.^{8,18}

This study supports previous results with JAK inhibitors for moderate to severe COVID-19. An Italian series showed efficacy on 12 patients treated with baricitinib compared with a historical group showing improvement in fever, SpO₂, PaO₂/FiO₂, CRP with seven discharged patients at week 2 and no admissions to ICU compared to just one patient discharged and seven progressions to ICU in the control group; the only adverse event reported was grade 2 transaminase increase.⁶ A randomized phase II trial in China reported the use of ruxolitinib in

20 patients compared to 21 patients in the control group with severe COVID-19; the reported serious adverse events were one case of grade 3 lymphopenia and one grade 3 hypertension event with no statistical difference in terms of clinical improvement, although it was reported a shorter time to improvement and significant progress in chest CT-scan with improvement in 90% of treated patients versus 61% in the control group. More importantly, there were no deaths in the ruxolitinib group *versus* 3 deaths in the control group.²¹ More recently, there was a report in Germany of COVID-19 patients in which 14 cases were treated with ruxolitinib; in this group the treatment dose was 7.5 mg twice a day showing efficacy (measured as a reduction of 25% of their COVID inflammation score) in 12 of the 14 patients by the 7th day of treatment with a median time of hospitalization of 18 days with demonstration of decrease in serum ferritin, CRP and IL-6; only one patient died and there was 3 grade 3 adverse events none of which had long term effects.²²

Comparing the evidence with JAK inhibitors with tocilizumab, one of the most commonly used immunosuppressors in COVID-19, we found two case series where the clinical improvement on ventilation was reported in 65% to 75% of patients and a third case series of fifteen patients where one showed improvement, nine had clinical stabilization, two had disease aggravation and three died; serious adverse events reported on this three studies were septic shock and death in two patients and one gastrointestinal perforation.²³⁻²⁵ This could justify the use of ruxolitinib as a broader anti-cytokine therapy instead of IL-6 only inhibition. Nevertheless, it's important to recognize that most of the patients treated with tocilizumab in these case series were under invasive mechanical ventilation at the start of treatment.

The challenge of COVID-19 treatment is that, until now, there is no specific therapy for the

disease with unsatisfactory results on lopinavir/ritonavir²⁶ and a recently described increased risk of mortality with hydroxychloroquine and/or azithromycin.²⁷ The first report on remdesivir on a compassionate-use basis demonstrated that patients had improvement in oxygen support achieving extubation in 57% of the invasive mechanical ventilation group.²⁸ A randomized placebo controlled study of remdesivir showed shorter recovery time as benefit in patients requiring supplemental oxygen in the treatment group but not in those who were in high flow oxygen support, nor on invasive mechanical ventilation, and there was no significant statistical difference in mortality between both groups.²⁹ With this data we are still without an efficient treatment for this disease making it more complex in those patients who are in a severe state secondary to cytokine storm.

This study limitations are based on its retrospective design and the low number of cases described restraining significant differences in outcomes measures. Another significant constraint was our limitation to measure cytokines like IL1, IL6 and TNF, nevertheless we indirectly watched the cytokine storm by regular proinflammatory markers. Even with limited cases, this report shows the use of ruxolitinib in ten patients treated under compassionate-use with promising results to support larger trials. Given the nature of the study the principal restrictions were missing values in follow-up for secondary endpoints.

This study shows ruxolitinib treatment safety in patients with COVID-19, the next step should be a prospective analysis of its safety and efficacy with a longer follow-up.

Acknowledgments

The drug ruxolitinib (Jakavi®) was provided by Novartis Farmaceutica SC under use extension from the medical access program. There was no

other financial support of any kind by Novartis or another pharmaceutical. The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Who.int [Internet]. World Health Organization: Coronavirus disease (COVID-19); Situation Report -191. [cited 2020 July 29] Available on: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Mar 26].
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
4. Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43 (0): E005. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005
5. Seif F, Aazami H, Khoshmirsafa M, Kamali M, Mohsenzadegan M, Pornour M, et al. JAK Inhibition as a new treatment strategy for patients with COVID-19. 2019. *Int Arch Allergy Immunol* 2020; 181 (6): 467-475. <https://doi.org/10.1159/000508247>
6. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect* 2020; 81 (2):318-356. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.017
7. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395 (10223): E30-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30304-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30304-4)
8. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (2): 337-342.
9. T-Virtanen A, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs* 2019; 33 (1): 15-32. doi: 10.1007/s40259-019-00333-w
10. Albeituni S, Verbist KC, Tedrick PE, Tillman H, Picarsic J, Bassett R, et al. Mechanisms of action of ruxolitinib in murine models of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2019; 134 (2): 147-159. doi: 10.1182/blood.2019000761
11. Zinter MS, Herminston ML. Calming the storm in HLH. *Blood* 2019; 134 (2): 103-104. doi: 10.1182/blood.2019001333
12. Sin JH, Zangardi ML. Ruxolitinib for secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: First case report. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2019; 12 (3): 166-170. doi: 10.1016/j.hemonc.2017.07.002

13. Slostad J, Hoversten P, Haddox CL, Cisak K, Paludo J, Tefferi A. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A single patient experience. *Am J Hematol* 2018; 93 (2): E47-E49. doi: 10.1002/ajh.25063
14. Jagasia M, Zeiser R, Arbushites M, Delaite P, Gadbow B, Von-Bubnoff N. Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials. *Immunotherapy* 2018; 10 (5): 391-402. doi: 10.2217/imt-2017-0156
15. Fioranelli M, Rocchia MG, Lotti T. Treatment of dermatomyositis with ruxolitinib. *Dermatol Ther* 2016; 29 (4): 285. doi: 10.1111/dth.12308
16. Aeschlimann F, Frémond M-L, Duffy D, Rice GI, Charuel J-L, Bondet V, et al. A child with severe juvenile dermatomyositis treated with ruxolitinib. *Brain* 2018; 141 (11): e80. doi: 10.1093/brain/awy255
17. Hermans MAW, Schrijver B, van Holten-Neelen CCPA, Gerth van Wijk R, van Hagen PM, van Daele PLA, et al. The JAK1/JAK2- inhibitor ruxolitinib inhibits mast cell degranulation and cytokine release. *Clin Exp Allergy* 2018; 48 (11): 1412-1420. doi: 10.1111/cea.13217
18. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice article dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 2016; 19 (2): 181-93. DOI: 10.1016/j.chom.2016.01.007
19. Yang X, Cheng X, Tang Y, Qiu X, Wang Z, Fu G, et al. The role of type 1 interferons in Gram-negative bacteria. *Blood* 2020; 135 (14): 1087-1100. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002282>
20. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020; 181 (5): 1016-1035.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
21. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146 (1): 137-146.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019
22. La Rosée F, Bremer HC, Gehrke I, Kehr A, Hochhaus A, Birndt S, et al. The Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in COVID-19 with severe systemic hyperinflammation. *Leukemia* 2020; 34: 1805-1815.
23. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 May 19; 117 (20): 10970-10975. doi: 10.1073/pnas.2005615117
24. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev* 2020; 19 (7): 102568. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102568
25. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. *J Med Virol* 2020; 92 (7): 814-818. doi: 10.1002/jmv.25801
26. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (19): 1787-1799. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
27. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA*. 2020; 323 (24): 2493-2502. doi:10.1001/jama.2020.8630
28. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (24): 2327-2336. DOI: 10.1056/NEJMoa2007016
29. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 — Preliminary report. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764

Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México

Clinical and hemogram characterization of patients with pneumonia due to COVID-19 in Veracruz, México.

Luis Del Carpio-Orantes,¹ Sergio García-Méndez,² Edna Rosario Contreras-Sánchez,³ Olga González-Segovia,¹ Azael Ahumada-Zamudio,¹ Andrés Realino Velasco-Caicero,¹ Elisa Estefanía Aparicio-Sánchez,¹ Omar García-Hernández,¹ Álvaro Efrén Munguía-Sereno,¹ Alejandro Escobar-Huerta,¹ Ernesto Javier Pacheco-Pérez,¹ Orlando Israel Segura-Rodríguez¹

Resumen

ANTECEDENTES: La enfermedad por COVID-19 se define por tos, fiebre o cefalea acompañados de al menos uno de los siguientes: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis o dolor torácico en los últimos siete días. En series chinas y europeas se ha reportado leucopenia, linfopenia y plaquetopenia.

OBJETIVO: Caracterizar los síntomas clínicos y el hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo efectuado durante abril y mayo de 2020 con pacientes mayores de 18 años quienes tuvieron diagnóstico confirmado de neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2, en cuanto a sus síntomas y alteraciones del hemograma.

RESULTADOS: Incluimos a 100 pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19, 46 (46%) mujeres y 54 (54%) hombres, con media de edad de 49.4 ± 19.3 años. Los principales síntomas reportados fueron: fiebre (96%), tos (95%) y disnea (85%), seguidos de cefalea (83%) y artralgias/mialgias (80%); destacaron otros síntomas atípicos, como anosmia-disgeusia (75%), diarrea (50%), dolor abdominal (40%), dermatitis o exantema (18%). Respecto de la fórmula roja solo 5 pacientes (5%) tuvieron anemia microcítica hipocrómica. La media de leucocitos fue de $10,103 \pm 4289$ cél/mm³, neutrófilos 8509.3 ± 4216 cél/mm³ y de linfocitos de 1112.7 ± 585.4 cél/mm³ y la media de plaquetas de $258,548 \pm 127,947$ cél/mm³.

CONCLUSIONES: En el análisis del hemograma de los pacientes con COVID-19 el principal elemento a tomar en consideración es la linfopenia. En los casos graves y que tuvieron mal pronóstico destacó la neutrofilia con leucocitos normales o leucocitosis y linfopenia severa, así como tendencia a plaquetopenia.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; leucopenia; linfopenia; trombocitopenia.

Abstract

BACKGROUND: COVID-19 disease is defined by the presence of cough, fever, or headache accompanied by at least one of the following: dyspnea, arthralgia, myalgia, odynophagia, rhinorrhea, conjunctivitis, or chest pain in the past seven days. In Chinese and European series leukopenia, lymphopenia and thrombocytopenia.

OBJECTIVE: To characterize the clinical symptoms and hemogram of patients with pneumonia due to COVID-19.

MATERIAL AND METHOD: Descriptive, analytical and retrospective study done during April and May 2020 including patients older than 18 years who had a confirmed

¹ Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Zona 71, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

² Jefatura de Enseñanza e Investigación, Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México.

³ Unidad de Medicina Familiar 61, Delegación Veracruz Norte, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

Recibido: septiembre 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Luis Del Carpio Orantes
Neurona23@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Del Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Contreras-Sánchez ER, González-Segovia O y col. Caracterización clínica y del hemograma de pacientes con neumonía por COVID-19 en Veracruz, México. Hematol Méx. 2020; 21 (4): 205-209.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4488

diagnosis of pneumonia secondary to SARS-CoV-2 infection respect their symptoms and changes in blood count.

RESULTS: We included 100 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 pneumonia, 46 (46%) women and 54 (54%) men, with a mean age of 49.4 ± 19.3 years. The main symptoms reported were: Fever (96%), cough (95%) and dyspnea (85%), followed by headache (83%) and arthralgia/myalgia (80%), other atypical symptoms stood out, such as anosmia/dysgeusia (75%), diarrhea (50%), abdominal pain (40%), dermatitis or rash (18%). Regarding the red formula, only 5 patients (5%) presented hypochromic microcytic anemia. The mean white blood cell count was $10,103 \pm 4289$ cell/mm³, neutrophils 8509.3 ± 4216 cell/mm³ and lymphocytes were 1112.7 ± 585.4 cell/mm³ and the mean platelet count was $258,548 \pm 127,947$ cell/mm³.

CONCLUSIONS: In the blood count analysis, the main element to consider is lymphopenia. In severe cases with poor prognosis, the presence of neutrophilia with normal leukocytes or leukocytosis and severe lymphopenia, as well as a tendency to platelet disease highlighted.

KEYWORDS: COVID-19; Leukopenia; Lymphopenia; Thrombocytopenia.

ANTECEDENTES

Con la llegada de una enfermedad a finales de 2019 hasta entonces desconocida, hoy denominada COVID-19, generada por una nueva variedad de coronavirus denominado SARS-CoV-2, actualmente se ha catalogado a esta enfermedad como pandémica afectando a más de 11,000,000 de personas en todo el mundo, en 188 países y con 522,000 defunciones. La enfermedad es ocasionada por un virus ARN monocatenario positivo, de la familia Coronaviridae y género Betacoronavirus, denominado provisionalmente novel coronavirus 2019 o 2019-nCoV; forma parte de las siete cepas registradas de coronavirus que pueden ocasionar infección en humanos: CoV-229E, CoV-OC43, CoV-NL63, CoV-HKU1, SARS-CoV, MERS CoV y 2019-nCoV (SARS-CoV-2), las cuatro primeras con cuadros leves, los tres últimos con cuadros de neumonía grave y síndrome respiratorio agudo severo.^{1,2}

La definición de caso sospechoso menciona a personas de cualquier edad que en los últimos 7 días hayan manifestado dos de los siguientes:

tos, fiebre o cefalea acompañados de al menos uno de los siguientes: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis o dolor torácico. Los casos confirmados son los que cumplen la sospecha y que se han confirmado por pruebas de biología molecular o serologías.²

Un metanálisis que incluyó 19 estudios chinos destacó 656 casos, los síntomas principales fueron fiebre, tos, mialgias o fatiga y disnea. Respecto de las comorbilidades las principales son enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes, curiosamente los pacientes neumópatas crónicos no manifestaron mayores índices de infección. En términos bioquímicos destacó linfopenia y leucopenia, seguidas de leucocitosis, así como elevación de deshidrogenasa láctica y proteína C reactiva (PCR).³

Un documento publicado en NEJM en el que estudiaron una cohorte de 1099 casos confirmados en China, de los que 926 casos fueron leves, la edad promedio fue de 47 años (el grupo etario más afectado fue el de 15 a 49 años, 55% de los casos), con predominio en hombres (58%). El 85% eran no fumadores. A su admisión hos-

pitalaria 56.2% no manifestaron fiebre y durante la hospitalización solo 46.9% tuvo fiebre; otros síntomas acompañantes fueron tos (67.8%), fatiga (38.1%) y disnea (18.7%). Los resultados de laboratorio destacan plaquetopenia leve en los críticamente enfermos y marcadores de severidad, como deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva y dímero D elevados.⁴

Un metanálisis publicado en la revista *Journal of Medical Virology* analizó 50,446 pacientes chinos, de los que destacó afectación predominante al sexo masculino, edad promedio de 45 años de edad; los síntomas principales fueron fiebre, tos y fatiga. Se reportaron casos leves en 82%. Las principales complicaciones fueron neumonía y SARS. La mortalidad fue de 4.3%.⁵

Según los reportes de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España, 56.6% de los casos de COVID-19 correspondieron a mujeres y la mediana de edad de los casos fue de 60 años, siendo mayor en hombres que en mujeres (62 vs 59 años). Los síntomas más frecuentes que se refieren son fiebre, tos, disnea y escalofríos; un tercio de los casos tuvo clínica digestiva (diarrea o vómitos). Los hombres tienen mayor prevalencia de fiebre y disnea, mientras que el dolor de garganta y la clínica digestiva son significativamente más frecuentes en mujeres.⁶

Un estudio que analizó y comparó la perspectiva de China e Italia menciona que la fiebre es uno de los síntomas más comunes que ocurren en, incluso, 98% de los pacientes reportados. Una proporción relativamente alta de pacientes manifiesta fiebre, aunque son afebriles al inicio de la enfermedad. El síntoma predominante es la tos seca, informada en alrededor de 60% de los pacientes. Los síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas, vómitos y diarrea sobrevienen con menos frecuencia, con incidencia inferior a 10% de los pacientes. Otros síntomas inclu-

yen rinorrea, dolor de garganta, fatiga, disnea, debilidad muscular, mareos y dolor de cabeza. Se ha observado linfopenia y leucopenia en la mayoría de los pacientes, junto con una concentración elevada de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, dímero D y otros biomarcadores inflamatorios.^{7,8}

Debido a lo anterior se pretende caracterizar los síntomas y hallazgos clínicos y de la citometría hemática de los enfermos en nuestra entidad y contrastar con los reportes previos.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo. Se analizan pacientes mayores de 18 años quienes tuvieron diagnóstico confirmado de neumonía secundaria a infección por SARS-CoV-2 por PCR-RT, en el Hospital General de Zona 71 Benito Coquet Lagunes de la Ciudad de Veracruz, México, dependiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante abril y mayo de 2020. Los criterios de ingreso fueron: tener diagnóstico de neumonía confirmada por PCR-RT, tener síntomas iniciales reportados, así como paraclínicos básicos en su expediente, principalmente hemograma. Los criterios de exclusión fueron: no tener confirmación por PCR-RT pese a tener diagnóstico clínico o radiológico de neumonía, no tener estudios de laboratorio. Las determinaciones de PCR-RT se procesaron en el Laboratorio Central de Epidemiología del Instituto, usando el kit *Superscript III Platinum One Step Quantitative RT-PCR System*. En el análisis estadístico se usa el paquete estadístico SPSS para cálculo de medidas de tendencia central, desviación estándar, el valor de p se calcula con t de Student y χ^2 con prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Incluimos a 100 pacientes con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19, 46 (46%)

mujeres y 54 (54%) hombres, con media de edad de 49.4 ± 19.3 años. La media de edad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria (45.9 ± 18.6 vs 60.0 ± 17.5 años, $p = 0.001$). La proporción de mujeres que fallecieron fue mayor y tuvo tendencia a ser estadísticamente significativa.

Respecto de factores de riesgo, 60% tenía sobrepeso u obesidad, 40% diabetes mellitus 2, 30% hipertensión arterial, 10% asma y 5% enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los principales síntomas reportados fueron: fiebre (96%), tos (95%) y disnea (85%), seguidos de cefalea (83%) y artralgias-mialgias (80%); destacan otros síntomas atípicos como anosmia/disgeusia (75%), diarrea (50%), dolor abdominal (40%), dermatitis o exantema (18%).

Respecto de la fórmula roja, solo 5 pacientes (5%) tuvieron anemia microcítica hipocrómica.

La media de leucocitos fue de $10,103.0 \pm 4289.0$ cél/mm³, neutrófilos 8509.3 ± 4216.0 cél/mm³ y de linfocitos de 1112.7 ± 585.4 cél/mm³ y la media de plaquetas de $258,548 \pm 127,947$ cél/mm³. La media de leucocitos fue mayor en el grupo de pacientes que falleció, pero no fue significativamente distinta ($11,629.6 \pm 6423.6$ vs 9594.1 ± 3190 ; $p = 0.139$).

La media de neutrófilos fue mayor en el grupo de pacientes que falleció y tuvo tendencia a ser significativa estadísticamente ($10,466.8 \pm 6204.1$ vs 7856.8 ± 3093.6 ; $p = 0.053$). Por el contrario, las medias de linfocitos y plaquetas fueron menores en los pacientes que fallecieron en comparación con los pacientes que egresaron por mejoría, ambas diferencias tuvieron significación estadística (628.8 ± 419.3 ; $p = 0.001$ y 1274.0 ± 544.5 , respectivamente).

En relación con el tipo de neumonía, 54 (54%) pacientes tuvieron neumonía leve y 46 (46%) tuvieron neumonía grave. En cuanto a los desenlaces hospitalarios, 75 (75%) pacientes egresaron por mejoría clínica y 25 (25%) fallecieron durante la estancia hospitalaria (**Cuadros 1 y 2**).

CONCLUSIONES

Los síntomas clínicos no difieren de los que se reportan en las cohortes de estudio de China o Europa, los principales son fiebre, tos y disnea, aunque hay síntomas atípicos como anosmia-disgeusia, diarrea y dolor abdominal que obligan a ampliar el abanico de posibilidades a tomar en cuenta para un mejor diagnóstico de los casos sospechosos de COVID-19.

Cuadro 1. Resultado de la medición de variables demográficas y clínicas

Variable	Resultado* n = 100
Variables demográficas	
Edad, años	49.4 (19.3)
Sexo; n (%)	
Mujeres	46 (46)
Hombres	54 (54)
Variables de laboratorio	
Leucocitos, cél/mm ³	10,103.0 (4,289.0)
Neutrófilos, cél/mm ³	8,509.3 (4,216.0)
Linfocitos, cél/mm ³	1112.7 (585.4)
Plaquetas, cél/mm ³	258,548.0 (127,947.2)
Tipo de neumonía por COVID-19, n (%)	
Neumonía leve	54 (54)
Neumonía grave	46 (46)
Desenlace hospitalario, n (%)	
Mejoría	75 (75)
Fallecimiento	25 (25)

*Resultados expresados en medias con desviación estándar (\pm DE), excepto cuando se indique algo distinto.

Cuadro 2. Análisis comparativo de las variables estudiadas estratificado por desenlace hospitalario

Variable*	Mejoría n = 75	Fallecimiento n = 25	p
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Edad, años	45.9 (18.6)	60.0 (17.5)	0.001 [§]
Sexo, n (%)			
Mujeres	30 (40)	16 (64)	0.063 [£]
Hombres	45 (60)	9 (36)	0.063 [£]
VARIABLES DE LABORATORIO			
Leucocitos, cél/mm ³	9594.1 (3190.4)	11,629.6 (6423.6)	0.139 [§]
Neutrófilos, cél/mm ³	7856.8 (3093.6)	10,466.8 (6204.1)	0.053 [§]
Linfocitos, cél/mm ³	1274.0 (544.5)	628.8 (419.3)	0.001 [§]
Plaquetas, cél/mm ³	275,450.6 (113,072.5)	207,840.0 (156,637.7)	0.021 [§]
Tipo de neumonía por COVID-19, n (%)			
Neumonía leve	54 (72.0)	0 (0.0)	0.001 [£]
Neumonía grave	21 (28.0)	25 (100.0)	0.001 [£]

* Resultados expresados en medias con desviación estándar (\pm DE), excepto cuando se indique algo distinto.

