Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S1-S6.

Revista de Hematología

Tratamientos novedosos contra la leucemia linfoblástica aguda para el mundo real

Christian Omar Ramos-Peñafiel,[1,3] Erika Rosas-González,[2] Ivette Mendoza-Salas[3]

[1] Departamento de Hematología
[2] Departamento de Nutrición Clínica
[3] Departamento de Biología Molecular
Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

leukemiachop@hotmail.com

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia caracterizada por la proliferación descontrolada de un precursor linfoide común con un fenotipo específico (estirpe B o T) que infiltra masivamente la médula ósea bloqueando la hematopoyesis.[1] El tratamiento se fundamenta en la combinación de diferentes fármacos quimioterápicos administrados en diferentes etapas (inducción, consolidación, mantenimiento) con la finalidad de disminuir la actividad leucémica. A diferencia de los pacientes pediátricos, en los adultos el pronóstico es aún adverso (supervivencia entre 30 y 40% a 5 años), ya que hasta un tercio de los casos cuentan con alteraciones moleculares de mal pronóstico (BCR-ABL1, mutaciones *Philadelphia like*) que obligan a la administración de diferentes tipos de inhibidores específicos (imatinib, ponatinib, nilotinib, dasatinib).[2,3,4] Los tratamientos novedosos de la leucemia linfoblástica aguda los podemos dividir en la inmunoterapia, el fundamento de su prescripción es con base en los diferentes marcadores de superficie que puedan expresar las células leucémicas, ya sea de estirpe B o T, blancos moleculares específicos o combinaciones con diversos fármacos específicos. En cuanto a la inmunoterapia, entre los primeros tratamientos con anticuerpos monoclonales fue con el anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 rituximab. La función del CD 20 en la superficie del linfocito B aún no es clara, pero se sugiere que está implicado en el transporte transmembrana del calcio, se expresa normalmente en linfocitos B, pero hasta en 20% de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, lo expresan en su superficie.[5] Al combinarlo inicialmente con quimioterapia, Thomas y colaboradores mejoraron el porcentaje de respuestas completas (86%) y la supervivencia global a 3 años (89%), sugiriendo que puede ser una combinación útil en especial en pacientes mayores.[6] Después de esto diversos centros en todo el mundo iniciaron ensayos con la combinación de rituximab a los diferentes esquemas de quimioterapia. En el MD Anderson Cancer Center, Thomas y colaboradores evaluaron la eficacia de rituximab en una población más amplia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda Ph (-) con expresión menor de 20% de CD20 en la superficie de los blastos, semejante al estudio anterior, la respuesta completa fue de 95% con supervivencia libre de enfermedad de 60% a 3 años.[7] Semejante a esto, Maury y colaboradores en el estudio GRAALL 2005 identificaron que la adición de rituximab (16 a 18 infusiones) mejoró la supervivencia libre de enfermedad a dos años (65%), en especial en los pacientes jóvenes.[8] Después de considerar al CD20 como un blanco útil de inmunoterapia el siguiente paso fue la administración de obinutuzumab (GA 101), un anticuerpo monoclonal tipo II modificado, que mejora la respuesta por citotoxicidad dependiente de anticuerpo al igual que la muerte células no apoptósica.[9] En modelos *in vitro* en la línea celular resistente a rituximab (Raji 4RH) demostraron que la administración de obinutuzumab redujo la citotoxicidad en comparación con rituximab en la línea celular sensible y resistente, lo que sugiere su utilidad en el tratamiento de la LLA-B.[10] Semejante a la terapia anti-CD20, el marcador de superficie CD22 es otro blanco de utilidad para el tratamiento de la LLA, la ventaja es la expresión, ya que CD22 se expresa en cerca de 80 a 90% de los casos. A diferencia de rituximab, inotuzumab ozogamicin es un anticuerpo monoclonal humanizado que contiene un agente citotóxico que se libera en el interior de la célula, rompiendo los puentes de DNA e induciendo apoptosis.[11] Kantarjian y colaboradores evaluaron su utilidad en un estudio con distribución al azar en pacientes

con LLA en recaída, al evaluar los primeros 218 casos (109 en cada grupo), el porcentaje de respuesta completa fue mayor en el grupo de inotuzumab (80.7 *versus* 29.4%) en comparación con la terapia estándar, aumentando el tiempo de remisión completa (4.6 *versus* 3.1 meses) y la supervivencia global (7.7 *versus* 6.7 meses, p = 0.04, 95% IC).[12] Semejante al mecanismo de inotuzumab, un poderoso anti-CD22 combina el efecto citotóxico de moléculas ancladas, en este caso moxetumomab (LUMOXITI) combina al anticuerpo monoclonal anti-CD22 con un fragmento de 38 kDa de la exotoxina A de *Pseudomonas* (CAT-3888).[13] Wayne y colaboradores evaluaron la utilidad en niños con leucemia linfoblástica aguda en recaída posterior a múltiples estrategias terapéuticas. En su estudio fase I con la administración de moxetumomab (dosis de 5 a 50 µg/kg) se identificó una tasa de respuesta cercana a 32%; la alteración hepática (elevación de transaminasas o hipoalbuminemia) fue el principal evento adverso y en menor número de casos el síndrome hemolítico urémico o la microangiopatía trombótica.[14] En adultos en una pequeña cohorte de seguimiento de pacientes con múltiples esquemas terapéuticos, la administración de moxetumomab (dosis de 50 µg/kg) fue tolerable con perfil de toxicidad semejante al reporte pediátrico con respuesta global de 13%.[15] Recientemente Shah y colaboradores presentaron los resultados del estudio fase 2 de la administración de moxetumomab-pasudotox en pacientes pediátricos en recaída o resistentes. Posterior a la evaluación de 32 pacientes, se obtuvo una respuesta objetiva en 28.6%, con 39.3% (n = 11) de casos que progresaron. A pesar de estos resultados, los datos preclínicos sugieren que se obtendrá mayor utilidad al combinar con algún régimen de quimioterapia.[16]

Para la activación de la mayor parte de los anticuerpos monoclonales monoespecíficos se requiere la integridad del sistema inmunitario, situación que en algunos casos no se encuentra en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Debido a esto el diseño de nuevos anticuerpos biespecíficos permite la unión de dos moléculas de superficie, como lo son CD19 y CD3 (presente en los linfocitos T) mejorando la respuesta inmunitaria contra el tumor, activando los linfocitos T, liberando citocinas (IL-10, IL-6, IFN-γ) y eliminando a las células B CD19+.[17] **Figura 1** En 2014, la FDA autorizó su administración basada en los resultados del estudio fase III (TOWER) en donde se demostró su superioridad en comparación con un régimen de tratamiento estándar en pacientes resistentes o en recaída (media de supervivencia de 7.7 meses *versus* 4 meses), la evaluación de la eficacia se demostró en el ensayo ALCANTARA en donde se demostró 37% de respuesta completa con duración promedio de 6.7 meses en los pacientes Ph (+).[18] Debido a su elevada eficacia se extendió su administración a los casos con positividad de la enfermedad mínima residual. Basados en los resultados del estudio BLAST, 78% de los casos integró una respuesta sobre la enfermedad mínima residual posterior a un primer ciclo de tratamiento, extendiéndose hasta 80% al final del estudio.[19] Debido a los resultados del estudio ALCANTARA, blinatumomab brinda la posibilidad de combinar la inmunoterapia biespecífica con los diferentes inhibidores de cinasa de tirosina, como el ponatinib. En un reporte retrospectivo, la combinación de un TKI (ponatinib) con blinatumomab alcanzó 57% de remisiones completas (4/7), citogenética en 75% (6/8) y molecular en 77% (10/13). A un año de seguimiento, la media de supervivencia aún no fue alcanzada.[20] Semejante a la inmunoterapia la administración de diversos inhibidores de señales más allá de BCR-ABL ha sido de utilidad para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. La importancia del cromosoma Philadelphia radica en la activación de diferentes señales de proliferación, diferenciación y adhesión que modifican el microambiente, aumentando el riesgo de recaída temprana. Desde el establecimiento de las escalas de riesgo en leucemia linfoblástica aguda, el cromosoma Philadelphia se identificó