[§] t de Student.

[£] χ^2 con prueba exacta de Fisher.

En el análisis del hemograma el principal elemento a tomar en consideración es la linfopenia. En los casos graves y que tuvieron mal pronóstico destaca la existencia de neutrofilia con leucocitos normales o leucocitosis y linfopenia severa, así como tendencia a plaquetopenia, hallazgos relevantes en nuestra población y no descritos en las experiencias asiáticas o europeas previas. Estas características son importantes para la estratificación y predicción de los casos de mayor severidad que pueden tener mal pronóstico, así como para, en caso de coinfecciones o sospecha de otras virosis, principalmente dengue (que es endémico del país y puede favorecer sindemias y se manifiesta con leucopenia, linfopenia y plaquetopenia severas), realizar el diagnóstico diferencial.

REFERENCIAS

1. Del Carpio-Orantes L. Del 2019-nCoV al COVID-19, caracterizando la enfermedad. *Med Int Méx* 2020; 36 (3): 414-417. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4009>
2. Del Carpio-Orantes, L. Covid-19, Breviario Clínico. Editorial: Autoreseditores, 1ª ed. México, 2020.
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Preprints* 2020, 2020020378. doi: 10.20944/preprints202002.0378.v1
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
5. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of 50466 hospitalized patients with 2019-nCoV infection. *J Med Virol* 2020. doi: 10.1002/jmv.25735
6. Informe nº 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648
8. Chen J, Lu H, Melino G, et al. COVID-19 infection: the China and Italy perspectives. *Cell Death Dis* 2020; 11 (6): 438. doi: 10.1038/s41419-020-2603-0

Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19

Anticoagulation strategies in patients with COVID-19.

Rodolfo Jiménez-Soto,¹ Santiago Montiel-Romero,¹ Yvette Neme-Yunes,² María Roberta Demichelis-Gómez,² Sergio Ignacio Inclán-Alarcón²

Resumen

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) es una enfermedad emergente de interés global. La fisiopatología, el espectro de la manifestación y las complicaciones no están completamente descritas, entre las que destaca la coagulopatía con fenotipo protrombótico asociada con mal pronóstico. Existen diversos mecanismos implicados, como inflamación excesiva, hipoxemia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada, entre otros. Al ser un trastorno vascular, la anticoagulación es un punto clave en el tratamiento; sin embargo, en la actualidad no existe evidencia suficiente para establecer un estándar de tratamiento para el manejo de la anticoagulación en estos pacientes. Este artículo es una revisión narrativa de la bibliografía que incluye 55 trabajos de revisión. Se emiten recomendaciones de manejo de coagulopatía asociada con COVID-19 en distintos escenarios basadas en evidencia: anticoagulación profiláctica estándar, profiláctica intermedia o terapéutica durante la hospitalización, al egreso, en manejo ambulatorio y otras condiciones especiales. En la actualidad carecemos de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos escenarios en COVID-19. Se recomienda que todos los pacientes con criterios de ingreso por esta enfermedad reciban anticoagulación profiláctica y valorar un esquema más intensivo de acuerdo con una estrategia individualizada y dinámica.

PALABRAS CLAVE: anticoagulación; coagulación intravascular diseminada; COVID-19; enfermedad tromboembólica venosa.

Abstract

SARS-CoV-2 disease (COVID-19) is an emerging disease of global concern. The pathophysiology, spectrum of presentation, and complications are not fully described, among them is coagulopathy with a prothrombotic phenotype associated with a poor prognosis. There are various mechanisms involved such as excessive inflammation, hypoxemia, immobilization and disseminated intravascular coagulation (DIC), among others. Being a vascular disorder, anticoagulation is a key point in treatment; however, currently there is insufficient evidence to establish a standard of treatment for the management of anticoagulation in these patients. This paper is a narrative review of the literature in which 55 review papers were included. Recommendations for the management of coagulopathy associated with COVID-19 are issued in different evidence-based scenarios: standard prophylactic anticoagulation, intermediate prophylactic or therapeutic during hospitalization, at discharge, in outpatient management and other special conditions. We currently lack prospective clinical trials that evaluate these scenarios in COVID-19. It is recommended that all patients with admission criteria for this disease receive prophylactic anticoagulation and assess a more intensive scheme according to an individualized and dynamic strategy.

KEYWORDS: Anticoagulation; Disseminated intravascular coagulation; COVID-19; Venous thromboembolic disease.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Departamento de Hematología. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Rodolfo Jiménez Soto
jrso25@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Jiménez-Soto R, Montiel-Romero S, Neme-Yunes Y, Demichelis-Gómez MR, Inclán-Alarcón SI. Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19. Hematol Méx. 2020; 21 (4): 210-224.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4727

ANTECEDENTES

Los coronavirus son una familia grande de virus de ARN, en la que se han identificado siete cepas, entre las que se encuentra el SARS-CoV-2, causante de COVID-19, una enfermedad emergente de interés mundial.¹ La pandemia causada por este microorganismo tiene manifestaciones y desenlaces que han cambiado la práctica clínica en todo el mundo.²

La fisiopatología, el espectro de la manifestación de COVID-19 y las complicaciones no están completamente descritas.^{3,4} Las manifestaciones clínicas van desde una enfermedad asintomática o leve hasta un estado crítico francamente inflamatorio, sepsis grave, choque séptico y muerte.⁴

La clasificación actual de la Organización Mundial de la salud (OMS) divide a la enfermedad en tres subgrupos: 1) enfermedad leve (81% de los casos), 2) severa (14% de los casos) y 3) crítica (5% de los casos).⁵ En el primer grupo se encuentran los pacientes que manifiestan síntomas generales inespecíficos, como fiebre, fatiga, tos, malestar general, mialgias, odinofagia, entre otros. El segundo grupo se define por los pacientes con disnea, frecuencia respiratoria de al menos 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno al aire ambiente de 93% o menor, $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, infiltrados en más de 50% de los campos pulmonares a las 24-48 horas de inicio de los síntomas. El tercer grupo lo comprenden los pacientes con neumonía bilateral, inflamación sistémica, disfunción endotelial, coagulopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia multiorgánica (lesión renal, cardíaca, hepática, entre otras).⁵⁻⁷ La Sociedad Internacional de Neumología divide a la enfermedad en tres fases: 1) asintomática o sintomática sin mayor progresión, 2) fase pulmonar en la que el virus infiltra este órgano y continúa su replicación, que se caracteriza por vasodilatación, incremento

de permeabilidad endotelial y reclutamiento leucocitario que desencadena lesión pulmonar, hipoxemia y daño cardiovascular, 3) finalmente, un pequeño subgrupo de pacientes continúa amplificando el ARN viral que condiciona una importante inflamación sistémica, a la que se denomina síndrome de liberación de citocinas, siendo la principal proteína inflamatoria la interleucina 6 (IL-6), que promueve la diferenciación y proliferación de linfocitos B.²

Entre las principales complicaciones de esta enfermedad están los fenómenos hematológicos, destaca la coagulopatía, particularmente coagulación intravascular diseminada con fenotipo protrombótico que se asocia con mal pronóstico.⁸⁻¹¹ Los fenómenos trombóticos en enfermedad severa se han descrito, según la serie, en 8% a más de 30% de los pacientes.¹²

Se han establecido recomendaciones para la profilaxis farmacológica y manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en COVID-19; sin embargo, en la actualidad no existen guías establecidas ni evidencia suficiente para establecer un estándar de tratamiento para el manejo de la anticoagulación en estos pacientes.

El propósito de esta revisión es mostrar la evidencia actual de las estrategias de anticoagulación profiláctica y terapéutica en pacientes con COVID-19 de acuerdo con el riesgo trombótico.

Se realizó una revisión narrativa basada en una búsqueda en distintas bases de datos y revistas médicas: MEDLINE (PubMed), NEJM, JAMA, BMJ, Lancet, así como artículos originales y guías emitidas por distintas sociedades médicas. La búsqueda comprendió el periodo del 1 de enero de 2020 al 14 de julio de 2020. Los criterios de búsqueda incluyeron los siguientes términos: *coronavirus* combinado con: *SARS-CoV-2*, *COVID-19*, *coagulopathy*, *anticoagulation*, *thrombosis*, *disseminated intravascular coagula-*

tion, cytokine release syndrome. De la búsqueda realizada incluimos 55 trabajos en esta revisión.

DISCUSIÓN

Generalidades

Los reportes clínicos en todo el mundo sugieren que COVID-19 es una confluencia de disfunción vascular, trombosis e inflamación sistémica.¹³

Se ha documentado que los pacientes con esta infección están predisuestos a tromboembolismo venoso y arterial por mecanismos de inflamación excesiva, hipoxemia, inmovilización y por la existencia de coagulación intravascular diseminada,¹⁴ esta última es prevalente en, incluso, 71% de los pacientes que fallecieron por esta enfermedad, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés).¹⁵

Hasta el día de hoy, se han descrito diferentes factores que contribuyen al efecto protrombótico de COVID-19, como hipoxemia, daño endotelial arterial y venoso, inflamación exuberante, activación plaquetaria, trombosis microvascular e incluso mecanismos autoinmunitarios.^{8,16}

La hipoxemia se genera por diversos mecanismos, como daño alveolar directo y trombosis.¹⁷ En una neumonía severa existe un estado procoagulante, no solo por el incremento de la viscosidad sanguínea, sino también por la señalización de la transcripción inducida por hipoxia, perpetuando la relación hipoxemia-trombosis.¹⁸ También es bien conocido que las infecciones virales provocan una importante respuesta inflamatoria sistémica causando alteración en el balance de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes (disfunción endotelial, elevación del factor de von Willebrand, activación de los receptores Toll-like y de las vías del factor tisular, entre otros). Se cree que la inmunosupresión, la

activación endotelial y el daño tisular mediado por efecto viral culmina en disfunción orgánica, evidenciado por los hallazgos histológicos con necrosis franca y viriones. Por otro lado, las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos desempeñan un papel crítico en el efecto procoagulante de las infecciones virales.^{3,4,13}

La familia de los coronavirus se ha asociado con síndrome de dificultad respiratoria aguda debido a una respuesta protrombótica para prevenir la hemorragia alveolar difusa. Asimismo, existe una activación plaquetaria mediada por el estímulo antigénico del coronavirus con el fin de facilitar la eliminación de patógenos a través de activación leucocitaria y formación de trombos.^{3,4} En autopsias de pacientes críticos por COVID-19, se observó oclusión y formación de microtrombos a lo largo de las paredes pulmonares.¹⁹

Como se mencionó, el factor protrombótico de la respuesta inmunitaria también participa en el fenómeno tromboembólico de esta enfermedad. Se ha descrito la existencia de anticuerpos antifosfolípidicos, contribuyendo de forma indirecta al daño inmunológico.^{3,20} Incluso, la prolongación del TTPa puede deberse a la existencia de un inhibidor de la coagulación, ya sea específico, como el anticuerpo contra el factor VIII o inespecífico, como el anticoagulante lúpico, como se vio en un estudio de 34 pacientes, en el que 31 (94%) fueron positivos al mismo.²¹

Existen reportes de casos de pacientes con COVID-19 y coagulopatía clínicamente significativa con anticuerpos antifosfolípidicos (anticardiolipina IgA y anti-β2-glicoproteína I IgA e IgG), con múltiples infartos cerebrales e isquemia de extremidades. El desarrollo de estos anticuerpos puede conducir a eventos trombóticos, que es difícil diferenciar de otras causas de trombosis multifocal en pacientes críticos, como coagulación intravascular diseminada, tromboci-

topenia inducida por heparina o microangiopatía trombótica. Es importante considerar que, en infecciones virales o estados críticos agudos, los anticuerpos pueden identificarse transitoriamente sin tener mayor relevancia clínica, por lo que deben tomarse estos resultados con reserva.²²

También se ha considerado al COVID-19 una especie de vasculitis sistémica, ya que comparte características con otras vasculopatías inflamatorias, como: linfopenia, estado hipercoagulable y disfunción microvascular.¹³

Otra manifestación del factor inmunológico en esta afección es el síndrome de liberación de citocinas, que sobreviene por la sobreactivación del sistema inmunológico como respuesta a la infección viral, con liberación exagerada de citocinas, que es dañina para el huésped, ocasionando insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se da no solo por la IL-6, sino también por IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.² Todo esto culmina en un ambiente de respuesta inflamatoria sistémica, acelerando la muerte celular a nivel pulmonar, hepático, cardíaco, renal, adrenal y vascular que conlleva a la disfunción multiorgánica.¹⁵ Entre los fenómenos protrombóticos en la infección por COVID-19, uno de los factores mejor identificados es la coagulación intravascular diseminada. La ISTH propuso una categoría ya validada para identificar pacientes en una fase temprana de sepsis denominada coagulopatía inducida por sepsis, ya que se presume a la coagulación intravascular diseminada como un continuo de la coagulopatía inducida por sepsis. La existencia de coagulopatía inducida por sepsis-coagulación intravascular diseminada se relaciona con aumento en la mortalidad en pacientes con sepsis.¹⁶

En general, los factores individuales de mayor riesgo de padecer enfermedad severa por CO-

VID-19 son: género masculino, edad mayor de 64 años, obesidad, enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad tromboembólica venosa previa), diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, trasplante sólido o de células progenitoras hematopoyéticas, estados de inmunosupresión congénita o adquiridos, como enfermedad injerto contra huésped o infección por VIH con conteo bajo de linfocitos T CD4⁺. Asimismo, los factores clínicos de mayor riesgo son la fiebre persistente, taquicardia (> 125 latidos por minuto), taquipnea (frecuencia respiratoria > 24 respiraciones por minuto), saturación baja (< 92% al aire ambiente), entre otros.^{2,15,18,23,24}

Marcadores de laboratorio

En diversas cohortes internacionales se han reportado las características clínicas y de laboratorio típicos en pacientes con coagulopatía por COVID-19.¹⁴ Los hallazgos hematológicos más frecuentes son: leucopenia, leucocitosis y linfopenia (70-80% de los casos)¹⁰ y trombocitopenia leve (95% de los casos, pero solo 20.7% son menores a $125 \times 10^9/L$),¹¹ esta última es un factor de mal pronóstico (morbilidad y mortalidad).²⁵

Los marcadores de inflamación que se han correlacionado de manera significativa con severidad son: elevación del dímero D (> 1000 ng/mL), CPK (> 2 veces LSN), PCR convencional > 100 mg/dL, DHL > 245 U/L, troponinas elevadas, linfopenia al ingreso (< $0.8 \times 10^3/\mu L$), IL-6 > 40 pg/mL, ferritina > 300 $\mu g/L$, entre otros.^{2,26} Asimismo, otros factores relacionados con mal pronóstico son: prolongación de tiempos de coagulación, deficiencia de vitamina D o la elevación de otros reactantes de fase aguda, como VSG y fibrinógeno al ingreso.^{23-25,27}

La trombocitopenia es un indicador de mortalidad en sepsis. Este fenómeno también se observa en pacientes con COVID-19. En un metanálisis de nueve estudios con cerca de 400 pacientes con enfermedad severa, se identificó una cuenta plaquetaria significativamente más baja relacionada con mayor severidad (OR 5.1; IC95%: 1.8-14.6).¹¹

La trombocitopenia y la elevación del dímero D son explicables por la activación excesiva de la coagulación y aumento en la agregación plaquetaria. De manera inicial la coagulopatía en COVID-19 cursa con elevación del dímero-D y de los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, mientras que las anomalías del TP, TTPa y la disminución en la cuenta plaquetaria aparecen de manera más tardía.²⁶

El dímero D es un marcador de formación y degradación de fibrina, útil para el reconocimiento temprano de los pacientes con riesgo alto de complicaciones trombóticas.⁸ En el estudio realizado por Yin y colaboradores en China se analizaron 449 pacientes con neumonía por COVID-19, demostrando mayor mortalidad a 28 días en los pacientes con aumento inicial del dímero D.¹⁸

En otro análisis de 191 pacientes en los principales centros en Wuhan, China, la mortalidad reportada fue de 28% y los parámetros de laboratorio asociados con ese desenlace fueron elevación del dímero D ≥ 1000 ng/mL al ingreso, prolongación del TP por más de 3 segundos y del TTPa por más de 5 segundos, IL-6 > 40 pg/mL,²⁵ troponinas (por encima de la percentila 99 en 8-12% de los casos) y la existencia de otras comorbilidades.^{26,28,29}

En cuanto al fibrinógeno, se ha visto su utilidad en diferenciar coagulopatía por COVID-19 vs coagulación intravascular diseminada aguda típica, en la que el fibrinógeno se ve disminu-

do. En cambio, en pacientes con COVID-19 el fibrinógeno se encuentra notablemente elevado, probablemente como reactante de fase aguda.^{28,30} La elevación del fibrinógeno también se ha asociado con hipercoagulabilidad y resistencia a la heparina.³¹

En cuanto a las citocinas proinflamatorias, las concentraciones de IL-6 en COVID-19 se encuentran elevadas, pero en menor proporción en comparación con el síndrome de liberación de citocinas clásico en donde se eleva hasta concentraciones cercanas a 10,000 pg/mL, lo que sugiere la participación de otras citocinas.¹³

Enfermedad tromboembólica venosa en COVID-19

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos es mayor en comparación con lo reportado en otras enfermedades.⁸ En series internacionales se ha demostrado en términos histopatológicos la existencia de trombosis microvascular y hemorragia pulmonar, por lo que la anticoagulación profiláctica se ha usado como parte del tratamiento de enfermos críticos que tienen concentraciones elevadas de dímero D, alteraciones en los parámetros de coagulación, coagulación intravascular diseminada, síndrome de liberación de citocinas o insuficiencia orgánica múltiple.³²

A pesar de la tromboprofilaxis, un alto número de pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda padecen complicaciones trombóticas. Según el estudio francés del grupo CRICS- TRIGGERSEP, la incidencia de tromboembolia pulmonar (TEP) en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 fue mayor que en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por otra causa distinta a COVID-19, 11.7 vs 2.1%, con OR = 6.2 (1.6-23.4; p = 0.008).¹⁶ La expe-

riencia clínica en COVID-19 demuestra que los pacientes con frecuencia manifiestan trombosis de catéter, en filtros de diálisis y sitios inusuales, como isquemia de extremidades, ictus, entre otros.³¹ En un estudio de lesión renal por esta enfermedad, se demostró trombosis del circuito de terapia de reemplazo renal continuo en 28 de 29 pacientes (96.6%).¹⁶

En un estudio danés multicéntrico se evaluaron 184 pacientes con COVID-19 en la unidad de terapia intensiva (UTI) que recibían trombotrombolisis y el desenlace analizado fue la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y trombosis arterial, encontrando 31% de incidencia acumulada (IC95%: 20-41%). La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en estos pacientes fue mayor comparada con otras causas de coagulación intravascular diseminada asociadas con coagulopatía inducida por sepsis. Los predictores independientes para eventos tromboticos fueron la edad (HR ajustado 1.05/año, IC95%: 1.004-1.01) y coagulopatía, definida como prolongación del TP > 3 segundos o de TTPa > 5 segundos.¹⁴

Cui y su grupo reportaron una prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa en 81 pacientes con COVID-19 severo en la UTI, mientras que la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa sin trombotrombolisis fue de 25% y 40% de ellos murieron. En el análisis se concluyó que un valor de dímero D mayor a 1500 ng/mL (intervalo de 0-500) es predictor de enfermedad tromboembólica venosa en estos pacientes, con sensibilidad de 85%, especificidad de 88.5% y valor predictivo negativo de 94.7%.^{8,33}

En el estudio más extenso reportado a la fecha, se incluyeron 1099 pacientes en 55 hospitales en China. La elevación del dímero D \geq 500 ng/mL se identificó en 260/560 (46.4%) de los pacientes. El dímero D al ingreso fue de 2120 ng/mL (770- 5270 ng/mL) en los no supervivientes,

mientras que en el grupo de supervivientes fue de 610 ng/mL (350-1290 ng/mL). El dímero D elevado con concentraciones de 2400 ng/mL (600-14,100) fue predictor de requerimiento de UTI, comparado con una concentración de dímero D de 500 ng/mL (300-800, $p = 0.0042$) en los que no requirieron cuidados intensivos.¹¹

En otro estudio alemán se realizaron 12 autopsias documentando trombosis venosa profunda en 7 de los casos (58%), en quienes no se sospechó trombosis *premortem*, la tromboembolia pulmonar masiva fue la causa directa de muerte en 4 casos. Como hallazgo interesante, en todos los casos de trombosis venosa profunda estuvieron afectadas ambas extremidades inferiores.³

Con la información actual, se han propuesto dos nuevas afecciones: 1) la coagulopatía por COVID-19, producto de diversos mecanismos de inflamación previamente mencionados, identificada en 71.4% de los pacientes no supervivientes vs 0.6% de supervivientes de Wuhan^{24,26} y 2) la coagulopatía intravascular pulmonar (PIC), secundaria a inflamación pulmonar bilateral observada en esta enfermedad.^{24,26,30}

Los mecanismos previamente descritos contribuyen a la descripción clásica de la tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, estasis y lesión/inflamación por el síndrome de dificultad respiratoria aguda.³¹

Tratamiento

El manejo de los pacientes con COVID-19 es desafiante por el incipiente conocimiento de su fisiopatología.¹⁷ Al postular que esta enfermedad es también un trastorno vascular, la anticoagulación es, entonces, un punto clave en el tratamiento; sin embargo, hasta el momento no existe un tratamiento estandarizado para la trombotrombolisis en estos pacientes.¹³

Al momento de esta revisión, no hay un tratamiento aprobado contra esta enfermedad, pero existen alternativas que han surgido de acuerdo con diversos ensayos clínicos. Los esquemas de tratamiento se han dividido de acuerdo con la gravedad para manejo ambulatorio o intrahospitalario, e incluyen estrategias como el apoyo de oxígeno con distintos dispositivos, administración de antivirales, antibióticos, esteroides, anticuerpos monoclonales como tocilizumab (dirigido al receptor de IL-6), inmunoglobulina intravenosa, plasma convaleciente y anticoagulantes, sin tener a la fecha un tratamiento establecido.^{2,34-36}

La terapia trombolítica tiene conocidos efectos adversos que son de relevancia clínica, como el sangrado mayor, por lo que solo se recomienda en el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, evento cerebrovascular isquémico agudo, trombosis arterial o venosa profunda con afectación tisular, o TEP con daño hemodinámico.³⁷ En la actualidad solo hay reportes de casos del uso de r-tPA en pacientes críticos con esta enfermedad, en ventilación mecánica y sistema de oxigenación por membrana extracorpórea con beneficio transitorio.^{10,38} Los pacientes críticamente enfermos en la UTI son los de mayor riesgo trombótico, tanto por la existencia de factores individuales relacionados con el paciente (edad, inmovilización, obesidad, antecedente personal o familiar de enfermedad tromboembólica venosa, cáncer, sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, embarazo, enfermedad cerebrovascular, traumatismo, cirugía reciente, enfermedad preexistente con daño endotelial) y factores relacionados con los cuidados críticos (sedación, inmovilización, vasopresores, estado de choque, uso de catéteres venosos centrales, estados de malnutrición y disfunción hepática que interfiera con la producción de los factores de la coagulación).^{8,9,15,23} La terapia anticoagulante se asocia con menor mortalidad en pacientes con coagulo-

patía inducida por sepsis y elevación marcada de dímero D.⁸ Se sabe que tal elevación, así como la propia sepsis y la coagulopatía por consumo son indicadores de mortalidad. A pesar de esta información no hay evidencia suficiente para iniciar anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19, basada solo en el valor de este marcador.²⁶ Si bien, la coagulación intravascular diseminada es un fenómeno ampliamente estudiado, la alta incidencia de coagulación intravascular diseminada trombótica en pacientes con COVID-19 es aún una afección poco experimentada y, hasta el momento, no contamos con ensayos controlados con distribución al azar, ni suficiente evidencia para sustentar lineamientos definidos para manejo de la anticoagulación.³¹ Se recomienda determinar tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria en todos los pacientes al diagnóstico de COVID-19, para la valoración pronóstica y terapéutica. En los pacientes que han fallecido por COVID-19, la elevación del dímero D y el descenso de fibrinógeno asociado con coagulación intravascular diseminada se observa en promedio a los 7-11 días del inicio de los síntomas y de 4-10 días del ingreso hospitalario promedio. Estos factores se asocian con gravedad de la enfermedad y con requerimiento de cuidados críticos.²⁶

Al momento del diagnóstico se sugiere medir: dímero D, TP y cuenta plaquetaria, en orden de importancia, para estratificar el riesgo trombótico. Si es posible, debe medirse el fibrinógeno, siguiendo las recomendaciones de la ISTH para manejo de la coagulación intravascular diseminada.¹¹ Asimismo, se recomienda calcular la coagulación intravascular diseminada y el índice de coagulopatía inducida por sepsis (**Cuadro 1**).

En un estudio de Tang y colaboradores se observó que la aparición de coagulación intravascular diseminada en el día 4 de estancia hospitalaria fue de 71.4% de los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad, comparado con los pacientes

Cuadro 1. Comparación entre los índices coagulación intravascular diseminada (CID) y coagulopatía inducida por sepsis (SIC)

		Índice CID	Índice SIC
Característica plaquetaria (10 ⁹ /L)	Puntaje	Rango	Rango
Cuenta	2	< 50	< 100
	1	≥ 50, < 100	≥ 100, < 150
Dímero D	3	Incremento importante	-
	2	Incremento moderado	-
Tiempo de protrombina (TP en segundos)	2	≥ 6	(> 1.4)
	1	≥ 3, < 6	(> 1.2, ≤ 1.4)
Fibrinógeno (mg/dL)	1	< 100	-
	2	-	≥ 2
Índice SOFA	1	-	1
Puntaje total		≥ 5	≥ 4

Adaptado de la referencia 39.

con coagulación intravascular diseminada que sí sobrevivieron (0.6%). Lo anterior refleja la importancia de vigilar regularmente estos parámetros de coagulación, y son también recomendaciones bien definidas en las guías para el manejo de la coagulación intravascular diseminada-coagulopatía inducida por sepsis.^{11,39}

De acuerdo con la ISTH, se sugiere que en pacientes con dímero D elevado (definido como incremento de tres a cuatro veces el LSN), debe considerarse ingreso hospitalario incluso en ausencia de otros síntomas que sugieran gravedad de la enfermedad (aumento en la generación de trombina y alta probabilidad de complicaciones).^{8,11} Las recomendaciones actuales sugieren que todos los pacientes hospitalizados deben recibir al menos trombotprofilaxis farmacológica (**Figura 1**).^{8,40}

Esquemas

Escenario profiláctico

Diversas sociedades sugieren que todos los pacientes ingresados reciban trombotprofilaxis

o anticoagulación terapéutica con heparinas de bajo peso molecular, a menos que tengan contraindicaciones absolutas, como son: sangrado activo o una cuenta plaquetaria < 25 × 10⁹/L. La prolongación de TP y TTPa no son contraindicaciones para el inicio de anticoagulación.^{16,21} La ISTH recomienda las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) al ser medicamentos seguros y con menor riesgo de causar sangrado. Asimismo, la Sociedad Americana de Hematología (ASH por sus siglas en inglés) agrega fondaparinux como alternativa a las heparinas de bajo peso molecular. La vigilancia de los tiempos de coagulación, concentraciones de fibrinógeno y de la función renal es indispensable en todo paciente crítico.^{16,21}

La Organización Mundial de la Salud emitió una guía provisional de manejo en COVID-19 en la que recomienda la trombotprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular cada 24 horas o heparina no fraccionada cada 12 horas, la primera es la de elección al tener las ventajas de poder aplicarse una vez al día, reduciendo así la exposición del personal de salud, el tiempo de uso del equipo de protección personal y al

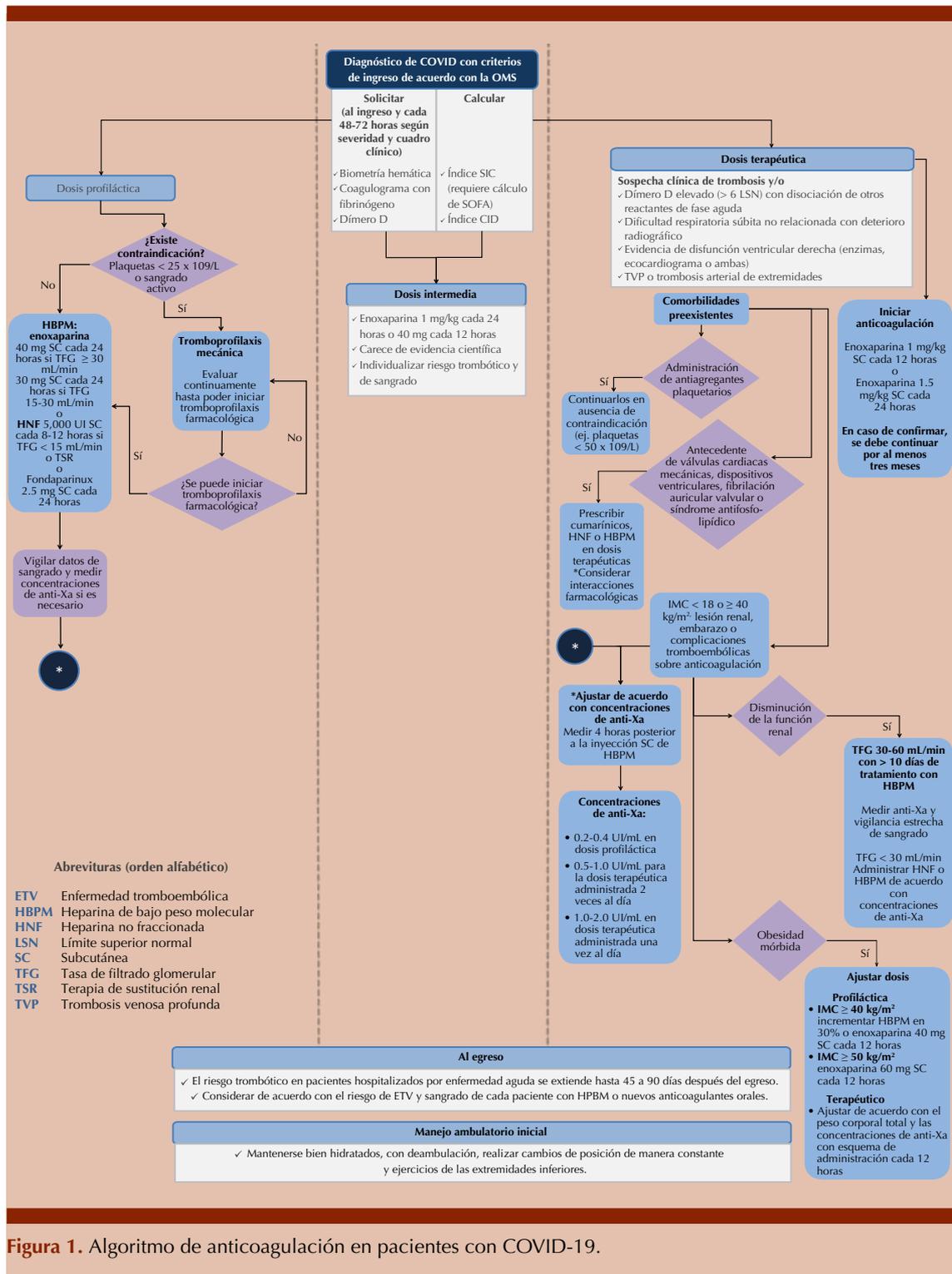


Figura 1. Algoritmo de anticoagulación en pacientes con COVID-19.

no tener interacciones farmacológicas con las terapias experimentales existentes contra esta enfermedad.²³ Otro razonamiento a favor de la administración de heparinas de bajo peso molecular es que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios, disminución de la generación de trombina modificando así el curso natural de la coagulación intravascular diseminada, anticomplemento y regulación negativa de las concentraciones de IL-6.^{18,23,28,41,42}

En caso de tener contraindicación, se sugiere la tromboprofilaxis mecánica con dispositivos de compresión neumática y evaluar continuamente al paciente para poder iniciar la tromboprofilaxis farmacológica en cuanto sea posible.^{8,23,32,28}

La dosis de tromboprofilaxis farmacológica recomendada es de 40 mg de enoxaparina subcutánea (SC) al día si la tasa de filtrado glomerular (TFG) es > 30 mL/min, 30 mg/día vía SC si la TFG es de 15 a 30 mL/min y en TFG < 15 mL/min o terapia de sustitución renal se recomienda heparina no fraccionada al tener menor eliminación renal.⁴³

No se cuenta con evidencia suficiente a favor o en contra de la administración de dosis intermedia o profiláctica en este grupo de pacientes.^{38,44} El concepto de administrar enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas) como anticoagulación terapéutica en COVID-19 para prevención de trombosis microvascular durante la infección severa o crítica no está recomendado.²⁶ Si bien los protocolos de anticoagulación varían de acuerdo con cada institución, una recomendación es una dosis intermedia con heparinas de bajo peso molecular calculada a 0.5 mg/kg o dosis profiláctica dos veces al día.³²

La decisión de escalar la dosis de anticoagulante de acuerdo con el dímero D carece de evidencia científica que soporte esa estrategia terapéutica. Se recomienda individualizar el riesgo tromboti-

co y de sangrado. Por ejemplo, la guía francesa recomienda anticoagulación terapéutica en todo paciente con fibrinógeno > 800 mg/dL o dímero D > 3000 ng/mL.¹⁶

La prevalencia de diversos factores de riesgo protrombóticos genéticos varía entre las diferentes etnias. Por ejemplo, en la población asiática, los estados protrombóticos (factor V de Leiden, factor VII y VIII, menores concentraciones de dímero D, entre otros)^{45,46} son hasta cuatro veces menos frecuentes con respecto a otras etnias, por lo que deben individualizarse las estrategias de tromboprofilaxis y ajustarlas a las recomendaciones locales.^{19,30,47}

Al tratarse de pacientes potencialmente graves y con otras comorbilidades, es necesario tomar en cuenta las alteraciones farmacocinéticas de las diferentes heparinas para el ajuste de la anticoagulación en estos enfermos, ya sea por factores relacionados con la absorción, metabolismo y eliminación renal o hepática, así como por las potenciales interacciones farmacológicas.

En pacientes con administración crónica de antiagregantes plaquetarios, se recomienda continuar su administración mientras exista una indicación clara para la prescripción de los mismos.²³ En pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos ventriculares, fibrilación auricular valvular y síndrome antifosfolipídico se sugiere continuar el tratamiento con warfarina mientras sea posible.⁴⁴

En caso de administración crónica de anticoagulantes orales, se recomienda cambiar a heparinas de bajo peso molecular durante la hospitalización, con el objetivo de prevenir interacciones farmacológicas, complicaciones hemorrágicas y facilitar el manejo de la terapia anticoagulante. Diversos antiagregantes y anticoagulantes (antagonistas de vitamina K y apixabán) inhiben el metabolismo de CYP3A4,

por lo que su combinación debe ser cautelosa.²³ En un estudio efectuado por Tang se incluyeron 449 pacientes con COVID-19 grave, de los que 99 recibieron heparina en dosis profiláctica (94 con heparinas de bajo peso molecular 40-60 mg/día y 5 con UFH 10,000-15,000 U/día),¹⁹ y no se encontró diferencia significativa en la mortalidad a 28 días en comparación con el grupo control que no recibió tromboprofilaxis; sin embargo, los pacientes con un índice SIC ≥ 4 sí demostraron beneficio de recibir anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular al disminuir la mortalidad (40 vs 64.2%, $p = 0.029$), así como en los pacientes que tenía dímero D más de 6 veces el LSN (32.8 vs 52.4%, $p = 0.017$).¹¹

Escenario terapéutico

En pacientes críticos, debe tenerse alta sospecha clínica de trombosis, particularmente en los pacientes con elevación persistente del dímero D (que se eleva por diversas causas: edad, infección, traumatismo, procedimientos, cáncer, entre otros) a pesar de una franca mejoría en el resto de los reactantes de fase aguda; deterioro respiratorio no justificado por la lesión pulmonar existente; evidencia de disfunción ventricular derecha reflejada por elevación de enzimas cardíacas o ecocardiografía, o trombosis venosa/arterial de extremidades inferiores por ultrasonido.^{23,25,26}

Los pacientes con enfermedad crítica pueden estar clínicamente inestables para ser transportados y obtener un estudio de imagen que confirme la sospecha diagnóstica de trombosis.³¹ Otra barrera para realizar estudios de imagen (ultrasonido y tomografía) es el escenario de pronación.²³ En angiogramas convencionales se han reportado casos sin trombos pulmonares, pero con técnicas novedosas de tomografía con energía dual se ha incrementado el rendimiento diagnóstico al demostrar anomalías vasculares y de la perfusión.¹⁷

Por estas razones, en pacientes con alta sospecha clínica de trombosis, se recomienda prescribir dosis terapéutica de anticoagulación hasta lograr descartar esa complicación. La dosis recomendada en estos escenarios es de enoxaparina (1 mg/kg SC cada 12 horas o 1.5 mg/kg SC cada 24 horas) y continuarla por al menos tres meses en pacientes con trombosis establecida.³⁸

Condiciones especiales

Como se mencionó, la obesidad es un factor de riesgo importante de complicaciones en esta enfermedad. En pacientes con extremos de índice de masa corporal se altera la farmacocinética de la heparinas de bajo peso molecular, por lo que se recomienda ajustar la dosis de acuerdo con las concentraciones de anti-Xa.^{26,31,48} Otros escenarios en los que debe considerarse el uso de esta estrategia son: lesión renal, embarazadas, población pediátrica y complicaciones tromboembólicas a pesar de anticoagulación.⁴⁹

Las concentraciones de anti-Xa deben determinarse 4 horas posteriores a la inyección SC de heparinas de bajo peso molecular.^{37,49} La actividad de anti-Xa debe determinarse a través de un método cromogénico y con una curva de calibración basada en la heparina de bajo peso molecular prescrita.^{49,50} En general, se recomienda que las concentraciones pico de heparinas de bajo peso molecular sean de 0.2-0.4 UI/mL en dosis profiláctica y 0.5-1.0 UI/mL para la dosis terapéutica administrada dos veces al día y 1.0-2.0 UI/mL en dosis terapéutica administrada una vez al día (**Cuadro 2**).^{48,49} En pacientes con obesidad mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) existen varias recomendaciones para la tromboprofilaxis farmacológica, ya sea incrementar la dosis profiláctica de heparinas de bajo peso molecular en 30%;⁴⁹ administrar enoxaparina 40 mg SC cada 12 horas o 60 mg SC cada 12 horas si el $IMC \geq 50 \text{ kg/m}^2$.⁴⁸

Cuadro 2. Nomograma de Monagle y su grupo para ajuste de dosis de HBPM

Concentraciones anti Xa (UI/mL)	¿Detener siguiente dosis?	Cambio de dosis	Próxima concentración de anti Xa (UI/mL)
< 0.35	No	Incrementar 25%	4 horas después del ajuste
0.35-0.49	No	Incrementar 10%	4 horas después del ajuste
0.5-1.0	No	No	Al siguiente día, luego semanal, luego mensual
1.1-1.5	No	Incrementar 20%	Antes de la próxima dosis
1.6-2	3 horas	Incrementar 30%	Antes de la próxima dosis y 4 horas después del ajuste
> 2.0	Hasta obtener anti-Xa < 0.5 UI/mL	Incrementar 40%	Antes de la próxima dosis y cada 12 horas hasta alcanzar concentraciones de anti Xa < 0.5 U/mL

Adaptado de la referencia 49.

En el escenario terapéutico, se recomienda el ajuste de la dosis de HBPM de acuerdo con el peso corporal total y las concentraciones de anti-Xa y no basándose en la dosis máxima recomendada por el fabricante.⁵¹ Igualmente se recomienda administrar la heparina de bajo peso molecular con la dosis correspondiente cada 12 horas (**Cuadro 3**).⁴⁹

En pacientes con disminución de la función renal, se recomienda el ajuste de la dosis de heparina de bajo peso molecular a partir de una TFG < 30 mL/min. Es indispensable estimarla antes de su prescripción, observar datos clínicos de sangrado y vigilar las concentraciones de anti-Xa, excepto en pacientes con terapia de sustitución renal. También se recomienda prescribir

otros anticoagulantes con menor metabolismo renal, como es la heparina no fraccionada,^{49,51} porque la evidencia de prescribir heparinas de bajo peso molecular es limitada.⁴⁹

Asimismo, en pacientes con alteración moderada de la función renal (TFG 30-60 mL/min), con más de 10 días de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, se recomienda medición de anti-Xa y vigilancia estrecha para evitar acumulación del fármaco y complicaciones asociadas como sangrado.⁴⁹

Terapia al egreso

El riesgo trombótico en pacientes hospitalizados por enfermedad aguda se extiende incluso 45 a

Cuadro 3. Dosis de anticoagulación recomendada ajustada a extremos de peso corporal

	Esquema profiláctico	Esquema terapéutico
Peso corporal bajo (IMC < 18 kg/m ²), peso corporal total < 55 kg o ambos	30 mg/día vía SC	1 mg/kg cada 12 horas vía SC
Peso corporal alto	IMC ≥ 40 kg/m ² : 40 mg cada 12 horas vía SC IMC ≥ 50 kg/m ² : 60 mg cada 12 horas vía SC	IMC ≥ 40 kg/m ² : 0.7-0.8 mg/kg cada 12 horas vía SC
Vigilancia de concentraciones de anti-Xa	No recomendado	Se recomienda administrarlo

Adaptado de la referencia 48.

90 días después del egreso, por lo que se recomienda ampliar durante este periodo el esquema de anticoagulación de acuerdo con el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de cada paciente con HBPM o nuevos anticoagulantes orales.^{23,32}

Anticoagulación ambulatoria

Los pacientes con manejo ambulatorio deben mantenerse bien hidratados, con deambulación, realizar cambios de posición de manera constante y ejercicios de las extremidades inferiores.²⁵

Escenario hemorrágico

El escenario de sangrado clínicamente significativo es poco frecuente en el contexto de esta enfermedad. En caso de manifestarse debe manejarse con soporte transfusional necesario para mantener la cuenta plaquetaria $> 50 \times 10^9/L$ con sangrado activo, $> 20 \times 10^9/L$ si existe riesgo alto de sangrado o el paciente deba ser sometido a procedimientos invasivos. De igual forma debe valorarse la administración de plasma fresco congelado, concentrados de fibrinógeno, crioprecipitados y concentrado de complejo de protrombina si el escenario clínico y de laboratorio lo amerita, siempre considerando el riesgo trombótico de los mismos.^{15,23}

La administración de tocilizumab dirigida a la reducción de las concentraciones y el bloqueo de la señal de transducción de IL-6^{2,22} está aprobada para tratar otras enfermedades, como artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil y síndrome de liberación de citocinas inducido por terapia CAR-T.⁵² En algunos estudios se ha demostrado el beneficio de tocilizumab en pacientes con COVID-19 con incremento en la supervivencia.²² Entre sus efectos adversos destaca neutropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, infecciones, perforación intestinal, osteonecrosis mandibular,

entre otros.² El factor XIII (FXIII) de la coagulación es responsable de la estabilización de los polímeros de fibrina. En reportes previos, se ha documentado la reducción del FXIII en pacientes con artritis reumatoide tratados con tocilizumab, denominada hemorragia adquirida por deficiencia de FXIII secundaria a tocilizumab.⁵³ Se desconoce el mecanismo de esta alteración hemorrágica, pero se cree que está relacionado con una reducción cuantitativa del FXIII.⁵⁴ Existen otras causas de esta deficiencia, como leucemias agudas, enfermedad hepática u otras causas de coagulación intravascular diseminada que alteran la síntesis y el consumo de los factores de la coagulación.⁵⁵

CONCLUSIONES

En la actualidad se desconoce la dosis de anticoagulación profiláctica, intermedia o terapéutica adecuada porque carecemos de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos escenarios.