Revista de Hematología

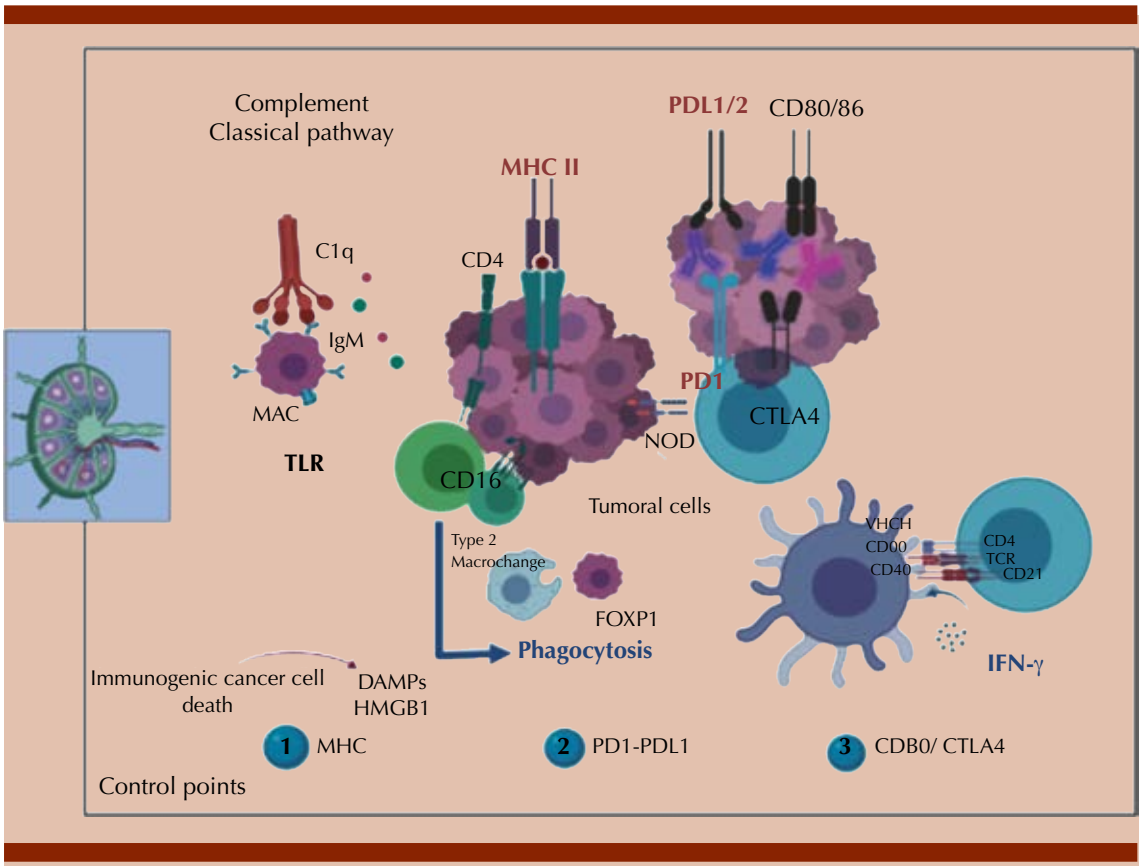

Figura 1. Mecanismos de evasión del sistema inmunitario de la leucemia linfoblástica aguda (respuesta inmunitaria innata o adaptativa).

como un marcador de riesgo de recaída.[21] Actualmente la incorporación de agentes, como imatinib y posteriormente nilotinib o dasatinib, ha mejorado de manera significativa el pronóstico.[22,23] Recientemente Shen y colaboradores presentaron los resultados de un estudio con distribución al azar de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda Ph (+), de 189 casos, el riesgo de recaída a cuatro años fue mayor en los casos de imatinib (300 mg/m^2) en comparación con dasatinib (80 mg/m^2) (19.8 *versus* 34.4%, p = 0.01, 95% IC), sin diferencias significativas con el perfil de toxicidad, pero los casos tratados con dasatinib lograron mejor control de la recaída al sistema nervioso centra.[24] Otro de los puntos acerca de los TKI de segunda y primera generación es su utilidad para la prevención de recaída en los pacientes pos-TCPH. Akahoshi y colaboradores evaluaron la utilidad de la profilaxis pos-TCPH en 850 casos, 50 recibieron algún TKI, principalmente imatinib (400 mg) o dasatinib (40 mg), sin identificar su utilidad en el análisis multivariado sobre la recaída o la supervivencia global, pero los casos con dasatinib se asociaron con un ligero efecto en el riesgo de recaída (RR, 0.34; p = 0.140).[25] A diferencia de otras escalas de riesgo, el principal factor de riesgo de falla terapéutica en los casos de leucemia linfoblástica aguda Philadelphia positivo es la resistencia asociada con la mutación T315I.[26] Jabbour y colaboradores evaluaron en un estudio fase 2 la utilidad de la

administración de ponatinib en combinación con el esquema Hyper-CVAD, de los 37 pacientes evaluados, la supervivencia libre de enfermedad a dos años fue de 81% con un perfil tóxico aceptable, los principales efectos fueron la elevación de transaminasas (38%), eventos trombóticos (8%), exantema cutáneo (22%) y pancreatitis (16%).[27] En un estudio de extensión se evaluaron 110 pacientes de dos ensayos prospectivos fase 2 (63 casos con dasatinib y 47 casos con ponatinib), en el análisis inicial, la supervivencia libre de enfermedad a tres años de seguimiento fue mayor en el grupo de ponatinib en comparación con dasatinib (69 *versus* 46%, p = 0.04, 95% IC), finalmente en el análisis final, la adición de ponatinib mejoró la supervivencia libre de enfermedad (p = 0.003) y la supervivencia global (p = 0.001) comparado con el tratamiento con dasatinib.[28] Semejante al dasatinib, reportes de caso sugieren que ponatinib también puede ser de utilidad en los casos con afectación al sistema nervioso central.[29] Semejante al efecto en la cinasa BCR-ABL1, el bloqueo de vías de señalización de manera solitaria o en combinación puede ser de utilidad en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Una de ellas es la vía PI3K-AKT-mTOR, de esta la vía mTOR es uno de los blancos potenciales. Daver y colaboradores publicaron un estudio fase I/II de la utilidad del inhibidor de la vía mTOR (everolimus) en conjunto con Hyper-CVAD, obteniendo hasta 25% de respuesta completa, a pesar de ser una tasa no tan exitosa como los nuevos anticuerpos monoclonales, debe considerarse que este estudio se basó en casos con múltiples recaídas.[30] En niños, Place y colaboradores reportaron la seguridad de la administración de everolimus en 21 casos en dos grupos, 13 en el de escalamiento de dosis (2, 3, 5 mg/m^2/día) y nueve en una fase de expansión, a pesar de los eventos adversos (hiperbilirrubinemia grado 4, neutropenia febril, hipofosfatemia) 86% integraron una 2RC y 68% negativizaron la enfermedad mínima residual, lo que sugiere que puede utilizarse en estrategias de reinducción en los casos positivos de enfermedad mínima residual.[31] Finalmente, el bloque de diversas vías de señalización en lo que se denomina la leucemia Philadelphia-*like* es un nuevo reto terapéutico, en especial en los casos en recaída o resistentes. Entre las vías implicadas está la activación aberrante de ABL, CRLF2 con o sin la mutación JAK1 o JAK2, PDGFRB y alteraciones en la vía Ras o IKZF1.[32] Algunos reportes de caso sugieren la utilidad de la combinación de agentes como el ruxolitinib (40 mg/m^2 BID) con la quimioterapia estándar.[33] A su vez, estudios *in vitro* sugieren el potencial sinérgico de la combinación de un inhibidor de JAK2 en combinación con un TKI BCR-ABL1, ya que la presencia de una mutación sobre la cinasa Janus se asocia con mayor propagación de las células leucémicas.[34] Finalmente, otra opción terapéutica es el bloque de la actividad de diversos organelos celulares, la inhibición del proteosoma es de los mejores ejemplos. Posterior a los resultados en las líneas celulares la administración de inhibidores como el bortezomib puede ser de utilidad para el tratamiento de pacientes con linaje B. Bortezomib es un inhibidor de proteosoma de primera generación prescrito para el tratamiento del mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, en especial en aquéllos de células del manto, cuyo mecanismo de acción disminuye la proliferación y diferenciación de las diferentes células tumorales. Entre los principales mecanismos está la inhibición del proteosoma por la activación del inhibidor de la vía del factor nuclear kappa-B (NF-kB).[35,36] El factor nuclear Kappa-B es un factor de transcripción nuclear que codifica para diferentes proteínas útiles para la supervivencia de la célula, en modelos *in vitro* se ha demostrado no solo la eficacia de bortezomib, sino también de carfilzomib en diferentes líneas células de tipo linfoide (incluyendo la leucemia linfoblástica).[37] Debido al efecto en las diferentes líneas celulares linfoides, se adicionó para el tratamiento de leucemias en recaídas y con actividad a través de la enfermedad mínima residual. La primera