Se recomienda que todos los pacientes con criterios de ingreso por COVID-19 reciban anticoagulación profiláctica y valorar un esquema más intensivo de acuerdo con una estrategia individualizada y dinámica, es decir, que se pueda modificar a lo largo de la evolución clínica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020; 127: 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>
2. Joseph, Tinku. International Pulmonologist's consensus on COVID-19. 2020. 2nd ed.
3. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020. doi: 10.7326/M20-2003
4. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>

5. World Health O. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4.
6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
7. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
8. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020; 189 (5): 846-7. doi: 10.1111/bjh.16727
9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95 (7): 834-47. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
10. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (7): 1752-5. doi: 10.1111/jth.14828
11. Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
12. Maley JH, Petri CR, Brenner LN, Chivukula RR, Calhoun TF, Vinarsky V, et al. Anticoagulation, immortality, and observations of COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4 (5): 674-6. <https://doi.org/10.1002/rth2.12398>
13. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46 (6): 1105-8. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6
14. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
15. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res* 2020; 7 (1): 19.
16. Abutalib AS, et al. Hypercoagulability in critically ill patients with COVID-19: Where do we stand? *The ASCO Post* 2020.
17. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4)
18. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 doi: 10.1007/s11239-020-02105-8
19. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
20. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31 (7): 1380-3. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
21. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (3): 288-90. DOI: 10.1056/NEJMc2013656
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
23. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950-73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
24. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>
25. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. 2020.
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033-40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
27. Farkas, J. Thrombosis update in COVID-19: Data from the Mount Sinai system in NYC. *PulmCrit* 2020.
28. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6 (4): 260-1. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036
29. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63 (3): 390-1. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
30. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. More on COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020; 189 (6): 1060-1. doi: 10.1111/bjh.16772
31. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>

32. Baumann L, et al. COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently asked questions. Version 4.0. American Society of Hematology. 2020.
33. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (6): 1421-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
34. Waghmare A, Boeckh M, et al. Interim guidelines for COVID-19 management in hematopoietic cell transplant and cellular therapy patients. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Infectious Diseases Special Interest Group. 2020.
35. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep* 2020: 1-5. doi: 10.1007/s12015-020-09987-4
36. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci* 2020; 117 (20): 10970-5.
37. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 645S-87S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.645S
38. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolys* 2020; 50 (1): 72-81.
39. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med* 2019; 8 (5). doi: 10.3390/jcm8050728
40. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ* 2020; 192 (21): E583.
41. Mummery RS, Rider CC, editors. Properties of IL-6 characterization of the Heparin-Binding 2000.
42. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (8): 461-8. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>
43. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. UpToDate. (Accessed on June 04, 2020.)
44. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [May 08, 2020].
45. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 2004; 116 (7): 435-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.020
46. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (10): 1877-82. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04443.x.
47. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (4): 844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
48. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother* 2018; 52 (9): 898-909. doi: 10.1177/106002801876844
49. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (6): 1064-83. doi: 10.1345/aph.1L194.
50. Hutt Centeno E, Militello M, Gomes MP. Anti-Xa assays: What is their role today in antithrombotic therapy? *Cleve Clin J Med* 2019; 86 (6): 417-25. doi: 10.3949/ccjm.86a.18029
51. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018; 2 (22): 3257-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893
52. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2020: 100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>
53. Matsuoka M, Majima T, Onodera T, Ieko M, Souri M, Ichinose A, et al. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Hematol* 2012; 96 (6): 781-5. doi: 10.1007/s12185-012-1191-x
54. Mokuda S, Murata Y, Sawada N, Matoba K, Yamada A, Onishi M, et al. Tocilizumab induced acquired factor XIII deficiency in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One.* 2013;8(8):e69944.
55. Gualtierotti R, Ingegnoli F, Boscolo M, Griffini S, Grovetti E, Cugno M. Tocilizumab Effects on Coagulation Factor XIII in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther* 2019;36(12):3494-3502. doi:10.1007/s12325-019-01118-x

Linfoma mediastinal primario de células grandes B

Primary mediastinal large B cell lymphoma.

Jorge Soriano-Lorenzo, Karla Zaldívar-Blanco

Resumen

El linfoma mediastinal primario de células grandes B es una variedad de linfoma no Hodgkin, de localización mediastínica, con rápido crecimiento y agresividad local. Constituye 3% de los linfomas no Hodgkin y 4.7% de los linfomas del mediastino. Este linfoma afecta mayormente a mujeres jóvenes, sobre todo entre la tercera y cuarta décadas de la vida. Se manifiesta como una masa de crecimiento rápido en el mediastino anterior, durante su evolución infiltra estructuras adyacentes. Su diagnóstico es anatomopatológico, se requiere tomar biopsia de la masa tumoral y realizar estudios histopatológicos, inmunohistoquímicos y genéticos. El manejo terapéutico inicial es de gran importancia, porque los resultados de segundas líneas de tratamiento contra la enfermedad progresiva/recidivante son menos eficaces. En la actualidad diferentes esquemas de inmunoterapia muestran diversos resultados de efectividad, la administración de uno u otro estará determinada por las características propias del paciente y la valoración que realice el médico de asistencia. La recaída luego de una terapia exitosa es baja. En estos casos, las opciones terapéuticas incluyen la reinducción de quimioterapia con agentes de resistencia no cruzada, seguida de trasplante de células madre, radioterapia y recientemente se aprobó el pembrolizumab para estos casos.

PALABRAS CLAVE: Linfoma; linfoma no Hodgkin; rituximab; neoplasias hematológicas; mediastino.

Abstract

Primary mediastinal large B cell lymphoma is a variety of non-Hodgkin's lymphoma, mediastinal in location, with rapid growth and local aggressiveness. It constitutes 3% of non-Hodgkin lymphomas and 4-7% of mediastinal lymphomas. This lymphoma affects mostly young women, presenting mostly between the third and fourth decade of life. It presents as a rapidly growing mass in the anterior mediastinum, during its evolution it infiltrates adjacent structures. Its diagnosis is anatomopathological, it is required to take a biopsy of the tumor mass and perform histopathological, immunohistochemical and genetic tests. Initial therapeutic management is of great importance, since the results of second lines of treatment for progressive/recurrent disease are less effective. At present, various immunochemotherapy schemes show various effectiveness results. The use of one or the other will be determined by the characteristics of the patient and the assessment made by the attending physician. Relapse after successful therapy is low. In these cases, therapeutic options include re-induction of chemotherapy with non-cross-resistance agents, followed by stem cell transplantation, radiation therapy, and more recently pembrolizumab has been approved for these cases.

KEYWORDS: Lymphoma; Non-Hodgkin lymphoma; Rituximab; Hematological neoplasm; Mediastinum.

Facultad de Medicina Manuel Fajardo,
Universidad de Ciencias Médicas de La
Habana, La Habana, Cuba.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Jorge Soriano Lorenzo
sorianolorenzo@infomed.sld.cu

Este artículo debe citarse como

Soriano-Lorenzo J, Zaldívar-Blanco K. Linfoma mediastinal primario de células grandes B. Hematol Méx. 2020; 21 (4): 225-235.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4635

ANTECEDENTES

El linfoma mediastinal primario de células grandes B se describió a principios del decenio de 1980 como un grupo de linfomas del adulto de localización mediastínica, de rápido crecimiento y de agresividad local que muestra características comunes a los linfomas difusos escasamente diferenciados, con marcadores B y esclerosis. Constituye 3% de los linfomas no Hodgkin y de 4 a 7% de los linfomas del mediastino. Afecta fundamentalmente a adultos entre la tercera y cuarta décadas de la vida, con ligero predominio en mujeres.^{1,2}

A pesar de tener una manifestación clínica y patológica propia, existe cierta imprecisión en su diagnóstico. Esta incertidumbre al momento de ser diagnosticado puede influir en los reportes acerca de las características biológicas y análisis de supervivencia, complicando de esta manera la comparación entre los estudios, por lo que existen varios reportes que expresan resultados de supervivencia referentes a linfoma mediastinal primario de células grandes B que pueden haber sido resultado de la dificultad de separar este grupo de los linfomas difusos de células grandes B de implicación mediastínica. Es también de gran importancia la similitud que existe entre los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y los linfomas de Hodgkin con esclerosis nodular.^{3,4}

En esta revisión bibliográfica nos proponemos abordar la manifestación clínica, características patológicas, moleculares y genéticas de este tipo de linfomas que permiten diferenciarlos de otros, así como las opciones terapéuticas disponibles actualmente para su tratamiento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los linfomas mediastinales primarios de células grandes B afectan mayormente a mujeres jóvenes

que a hombres, con proporción de 2:1, se manifiestan mayormente entre la tercera y la cuarta décadas de la vida.⁴

Se manifiesta como una masa de crecimiento rápido que ocupa el mediastino anterior, durante su evolución puede llegar a infiltrar estructuras adyacentes, como la pared torácica, el corazón, los pulmones, el pericardio y la pleura, causando derrames pleurales, pericárdicos o ambos en alrededor de 30 a 50% de los pacientes.^{4,5} Esta característica de crecimiento e infiltración de estructuras vecinas condiciona que 50% de los casos manifiestan disnea, disfagia y síndrome de la vena cava superior, con edema facial y distensión venosa del cuello. Ocasionalmente puede haber hinchazón en las extremidades superiores y trombosis venosa grave. La parálisis del nervio frénico también ocurre y cuando es bilateral conduce a insuficiencia respiratoria, las afectaciones en el nervio laríngeo son causantes de ronquera en estos pacientes.^{1,4}

Al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes tienen una masa tumoral ≥ 10 cm (masa tumoral Bulky), solamente alrededor de 20% de los pacientes manifiestan una enfermedad estadio I-II al diagnóstico. El aumento de tamaño de los ganglios fuera del mediastino y la infiltración a la médula ósea son poco frecuentes. En los casos de recurrencia de la enfermedad, ésta tiende a diseminarse por sitios extranodales, como el riñón, las glándulas suprarrenales, el hígado y el sistema nervioso central.^{4,6}

El diagnóstico de linfoma mediastinal primario de células grandes B es anatomopatológico, se requiere tomar biopsia de la masa tumoral y realizar las pruebas histopatológicas, inmunohistoquímicas y genéticas correspondientes.^{7,8}

En los linfomas mediastinales primarios de células grandes B microscópicamente se observa una proliferación difusa de mediano a gran tamaño

de células B con una morfología heterogénea que incluye células difusas mezcladas, células de gran tamaño y células blásticas. En muchos casos existe predominio de células con abundante citoplasma, llamadas células claras, que muestran un núcleo multilobulado. Puede haber restos del timo en el tumor. Alrededor de la mitad de los casos muestra un grado variable de esclerosis y un fondo con una muy escasa infiltración inflamatoria de eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos. Las células claras y la esclerosis son típicas de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B, pero no siempre están presentes y ocasionalmente puede encontrarse esta misma manifestación histológica en otros tipos de linfoma no Hodgkin y linfoma de Hodgkin. Por ello, no existe una manifestación morfológica confiable para distinguir al linfoma mediastinal primario de células grandes B de otros linfomas difusos de células grandes.⁴

Con respecto al análisis inmunohistoquímico, los linfomas mediastinales primarios de células grandes B expresan antígenos relacionados con las células B, como: CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5 y CD45. El antígeno CD30 se observa en la mayoría de los casos (~ 80%), aunque se expresa de una forma más débil y menos homogénea que en los linfomas de Hodgkin. La mayor parte de las células tumorales de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B también muestran positividad para CD23 (70%) y BCL-2 (55-80%), la expresión de BCL-6 es variable (45-100%) y la proteína MAL es positiva en alrededor de 70% de los casos, que es muy característica de este tipo de linfomas.^{4,9}

ALTERACIONES MOLECULARES

El linfoma mediastinal primario de células grandes B tiene un perfil de expresión genética único que se diferencia de los linfomas difusos de células B nodales y más parecido al linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular, caracteriza-

do por la activación de JAK2 y la amplificación frecuente de PDL-1 y PDL-2.¹⁰ Esta activación de JAK2 se produce por la amplificación en el cromosoma 9p24, que está presente en 50-70% de los casos. La activación de JAK2 es distintiva de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y provoca una regulación positiva de la expresión de PDL-1 y PDL-2.^{10,11} Otra de las alteraciones observadas en los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y que contribuye a la supervivencia de las células tumorales en el microambiente tímico y al escape del reconocimiento por el sistema inmunitario es la alteración del transactivador del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC-II) CIITA. La alteración de CIITA provoca una regulación negativa sobre el MHC-II, lo que, unido a la sobreexpresión de PDL-1 y PDL-2, limita la capacidad de interacción con las células T y, por tanto, favorece el escape inmune del tumor.¹² La ganancia en la región 2p16 provoca una duplicación del proto-oncogén REL, que codifica para la familia del factor de transcripción nuclear kappa B (NFkB). La hipermetilación de NFkB en los linfomas mediastinales primarios de células grandes B provoca la activación de genes anti-apoptóticos (por ejemplo, miembros de la familia BCL-2), activación de caspasas (por ejemplo, caspasa-3) y transcripción de reguladores del ciclo celular (por ejemplo, ciclinas D1 y D2), lo que resulta en aumento de la proliferación maligna. Estas alteraciones moleculares son la base para el desarrollo de fármacos dirigidos contra dianas moleculares en el tratamiento del linfoma mediastinal primario de células grandes B.^{10,13}

DIFICULTADES PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los principales diagnósticos diferenciales de este tipo de linfoma son: el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular, los linfomas difusos de células grandes B de localización mediastínica y los linfomas de zona gris mediastinal.

El linfoma mediastinal primario de células grandes B tiene gran semejanza con los linfomas de Hodgkin con esclerosis nodular, de hecho, comparte un perfil de expresión genética con mayor semejanza a éste que al linfoma difuso de células grandes B. Entre las características que pueden servir para diferenciar el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular del linfoma mediastinal primario de células grandes B está la existencia de abundante infiltración con granulocitos y neutrófilos, así como de histiocitos, con un infiltrado inflamatorio polimorfo, bandas anchas de esclerosis y células de Reed-Sternberg. En cuanto a los marcadores inmunohistoquímicos, se caracteriza por una fuerte expresión de CD15 y CD30, siendo negativo para CD20 y otros marcadores de células B.^{1,7}

Otra situación que puede tener lugar en los linfomas que surgen en el mediastino es la existencia de un linfoma con características intermedias entre el linfoma mediastinal primario de células grandes B y el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. Estos linfomas que comparten características morfológicas e inmunofenotípicas intermedias entre el linfoma mediastinal primario de células grandes B y el linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular se han denominado linfomas mediastinales de zona gris. Los estudios moleculares sugieren que los linfomas mediastinales de zona gris son una afección propia, a pesar de mostrar características superpuestas de estos dos linfomas. En términos histológicos, los linfomas mediastinales de zona gris están compuestos por una capa de células grandes y pleomórficas con bandas de fibrosis focales. Las células de estos linfomas a menudo son más grandes y pleomórficas que en los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y linfomas difusos de células grandes B y pueden semejar a las células de Reed-Sternberg. Pueden observarse áreas que semejen a un linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular y otras que semejen un linfoma mediastinal primario de células grandes

B, así como zonas donde se observan características de ambos. La expresión inmunofenotípica muestra igualmente características de ambos. Generalmente son positivos para CD45 y antígenos de células B (CD20, OCT-2, BOB-1), así como para CD30 y CD15. Normalmente no hay expresión de inmunoglobulinas de superficie y son negativos para el virus Epstein-Barr. En términos clínicos, se manifiestan con mayor frecuencia en pacientes jóvenes del sexo masculino y tienen un curso más agresivo que los linfomas mediastinales primarios de células grandes B y linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.^{1,3,7} El **Cuadro 1** resume las principales características anatomopatológicas y clínicas de los linfomas mediastinales primarios de células grandes B, linfomas difusos de células grandes B, linfomas de Hodgkin con esclerosis nodular y linfomas mediastinales de zona gris que pueden facilitar el diagnóstico diferencial.

FACTORES DE PRONÓSTICO

La utilidad del Índice Pronóstico Internacional (IPI) en el caso del linfoma mediastinal primario de células grandes B se ve limitada debido a la distribución etaria que muestra la mayoría de los pacientes y la localización habitual de la enfermedad que es limitada al espacio mediastinal con frecuente infiltración de estructuras torácicas adyacentes. El IPI limitado a paciente de 60 años o menos también ha reportado ser de utilidad limitada para estos casos. Esto se refleja en la diferencia que existe entre los estudios cuando se evalúa como etapa IV o etapa IIE (por criterios Ann Arbor) cuando hay extensión de la enfermedad a estructuras extranodales continuas, como los pulmones.^{14,15}

En un estudio realizado en una amplia serie de pacientes por el Grupo de Estudio Internacional de Linfoma Extranodal (IELSG), la elevación de las concentraciones séricas de LDH dos veces por encima de su valor normal, la edad > 40

Cuadro 1. Comparación de las características histológicas, inmunofenotípicas y clínicas de los linfomas mediastinales de células grandes B, linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular, linfomas difusos de células grandes B y linfomas mediastinales de zona gris

Característica	Linfomas mediastinales de células grandes B	Linfoma de Hodgkin variedad esclerosis nodular	Linfomas difusos de células grandes B	Linfomas mediastinales de zona gris
Morfología	Células grandes Células claras Escasa inflamación	Células Reed-Sternberg con infiltrado inflamatorio	Células grandes con aspecto variable	Capa de células pleomórficas grandes, células de Reed-Sternberg con escaso infiltrado inflamatorio
Esclerosis	Bandas finas	Bandas grandes	Ausente	Bandas fibrosas focales
CD45	+	-	+	+
CD30	Débilmente positivo (70-80%)	+	-	+
CD20	+	-	+	+
CD23	+	-	-	-
CD79a	+	Habitualmente negativo	+	+
PAX-5	+	Débilmente positivo	+	+
Inmunoglobulinas	-	-	+	-
BOB-1	+	-	+	+
OCT-2	+	-	+	+
MAL	60-70%	< 20%	< 10%	30-40%
Mujer:hombre	2:1	1:1	1:1	1:2
Edad promedio	35	28	55	35
Manifestación mediastinal	100%	80%	20%	80%
Implicación de sitios extranodales	Rara	Rara	Común	Rara
Afectación de la médula ósea	2%	3%	10-15%	3%
Elevación de LDH	70-80%	rara	50%	70-80%
Síntomas B	< 20%	40%	50%	40%
Enfermedad Bulky	70-80%	50%	10-15%	70-80%

años, el sexo masculino, un estado deteriorado (ECOG ≥ 2) y un estadio avanzado de la enfermedad fueron predictores negativos significativos.¹⁵

También se ha evidenciado que la afectación de sitios extranodales no continuos al mediastino en el momento del diagnóstico y la respuesta inadecuada a la terapia inicial (respuesta menor que la parcial) son factores de pronóstico que se asocian de manera significativa con peores resultados.^{14,16}

TRATAMIENTO

Tratamiento de primera línea y evaluación de la respuesta

El manejo terapéutico inicial del linfoma mediastinal primario de células grandes B es de gran importancia, puesto que los resultados de segundas líneas de tratamiento contra la enfermedad progresiva o recidivante son menos eficaces.

El esquema de poliquimioterapia CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y prednisona) era habitualmente el tratamiento de primera línea contra el linfoma mediastinal primario de células grandes B. La adición del rituximab a este esquema (R-CHOP) mostró aumento en la supervivencia libre de eventos (SLE) a tres años en comparación con CHOP (78 vs 52%; $p = 0.012$),¹⁷ por lo que se considera una de las primeras líneas de tratamiento a prescribir en estos pacientes.