evidencia de su actividad se identificó en un paciente pediátrico de 8 años con recaídas múltiples en el que se le adicionó con dexametasona (bortezomib 1.2 mg/m^2 días 1, 4, 8, 11) mostrando una respuesta significativa.[38] Posterior a esto diferentes grupos en todo el mundo han combinado el bortezomib (1.3 mg/m^2 dos veces por semana) para el tratamiento principalmente de las leucemias en recaída o resistentes al tratamiento, con esta combinación 4 de los 6 casos reportados en la serie de Iguchi y colaboradores integraron remisión, pero con riesgo elevado de complicaciones principalmente infecciosas debido a tiempo mayor de recuperación hematológica.[39]

En conclusión, en la actualidad el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda permite la combinación de diferentes opciones terapéuticas que incluyen desde la inmunoterapia mono o biespecífica hasta el bloqueo de diferentes señales intracelulares. Finalmente, a pesar de que el pronóstico aun es reservado, en especial en los casos en recaída, la adición de nuevas moléculas a los esquemas terapéuticos tradicionales permite mejorar el pronóstico y abrir opciones terapéuticas para una respuesta más duradera.

REFERENCIAS

1. Mohseni M, Uludag H, Brandwein JM. Advances in biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and therapeutic implications. Am J Blood Res 2018; 8 (4): 29-56.
2. Kansagra A, Dahiya S, Litzow M. Continuing challenges and current issues in acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2018; 59(3): 526-541.
3. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc 2016; 91 (11): 1645-1666.
4. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, Ravandi F. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Curr Treat Options Oncol 2019; 20 (1): 4.
5. Levato L, Molica S. Rituximab in the management of acute lymphoblastic leukemia. Expert Opin Biol Ther 2018; 18 (2): 221-226. doi: 10.1080/14712598.2018.1425389.
6. Thomas DA, Faderl S, O´Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, García-Manero G, Glies FJ, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma ora cute lymphoblastic Leukemia. Cancer 2006; 106 (7): 1569-1580.
7. Thomas DA, O'oBrien S, Faderl S, García-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and Rituximab régimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2010; 28 (24): 3880-3889.
8. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, CHevallier P, Hunault M, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2016; 375 (11): 1044-1053.
9. Illidge T, Klein C, Sehn LH, Davies A, Salles G, Cartron G. Obinutuzumab in hematologic malignancies. Lessons learned to date. Cancer Treat Rev 2015; 41 (9): 784-792.
10. Awasthi A, Ayello J, Van de Ven C, Elmacken M, Sabulski A, Barth MJ, et al. Obinutuzumab (GA101) compared to rituximab significantly enhanves cell death and antibody-dependent cytotoxicity and improves overall survival against CD20(+) Rituximab-sensitive /- resistant Burkitt lymphoma (BL) and precursor B-acute lymphoblastic leukaemia (pre-B-ALL): potential targeted therapy in patients with por risk CD20 (+) BL and pre-B ALL. Br J Haematol 2015; 171 (5): 763-775.
11. Horvat TZ, Seddon AN, Ogunniyi A, King AC, Buie LW, Daley RJ. The ABCs of immunotherapy for addult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia. Ann Pharmacother 2018; 52 (3): 268-276. doi: 10.1177/1060028017736539.
12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelijes M, Martinellu G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin *versus* standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2016; 375 (8): 740-753.
13. Dhillon S. Moxetumomab pasudotox: First global approval. Drugs 2018; 78 (16): 1763-1767.
14. Wayne AS, Shah NN, Bhojwani D, Silverman LB, Whitlock JA, Stetler -Stevenson M, Sun W. Phase 1 study of the anti-CD22 immunotoxin moxetumumab pasudotox for childhood acute lymphoblastic Leukemia. Blood 2017; 130 (14): 1620-1627.
15. Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Cortes JE, Thomas DA, Rytting ME, Daver N, Alvarado Y, et al. A phase I study of moxetumomab pasudotox in adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 2018; 182 (39): 442-444.
16. Shah NN, Bhojwani D, August K, Baruchel A, Bertrand Y, Boklan J, Dalla-Pozza L, Dennis R, et al. Resuls from an international phase 2 study of the anti-CD22 immunotoxin moxetumomab pasudotox in relapsed or refractory childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2020. Jan 15:e28112 doi: 10.1002/pbc.28112.
17. Inaba H, Pui CH. Immunotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Cancer Metastasis Rev 2019; 38 (4): 595-610.

18. Deak D, Pop C, Zimta AA, Jurj A, Ghiaur A, Pasca S, Teodorescu P, Dascalescu A, Antohe I , et al. Let's talk about BiTEs and other drugs in the real-life setting for B-cell acute lymphoblastic leukemia. Front Immunol 2019; 10: 2856. doi: 10.3389/fimmu.2019.02856.
19. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, Diedrich H, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood 2018; 131 (14): 1522-1531. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.
20. Franquiz MJ, Short NJ. Blinatumomab for the treatment of adult B-cell acute lymphoblastic leukemia: Toward a new era of targeted immunotherapy. Biologics 2020; 14: 23-34.
21. Thomas X, Le QH. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology 2003; 8 (4): 233-242.
22. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Cortes J, O'Brien S, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. N Engl J Med 2006; 354 (24): 2531-2541.
23. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. N Engl J Med 2006; 54 (24): 2542-51.
24. Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, Zhai X, et al. Effect of dasatinib vs imatinib in the treatment of pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020 Jan 16. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5868.
25. Akahoshi Y, Nishiwaki S, Mizuta S, Ohashi K, Uchida N, Tanaka M, Fukuda T, et al. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Cancer Sci 2019; 110 (10): 3255-3266.
26. Maino E, Sancetta R, Viero P, Imbergamo S, Scattolin AM, Vespignani M, Bassan R. Current and future management of Ph/BCR-ABL positive ALL. Expert Rev Anticancer Ther 2014; 14 (6): 723-740.
27. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. Lancet Oncol 2015; 16 (15): 1547-1555.
28. Sasaki K, Jabbour EJ, Ravandi F, Short NJ, Thomas DA, Garcia-Manero G, et al. Hyper-CVAD plus ponatinib versus hyper-CVAD plus dasatinib as frontline therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. Cancer 2016; 122 (23): 3650-3656.
29. Masuda K, Nakazato T, Nishiyama-Fujita Y, Ito C, Ogura S, Mizuno K, Kamiya T, Aisa Y, Mori T. Successful treatment with ponatinib for central nervous system relapse of Philadelphia chromosome-positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia. Intern Med J 2019; 49 (10): 1332-1334.
30. Daver N, Boumber Y, Kantarjian H, Ravandi F, Cortes J, Rytting ME, et al. A Phase I/II Study of the mTOR inhibitor everolimus in combination with HyperCVAD chemotherapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Clin Cancer Res 2015; 21 (12): 2704-14. doi:10.1158/1078-0432.
31. Place AE, Pikman Y, Stevenson KE, Harris MH, Pauly M, Sulis ML, Hijiya N, et al. Phase I trial of the mTOR inhibitor everolimus in combination with multi-agent chemotherapy in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2018; 65 (7): e27062.
32. Maese L, Tasian SK, Raetz EA. How is the Ph-Like signatura being incorporated into ALL therapy? Best Pract Res Clin Haematol-2017; 30 (3): 222-228.
33. Ding YY, Stern JW, Jubelirer TF, Wertheim GB, Lin F, Chang F, Gu Z, Mullighan CG, Li Y, Harvey RC, et al. Clinical efficacy of ruxolitinib and chemotherapy in a child with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia with GOLGA5-JAK2 fusion and induction failure. Haematologica 2018; 103 (9): e427-e431. doi: 10.3324/haematol.2018.192088
34. Kong Y, Wu YL, Song Y, Shi MM, Cao XN, Zhao HY, Qin YZ, et al. Ruxolitinib/nilotinib cotreatment inhibits leukemia-propagating cells in Philadelphia chromosome-positive ALL. J Transl Med 2017; 15 (1): 184.
35. Citrin R, Foster JB, Teachey DT. The role of proteasome inhibition in the treatment of malignant and non-malignant hematologic disorders. Expert Rev Hematol 2016; 9 (9): 873-89.
36. Du XL, Chen Q. Recent advancements of bortezomib in acute lymphocytic leukemia treatment. Acta Haematol 2013; 129 (4): 207-214.
37. Takahashi K, Inukai T, Imamura T, Yano M, Tomoyasu C, Lucas DM, Nemoto A, Sato H, et al. Anti-leukemic activity of bortezomib and carfilzomib on B-cell precursor ALL cell lines. PLoS One 2017; 12 (12): e0188680.
38. Bertaina A, Vinti L, Strocchio L, Gaspari S, Caruso R, Algeri M, Coletti V, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Br J Haematol 2017; 176 (4): 629-636.
39. Iguchi A, Cho Y, Sugiyama M, Terashita Y, Ariga T, Hosoya Y, et al. Bortezomib combined with standard induction chemotherapy in Japanese children with refractory acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol 2017; 106 (2): 291-298. doi: 10.1007/s12185-017-2235-z.

Revista de Hematología

Avances en el conocimiento del sistema Rh

Rocío Trueba-Gómez, Higinio Estrada-Juárez, Fany Rosenfeld-Mann

Coordinación de Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México

rtruebag@gmail.com

El sistema Rh es uno de los sistemas eritrocitarios más complejos y polimórficos, se han identificado más de 50 antígenos, expresados por dos proteínas altamente homólogas, RhD y RHCE, codificadas por los genes RHD (HGNC:10009) y RHCE (HGNC:10008), que son estructurales y homólogos, son idénticos en 93.8%, están codificados en 1p36.11, con 10 diez exones cada uno.[1] Se encuentran dispuestos en orden antidrómico iniciando del telómero: tel-RHCE (5′-> 3′) - RHD (3′-> 5′) – centrómero.[2] Los marcos de lectura abierta de los genes RHD y RHCE tienen orientaciones opuestas, es decir, el gen RHD se localiza en la cadena *forward* y el RHCE se localiza en la cadena *reverse*. Los extremos 3′ de los genes están opuestos y separados por el gen TMEM50A de ~ 30 kbp, anteriormente conocido como SMP1, sin relación funcional entre ambos genes. La secuencia del gen RHD su secuencia está flanqueada por 2 segmentos de DNA, conocidos como cajas Rhesus, cada una de aproximadamente 9 kbp, con homología de 98.6% y una orientación idéntica.[3] **Figura 1**

Se sabe que el antígeno D es altamente inmunogénico, la aloinmunización puede conducir a reacciones transfusionales, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad hemolítica del feto y el recién nacido. Su naturaleza altamente polimórfica del gen RHD puede conducir a una expresión alterada de la proteína RhD, las pruebas serológicas estándar en ocasiones no detectan la presencia del RhD en los glóbulos rojos del donante,[5] debido al gran número de variantes de la proteína RhD que pueden ser identificados o no por el suero hemoclasificador utilizado. La clasificación incorrecta de estas unidades como RhD-negativo puede conducir a la aloinmunización de los receptores RhD-negativos.[6,7] Los métodos moleculares de tipificación de glóbulos rojos se han utilizado en los últimos años para caracterizar con mayor precisión el estado de RhD de donantes de sangre serológicos RhD negativos.[8,9,10]

Se han descrito tres mecanismos moleculares que explican la condición RhD negativo: la eliminación de RHD, dando lugar a la formación de la caja Rhesus "híbrida", originada por sobrecruzamiento desigual homocigoto entre la caja Rhesus río arriba y la caja Rhesus río abajo, siendo el mecanismo más común en caucásicos.[3] El segundo es la formación del pseudogene RHDΨ,[11] por la inserción de 37 pb de una secuencia duplicada que abarca los últimos 19 nucleótidos del intrón 3 y los primeros 18 del exón 4 (c.505_506ins506_542), causando un corrimiento del marco de lectura dando a lugar a un codón de paro prematuro en la posición 210 del exón 4, este haplotipo de Rh negativo más común en africanos con los alelos ce.[11,12] El tercer mecanismo es la formación de genes híbridos RHD-C-D, a partir de deleciones de RHD y sustituciones de esas regiones por otras homólogas de RHCE, este fenómeno se da de manera inversa y a menudo varía según los grupos étnicos.[13,14] Un cuarto mecanismo poco descrito es la deleción parcial de alguna región de RHD[13,15] o RHCE[16] que pueden dar lugar o no a proteínas funcionales.

Existen mutaciones en el gen del RHD que dan lugar a cambios estructurales de la proteína y la variabilidad de los niveles de expresión, generando las variantes de RhD como D parcial, D débil y DEL.[17] La variante DEL es la de menor expresión del antígeno RhD y generalmente es tipificada como D negativo, la transfusión de sangre DEL a receptores negativos genera la inmunización anti-D.[18] La prevalencia de la variante DEL es de 22-30% entre las po-