Otros regímenes alternativos que también se prescriben como tratamiento inicial son MACOP-B (metotrexato, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona y bleomicina) o VACOP-B (etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona y bleomicina). El régimen MACOP-B ha mostrado similares índices de respuestas completas que el esquema CHOP (51 vs 49%), pero mejor resultado en la supervivencia global (SG) a 10 años (71 vs 44%, $p < 0.001$).¹⁸ Sin embargo, desde la adición del rituximab al esquema CHOP, esta ventaja en el beneficio no está clara. En el estudio de Savage y su grupo,¹⁹ estudio comparativo de carácter retrospectivo que incluyó a 153 pacientes que recibieron quimioterapia inicial con los esquemas MACOP-B, VACOP-B, CHOP y R-CHOP, la única diferencia significativa en términos de supervivencia se encontró entre los grupos que recibieron MACOP-B, VACOP-B y CHOP ($p = 0.016$). Por tanto, la terapia inicial con MACOP-B, VACOP-B o R-CHOP se considera equivalente en cuanto a resultados de supervivencia. La adición del rituximab a los esquemas MACOP-B y VACOP-B no ha mostrado beneficios superiores.²⁰

Estudios más recientes sugieren que los regímenes intensivos como DA-EPOCH-R (dosis ajustada de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab) tienen eficacia similar o superior que el esquema R-CHOP. Dunleavy y colaboradores,²¹ en un ensayo fase II que incluyó a 51 pacientes que

recibieron DA-EPOCH-R logró una supervivencia libre de eventos de 93% (IC95%: 81-98%) y supervivencia general de 97% (IC95%: 81-99%) con mediana de seguimiento de 63 meses. Solamente dos de los pacientes incluidos en este estudio necesitaron tratamiento de consolidación con radioterapia, lo que demostró la gran posibilidad de obtener remisión sin necesidad de ésta. Giulino-Roth y su grupo,²² en un estudio retrospectivo que incluyó 156 pacientes (adultos y niños) que fueron tratados con DA-EPOCH-R, obtuvieron supervivencia libre de eventos a tres años en 85.9% (IC95%: 80.3-91.5%) y supervivencia global de 95.4% (IC95%: 91.8-99%), solamente 14.9% de los pacientes requirieron radioterapia posterior al tratamiento. En este estudio no se observó diferencia significativa en los resultados entre adultos y niños. Sin embargo, el esquema DA-EPOCH-R en la población pediátrica no ha mostrado superioridad al tratamiento convencional. En el estudio Inter-B-NHL Ritux 2010,²³ que incluyó 47 pacientes en edad pediátrica tratados con DA-EPOCH-R se obtuvo una supervivencia libre de eventos a dos años en 69% (IC95%: 52-82%) y supervivencia global de 82% (IC95%: 67-91%). El estudio multicéntrico de Shah y colaboradores²⁴ incluyó 132 pacientes y comparó los resultados de R-CHOP ($n = 56$) vs DA-EPOCH-R ($n = 76$) como tratamiento de primera línea. El índice de respuesta completa fue mayor en los pacientes tratados con DA-EPOCH-R (84 vs 70%; $p = 0.046$), también menor cantidad de pacientes tratados con DA-EPOCH-R requirieron radioterapia de consolidación (13 vs 59%; $p < 0.001$).

Hay que considerar que el tratamiento con DA-EPOCH-R aumenta de forma significativa la aparición de toxicidades asociadas con el tratamiento, que pueden, incluso, provocar la detención del mismo. En un estudio fase III que comparó los esquemas R-CHOP y DA-EPOCH-R en pacientes con linfomas difusos de células grandes B, los índices de suspensión del trata-

miento fueron mayores en los pacientes tratados con DA-EPOCH-R (5.6 vs 1.7%).²⁵ No obstante, los perfiles de seguridad reportados por Dunleavy y colaboradores,²¹ en pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B tratados con DA-EPOCH-R parecen ser mejores, aunque es necesario obtener mayor evidencia al respecto y, sobre todo, de los efectos a largo plazo por la acumulación de antraciclinas. En el estudio publicado por Shah y su grupo,²⁴ el tratamiento con DA-EPOCH-R tuvo mayor incidencia de eventos adversos y de hospitalización por toxicidades que R-CHOP.

La radioterapia juega un importante pero controvertido papel en el tratamiento contra el linfoma mediastinal primario de células grandes B. La adición de radioterapia en pacientes que obtienen respuestas parciales (RP) a los esquemas CHOP, MACOP-B y VACOP-B aumenta el índice de pacientes que obtienen respuesta completa y mejora la supervivencia global.^{18,26}

Aunque existe evidencia para la administración de radioterapia en los pacientes con respuestas parciales a los esquemas R-CHOP, MACOP-B y VACOP-B, la necesidad de radioterapia en los pacientes que obtienen una respuesta completa es incierta. Savage y su grupo²⁷ y Zinzani y colaboradores²⁸ mostraron que los pacientes con resultado negativo en la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) luego de tratamiento con los esquemas R-CHOP o MACOP-B pueden omitir la radioterapia de forma segura. Ambos estudios retrospectivos no mostraron diferencias en los resultados para pacientes negativos a la PET-CT que recibieron radioterapia con los PET-CT positivos que también la recibieron. En la actualidad se está desarrollando el estudio IELSG-37 que pretende esclarecer la necesidad que existe de radioterapia luego de obtener una respuesta metabólica completa en la evaluación por PET-CT posterior al tratamiento inicial con inmunoterapia.

La PET-CT es la modalidad de imagen recomendada para la evaluación de la respuesta una vez terminado el tratamiento contra los linfomas agresivos. Varios métodos se han propuesto para la interpretación de la captación de 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG); en la práctica clínica se usa el sistema de puntuación de Deauville que compara la captación de 18-FDG con el hígado.²⁹

Las recomendaciones actuales derivadas del estudio IELSG-26 sugieren que un estudio posttratamiento es negativo cuando la captación de 18-FDG es menor o igual a la del hígado (Deauville 1-3), lo que es indicativo de una respuesta completa. En este estudio los pacientes con PET-CT negativo tuvieron supervivencia libre de progresión y supervivencia global a cinco años significativamente mejor que aquéllos con resultados positivos (supervivencia libre de progresión a cinco años: 99 vs 68%; $p < 0.001$; supervivencia global a cinco años: 100 vs 83%; $p < 0.001$).³⁰⁻³² Sin embargo, los resultados positivos (Deauville 4-5) muestran una gran diferencia, siendo en su mayor parte resultados falsos positivos, lo que puede estar causado por la inflamación residual del mediastino posterior al tratamiento. Por tanto, el uso del PET-CT para la evaluación de respuesta al tratamiento tiene un valor predictivo negativo elevado, pero escaso valor predictivo positivo.^{33,34}

La evaluación por PET-CT posterior a radioterapia de consolidación ha mostrado aumento en la tasa de respuesta metabólica completa. En un reporte presentado por el grupo de trabajo del estudio IELSG-26, en 88 pacientes que fueron evaluados por PET-CT posterior a radioterapia de consolidación, la tasa de respuesta completa se incrementó de 74 a 89% luego de la radioterapia. Luego de una mediana de seguimiento de 60 meses ninguno de los pacientes que habían obtenido una respuesta completa habían tenido recaídas.³⁵

Nuevas técnicas más cuantitativas, como la medición de glicólisis en la lesión (TLG) y valor de captación estandarizado (SUV) están aumentando la capacidad pronóstica de la PET-CT.³³

Tratamiento de la enfermedad progresiva y recidivante

De 10 a 30% de los pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B tienen una enfermedad resistente o recurrente. La probabilidad de recurrencia luego de la terapia inicial es más baja que en los linfomas difusos de células grandes B. Los pacientes que consigan respuestas terapéuticas favorables por más de 18 meses pueden considerarse curados. Las recaídas ocurren principalmente en los primeros 6-12 meses posterior a la terapia inicial. El sitio de recurrencia puede ser el mediastino o puede ocurrir en localizaciones extraganglionares. La diseminación a la médula ósea y al sistema nervioso central es poco frecuente. Los resultados obtenidos en el tratamiento de las recaídas no son muy favorables.¹⁻³

La alternativa de rescate en estos pacientes habitualmente es la inmunoterapia de rescate a dosis altas que puede estar seguida de radioterapia y trasplante autólogo de células madre. Los regímenes de quimioterapia prescritos en estos casos pueden ser: R-DHAP (rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino), R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido)³⁶ y R-GDP (rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino).³⁷ La **Figura 1** resume las recomendaciones generales para el manejo terapéutico de los pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B.

Las características biológicas y genéticas del linfoma mediastinal primario de células grandes B indican que existe la posibilidad de poder administrar en su tratamiento anticuerpos monoclonales anti-PDL-1, como pembrolizumab y

nivolumab. Con respecto a la administración de pembrolizumab, el estudio KEYNOTE-013, que incluyó 21 pacientes con enfermedad resistente-recidivante, mostró un índice de respuesta global de 48% (10/21; IC95%: 26-70%) con respuesta completa de 33% (7/21).³⁸ La combinación de la quimioterapia con el bloqueo de PDL-1 puede incrementar los resultados en el tratamiento de la enfermedad resistente/recidivante,^{39,40} por lo que el pembrolizumab está indicado como una de las opciones terapéuticas a prescribir en estos casos.

CONCLUSIONES

El linfoma mediastinal primario de células grandes B constituye un subtipo de los linfomas no Hodgkin con características clínicas, moleculares, inmunofenotípicas y genéticas propias. A su vez, comparte algunas de estas características con los linfomas no Hodgkin. Estas características deben ser bien analizadas, ya que pueden confundir al momento de emitir un diagnóstico.

En la actualidad los diversos esquemas de inmunoterapia muestran diversos resultados en cuanto a la efectividad, la administración de uno u otro estará determinada por las características propias de cada paciente y la valoración que se realice por el médico de asistencia. Aunque los resultados reflejados en esta revisión muestran mayor eficacia de respuesta completa en los esquemas que incluye el anticuerpo monoclonal rituximab a los esquemas de quimioterapia de tercera generación, como el R-CHOP, MACOP-B, VACOP-B y el DA-EPOCH-R.

La recaída luego de una terapia exitosa es baja y en caso de ocurrencia la estrategia de tratamiento de rescate utilizada es similar a la de los linfomas difusos de células grandes B, que consiste en la reinducción con agentes de resistencia no cruzada, seguida de una inducción con trasplante de células madre y radioterapia de no haberse incluido como parte del tratamiento inicial. El

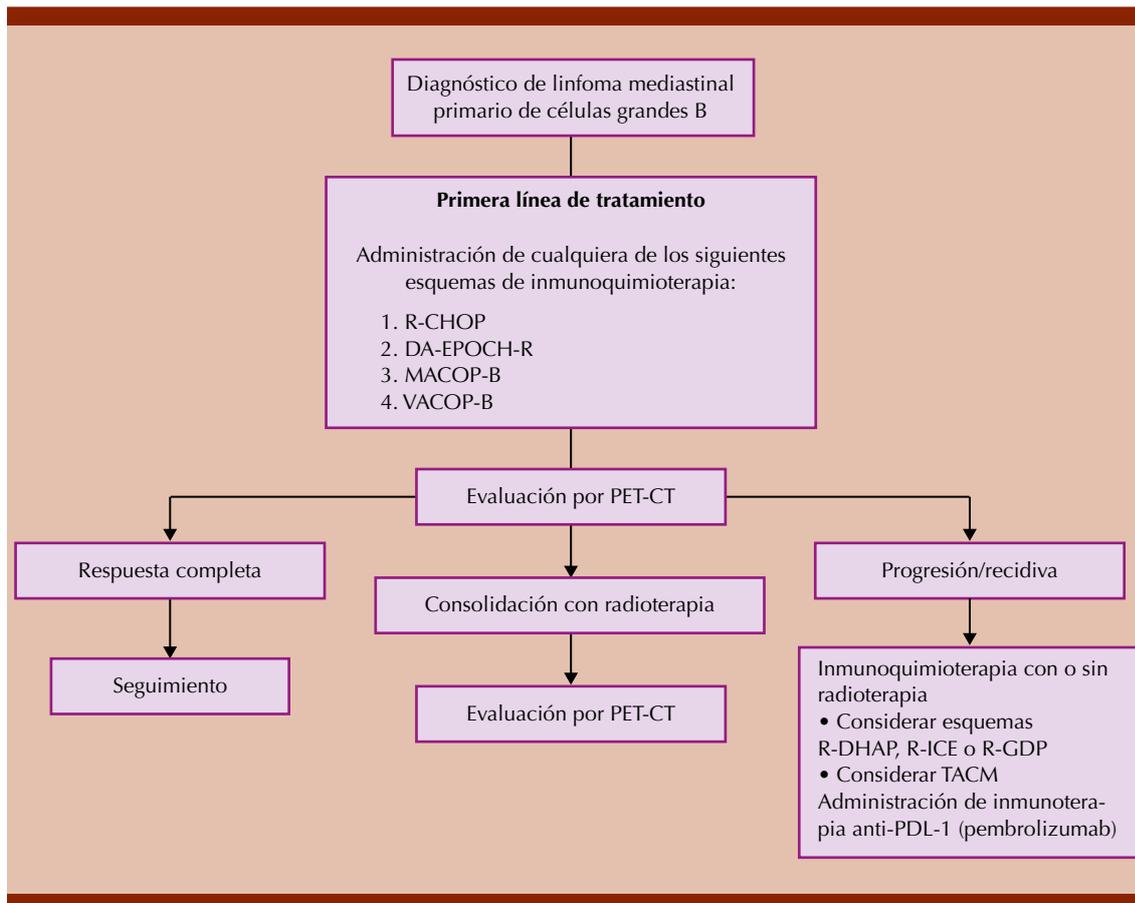


Figura 1. Algoritmo de recomendaciones generales para el manejo terapéutico de pacientes con linfoma mediastinal primario de células grandes B.

R-CHOP: rituximab, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y prednisona; MACOP-B: metotrexato, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisona y bleomicina; VACOP-B: etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, prednisona y bleomicina; PET-CT: tomografía por emisión de positrones; RT: radioterapia; R-DHAP: rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino; R-ICE: rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido; R-GDP: rituximab, gemcitabina, dexametasona, cisplatino; TACM: trasplante autólogo de células madre.

pembrolizumab ha mostrado ser efectivo en los pacientes con enfermedad resistente-recidivante.

REFERENCIAS

- Dunleavy K. Primary mediastinal B-cell lymphoma: biology and evolving therapeutic strategies. *Hematology* 2017; 2017 (1): 298-303. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.298
- Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. *Br J Haematol* 2019; 185 (1): 25-41. DOI: 10.1111/bjh.15778
- Harris NL. Shades of gray between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. *Modern Pathol* 2013; 26 (Suppl 1): S57-S70. DOI: 10.1038/modpathol.2012.182
- Raj V, Mourya R, Shrestha R, Armitage JO. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Cancer Treat Rev* 2015; 41 (6): 476-485. DOI: 10.1016/j.ctrv.2015.04.006
- Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, Shimada K, et al. Prognostic significance of pleural or pericardial effusion and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica* 2014; 99 (12): 1817-1825. DOI: 10.3324/haematol.2014.111203

6. Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* 2014; 9 (3): 273-283. DOI 10.1007/s11899-014-0219-0
7. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PW. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 113: 318-327. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.009
8. Johnson PW, Davies AJ. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008; 349-358. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.349
9. Bledsoe JR, Redd RA, Hasserrjian RP, Soumerai JD, Nishino HT, Boyer DF, et al. The immunophenotypic spectrum of primary mediastinal large B-cell lymphoma reveals prognostic biomarkers associated with outcome. *Am J Hematol* 2016; 91 (10): E436-E441. DOI: 10.1002/ajh.24485
10. Mottok A, Hung SS, Chávez EA, Woolcock B, Telenius A, Chong LC, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B cell lymphoma. *Blood* 2019; 134 (10): 802-813. DOI:10.1182/blood.2019001126
11. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010; 116 (17): 3268-3277. DOI:10.1182/blood-2010-05-282780
12. Mottok A, Woolcock B, Chan FC, Tong KM, Farinha P, Telenius A, et al. Genomic alterations in CIITA are frequent in primary mediastinal large B cell lymphoma and are associated with diminished MHC class II expression. *Cell Rep* 2015; 13 (7): 1418-1431. DOI:10.1016/j.celrep.2015.10.008
13. Mansouri L, Noerenberg D, Young E, Mylonas E, Abdulla M, Frick M, et al. Frequent NFKBIE deletions are associated with poor outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood* 2016; 128 (23): 2666-2670. DOI: 10.1182/blood-2016-03-704528
14. Aoki T, Izutsu K, Suzuki R, Nakaseko C, Arima H, et al. Novel prognostic model of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL): a multicenter cooperative retrospective study in Japan. *ASH Annual Meet Abstr* 2013; 122 (21): 638.
15. Hamlin PA, Portlock CS, Strauss DJ, Noy A, Singer A, Horwitz SM et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol* 2005; 130 (5): 691-699. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05661.x
16. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Strater J, Klersy C, Gianelli U, et al. Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: a multicenter study of 106 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15 (4): 1646-1653. DOI:10.1200/JCO.1997.15.4.1646
17. Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study. *Ann Oncol* 2011; 22 (3): 664-670. DOI: 10.1093/annonc/mdq418
18. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M, Gianni AM, Devizzi L, Federico M, et al. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. *Haematologica* 2002; 87 (12): 1258-1264.
19. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N, Paltiel C, Klasa R, Gascoyne RD, et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. *Ann Oncol* 2006; 17 (1): 123-130. DOI:10.1093/annonc/mdj030
20. Zinzani P, Stefoni V, Finolezzi E, Brusamolino E, Cabras M, Chiappella A, et al. Rituximab combined with MACOP-B or VACOP-B and radiation therapy in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a retrospective study. *Clin Lymph Myel Leuk* 2009; 9 (5): 381-385. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.074
21. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, Advani R, Chen CC, Hessler J, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 368 (15): 1408-1416. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
22. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, Bartlett NL, LaCasce A, Martin-Doyle W, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 2017; 179 (5): 739-747. DOI: 10.1111/bjh.14951
23. Burke A, Gross T, Pillon M, Minard-colin V, Delgado R, Zsíros J, et al. Results of inter-B-NHL ritux 2010 - phase II study of DA-EPOCH-R for children and adolescents with primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBL) on behalf of European Intergroup for Childhood Non Hodgkin's Lymphoma (EICNHL) and Children's Oncology Group (COG). *Blood* 2017; 130 (Suppl. 1): 4124.
24. Shah NN, Szabo A, Huntington SF, Epperla N, Reddy N, Ganguly S, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Hematol* 2017; 180 (4): 534-544. DOI: 10.1111/bjh.15051
25. Wilson W, Sin-Ho J, Pitcher B, Hsi E, Friedberg J, Cheson B, et al. Phase III randomized study of RCHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma: CALGB/alliance 50303. *Blood* 2016; 128 (22): 469. DOI: 10.1182/blood.V128.22.469.469
26. Zinzani PL, Martelli M, Bendandi M, De Renzo A, Zaccaria A, Pavone E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a clinical study of 89 patients treated with MACOP-B chemotherapy and radiation therapy. *Haematologica* 2001; 86 (2): 187-191.
27. Savage K, Yenson P, Shenkier T, Klasa R, Villa D, Goktepe O, et al. The outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) in the R-CHOP treatment era. *Blood* 2012; 120 (21): 303. DOI:10.1182/blood.V120.21.303.303
28. Zinzani PL, Broccoli A, Casadei B, Stefoni V, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. The role of rituximab and positron emis-

- sion tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: experience on 74 patients. *Hematol Oncol* 2015; 33 (4): 145-150. DOI: 10.1002/hon.2172
29. Ziai P, Hayeri MR, Salei A, Salavati A, Houshmand S, Alavi A, Teytelboym OM. Role of optimal quantification of FDG PET imaging in the clinical practice of radiology. *Radiographics* 2016; 36 (2): 481-496. DOI:10.1148/rj.2016150102
 30. Martelli M, Ceriani L, Zucca E, Zinzani PL, Ferreri AJ, Vitolo U, et al. [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival after chemoimmunotherapy for primary mediastinal large B-cell lymphoma: results of the International Extranodal Lymphoma Study Group IELSG-26 Study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (17): 1769-1775. DOI: 10.1200/JCO.2013.51.7524
 31. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, Ferreri AJ, Botto B, Stelitano C, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. *Blood* 2015; 126 (8): 950-956. DOI 10.1182/blood-2014-12-616474
 32. Ceriani L, Martelli M, Gospodarowicz MK, Ricardi U, Ferreri AJ, Chiapella A, et al. Positron emission tomography/computed tomography assessment after immunochemotherapy and irradiation using the Lugano Classification Criteria in the IELSG-26 study of primary mediastinal B-cell lymphoma. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2017; 97 (1): 42-49. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.09.031
 33. Cavalli F, Ceriani L, Zucca E. Functional imaging using 18-fluorodeoxyglucose PET in the management of primary mediastinal large b-cell lymphoma: the contributions of the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016; 35: e368-e375. DOI:10.1200/EDBK_159037
 34. Moskowitz C, Hamlin PA, Maragulia J, Meikle J, Zelenetz A. Sequential dosedense R-CHOP followed by ICE consolidation (MSKCC protocol 01-142) without radiotherapy for patients with primary mediastinal large B cell lymphoma. *Blood* 2010; 116 (21): 420. DOI: 10.1182/blood.V116.21.420.420
 35. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL. Use of the Lugano classification criteria for PET/CT assessment of primary mediastinal B-cell lymphoma after immunochemotherapy and irradiation in the IELSG-26 study. *Hematol Oncol* 2015; 33: 143 (abstr 081).
 36. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N., Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28 (27): 4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.16.18
 37. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32 (31): 3490-3496. DOI:10.1200/JCO.2013.53.9593
 38. Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (3): 267-270. DOI: 10.1182/blood-2016-12-758383
 39. Zinzani PL, Thieblemont C, Melnichenko V, Bouabdallah K, Walewski J, Majlis A, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma (rrPMBCL): updated analysis of the keynote-170 phase 2 trial. *Blood* 2017; 130 (suppl 1): 2833. DOI: 10.1182/blood.V130.Suppl_1.2833.2833
 40. Tomassetti S, Chen R, Dandapani S. The role of pembrolizumab in relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Ther Adv Hematol* 2019; 10 (1): 1-12. DOI: 10.1177/2040620719841591

Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr

Hemophagocytic syndrome associated to infection due to the Epstein-Barr virus.