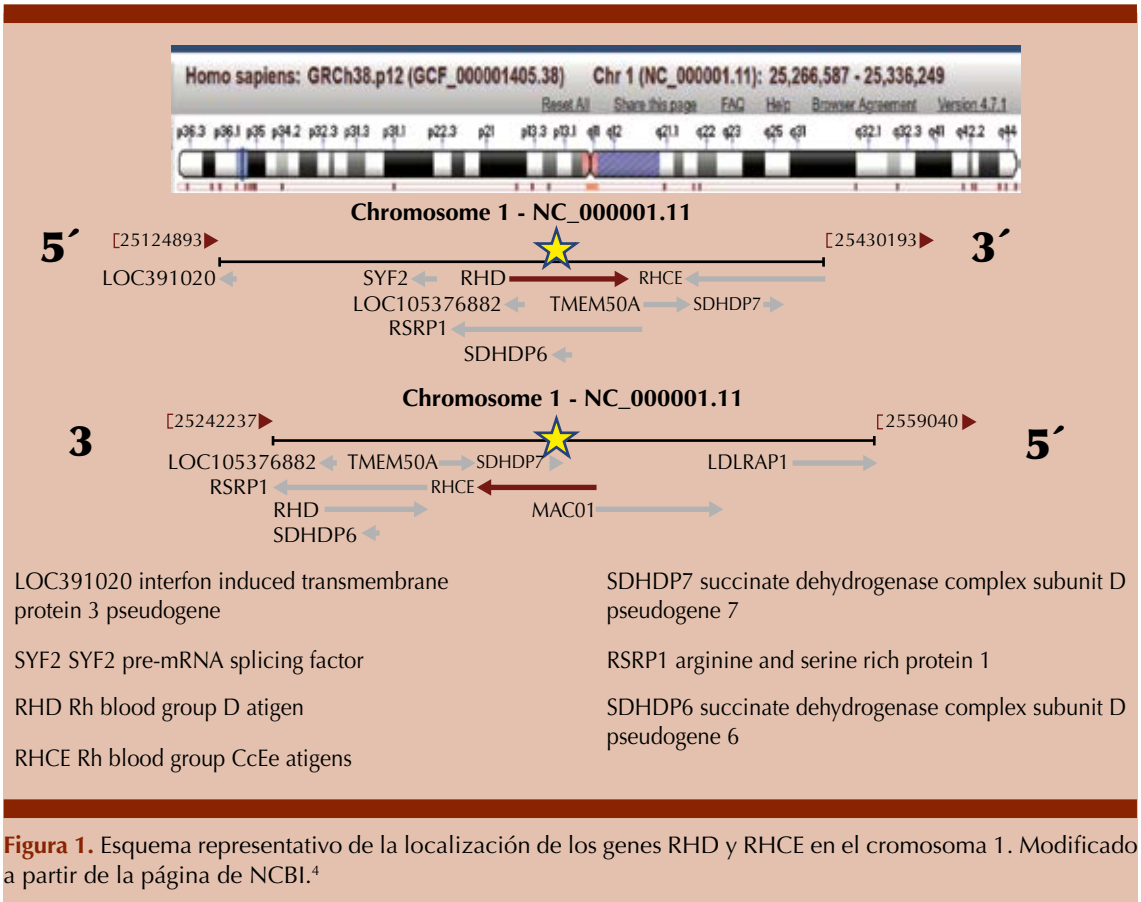

Figura 1. Esquema representativo de la localización de los genes RHD y RHCE en el cromosoma 1. Modificado a partir de la página de NCBI.[4]

blaciones D-negativas en el este de Asia y se reconoce como la variante RhD más frecuente en la región.[19] El número de sitios antigénicos de D en la variante DEL proglóbulo rojo es extremadamente bajo (~ 22-36) en comparación con 30,000 sitios en células D normales y 1,500-7,000 sitios en células con la variante D débil.[20] Se han identificado varios alelos con el fenotipo DEL. Los alelos asociados en poblaciones asiáticas y europeas del fenotipo DEL son RHD (K409K: 1227G> A), RHD (IVS3 + 1G> A), RHD (IVS5-38del4), RHD (M295I) y RHD (X418L).[21,22] RHD (K409K; 1227G> A) es el alelo más común identificado, se encuentra en el sitio de empalme del exón 9.[23] Los diferentes alelos asociados con DEL tiene un nivel diferente de expresión del antígeno D, el alelo RHD (M295I) muestra el mayor número de sitios D en la membrana del eritrocito.[23] Esto nos señala importancia de la regulación que existe en la expresión de los genes que da lugar a las diferencias cuantitativas en la densidad antigénica del antígeno D en alelos DEL. La proteína de membrana RhAG (Rh50, CD241) tiene un papel postranscripcional en la expresión de RhD, esto ha llevado a pensar que existen varios mecanismos genéticos que participan en la regulación de la expresión del fenotipo DEL. Se ha propuesto que algunos microRNA (miRNA) pueden participar en esta regulación. Los (miARN) son pequeños RNA no codificantes implicados en la regulación génica postranscripcional. Los miARN median el control negativo de la expresión del gen mediante

su unión a la región 3'no traducida (3' UTR) del RNA mensajero objetivo. El papel de los miRNAs se ha demostrado en varios procesos celulares, especialmente en la eritropoyesis.[24,25] La interacción molecular entre miRNA y RHD mRNA se hipotetiza en la variante DEL.

Thongbut y su grupo (2017) realizaron un enfoque computacional y experimental para lograr identificar los miRNAs que interactúan con la variante DEL, con la finalidad de aclarar el mecanismo molecular subyacente a la variante DEL. Mediante estudios in silico seleccionaron al miR-98 como el candidato miRNA específico de RHD. Examinaron el nivel de expresión de miR-98 en sujetos D-positivo, D-negativo y DEL, se detectaron niveles de expresión más bajos de miR-98 en muestras D-negativas y DEL en comparación con muestras positivas, pero sin diferencias significativas entre los tres grupos, ellos proponen que la regulación debe estar mediada por múltiples miRNAs. Al enfocar el estudio en la cuantificación de un solo miRNA (miR-98) mencionan que es necesario un estudio adicional para caracterizar completamente el papel funcional de miRNA en el grupo sanguíneo DEL, utilizando muestras de otras poblaciones por la variabilidad de alelos presentes en ellas. La discriminación entre DEL y verdadero D-negativo es clínicamente importante para la práctica clínica y de laboratorio, dejando la puerta abierta para la aplicación de análisis moleculares que sean de beneficio para la seguridad de las transfusiones de sangre y el manejo de los donantes.[26]

REFERENCIAS

1. Westhoff CM. The structure and function of the Rh antigen complex. Semin Hematol 2007; 44 (1): 42-50.
2. Suto Y, et al, Gene organization and rearrangements at the human Rhesus blood group locus revealed by fiber-FISH analysis. Hum Genet 2000; 106 (2): 164-71.
3. Wagner FF, Flegel WA. RHD gene deletion occurred in the Rhesus box. Blood 2000; 95 (12): 3662-8.
4. https://www.ncbi.nilm.gov/gene/6007
5. Avent ND, Reid ME. The Rh blood group system: a review. Blood 2000; 95: 375-87.
6. Flegel WA, Khull SR, Wagner FF. Primary anti-D immunization by weak D type 2 RBCs. Transfusion 2000;40:428-34. doi: 10.1046/j.1537-2995.2000.40040428.x.
7. Yasuda H, Ohto H, Sakuma S, et al. Secondary anti-D immunization by Del red blood cells. Transfusion 2005; 45: 1581-4.
8. Flegel WA, von Zabern I, Wagner FF. Six years' experience performing RHD genotyping to confirm D- red blood cell units in Germany for preventing anti-D immunizations. Transfusion 2009; 49: 465-71. doi: 10.1111/j.1537-2995.2008.01975.x.
9. Polin H, Danzer M, Gaszner W, et al. Identification of RHD alleles with the potential of anti-D immunization among seemingly D- blood donors in Upper Austria. Transfusion 2009; 49: 676-81.
10. Crottet SL, Henny C, Meyer S, et al. Implementation of a mandatory donor RHD screening in Switzerland. Transfus Apher Sci 2014; 50: 169-74.
11. Singleton BK, et al. The presence of an RHD pseudogene containing a 37 base pair duplication and a nonsense mutation in Africans with the Rh D-negative blood group phenotype. Blood 2000; 95 (1): 12-8.
12. Ekman GC, Billingsly R, Hessner MJ. Rh genotyping: avoiding false-negative and false-positive results among individuals of African ancestry. Am J Hematol 2002; 69 (1): 34-40.
13. Fichou Y, et al. A convenient qualitative and quantitative method to investigate RHD-RHCE hybrid genes. Transfusion 2013; 53 (11 Suppl 2): 2974-82.
14. Orzinska A, et al. RHD variants in Polish blood donors routinely typed as D. Transfusion 2013; 53 (11 Suppl 2): 2945-53.
15. Sun CF, et al. RHD gene polymorphisms among RhD-negative Chinese in Taiwan. Vox Sang 1998; 75 (1): 52-7.
16. Srivastava K, et al. Two large deletions extending beyond either end of the RHD gene and their red cell phenotypes. J Hum Genet 2018; 63 (1): 27-35.
17. Daniels G. Variants of RhD--current testing and clinical consequences. Br J Haematol 2013; 161: 461-70.
18. Shao CP, Wang BY, Ye SH, Zhang WL, Xu H, Zhuang NB, et al. DEL RBC transfusion should be avoided in particular blood recipient in East Asia due to allosensitization and ineffectiveness. J Zhejiang Univ Sci B 2012; 13: 913-8.
19. Chen JC, Lin TM, Chen YL, Wang YH, Jin YT, Yue CT. RHD 1227A is an important genetic marker for RhD(el) individuals. Am J Clin Pathol 2004; 122: 193-8.
20. Kulkarni S, Mohanty D, Gupte S, Vasantha K, Joshi S. Flow cytometric quantification of antigen D sites on red blood cells of partial D and weak D variants in India. Transfus Med 2006; 16: 285-9.
21. Wagner FF, Frohmajer A, Flegel WA. RHD positive haplotypes in D negative Europeans. BMC Genet 2001; 15: 10.

22. Gassner C, Doescher A, Drnovsek TD, Rozman P, Eicher NI, Legler TJ, et al. Presence of RHD in serologically D-, C/E+ individuals: a European multicenter study. Transfusion 2005; 45: 527-38. doi: 10.1111/j.0041-1132.2004.04211.x.

23. Kormoczi GF, Gassner C, Shao CP, Uchikawa M, Legler TJ. A comprehensive analysis of DEL types: partial DEL individuals are prone to anti-D alloimmunization. Transfusion 2005; 45: 1561-7.

24. Zhu Y, Wang D, Wang F, Li T, Dong L, Liu H, et al. A comprehensive analysis of GATA-1-regulated miRNAs reveals miR-23a to be a positive modulator of erythropoiesis. Nucleic Acids Res 2013; 41: 4129-43.

25. Listowski MA, Heger E, Boguslawska DM, Machnicka B, Kuliczkowski K, Leluk J, et al. microRNAs: fine tuning of erythropoiesis. Cell Mol Biol Lett 2013; 18: 34-46.

26. Thongbut J, Kerdpin U, Sakuldamrongpanich T, Issarankura Na-Ayudhya C, Nuchnoi P. RHD-specific microRNA for regulation of the DEL blood group: Integration of computational and experimental approaches. Br J Biomed Sci 2017; 74 (4): 181-186.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S11-S18.

Revista de Hematología

Hemovigilancia en México: ¿qué debemos realizar?

Rita Concepción Gutiérrez-Hernández

Médico Patólogo Clínico, Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México

rit_gu@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

La implementación de un Sistema Nacional de Hemovigilancia es fundamental y prioridad en nuestro país, con la finalidad de identificar y prevenir la existencia, aparición y reaparición de reacciones adversas, así como de eventos no deseados en todos los eslabones de la cadena transfusional, desde el proceso de selección del donador, durante la donación, posterior a la donación, el procesamiento, conservación, almacenamiento y en todo el proceso del acto transfusional y posterior al mismo; con la finalidad de investigar las causas, resultados y la manera de prevenir que ocurran o se presenten de manera recurrente en el tiempo. El sistema de Hemovigilancia conforma parte de la calidad y la mejora continua. La terapia transfusional es parte esencial de los servicios asistenciales en salud, como herramienta terapéutica tiene sólida evidencia científica, por esta razón debe ser accesible; la calidad y seguridad con la que se llevan acabo las transfusiones en nuestro medio siguen siendo un gran desafío por vencer. "Fomentar una coordinación eficiente de los bancos de sangre y los servicios de transfusión del país, con criterios de integración en redes de atención, así como, promover la donación voluntaria, no remunerada y regular como una fuente segura de obtención de la sangre y componentes sanguíneos" esto establecido por la NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos; hasta la fecha seguirá siendo un reto para nuestro país en materia de salud.

Concepto

La *International Hemovigilance Network* (IHN) e *International Society of Blood Transfusion* (ISBT) la definen como el conjunto de procesos y procedimientos organizados de vigilancia que cubren toda la cadena de transfusión (desde la recolección de sangre y sus componentes hasta el seguimiento de los receptores), destinados a recopilar y evaluar los efectos inesperados o indeseables resultantes del uso terapéutico de productos sanguíneos lábiles, para prevenir su ocurrencia o recurrencia; trabajo realizado en conjunto con equipos multidisciplinarios de salud. La IHN tiene una misión y visión definidas, así como estrategias globales.[1,2] **Figura 1**

Antecedentes

El término hemovigilancia no es nuevo; fue utilizado por vez primera en Francia desde

Figura 1. Eslabones de la cadena transfusional a contemplar en la hemovigilancia.

1991 como una analogía al término existente de *farmacovigilancia*. Derivado del griego *hema* (sangre) y del vocablo latino *vigilans* (vigilancia).

En 1992 Francia inició la creación de su sistema de hemovigilancia, sistema gubernamental, de carácter obligatorio; que consolidó en 1994; en 1996 Reino Unido creó su sistema que hasta la fecha es uno de los mejores SHOT (*Serious Hazards of Transfusion*), de notificación obligatoria, financiado por sociedad científica y por los colegios profesional, con una estructura poco compleja. Gracias a las directivas 2002/98/CE y la 2005/617CE generadas en la Unión Europea se favoreció que los países miembros implementaran de manera rápida sus sistemas de hemovigilancia; esto porque ambas directivas son de obligatoriedad; países como Dinamarca, Finlandia, Irlanda, Luxemburgo, Bélgica, Austria, Suecia, Holanda, Grecia, Portugal, España e Italia, entre otros, forman parte de este proceso, contribuyendo a la difusión de la cultura de la hemovigilancia y a homologar la labor desarrollada por los diversos países.[3] Actualmente existe una Red Internacional de Hemovigilancia (IHN), que evolucionó a partir de la Red Europea y trabaja en coordinación con la ISBT.

En México aún no logramos avanzar con la hemovigilancia, aunque lo tenemos marcado en la normativa nacional de manera tan específica, pero aborda algunos puntos con los que se debería trabajar; aún con ello, se sigue sin tener seguimientos formales.

OBJETIVOS

Los objetivos propuestos por la red de Hemovigilancia son: *1)* asegurar la trazabilidad, *2)* implementar medidas, *3)* adaptar medidas correctivas, *4)* disponer de un sistema de alerta rápida, *5)* incrementar la seguridad transfusional.[4]

¿QUÉ DEBEMOS REALIZAR PARA INFORMAR REACCIONES, EVENTOS Y COMPLICACIONES EN LA DONACIÓN Y TRANSFUSIÓN?

Es fundamental notificar cualquier reacción adversa a la transfusión, deberá tomarse en cuenta la clasificación por la IHN que evalúa el grado de gravedad y la imputabilidad se define como la asociación causal del evento o reacción; en los formatos unificados a nivel internacional es la recomendada, por esta razón toda notificación debe acompañarse del grado de gravedad y la imputabilidad y para ello utilizar los formatos unificados para la hemovigilancia es fundamental, de esta manera garantizamos tener información completa para clasificar las reacciones, eventos y complicaciones de la transfusión. **Cuadros 1 y 2**

Los sistemas de hemovigilancia deben garantizar la trazabilidad total de los componentes sanguíneos.[5]

Establecer una ruta de notificación urgente para los efectos adversos que requieran una intervención inmediata.[3,4]

En Francia la Agencia Nacional Francesa para la Seguridad de Medicamentos y Productos de Salud (ANSM) es responsable de la implementación de la hemovigilancia organizada en una red dedicada que trabaja a nivel nacional, regional y local; reporta que cada año, alrededor de 3 millones de productos sanguíneos lábiles (LBP) se transfunden a 500,000 pacientes. Se informan entre 14,000 y 15,000 eventos adversos distribuidos por igual en pacientes hospitalizados y en donantes.