Ramsés Leija-Walle,¹ Karen Lorena Osorno-Rodríguez,¹ Luis Alberto Pérez-Arredondo,² Andrés Gómez-De León¹

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome hemofagocítico implica alto riesgo de morbilidad y mortalidad, causadas principalmente por alteración en la función de los linfocitos T citotóxicos y las células NK, que conduce a una respuesta inmunitaria incontrolada con hiperactivación y proliferación excesiva de macrófagos. Todos estos cambios producen los síntomas típicos de este síndrome que incluyen citopenias, inflamación de los órganos reticuloendoteliales (ganglios linfáticos, bazo e hígado), fiebre, erupción cutánea y malestar general. Puede diagnosticarse en asociación con enfermedades malignas, genéticas, autoinmunitarias e infecciosas, entre ellas el virus de Epstein-Barr. El diagnóstico se establece con la existencia de criterios clínicos y analíticos o diagnóstico genético. Parte fundamental del manejo de estos pacientes es retirar o mejorar la condición desencadenante. El protocolo de tratamiento más prescrito consiste en dexametasona, rituximab y etopósido; según sea el caso, se agregan otros agentes, como la ciclosporina o, en el caso muy particular de síndrome hemofagocítico inducido por virus de Epstein-Barr, nivolumab. Estos pacientes tienen mal pronóstico, con supervivencia global a 6 años de 50 a 60%.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 34 años con síndrome hemofagocítico secundario o reactivo asociado con una infección por el virus de Epstein-Barr.

CONCLUSIONES: El diagnóstico del síndrome hemofagocítico asociado con el virus de Epstein-Barr se basa en el cumplimiento de criterios clínicos y analíticos, entre los que destacan fiebre, esplenomegalia, ictericia y el hallazgo de hemofagocitosis en la médula ósea y otros tejidos en combinación con la confirmación de la infección.

PALABRAS CLAVE: Síndrome hemofagocítico; hemofagocitosis; virus de Epstein-Barr.

Abstract

BACKGROUND: Hemophagocytic lymphohistiocytosis is an entity with high morbidity and mortality, mainly caused by an impairment in the T-lymphocytes and NK-cells function which leads to an uncontrolled immune response with hyperactivation and excessive proliferation of macrophages. All these changes cause the typical clinical features of the syndrome including cytopenias, inflammation of the reticuloendothelial organs (lymph nodes, spleen and liver), fever, rash and malaise. It can be diagnosed in association with malignant, genetic, autoimmune or infectious entities, such as Epstein-Barr virus. Diagnosis is established by clinical and analytical criteria or by genetics. The backbone of treatment is eradicating or controlling the causal factor. The most common treatment protocol is based on dexamethasone, rituximab and etoposide, adding in some cases other agents such as cyclosporine and in the particular case of Epstein-Barr virus, nivolumab. These patients have poor prognosis with an overall survival probability at 6 years of 50-60%.

CLINICAL CASE: A 34-year-old female patient diagnosed with hemophagocytic lymphohistiocytosis associated to Epstein-Barr virus.

CONCLUSIONS: The diagnosis of hemophagocytic syndrome associated with the Epstein-Barr virus is based on the fulfillment of clinical and laboratory criteria, among

¹ Servicio de Hematología.

² Departamento de Medicina Interna. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: julio 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Andrés Gómez De León
andres.gomez@uanl.edu.mx

Este artículo debe citarse como

Leija-Walle R, Osorno-Rodríguez KL, Pérez-Arredondo LA, Gómez-De León A. Síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr. Hematol Mex. 2020; 21 (4): 236-246. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4245

which are fever, splenomegaly, jaundice and the finding of hemophagocytosis in the bone marrow and other tissues in combination with the confirmation of infection.

KEYWORDS: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; hemophagocytic syndrome; hemophagocytosis; Epstein-Barr virus.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 34 años, previamente sana, quien comenzó dos semanas antes de su ingreso hospitalario con ataque al estado general, fiebre intermitente no cuantificada, faringodinia y tos no productiva. Recibió antibióticos y antiinflamatorios no esteroides (AINEs) de manera ambulatoria sin mejoría; se agregaron ictericia, pérdida de peso y cambios de personalidad, desarrollando una conducta agresiva, además de insomnio y desorientación en espacio, tiempo y persona. A su ingreso al servicio de urgencias, la paciente se encontraba taquicárdica, ictericia y febril, además de mostrar cambios conductuales con tendencia a la agresividad. A la exploración física se evidenció un exantema cutáneo morbiliforme compuesto por lesiones máculo-papulares rosadas, cuya extensión se limitaba al tronco posterior, las extremidades inferiores y superiores (**Figuras 1 y 2**), abdomen distendido, no doloroso, con hepatomegalia (3 cm debajo del reborde costal) y esplenomegalia grado 1. No se encontraron adenopatías, datos sugerentes de focalización neurológica u otros hallazgos relevantes.

En sus estudios de laboratorio iniciales se encontró pancitopenia, pruebas de función hepática con patrón sugerente de colestasis, elevación de la deshidrogenasa láctica (DHL) y prolongación del tiempo de tromboplastina parcial (**Cuadro 1**). En el frotis de sangre periférica se observaron linfocitos atípicos (7%) y plaquetas disminuidas

en cantidad. El fibrinógeno, proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular se encontraron elevadas. La serología para VIH, VHC y AgSHB, VDRL, anticuerpos antimitocondriales, antimúsculo liso, reacciones febriles y rosa de Bengala fueron negativos. Anticuerpos antinucleares 1:80 (patrón centriolar), considerado negativo. El perfil tiroideo y el análisis de líquido cefalorraquídeo se encontraron dentro de los valores de referencia. El ultrasonido de abdomen y la tomografía axial computada abdominal (TAC) confirmaron la hepatomegalia y esplenomegalia sin otros hallazgos relevantes.

La paciente recibió antibióticos de amplio espectro, lactulosa por vía oral y rectal, además de rifaximina con alivio en cuadro encefalopático; sin embargo, la paciente persistía febril, con transaminitis, colestasis y pancitopenia. Ante la sospecha del síndrome hemofagocítico se documentó hipertrigliceridemia de 686 (35-150 mg/dL) e hiperferritinemia de 2094 (15-150 ng/mL) marcadas. El aspirado de médula ósea mostró hiperplasia eritroide; sin embargo, no se observaron datos sugerentes de hemofagocitosis. En el día 11 de hospitalización se agregó una dermatosis diseminada al tronco, la región lumbar y los glúteos, caracterizada por ser vesículas de fondo eritematoso, dolorosas, múltiples y en racimos que afectaban los dermatomas (**Figura 3**); la tinción de Tzanck fue positiva para células gigantes multinucleadas; se agregaron medidas locales y aciclovir terapéutico. Tuvo como complicación adicional fiebre y neutropenia sin foco documen-



Figura 1. Exantema cutáneo morbiliforme en el tronco posterior.



Figura 2. Lesiones cutáneas en las extremidades inferiores.

tado, que se alivió con antibióticos de amplio espectro. La PCR cuantitativa para virus de Epstein-Barr en sangre periférica mostró 38,100 copias/mL; la PCR para virus de herpes simple tipos 1 y 2 fue negativa. La biopsia hepática confirmó la sospecha de síndrome hemofagocítico, encontrándose el virus de Epstein-Barr en el tejido hepático. Recibió tratamiento de primera línea con dexametasona 16 mg IV cada 24 horas y rituximab 375 mg/m² semanal con mejoría clínica progresiva, desaparición de la fiebre, mejoría en el estado cognitivo y desaparición de las lesiones cutáneas. Asimismo, se observó recuperación hematológica progresiva, normalización de las pruebas de función hepática y disminución de la deshidrogenasa láctica, egresando después de 44 días de hospitalización. Recibió dosis adicionales de rituximab 100 mg/m² y dexametasona de manera ambulatoria. La paciente reingresó a hospitalización cinco días posterior a su egreso por colitis por *Clostridium difficile* considerada grave y complicada, que culminó en su fallecimiento a causa de sepsis y coagulación intravascular diseminada.

DISCUSIÓN

El síndrome hemofagocítico o la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH) es un síndrome inducido por la activación aberrante y prolongada de macrófagos o células T citotóxicas¹ y se distingue por signos y síntomas derivados de un estado de inflamación severo.² Este síndrome fue descrito por primera vez en 1939 por Scott y Robb-Smith y posteriormente en 1952 por Farquhar y Claireaux cuando realizaron el reporte de un par de casos sobre unos hermanos que padecieron progresivamente citopenias severas, hepatoesplenomegalia y fiebre en los que se evidenció hemofagocitosis en la autopsia.^{1,3} Su nombre describe el hallazgo característico (pero no exclusivo) de macrófagos envolviendo todo tipo de células sanguíneas en la médula ósea, ganglios linfáticos, bazo e hígado. Aunque se

Cuadro 1. Estudios de laboratorio iniciales del paciente

	Ingreso	Unidad	Valores de referencia
Hemoglobina	9.65	g/dL	12-18.1
Conteo de reticulocitos	1.2	%	0.5-1.5
Conteo de células blancas	1.45	k/ μ L	4-11
Conteo de células polimorfonucleares	0.7	k/ μ L	2-6.9
Plaquetas	58.5	k/ μ L	142-424
Sodio sérico	131.2	mmol/L	135-145
Potasio sérico	3.1	mmol/L	3.6-5.1
Creatinina sérica	0.8	mg/dL	0.6-1.4
Nitrógeno ureico en sangre	12	mg/dL	7-20
Aspartato aminotransferasa	1528	UI/L	10-42
Alanina aminotransferasa	529	UI/L	10-42
Fosfatasa alcalina	379	UI/L	38-126
Gamma-glutamil transferasa	643	UI/L	7-64
Bilirrubinas totales	7.8	mg/dL	0.2-1
Deshidrogenasa láctica	2137	UI/L	91-180
Lactato	1.2	mmol/L	0.5-2
Ácido úrico	-	mg/dL	2.6-8
Ferritina sérica	2094	ng/mL	15-150
Triglicéridos	686	mg/dL	35-150
Velocidad de sedimentación globular	27	mm/h	0-20
Proteína C reactiva	24	mg/dL	0-1
Tiempo de protrombina	12.5	Seg	9.9-12.3
Índice internacional normalizado	1.12		0.9-1.3
Tiempo de tromboplastina parcial	75.5	Seg	25.2-36

desconoce la incidencia de este síndrome en adultos, el número de casos reportados en la bibliografía ha ido francamente en aumento en los últimos 10 años mientras que en niños es de 1/50,000 recién nacidos vivos y varía según la región geográfica.⁴

Origen y fisiopatología

Como parte del síndrome hemofagocítico se han descrito defectos en la función de las células *natural killer* (NK) y de las células T citotóxicas. Esto resulta en la activación inapropiada de las

células T y de los macrófagos que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias como el interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas 6, 10 y 12 y el receptor soluble de interleucina 2 alfa (sCD25). Esta producción excesiva de citocinas y activación patológica de células T y macrófagos resultan en insuficiencia orgánica múltiple que puede conducir rápidamente a la muerte.⁵

Este síndrome tiene dos formas de manifestación, una es la forma primaria (o genética) causada por mutaciones que afectan la regulación in-



Figura 3. Dermatitis diseminada a la región lumbar y área glútea.

munitaria que predomina en niños⁶ y otra es la secundaria (o adquirida) que suele prevalecer en adultos.⁴ La hemofagocitosis primaria, también conocida como hemofagocitosis familiar, tiene cinco tipos, cada uno asociado con un tipo distinto de mutación, todos con un patrón de herencia autosómico recesivo.^{7,8} No se conoce la causa del tipo 1; sin embargo, se ha descrito que el tipo 2 se vincula con trastornos de la perforina por mutaciones del PRF1, el tipo 3 relacionado con el gen UNC13D, el tipo 4 con el gen STX11, mientras que el tipo 5 se asocia con el gen STXBP2.⁹ Entre las inmunodeficiencias genéticas que pueden desencadenar un síndrome hemofagocítico se incluyen el síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griselli, enferme-

dad linfoproliferativa ligada al cromosoma X,¹⁰ síndrome de Hermanski-Pudlak, intolerancia a proteína lisinúrica y la deficiencia de cinasa de células T inducible por interleucina 2.^{5,9} La forma secundaria o adquirida es más frecuente en la etapa adulta. Esta última es causada principalmente por infecciones o neoplasias malignas; sin embargo, también puede ser inducida por trastornos autoinflamatorios o autoinmunitarios, en cuyo caso se denomina síndrome de activación de macrófagos (SAM-LHH).¹ Un gran número de condiciones se han asociado con el síndrome hemofagocítico secundario. Por prevalencia, éstos incluyen infecciones virales (29%), malignidades (27%),^{11,12} trastornos reumatológicos (7%) y síndromes de inmunodeficiencia (6%).¹³ En un estudio retrospectivo realizado entre 2001 y 2017 por Yoon y su grupo se describió la relación entre el síndrome hemofagocítico y las infecciones virales, encontrando mayor relación con el virus de Epstein-Barr, seguido de otras infecciones, como el virus de hepatitis A (VHA), citomegalovirus (CMV), *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma*, parvovirus B19 (PB19), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), *Mycobacterium*, *Plasmodium*, amebiasis, anaplasmosis, hantavirus, influenza y enterococos, entre otros.¹⁴

El mecanismo por el que el virus de Epstein-Barr se asocia con el síndrome hemofagocítico se ha descrito recientemente y supone que las células B infectadas con el virus de Epstein-Barr estimulan los linfocitos T citotóxicos con la consecuente producción excesiva de citocinas y estimulación de células histolíticas.^{15,16} La infección por el virus de Epstein-Barr produce estimulación y secreción incontrolada de células T y NK, así como la generación de citocinas proinflamatorias, lo que es responsable de la linfocitosis hemofagocítica.¹⁷ Esta patogénesis aún no está del todo clara; sin embargo, se ha descrito que en estos pacientes durante la primoinfección y reactivación del virus de Epstein-Barr,¹⁸ la aso-

ciación de un déficit inmunológico secundario aumenta la mortalidad.¹⁹

Entre las causas oncológicas conocidas como desencadenantes de síndrome hemofagocítico las más predominantes son las neoplasias hematológicas. En pacientes pediátricos, la causa más común es la leucemia linfoblástica aguda, mientras que en los adultos son los linfomas de estirpe T seguidos de linfomas de estirpe B.^{11,20} También se han descrito casos de síndrome hemofagocítico en las cuatro semanas posteriores al trasplante de médula ósea en pacientes con malignidades hematológicas.¹³ El término síndrome de activación de macrófagos (SAM-LHH) se refiere al síndrome hemofagocítico en el contexto de los pacientes con antecedentes de enfermedad autoinmunitaria sistémica y se relaciona con la enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, entre otros.^{21,22} Es más común en niños con artritis reumatoide sistémica juvenil idiopática poco después de iniciar la terapia con AINEs.⁹

Hallazgos clínicos y de laboratorio

La manifestación típica incluye el conjunto clásico de fiebre de origen desconocido, citopenias, esplenomegalia y hemofagocitosis en la médula ósea u otros tejidos, aunque estos signos y síntomas no son específicos de la enfermedad. También puede haber hepatomegalia, erupción cutánea, coagulopatía y signos neurológicos. En la población pediátrica si la fiebre, las citopenias y el sangrado son los síntomas iniciales, debe sospecharse leucemia como diagnóstico diferencial.^{2,23} Una de las complicaciones graves es la invasión al sistema nervioso central, con infiltrado hemofagocítico en el plexo coroideo, pérdida neuronal extensa y gliosis del cerebro, cerebelo y tronco encefálico.²⁴ También se han informado complicaciones cardíacas, como miocarditis, aneurisma de arterias coronarias e incluso paro cardiopulmonar.²⁵ Entre las anorma-

lidades de laboratorio que pueden encontrarse en estos pacientes destacan las citopenias, la elevación de los triglicéridos y la ferritina, disminución del fibrinógeno, así como aumento de transaminasas, DHL y de las concentraciones de dímero D.¹

Diagnóstico

La mayor parte de la información de diagnóstico y tratamiento del síndrome hemofagocítico proviene de la bibliografía pediátrica y, aunque es útil en muchos de los casos en adultos, esto conlleva varios retos, por ejemplo, los criterios diagnósticos de HLH-2004 se desarrollaron para la población pediátrica, pero actualmente no están validados en adultos, al igual que los protocolos principales de tratamiento. Otro reto en el diagnóstico de estos pacientes es que pueden manifestar datos clínicos indistinguibles de sepsis o de insuficiencia orgánica múltiple.¹⁴ En 1991, la Sociedad del Histiocito propuso un conjunto estandarizado de cinco criterios diagnósticos para síndrome hemofagocítico que se usaron de manera prospectiva para el ensayo clínico del HLH-94. Estos criterios fueron revisados posteriormente para el HLH-2004, en donde los pacientes deberían cumplir al menos cinco de los ocho criterios diagnósticos.⁴ La escala de probabilidad de síndrome hemofagocítico (*H-score*) es una herramienta web desarrollada retrospectivamente en pacientes adultos que puede ser útil también como herramienta diagnóstica. Entre los parámetros a evaluar dentro de esta escala están la existencia de una enfermedad condicionante de inmunosupresión, hepatomegalia o esplenomegalia, número de líneas celulares afectadas, concentraciones de ferritina, triglicéridos, fibrinógeno, AST y datos sugerentes de hemofagocitosis en médula ósea.¹ En la actualidad el diagnóstico oficial de síndrome hemofagocítico establecido por la Sociedad del Histiocito se basa en cumplir uno o ambos de los siguientes criterios: 1) un diagnóstico

molecular consistente con LLH; 2) cumplir con 5 de los 9 criterios diagnósticos de HLH-2004: fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, esplenomegalia, citopenias que afectan al menos dos líneas celulares, hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas, hemofagocitosis en la médula ósea, el bazo, los ganglios linfáticos, el hígado u otros tejidos, actividad disminuida o ausente de las células NK, hiperferritinemia o elevación de sIL2R > 2400 U/mL o elevación según los intervalos normales de laboratorio, como se muestra en el **Cuadro 2**.^{4,14,23}

El diagnóstico genético del síndrome hemofagocítico incluye la valoración funcional de citotoxicidad mediada por linfocitos y prueba genética guiada, que son útiles para detectar la predisposición genética de cierta población a padecer la enfermedad, pero generalmente toma semanas para dar resultados, además de que no se recomienda el uso de éstos en la población adulta porque rara vez se detecta alguna normalidad. La citometría de flujo puede

detectar rápidamente deficiencias de perforina, proteínas asociadas con la molécula de activación de linfocitos y proteínas inhibitoras de la apoptosis;^{14,23,26} sin embargo, son estudios que no están al alcance de la mayor parte de los centros.

Tratamiento

El tratamiento se basa en la administración de dexametasona y etopósido, tratamiento prescrito en la mayor parte de Norteamérica y Europa. Durante los ensayos clínicos controlados por la Sociedad Internacional del Histiocito, se incorporó la administración temprana de ciclosporina; sin embargo, este medicamento se ha asociado con complicaciones graves, como el síndrome de encefalopatía reversible y tiene estrecha relación con la toxicidad renal. Según la experiencia en estos ensayos, esperaríamos encontrar que la mitad de los pacientes lograra una respuesta completa después de dos meses de tratamiento. Ante el escenario de infiltración al sistema nervioso central, se aplica quimioterapia intratecal consistente en esteroides y metotrexato.¹⁴ Debido a la asociación que existe con el linfoma y la leucemia, esta terapia no debe iniciarse hasta que se obtenga la evaluación completa del riesgo de tener o padecer una de estas enfermedades.²⁶ El objetivo primario del tratamiento de síndrome hemofagocítico es suprimir la tormenta de citocinas que constituye la fisiopatología principal. Sin embargo, en caso de síndrome hemofagocítico asociado con infección, el segundo objetivo del tratamiento es eliminar las células infectadas por virus.²⁷ El tratamiento en caso de asociación con el virus de Epstein-Barr incluye terapia inmunosupresora con metilprednisona para contrarrestar la infección subyacente. Las lesiones cutáneas pueden tratarse con esteroides sistémicos en dosis altas, asociadas con agentes, como ciclosporina, anakinra u otros esteroides. La administración de ganciclovir ha demostrado gran eficacia en cuanto a detención de la pro-

Cuadro 2. HLH-2004. Guía de diagnóstico y tratamiento de linfohistiocitosis hemofagocítica⁴

1. Fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
2. Esplenomegalia
3. Citopenias que afectan al menos 2 de las siguientes: - Hemoglobina < 9 g/dL (en niños < 10 g/dL) - Plaquetas $< 100 \times 10^9/\text{L}$ - Neutrófilos $< 1 \times 10^9/\text{L}$
4. Hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia o ambas (< 150 mg/dL)
5. Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos, hígado u otros tejidos
6. Actividad disminuida o ausente de las células NK
7. Ferritina > 500 ng/mL
8. Elevación de sIL2r > 2400 U/mL o elevación basada en rangos normales del laboratorio

El diagnóstico se establece con la presencia de cinco de los ocho criterios clínicos y analíticos o mediante el diagnóstico genético de la linfohistiocitosis hemofagocítica.

gresión del síndrome hemofagocítico asociado con infección con citomegalovirus. Si el paciente tiene una afección muy grave, debe ser admitido en una unidad de cuidados intensivos, así como en el cuidado y seguimiento de las complicaciones de los tratamientos administrados, como infecciones y toxicidades.^{14,27}

En pacientes con síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr, la adición de rituximab puede ser útil para depletar las células B que albergan al virus y reducir significativamente la carga del virus de Epstein-Barr, además de las concentraciones de ferritina y así evitar la progresión del síndrome hemofagocítico, según Chellapandian y su grupo.²⁸ Hay algunos estudios recientes que han valorado la utilidad del nivolumab (inhibidor del check-point inmune [puntos de control inmunitarios]) para casos de síndrome hemofagocítico asociado con infección por virus de Epstein-Barr resistente a terapia convencional bajo la premisa de que reconstituye la respuesta inmunitaria montada por las células T CD8+ contra el virus, además de disminuir las concentraciones de interferón gamma y granzima B.²⁹

En el caso de síndrome hemofagocítico con infección por citomegalovirus y virus de Epstein-Barr, se ha utilizado el análisis de PCR cuantitativa para valorar la progresión del tratamiento.²⁷ El análisis de la PCR cuantitativa se ha utilizado a medida que van apareciendo los síntomas en los pacientes, ante la sospecha de la reactivación viral producida por la inmunosupresión inducida por los tratamientos con glucocorticoides y ciclosporina durante los primeros días; además, es útil para calcular las dosis de fármacos administrados simultáneamente para el control de la inflamación e infección.²⁷ Puede considerarse la administración de profilaxis contra *Pneumocystis jirovecii*, generalmente basada en antifúngicos y antivirales, el reemplazo de inmunosupresores también puede considerarse una medida pre-

ventiva. La enfermedad reactiva asociada con otros patógenos distintos al virus de Epstein-Barr generalmente se vincula con tasas más altas de recuperación, que alcanzan 60 a 70%. Si hay un infiltrado en el sistema nervioso central que muestra síntomas neurológicos, se recomienda la terapia intratecal basada en metotrexato acompañado de dexametasona.¹⁴

Para los pacientes con sospecha de síndrome hemofagocítico primario, generalmente se ha recomendado el trasplante de células hematopoyéticas (TCH); sin embargo, los resultados obtenidos utilizando esquemas mieloablativos fueron malos debido a las altas tasas de toxicidad que resultaron en muertes tempranas, aunque se ha descrito supervivencia de 45 a 65%.^{30,31} La respuesta completa se define como el alivio de todos los signos y síntomas o la recuperación completa del recuento sanguíneo y la normalización de los hallazgos en los estudios de laboratorio. La enfermedad progresiva se identifica cuando se mantienen las citopenias y los hallazgos de laboratorio y la respuesta parcial es cuando los pacientes mantienen una recuperación del recuento sanguíneo sin normalización de laboratorio o mejoría relacionada con los estudios de laboratorio en ausencia de mejoría en el recuento sanguíneo.¹⁴ La terapia debe seleccionarse en función del riesgo de recaída, reservando el trasplante de células hematopoyéticas para casos con alto riesgo de recurrencia.¹⁵ Con respecto a las complicaciones del tratamiento, la reactivación viral por inmunosupresión puede encontrarse a través de los glucocorticoides administrados, causando erupción cutánea y otras reacciones.²⁷

Recientemente la Dirección de Alimentos y Fármacos aprobó la administración del emapalumab (Gamifant®, Sobi) junto con dexametasona para el tratamiento del síndrome hemofagocítico primario resistente, recurrente o con enfermedad progresiva o, bien, con

intolerancia a la terapia convencional, ya sea en niños o adultos por igual. Este anticuerpo monoclonal actúa neutralizando al INF- γ , ayudando a los pacientes como una terapia puente para alcanzar el trasplante de células hematopoyéticas. En un ensayo clínico de un estudio multicéntrico fase 2, en el que todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 1 mg/kg cada 3 días, teniendo como antecedente la administración de dexametasona con dosis entre 5-10 mg/m²/día, se concluyó que la dosis inicial recomendada de 1 mg/kg por vía intravenosa durante una hora, dos veces por semana, y las dosis posteriores aumentan según los criterios clínicos y paraclínicos. Se observó una tasa de respuesta global al final del tratamiento de respuesta completa o parcial de 63% (IC95% 42-81; p = 0.013). Los efectos adversos más comunes fueron infecciones, hipertensión, reacciones relacionadas con la perfusión y pirexia, que ocurrieron en 20% de los pacientes.³²

Pronóstico

Entre los factores de mal pronóstico, la edad parece relacionarse con mayor riesgo de muerte, además de estar asociada con las concentraciones de albúmina y ALT, la relación del virus de Epstein-Barr con las concentraciones de triglicéridos y fibrinógeno; asimismo, la anemia se asoció con las concentraciones de albúmina, la trombocitopenia con el tiempo de protrombina y bilirrubina total y la ferritina con las concentraciones de fibrinógeno y LDH.¹⁴ El síndrome hemofagocítico asociado con el virus de Epstein-Barr puede ser mortal debido a complicaciones, como hemorragias, infecciones o insuficiencia orgánica múltiple.¹⁴ El mal pronóstico nos guía para tratar esta afección con base en un esquema combinado de quimioterapia con inmunoterapia, a pesar de no tener un antecedente que sugiera un origen hereditario.¹⁴ Se han descrito cuatro factores para determinar la estadificación

del riesgo, que incluyen: edad > 45 años (2 puntos), asociación con el virus de Epstein-Barr (un punto), trombocitopenia < 35,000/mm³ (un punto) e hiperferritinemia > 20,000 ng/mL (un punto). Usando estas variables se clasifica de la siguiente manera: bajo riesgo (0-1 puntos), riesgo intermedio (2 puntos), alto riesgo (≥ 3 puntos) con supervivencia a cinco años de 92.1, 36.8 y 18%, respectivamente, además de incidencia acumulativa de progresión de 18.5, 59.4 y 87%, respectivamente.¹⁴

Se ha demostrado que los pacientes tratados con rituximab tienen mejoría clínica en 43% de los casos con alivio de la fiebre y reducción de la hepatoesplenomegalia y de la retención de líquidos. Esto se asocia con una reducción de 500 veces en la carga de virus de Epstein-Barr e, incluso, con disminución por debajo de los límites de detección.²⁸ Los pacientes cuya carga viral del virus de Epstein-Barr se reduce a 1500 copias/mL tienen mejor expectativa de supervivencia en comparación con los que permanecen en más de 1500 copias/mL.²⁸

CONCLUSIONES

El síndrome hemofagocítico asociado con el virus de Epstein-Barr es una condición poco común y de difícil diagnóstico. Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios clínicos y analíticos, entre los que destacan la fiebre, esplenomegalia, ictericia y el hallazgo de hemofagocitosis en la médula ósea y otros tejidos en combinación con la confirmación de la infección. Se desconoce el mejor tratamiento, aunque la administración de corticoesteroides con o sin etopósido y rituximab son herramientas útiles en combinación con la terapia de soporte.

REFERENCIAS

1. La Rosée P, et al. Recommendations for the management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Blood* 2019; 23: 2465-2477. doi: 10.1182/blood.2018894618

2. Fisman DN. Hemophagocytic syndromes and infection. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 601-608. doi: 10.3201/eid0606.000608
3. Schram A, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood*. 2015; 125 (19): 2908-2914. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>
4. Henter JI, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 48 (2): 124-131. doi: 10.1002/pbc.21039
5. Lichtman M, Williams W. Williams hematology. New York: McGraw-Hill Medical; 2011.
6. Chinn IK, Eckstein OS, Peckham-Gregory EC, Goldberg BR, Forbes LR, Nicholas SK, et al. Genetic and mechanistic diversity in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2018; 132: 89-100. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-11-814244>
7. Stepp SE, Dufourcq-Lagelouse R, Le Deist F, Bhawan S, Certain S, Mathew PA, et al. Perforin gene defects in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Science* 1999; 286: 1957-9. doi: 10.1126/science.286.5446.1957
8. Sepulveda FE, de Saint Basile G. Hemophagocytic syndrome: primary forms and predisposing conditions. *Curr Opin Immunol* 2017; 49: 20-6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.004>
9. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. DOI: 10.1016/B978-0-12-375154-6.00001-X
10. Bode SF, Ammann S, Al-Herz W, Bataneant M, Dvorak CC, Gehring S, et al. The syndrome of hemophagocytic lymphohistiocytosis in primary immunodeficiencies: implications for differential diagnosis and pathogenesis. *Haematologica* 2015; 100: 978-88. doi: 10.3324/haematol.2014.121608
11. Machaczka M, Vaktnas J, Klimkowska M, Hagglund H. Malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults: a retrospective population-based analysis from a single center. *Leuk Lymphoma* 2011; 52 (4): 613-619. doi: 10.3109/10428194.2010.551153
12. Delavigne K, Berard E, Bertoli S, et al. Hemophagocytic syndrome in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy. *Haematologica* 2014; 99 (3): 474-480. DOI: 10.3324/haematol.2013.097394
13. George M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014; 69. doi: 10.2147/JBM.S46255
14. Yoon JH. Treatment outcomes and prognostic factors in adult patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis not associated with malignancy. *Haematologica* 2019; 2: 269-276. doi: 10.3324/haematol.2018.198655
15. Imashuku S, et al. Effective control of Epstein-Barr virus related hemophagocytic lymphohistiocytosis with immunotherapy. *Blood* 1999; 93 (6): 1869-74.
16. Lee JS, Kang JH, Lee GK, Park HJ. Successful treatment of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 protocol. *J Korean Med Sci* 2005; 20: 209-214. doi: 10.3346/jkms.2005.20.2.209
17. Lay JD, Tsao CJ, Chen JY, Kadin ME, Su IJ. Upregulation of tumor necrosis factor-alpha gene by Epstein-Barr virus and activation of macrophages in Epstein-Barr virus-infected T cells in the pathogenesis of hemophagocytic syndrome. *J Clin Invest* 1997; 100: 1969-1979. doi: 10.1172/JCI119728
18. Brisse E, Wouters CH, Andrei G, Matthys P. How viruses contribute to the pathogenesis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2017; 8. doi: 10.3389/fimmu.2017.01102
19. Goudarzipour K, Kajiyazdi M, Mahdaviyani A. Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2013; 7 (1): 42-45.
20. Sano H, Kobayashi R, Tanaka J, et al. Risk factor analysis of non-Hodgkin lymphoma-associated haemophagocytic syndromes: a multicenter study. *Br J Haematol* 2014; 165 (6): 786-792. doi: 10.1111/bjh.12823
21. La Rosée P. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2015; 2015 (1): 190-196. doi: 10.1182/asheducation-2015.1.190
22. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult hemophagocytic syndrome. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X
23. Risma KA, Marsh RA. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Clinical presentations and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 3: 824-832. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.050>
24. Magaki S, Ostrzega N, Ho E, Yim C, Wu P, Vinters HV. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with Epstein-Barr virus in the central nervous system. *Human Pathology* 2017; 59: 108-112. doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.033
25. Kawamura Y, Miura H, Matsumoto Y, Uchida H, Kudo K, Hata T, Yoshikawa T. A case of Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis with severe cardiac complications. *BMC Pediatrics* 2017; 16 (1). doi: 10.1186/s12887-016-0718-3
26. Marsh RA. Epstein-Barr virus and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Front Immunol* 2017; 8: 1902. doi: 10.3389/fimmu.2017.01902
27. Okazaki K, Imadome KI, Nakao H, Miyairi I, Ishiguro A. Quantitative PCR Assays of Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Indian J Pediatr* 2018; 85 (7): 593-594. doi: 10.1007/s12098-017-2596-6
28. Chellapandian D, Das R, Zellek K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapy regimens. *Br J Haematol* 2013; 162 (3): 376-82. doi: 10.1111/bjh.12386
29. El-Mallawany, Nader Kim, and Kenneth L. McClain. Checkmate for EBV-HLH. *Blood* 2020; 135 (11): 782-784. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005041>

30. Horne A, Janka G, Maarten Egeler R, Gadner H, Imashuku S, Ladisch S, et al. Haematopoietic stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005; 29 (5): 622-30. doi: 10.1111/j. 1365-2141.2005.05501.x
31. Ouachee-Chardin M, Elie C, de Saint Basile G, Le Deist F, Mahlaoui N, Picard C, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in hemophagocytic lymphohistiocytosis: a single-center report of 48 patients. *Pediatrics* 2006; 117 (4): e743-50. doi: 10.1542/peds.2005-1789
32. Vallurupalli M, Berliner N. Emapalumab for the treatment of relapsed/refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood* 2019 Nov 21;134(21):1783-1786. doi: 10.1182/blood.2019002289

Linfoma NK/T tipo nasal extraganglionar con expresión de CD20. Informe de un caso poco frecuente, que puede ser fuente de potencial error diagnóstico

CD20-positive extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. A report of an infrequent case that can be a source of potential diagnostic error.

Román Segura-Rivera,¹ Mauricio Brindis-Zavaleta,² Carlos Ortiz-Hidalgo^{1,3}

Resumen

ANTECEDENTES: La expresión aberrante de CD20 en el linfoma extraganglionar NK/T tipo nasal es un evento extremadamente raro y representa un reto diagnóstico.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 54 años con un linfoma NK/T tipo nasal, extraganglionar, positivo al CD20. La paciente manifestó una lesión destructiva nasal derecha. La biopsia mostró infiltrado linfático polimórfico con angiocentricidad y angiodestrucción, lo que resultó en necrosis, apoptosis y ulceración. El análisis inmunohistoquímico demostró positividad difusa para CD3ε, CD56, TIA-1 y CD20 membranoso, pero las células neoplásicas fueron negativas para otros marcadores de células B (CD79a y PAX-5). Las células tumorales fueron focalmente positivas para LMP-1, pero los núcleos difusamente positivos para la hibridación *in-situ* EBER (*Epstein-Barr virus-encoded RNA*).

CONCLUSIONES: Es interesante que algunos linfomas puedan expresar ambas proteínas superficiales de las células T y B; sin embargo, el mecanismo subyacente es aún desconocido.

PALABRAS CLAVE: Linfoma NK/T; linfoma extraganglionar NK/T; inmunohistoquímica.

Abstract

BACKGROUND: Aberrant CD20 expression in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type is an extremely rare event and represents a diagnostic challenge.

CLINICAL CASE: A 54-year-old woman with a CD20-positive extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type. Patient presented with a destructive right nasal lesion. The biopsy showed a polymorphic lymphoid infiltrate with angiocentricity and angiodestruction, resulting in necrosis, apoptosis, and ulceration. Immunohistochemical analysis demonstrated diffuse and strong positive staining for CD3ε, CD56, TIA-1 and membranous CD20, but the neoplastic cells stained negative for other B-cell markers (CD79a and PAX-5). The tumor cells were focally positive for LMP-1, but the nuclei were diffusely positive for EBER (*Epstein-Barr virus-encoded RNA*) *in-situ* hybridization.

CONCLUSIONS: It is interesting that some lymphomas may express both surface proteins of T and B-cells, but the underlying mechanism remains unknown.

KEYWORDS: NK/T cell lymphoma; Extranodal NK/T-cell lymphoma; Immunohistochemistry.

¹ Departamento de Anatomía Patológica, Hospital y Fundación Médica Sur, Ciudad de México.

² Laboratorio de Patología quirúrgica y citopatología del Centro, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

³ Departamento de Biología Celular y Tisular, Escuela de Medicina, Universidad Panamericana, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Carlos Ortiz Hidalgo
ortzhidalgo@carlos@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Segura-Rivera R, Brindis-Zavaleta M, Ortiz-Hidalgo C. Linfoma NK/T tipo nasal extraganglionar con expresión de CD20. Informe de un caso poco frecuente, que puede ser fuente de potencial error diagnóstico. *Hematol Méx.* 2020; 21 (4): 247-252.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4360

ANTECEDENTES

El linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal (LNKTTNEG) es un linfoma agresivo, angiocéntrico y angiodestructivo, que característicamente afecta el aparato aerodigestivo superior.¹ En la mayoría de los casos, este linfoma expresa marcadores de células NK (CD56), de células T (CD2, CD3ε) y moléculas citotóxicas, como la granzima B, TIA-1 (*T-Cell-Restricted Intracellular Antigen-1*) y perforina, y tiene presencia clonal del virus de Epstein-Barr en la mayor parte de las células neoplásicas.¹ El marcador B CD20 por definición es negativo en los linfomas T; sin embargo, hay informes de expresión de CD20 en casos raros de linfomas T, lo que constituye un potencial error diagnóstico.² Hay muy pocos casos informados de linfoma NK/T positivos al CD20. Informamos un caso adicional, discutimos su posible patogénesis y hacemos una revisión de la bibliografía.³

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 54 años, con una lesión destructiva en la cavidad nasal derecha que afectaba la región vestibular y el cornete inferior. En la tomografía simple en corte axial de la zona del maxilar superior se observó una lesión de aspecto tumoral dependiente del borde interno del maxilar superior izquierdo. El contenido era heterogéneo, a expensas de zonas de menor densidad, de bordes regulares (**Figura 1**). Se tomó biopsia de la lesión que fue fijada con formol durante 24 horas y trabajada por el método de inclusión en parafina. Se realizaron cortes a 4.0 μm de espesor y se tiñeron con hematoxilina y eosina. La inmunohistoquímica y la detección del virus de Epstein-Barr (EBER/*Epstein Barr-encoded RNA*) por hibridación *in situ* (ISH) se realizaron en tejido incluido en parafina en el equipo ULTRA, Ventana®, con el protocolo propio del equipo. Los anticuerpos utilizados, clonales y diluciones de trabajo se enlistan en

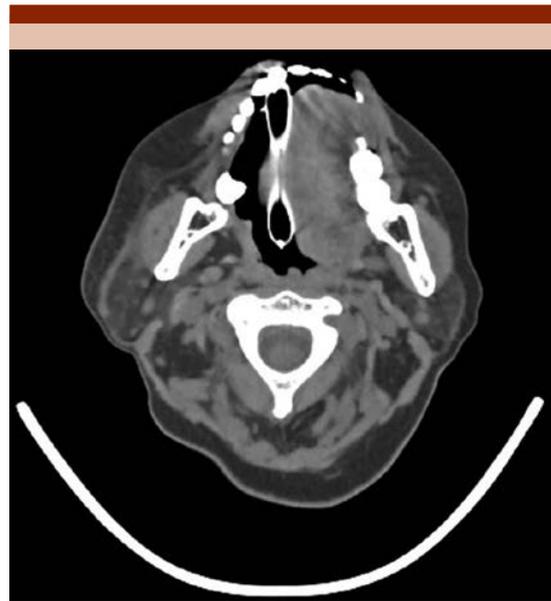


Figura 1. Tomografía simple en corte axial de la zona del maxilar superior. Se observa lesión tumoral dependiente del borde interno del maxilar superior izquierdo. El contenido es heterogéneo, a expensas de zonas de menor densidad. Los bordes son regulares y no deforman las estructuras óseas adyacentes.

el **Cuadro 1**. Los cortes histológicos mostraron una neoplasia linfoide con crecimiento difuso, constituida por una mezcla de células grandes con citoplasma escaso, núcleos de contorno irregular y hendidos con cromatina vesicular, alternando con células linfoides medianas, algunas de ellas con citoplasma claro y núcleos hipercromáticos. Había numerosas células con apoptosis y el entorno celular era rico en linfocitos pequeños, neutrófilos, con escasas células plasmáticas y macrófagos (**Figura 2A**). Esta proliferación celular se acentuaba alrededor de algunos vasos sanguíneos (angiocentricidad), con infiltración y destrucción de sus paredes, con necrosis fibrinoide, trombosis y hemorragia extensa (angiodestrucción) [**Figura 2B**]. Había fibrosis multifocal. No había mucosa residual en el tejido examinado. Por inmunohistoquímica,

Cuadro 1. Anticuerpos utilizados, clonas y diluciones de trabajo

Anticuerpo	Casa comercial	Dilución
CD5	BioSb	1:100
CD3	BioSb	1:250
CD56	BioSb	1:200
Tia-1	BioSb	1:100
CD20	BioSb	1:250
Pax-5	BioSb	1:50
CD79a	BioSb	1:50
LMP-1	BioSb	1:250
Hibridación <i>in situ</i> EBER	Ventana	Ref: 800-2842 / Lot F28642

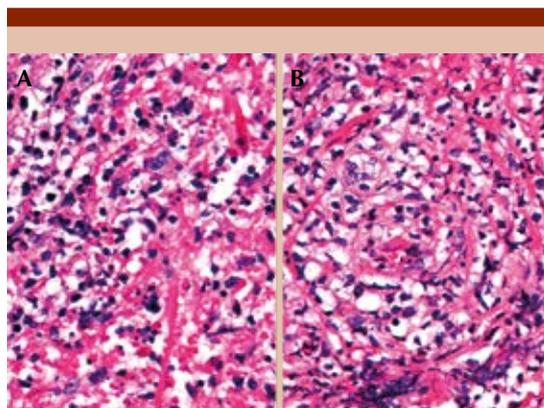


Figura 2. A. Proliferación celular difusa constituida por mezcla de linfocitos pequeños y medianos con abundante apoptosis y necrosis. B. Angiocentricidad y angiodestrucción, característica de linfomas NK/T.