La hemovigilancia ha identificado riesgos de transfusión previamente no reconocidos o no preciados, condujo a medidas de prevención y luego contribuyó a su reducción.[6]

Cuadro 1. Clasificación de las reacciones adversas a la transfusión (RAT) y de los eventos adversos/reacción adversa a la donación (RAD)

Gravedad Puntuación	Reacciones adversas a la transfusión (RAT)
1	Signos inmediatos sin riesgo vital para el paciente, alivio total de la complicación
2	Signos inmediatos con riesgo vital
3	Morbilidad de larga duración
4	Muerte del paciente
NC	No constan datos relativos a la gravedad, o no se han recabado
Clasificación por categoría de los eventos adversos a la donación/ reacciones adversas (rad) según ISBT/IHN	
A **A1** Complicaciones por extravasación de sangre en sitio de flebotomía **A2** Complicaciones caracterizadas por dolor: irritación de nervio, lesión directa del mismo, lesión del tendón, dolor del brazo **A3** Otras complicaciones locales: tromboflebitis, reacción alérgica local	Complicaciones con síntomas localizados
B **B1** Inmediata **B2** Inmediata antes de retirarse **B3** Inmediata con lesión **B4** Tardía **B5** Tardía con lesión	Complicaciones con síntomas generalizados (reacción vasovagal)
C **C1** Relacionados con el procedimiento de aféresis **C2** Relacionadas con el citrato **C3** Hemólisis **C4** Reacción alérgica generalizada **C5** Embolismo	Complicaciones relacionadas con aféresis
D	Otras complicaciones

REPORTES DE HEMOVIGILANCIA A NIVEL INTERNACIONAL

Los informes de hemovigilancia iniciaron prestando central atención a las enfermedades por agentes virales transmisibles por transfusión, como hepatitis B, hepatitis C, virus de inmunodeficiencia humana, entre otras. En el Reino Unido, de acuerdo con el informe SHOT 2018, se calculó el riesgo de no detectar la posible infectividad por periodo de ventana para hepatitis B de alrededor de 0.5 por millón de transfusiones, para hepatitis C y VIH en un orden menor; en los países de Oriente Medio y Estados Unidos de Norte América se reportan cifras en aumento para hepatitis C, la transmisión de los agentes virales por transfusión va en disminución, esto debido a las medidas de detección actualmente implementadas. En este informe 2018 de SHOT reportan 20 muertes relacionadas con transfusión y 109 casos de morbilidad mayor, esto podría considerarse una cifra baja en comparación con otros países, pero implica una seguridad relativa, considerando que el uso de componentes sanguíneos y las tasas de informes por centros aún no informan todos los incidentes y consideran importante tratar las barreras percibidas para compartir los errores de la transfusión y

Cuadro 2. Clasificación del grado de imputabilidad de las reacciones adversas a la transfusión (RAT) y de los eventos adversos/reacción adversa a la donación (RAD)

Grado de imputabilidad para RAT	
0	*Sin relación*. El efecto adverso está aparentemente relacionado con la transfusión, pero hay evidencias de que el componente no es el responsable
1	*Posible*. El efecto adverso está aparentemente relacionado con la transfusión, pero podría ser, o no, debido a otra causa, pero no hay evidencias para excluir a la transfusión
2	*Probable*. El efecto adverso no parece explicable por otra causa distinta a la transfusión
3	*Seguro*. Se ha comprobado que el efecto adverso se debe a la transfusión
NC	*No consta*. No constan datos relativos a la imputabilidad en la notificación, o no se han podido recabar
NE	*No evaluable*. Los datos son insuficientes para evaluar la imputabilidad
Grado de imputabilidad para RAD	
Definitivo	Existe evidencia concluyente
Probable	La evidencia establece a favor de la relación
Improbable	La evidencia se adjudica a otras causas
Excluyente	Cuando existe evidencia concluyente de que la complicación es atribuible a otras causas

fallas cercanas; estas barreras pueden incluir la percepción personal, el valor de los informes, las dificultades e inconvenientes implicados a informar y, lo más importante, la posibilidad de que la evidencia de los informes se use para disciplinar a las personas. El informe anual SHOT 2018 presenta 3326 informes analizados con aumento de 96 en comparación con 2017; el que un país mantenga un sistema de hemovigilancia permite comparar si sus eventos reportados anteriormente disminuyen o aumentan, pero también permite evaluar las estrategias implementadas y cómo mejorarlas.

Nuevamente los errores representan el porcentaje mayor con 87.3%, la recomendación emitida es que todo el personal implicado en la transfusión debe estar atento a cada paso del proceso y debe verificarse cada paso de manera particular y prestar atención en la identificación del componente correcto, la indicación correcta y el paciente correcto, no hacer suposiciones que no se comenten errores en estos pasos; el personal debe tratar de hacerlo bien la primera vez y siempre; los clínicos necesitan conocer los riesgos de complicaciones asociadas con transfusiones en pacientes con anemia severa y ser extremadamente cautelosos cuando los pacientes tienen factores de riesgo adicionales.

El último informe SHOT hace relevancia a trabajar en prácticas de transfusión más seguras para mayor seguridad del paciente cuidando el liderazgo, educación (capacitación entre profesionales), actitudes y cultura, personas y procesos, que por sus siglas en inglés le han denominado LEAP (*Leadership, Education, Attitudes and culture* y *People and processes*).[7,8] Los sistemas de hemovigilancia actuales nos permiten reconocer que las mujeres posparto tienen doble probabilidad de experimentar una reacción a la transfusión que las mujeres transfundidas sin esta condición: 79 de cada 10,000 mujeres embarazadas tuvieron una reacción a la transfusión comparada con 40 de cada 10,000 mujeres no embarazada; otras cifras estiman 3% más que en las no embarazadas, asociados con mayor frecuencia glóbulos rojos en 0.7%; las reacciones a la transfusión de glóbulos rojos ocurrieron frecuentemente cuando las mujeres recibieron solo una unidad con porcentaje de 5.5% contra 0.3% de las que recibieron dos uni-

dades, es probable que una reacción después de la primera unidad llevó a los médicos a retener la administración de unidades adicionales. La razón de la mayor frecuencia reportada en las mujeres embarazadas-posparto se ha sugerido tiene relación con las concentraciones más altas de anticuerpos del antígeno leucocitario humano (HLA), que aumenta el riesgo de una reacción inmunitaria, en mujeres embarazadas podrían explicarlo, porque estas concentraciones de anticuerpos son elevadas y también se conoce que estos anticuerpos aumentan con embarazos adicionales.[9,10,11]

Los eventos adversos a la donación tienen frecuencias diferentes, pero el tipo de evento en la mayor parte de la bibliografía universal son los mismos. Newman y colaboradores reportan que 83% de los donantes que acuden a donar en Estados Unidos cada año tienen éxito; 13% son diferidos por falta de cumplimiento de los criterios de idoneidad para donantes de sangre; 1% tiene una prueba de tamizaje positiva, que a menudo es inespecífica o falsa positiva, de 2 a 4% son flebotomías fallidas, aproximadamente un tercio de los donantes tienen una queja cuando son entrevistados; los eventos adversos más comunes son los hematomas (23%), dolor en el brazo (10%), fatiga (8%), reacción vasovagal (7%). Uno de 3400 donantes (0.33%) buscan atención médica externa, la hospitalización es rara; la razón más común de hospitalización es reacción vasovagal, dolor de pecho y lesiones con dolor en el brazo; las lesiones graves son raras. La mayoría de los donantes se sienten bien y satisfechos con la experiencia de donar sangre.[12] Newman demostró en otro estudio que los estudiantes de nivel medio superior tienen alta incidencia de reacciones vasovagales; 1076 eran estudiantes caucásicos y 226 afroamericanos. Las reacciones vasovagales fueron 84% más bajas en estudiantes afroamericanos que en caucásicos, las mujeres tuvieron mayor frecuencia de reacciones vasovagales (11.3 *vs* 4.8% en hombres), pero los porcentajes se igualaban cuando los donantes pesaban menos de 150 libras. También observaron que ser donante de primera vez aumentaba el riesgo de reacción vasovagal; tener bajo peso se asocia con reacción vasovagal con más frecuencia en mujeres que en hombres y las diferencias desaparecen cuando se excluyeron los donantes de bajo peso (< 150 lb).[13] Este mismo dato lo observó Newman en una muestra de 211,900 donantes y 1000 de ellos ameritaron intervención por algún evento adverso a la donación; en este estudio el peso y la edad fueron los más significativos y el peso de 110 lb y la edad de 17 años influyen de manera importante en el aumento de los eventos adversos; con estos datos estimó que en un donante de primera vez con 17 años y peso de 110 lb la probabilidad es muy alta (28.6%) de presentar evento adverso; sin embargo, si el mismo donante de primera vez de 17 años pesa 250 lb la probabilidad es solo de 4%.[14] El estudio de Tomasulo y col. demostró que donantes de primera vez de 40-49 años tuvieron menos eventos que los donantes de 30 años. McVay y col. también encontraron que los donantes de primera vez con edades de 30 a 65 años tuvieron disminución de 53% de padecer reacciones en comparación de los donantes de primera vez con edades entre 17 y 29 años.[15,16]