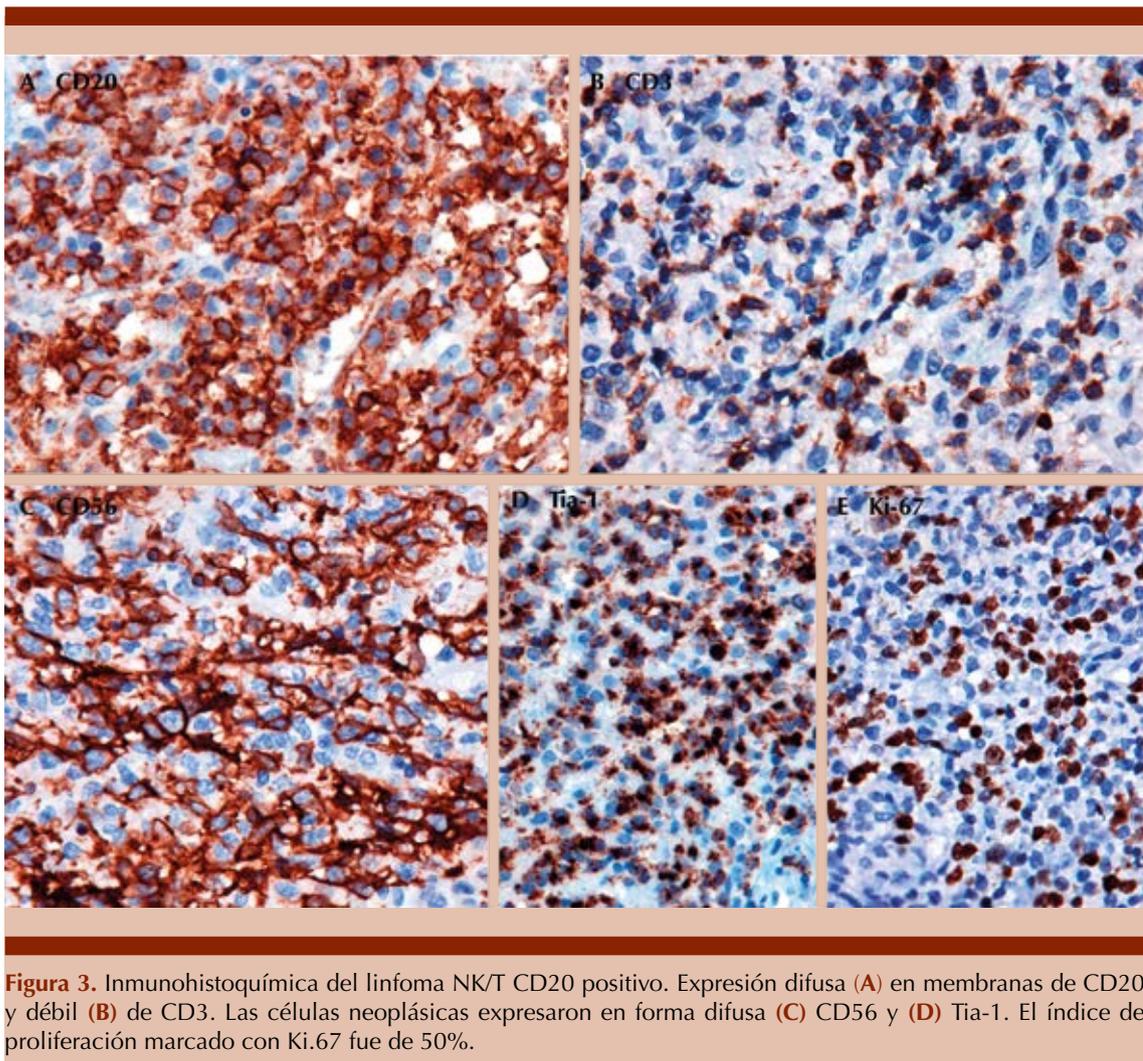
40-60% de las células neoplásicas fueron positivas al CD5 y CD3 ϵ citoplásmico, así como al CD56 y TIA-1 (**Figura 3**). La proteína latente de membrana del virus de Epstein-Barr (LMP-1) fue positivo focal y la mayor parte de las células resultaron positivas a EBER (*Epstein-Barr encoding region*) por hibridación *in situ* (**Figura 4**). El índice de proliferación medido con Ki67 fue de 50%. Es de interés que las células neoplásicas resultaron positivas en forma difusa e intensa en

la membrana celular con el CD20, pero negativas para Pax-5 y CD79a (**Figura 2A**). Con estos resultados se estableció el diagnóstico de linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal con expresión difusa de CD20. La paciente no fue vista para tratamiento en nuestra institución por lo que se perdió su seguimiento.

DISCUSIÓN

La expresión inmunohistoquímica de CD20 se considera específica para determinar el linaje de células B y el CD3 para células T. En patología quirúrgica diagnóstica, estos dos anticuerpos son los más utilizados para identificar linfomas de células B y T, respectivamente. Cuando nos encontramos con un caso que coexpresa CD3 y CD20, entramos ante un dilema diagnóstico.² En esta situación se requiere ampliar la batería de inmunohistoquímica y, en ocasiones, utilizar pruebas moleculares para determinar el linaje celular. El linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal es un linfoma de alto grado predominantemente de linaje de células NK (CD56 +, con expresión de receptores CD94, NKG2A and NKG2D), T (CD3 ϵ , CD2) o ambas que, además, expresa gránulos citotóxicos (TIA-1, granzima B, perforina) y es el prototipo del linfoma asociado con el virus de Epstein-Barr.^{4,5} La clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) estipula que demostrar el virus de Epstein-Barr es un requisito para el diagnóstico de linfoma de células NK/T.⁵

En la bibliografía mundial existen 18 casos informados de linfomas NK/T CD20 positivos.³ El 94.4% de los pacientes (17/18) fueron asiáticos orientales, predominantemente chinos. La edad promedio fue de 58 años (intervalo: 25-81 años) y la relación hombre:mujer fue de 5:1. Los linfomas fueron predominantemente de localización extranasal (72.2%, 13/18; testículo, piel y tejidos blandos), seguida de afección a la cavidad nasal (27.8%, 5/18) y la mayor parte de los pacientes



(71.4%, 10/14) estaban en la etapa IV. El porcentaje de células tumorales CD20 positivas varió entre 20 y 90%, y todos los casos fueron negativos para otros marcadores de células B, como el PAX5, el CD79a y el CD19, excepto un caso que fue focalmente positivo para la expresión de CD79a. Todos los casos tuvieron Ki67 mayor de 50%. De los 15 pacientes de quienes se obtuvieron datos clínicos de supervivencia, 7 (53.8%) murieron de la enfermedad en un periodo de 0.5-18 meses, mientras que los otros 8 pacientes estaban vivos a 2-39 meses de

seguimiento. La supervivencia global a dos años de los pacientes fue de 24% y la supervivencia media fue de 11.5 meses.³

Nuestro caso hace hincapié en la importancia de un análisis inmunohistoquímico completo para el diagnóstico correcto de linfomas. La expresión intensa y difusa de CD20 podría sugerir el diagnóstico de linfoma B; sin embargo, el PAX5 y CD79a resultaron negativos y con la expresión conjunta de CD3ε, CD56, TIA-1 y el virus de Epstein-Barr junto con la morfología, pudimos

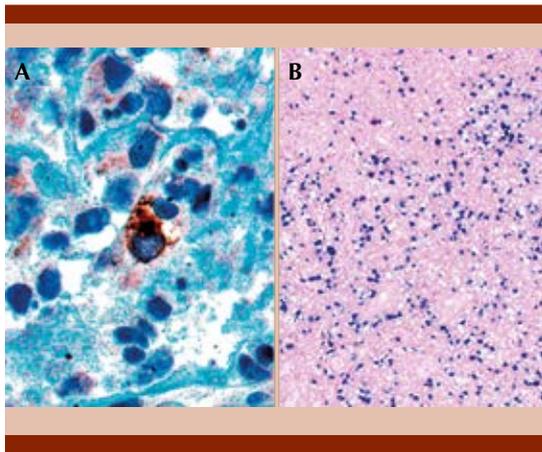


Figura 4. Presencia del virus de Epstein-Barr. **A.** Mediante inmunohistoquímica con LMP-1, fueron escasas células positivas, pero la mayor parte (**B**) resultaron positivas al EBER (*Epstein-Barr encoding region*) por hibridación *in situ*.

establecer el diagnóstico de linfoma NK/T con expresión aberrante de CD20. El CD20 es una proteína transmembrana de 35 kDa que es expresada por linfocitos pre-B en desarrollo hasta su diferenciación terminal en células de plasma.⁶ El CD20 es un antígeno específico de linfocito B, que se presenta desde células pro-B tardías a las células B de memoria, con excepción de células pro-B tempranas y células plasmáticas, y sirve también como blanco para la terapia de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de linfomas/leucemia B.⁷ La expresión de CD20 se ha descrito en diversas neoplasias de células T y NK, la mayor parte de las cuales se han clasificado como linfoma periférico de células T, sin otra especificación (NOS).^{2,6,8}

El mecanismo subyacente de la expresión de CD20 en linfomas T se desconoce; sin embargo, se han propuesto algunas hipótesis para tratar de explicar este fenómeno.⁹ Una explica que existe una subpoblación de células T que expresan CD20 en sangre periférica normal, por lo que los linfomas T con expresión de CD20 pudieran originarse por la transformación neoplásica de estos linfocitos T CD20 positivos.⁶ Otra hipótesis

sugiere que pudiera haber adquisición aberrante de expresión de CD20 durante la transformación maligna.⁹ Haddad y colaboradores informaron de una población de células progenitoras capaces de diferenciación hacia células B, T y NK, de donde también pudieran originarse estos linfomas con marcadores B, T y NK.¹⁰ Otros mecanismos recientemente postulados son la amplificación génica y las alteraciones en la regulación epigenética que pudieran conducir a expresión aberrante de CD20 en el linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal, lo que sugiere la necesidad de estudios posteriores.^{3,11}

Una cuestión interesante respecto a la terapia de los linfomas T CD20 positivos es la posibilidad de tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti-CD20.^{6,11} En la bibliografía, algunos casos de linfomas T periféricos tratados con rituximab se han informado con resultados variables.¹² Aunque la quimio-radioterapia (no basada en antraciclina) ha mejorado el resultado de pacientes con este tipo de linfoma, la mayoría de los pacientes con linfoma NK/T extraganglionar tipo nasal con expresión aberrante de CD20 tienen etapas avanzadas con malos resultados.³

CONCLUSIONES

Los linfomas NK/T CD20 positivos pueden causar dificultad diagnóstica, particularmente aquellos que clínica e histológicamente pudieran sugerir linfomas no Hodgkin de células B. Es importante conocer el fenómeno de expresión de CD20 en las neoplasias de células T y NK para evitar diagnósticos erróneos. El análisis inmunohistoquímico e interpretación cautelosa son fundamentales para el diagnóstico preciso y poder guiar el tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Tse E, Kwong YL. NK/T-cell lymphomas. *Best Pract Res Clin Haematol* 2019; 32: 253-261. doi: 10.1016/j.beha.2019.06.005

2. Quintanilla-Martínez L, Preffer F, Rubin D, Ferry JA, Harris NL. CD20+ T-cell lymphoma. Neoplastic transformation of a normal t-cell subset. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 483-489. doi: 10.1093/ajcp/102.4.483
3. Huang Y, Chen S, Wei R, Guo X, Yang X, Cao Q, Yang Y, Yun J. CD20-positive extranodal NK/T cell lymphoma: clinicopathologic and prognostic features. *Virchows Arch* 2020; 20. Online ahead of print doi: 10.1007/s00428-020-02776-x
4. Montes-Mojarro IA, Kim WY, Fend F, Quintanilla. Martínez L. Epstein-Barr virus positive T and NK-cell lymphoproliferations: Morphological features and differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 2020; 37: 32-46. doi:10.1053/j.semdp.2019.12.004
5. Chan JK, Quintanilla-Martínez L, Ferry JA. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid Tissues*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017; 368-71.
6. Chena Q, Yuanb S, Sunc H, Pengc L, CD3+CD20+ T cells and their roles in human diseases. *Hum Immunol*. 2019; 80: 191-194. doi.org/10.1016/j.humimm.2019.01.001
7. Safdari Y, Ahmadzadeh V, Farajnia S. CD20-targeting in B-cell malignancies: novel prospects for antibodies and combination therapies. *Investig New Drugs* 2016; 34: 497-512. doi: 10.1007/s10637-016-0349-4
8. Gupta N, Nasim M, Spitzer SG, Zhang X. Primary central nervous system T-cell lymphoma with aberrant expression of CD20 and CD79a: a diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol* 2017; 25: 599-603. doi: 10.1177/1066896917714325
9. Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV. CD20 (Pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T. *Cytometry* 1993; 14: 196-204. doi: 10.1002/cyto.990140212
10. Haddad R, Guardiola P, Izac B, Thibault C, Radich J, Delezoi-de AL, Baillou C, Lemoine FM, Gluckman JC, Pflumio F, Canque B. Molecular characterization of early human T/NK and B lymphoid progenitor cells in umbilical cord blood. *Blood* 2004; 104: 3918-3926. doi: 10.1182/blood-2004-05-1845
11. Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018; 31: 315-321. doi: 10.1016/j.beha.2018.07.002
12. Rahemtullah A, Longtine JA, Harris NL, Dorn M, Zembowicz A, Quintanilla-Fend L, Preffer FI, Ferry JA. CD20+ T-cell lymphoma: clinicopathologic analysis of 9 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 1593-1607. doi: 10.1097/PAS.0b013e31817d7452

Los artículos deben enviarse vía electrónica mediante el sistema de gestión OJS (Open Journal System) Nieto Editores de la Revista de Hematología, junto con el formato de cesión de derechos de autor (firmado por todos los autores) y confirmar que se trata de un artículo inédito. Sólo debe ingresar a <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, registrarse y seguir paso a paso para cargar sus archivos, que serán evaluados por pares. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal agregando una copia al editor Cesar Homero Gutiérrez Aguirre a: hematohu@yahoo.com.

En el enlace <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> podrá encontrar una guía para hacer uso del sistema.

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15) y se ajustan a las siguientes normas:

1. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: autores, descripciones, dirección para envío de correspondencia al editor.
2. La extensión máxima de los *originales* será de 15 hojas, de los *casos clínicos* 8 hojas y cuatro figuras o cuadros. Las *revisiones* no excederán 15 hojas.

Si todos los autores pertenecen a servicios diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores deberá hacerse con números en superíndice.

3. Todo el material gráfico (cuadros, figuras y fotografías) deberá ser de calidad (nitidez y enfoque) para que su reproducción sea excelente. Se recomienda incluir todo tipo de ilustración enseguida de las referencias bibliográficas.
4. Las gráficas, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo archivo de texto.
5. Los cuadros (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. No se usarán líneas horizontales o verticales internas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
6. **Tipo de artículos:** la revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
7. Resumen no mayor de 250 palabras, y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las conclusiones más relevantes. Al final del resumen se proporcionarán de 3 a 10 palabras o frases clave. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés.
8. **Abstract.** Es una traducción correcta del resumen al inglés.
9. **Texto.** Deberá contener antecedentes, material y métodos, resultados y discusión, si se trata de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.

a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.

b) **Material y método.** Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y

dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.

- c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
- d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias, para la investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nuevas hipótesis cuando haya justificación para ello.
- e) **Referencias.** Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, cuando sean más se añadirán las palabras y *col.* (en caso de autores nacionales) o *et al.* (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, se agregará Suppl X entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de revista:

Torres BG, García RE, Robles DG y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992;57:26-229.

Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF. Manual de anatomía. 2ª ed. México: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán el o los autores del capítulo, nombre del mismo, ciudad de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

10. **Transmisión de los derechos de autor.** Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez sólo en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

Revista de Hematología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Si tiene dudas puede dirigirse al editor, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, al correo comite_editorial@amehac.org

Articles must be sent electronically through the management system OJS (Open Journal System) Nieto Editores of the Journal of Hematology, together with the copyright transfer format (signed by all the authors) and confirm that it is an article unpublished. You just have to enter: <https://www.revisionporpares.com/index.php/RHematol/login>, register and follow step by step to upload your files, which will be evaluated by pairs. The works not accepted will be returned to the main author by adding a copy to the editor Cesar Homero Gutiérrez Aguirre to: hematohu@yahoo.com.

In the link <https://www.amehac.org/open-journal-system-para-autores-de-la-revista-de-hematologia/> you can find a guide to use the system.

Manuscripts should be made following recommendations of the International Committee de Medical Journal Editors (N Engl J Med 1997;336:309-15) and adjusted to the following guidelines.

1. Sections are ordered in the following form: page title, structures abstract, summary, introduction, materials and methods, results, discussion, references, tables and captions.

2. The maximum extension of originals will be 15 pages, for clinical cases 8 pages, and four for figures or tables. Reviews will not exceed 15 pages.

The first page will contain the full title of the article, not exceeding 85 characters, the names of the authors, services or departments and institution(s) they belong to and the leading author address. If all the authors belong to different services of the same institution, their name will be mentioned only once at the end. Authors' identification should be done superscript Arabic numbers.

3. For identification, each page of the article should have, on the upper left corner, the initial of the name and last name of the leading author, and on the upper right corner, the consecutive page number.

4. All graphic material should be sent in slides, black-and-white, sharp and clearly defined, in the slide frame write in ink the code word to identify the article, the figure number, last name of the leading author and with an arrow the top part of the figure will be marked. If the slide includes material formerly published, it should come with the written authorization of the copyright holder.

5. Graphs, drawings and other illustrations should be professionally drawn or made by computer and attached in the same disk the text writing is, on the label written the program used.

6. Tables (and non-charts) should be numbered with Arabic numbers. Each should have a brief title; the footnotes will include explanatory notes to clarify abbreviations poorly known. Do not use horizontal or vertical inner lines. All tables should be quoted in the text.

7. **Type or articles:** the journal publishes original articles in the area of clinical or laboratory research. Editorials, review articles, biotechnology, case communications and letters to the editor. Articles are received in Spanish and English languages.

8. **Summary.** The second page will include a summary, no longer than 250 words and will be structured in background, materials and methods, results and conclusions. Following this, an abstract written in English will be provided.

9. **Abstract.** This is the right translation of the summary to English.

10. **Text.** Text should contain introduction, materials and methods, results and discussion, if this is an experimental or observational article. Other articles, like case communications, review articles and editorials will not use this format.

a) **Introduction.** Briefly express the purpose of the article. Summarize the logic grounds of the study or observation. Quote only strictly pertinent references, without making extensive review of the topic. Do not include data or conclusions of the job you are making known.

b) **Material and methods.** Describe clearly in the selection the way you selected the observed subjects or those who participated

in the experiments (patients or laboratory animals, including controls). Identify methods, devices (name and address of the manufacturer in parentheses) and detailed procedures for others to reproduce the results. Briefly explain formerly published methods which are not widely known, describe new or substantially modified methods, manifesting the reasons why you used them and assessing their limitations. Identify every single medication and chemical product used, with generic name, dose and route of administration.

c) **Results.** Present them following in a logical sentence. Do not repeat data from tables or figures within the text; just emphasize or summarize the pertinent observations.

d) **Discussion.** Emphasize new and important aspects of the study. Do not repeat details in the data or other information previously mentioned in other sections. Explain the meaning of the results and their limitations, including their consequences for future research. Establish the connection of the conclusions with the study objectives and refrain from making general statements and making conclusions without support. Suggest a new hypothesis when it is justified.

e) **References.** Number the references consecutively following the appearance order in the text (identify the references within the text with superscript numbers without parentheses). When the text need punctuation, the reference will be annotated after the pertinent signs. To refer the name of a journal use abbreviations listed every year in the January number of the Index Medicus. The term "personal communication" should not be used. On the other hand, it is allowed to use the expression "in press" when it refers to an already accepted text by some journal, but when the information comes from texts sent to a journal which has not accepted yet, it should be referred to as "non-published observations". All authors should be mentioned when there are six or less, when there are more, add the words *and cols.* (in the case of national authors) or *et al.* (if foreigners). If the cited article is located in a supplement, add suppl X between the volume and the initial page.

In the case of a journal, bibliographic citations will be ordered in this way:

Torres BG, García RE, Robles DG et al. Late complications of diabetes mellitus of pancreatic origin. *Rev Gastroenterol Mex* 1992;57:226-229.

In the case of books or monographs, reference will be:

Hernández RF. *Anatomy manual*. 2nd edition. Mexico: Méndez Cervantes, 1991;120-129.

In the case of a book chapter, indicate the author(s) in the chapter, the name of the chapter, city of publishing house, the book's editor, year and pages.

11. **Transfer-of-copyright.** Along with the manuscript, deliver a letter signed by all the authors, with the following paragraph: "The undersigned author(s) transfer all copyrights to the journal, which will be the holder of all submitted material for publication". This transfer will be valid only in the case that the journal publishes the paper. No material can be reproduced without the journal's authorization.

12. We recommend to include citations from Mexican or Latin American authors in the bibliographic references.

Hematología reserves the right to make changes or include modifications in the study in order of better understanding of such, without modifying its content.

If you have any questions, you can contact the editor, Dr. Cesar Homero Gutiérrez Aguirre, at the email comite_editorial@amehac.org

Instrucciones para los autores

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Los abajo firmantes estamos conformes con lo mencionado en los incisos previos, como en el tipo de crédito asignado en este artículo:

- TÍTULO DEL ARTÍCULO

- NOMBRE COMPLETO DEL AUTOR O AUTORES

- LOS AUTORES CERTIFICAN QUE SE TRATA DE UN TRABAJO ORIGINAL, QUE NO HA SIDO PREVIAMENTE PUBLICADO NI ENVIADO PARA SU PUBLICACIÓN A OTRA REVISTA. MANIFIESTAN QUE NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES CON OTRAS INSTANCIAS.
- TAMBIÉN ACEPTAN QUE, EN CASO DE SER ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN REVISTA DE HEMATOLOGÍA, LOS DERECHOS DE AUTOR SERÁN TRANSFERIDOS A LA REVISTA.

- NOMBRE Y FIRMA DE TODOS LOS AUTORES:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>

- VISTO BUENO (NOMBRE Y FIRMA) DE AUTORIZACIÓN DE LA INSTITUCIÓN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO:

NOMBRE

FIRMA

<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>
<hr/>	<hr/>

LUGAR: _____ FECHA: _____