Los donantes de repetición tienen 60% menos reacciones vasovagales y una donación exitosa por primera vez es un buen predictor de éxito futuro.[9,10,11]

REACCIONES DE TRANSFUSIÓN HEMOLÍTICA TARDÍA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CÉLULAS FALCIFORMES

En el sistema francés de hemovigilancia las reacciones de transfusión hemolítica tardía en pacientes con enfermedad de células falciformes son una complicación grave que ocurre habitualmente entre 5 y 15 días después de la transfusión. La fiebre, el dolor y la hemoglobinuria con disminución en la concentración

de hemoglobina y aumento significativo en la lactato deshidrogenasa (LDH) son las principales características clínicas y biológicas. Nueva aloinmunización se encuentra en 60 a 70% de los casos.[17,18] Las reacciones de transfusión hemolítica tardía pueden complicarse por el síndrome de hiperhemólisis con la destrucción de las células sanguíneas autólogas y transfundidas que resultan en una caída en la concentración de hemoglobina por debajo del nivel previo a la transfusión. La hiperhemólisis puede inducir insuficiencia múltiple y muerte. En general, la tasa de mortalidad por reacciones de transfusión hemolítica tardía varía de 5 a 10%.[19,20] El reconocimiento temprano es esencial porque las transfusiones adicionales pueden exacerbar la reacción y se están desarrollando nuevas estrategias de gestión para la información de manera más oportuna.[21,22]

ESTADO ACTUAL DE LA HEMOVIGILANCIA EN MÉXICO

En México el sistema de hemovigilancia aún no se ha implementado de manera unificada y son pocos los hospitales que realmente llevan hemovigilancia de manera adecuada, en su mayor parte los eventos adversos a la donación no son notificados y tampoco se lleva un seguimiento posterior a la donación o a las reacciones adversas-complicaciones a la transfusión; en su mayoría no son registradas a los servicios de transfusiones, no se documentan en las notas médicas contenidas en los expedientes clínicos, razón por la que se carece de cifras reales; el sistema de salud en nuestro país tiene mucho que trabajar para lograr consolidar un sistema de hemovigilancia; se requiere la creación de un sistema nacional con una plataforma electrónica, donde todos los reportes se integren con los formatos únicos propuesto por la Organización Panamericana de la Salud en conjunto con la *International Hemovigilance Network* (IHN) y la *International Society of Blood Transfusion* (ISBT), Grupo Cooperativo Iberoamericano de Medicina Transfusional (GCIAMT), disponibles en el Manual Iberoamericano de Hemovigilancia. Todo los eventos, reacciones y complicaciones generadas en cualquiera de los momentos y procesos de la cadena transfusional deben ser notificados; estas notificaciones incluyen hospitales públicos y privados para disponer de información completa; con la finalidad que cada año se realice un reporte que dé a conocer las prevalencias e incidencias de los eventos, reacciones y complicaciones generadas por la transfusión de componentes sanguíneos y con ello marcar pautas y estrategias para la prevención, detección y tratamiento de las mismas; siguiendo los modelos establecidos a nivel internacional como los mejores. Se requiere que todo el personal de salud tenga conciencia para participar de manera activa y evaluar la importancia de reconocer las áreas de oportunidad en la cadena transfusional. Pero sobre todo, que identifique dentro de la normatividad legal los sustentos fundamentales para llevar a cabo la hemovigilancia debido a que el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de control sanitario de la disposición de órganos, tejidos y cadáveres de seres humanos, el decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Seguridad Sanguínea, Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos nos marcan en sus fracciones y numerales actividades relacionadas con la trazabilidad desde la donación, conservación y administración de la transfusión e incluso la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del Expediente Clínico solicita en su apartado 5.17 registro de la transfusión de unidades de sangre o de componentes y se llevará a cabo de conformidad con lo establecido en la NOM-253, referida en el numeral 3.1. Documentar lo ocurrido en el acto transfusional es de forma obligatoria de acuerdo con nuestro marco normativo, con ello se apoya la importancia de la hemovigilancia.[23-27]

CONCLUSIONES

La transfusión de componentes sanguíneos es un proceso complejo e involucra varios pasos que anteceden a la misma, desde el proceso de selección del donante, el procesamiento y almacenamiento de la sangre, así como la distribución y el acto transfusional, todo esto lo reconoceremos como cadena transfusional, cada uno de estos pasos deben mantenerse perfectamente supervisados; es fundamental que cada proceso involucre a miembros de diversos grupos profesionales de salud; es decir, enfermeras, médicos, científicos de laboratorio, donantes y receptores. En general, los sistemas de hemovigilancia permiten reconocer los errores cometidos en todo el proceso de la cadena transfusional, pero también favorecen la generación de estrategias para evitarlos o disminuirlos y con ello mayor seguridad en las transfusiones de componentes sanguíneos y la seguridad general por el bienestar del paciente.

Mediante está revisión se pretende apoyar en el conocimiento de la generación de los reportes de acuerdo con las clasificaciones de los eventos adversos a la donación, las reacciones adversas a la transfusión, con la finalidad de utilizarlos en los formatos de reportes unificados recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como la Red de Hemovigilancia internacional.

REFERENCIAS

1. Jain A, Kaur R. Haemovigilance and blood safety. Rev Asian J Transfus Sci 2012; 6.2: 137-138.
2. ISBT Standard for Surveillance of Complications Related to Blood Donation. 2014: 4-14.
3. Muñiz E, León G y Torres O. Manual iberoamericano de hemovigilancia Barcelona 2015; 65: 13-129.
4. Faber JC. Work of the European Haemovigilance Network (EHN). Rev Transfus Clin biol 2004; 11: 2-10.
5. Goldman M, Land K, Robillard P y col. Development of standard definitions for surveillance of complications related to blood donation. Rev Vox Sang 2016; 110.2: 185-88.
6. https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Bilans-Rapports-d-activite-Bilans-et-rapports-d-activite#folder_26762.
7. Annual SHOT REPORT United Kingdom 2018.
8. Robinson s, Harris A, Atkinson S, et al. The administration of blood components: a British Society for Haematology Guideline. Rev Transfus Med 2018; 28.1: 3-21. doi: 10.1111/tme.12481.
9. Haelle T. Blood transfusion reactions twice as common in postpartum women. Rev J Blood Avances 2019.
10. Thurn L, Wikman A, Westgren M, et al. Incidence and risk factors of transfusion reaction in postpartum blood transfusions. Rev J Blood Advances 2019; 3: 2298-306.
11. Ibrahim UN, Garba N, Tilde IM. Acute blood transfusion reactions in pregnancy, an observational study from North Eastern Nigeria. Rev J Blood Disorders Transf 2013; 4.3: 145-47.
12. Newman BH. Whole-blood donation: Blood donor suitability and adverse events. Rev Transfusion Med 2018.
13. Newman BH. Vasovagal reactions in high school students: findings relative to race, risk factor synergism, female sex, and non-high school participants. Rev Transfus 2002; 42.12: 1557-60.
14. Newman BH, Roth AJ. Estimating the probability of a blood donation adverse event based on 1000 interviewed whole-blood donors. Rev Transfus 2005; 45.11: 1715-21.
15. Tomasulo P, Anderson AJ, Paluso MB y col. A study of criteria for blood donor deferral. Rev Transfus 1980; 20: 511-18.
16. McVay PA, Andrews A, Kaplan EB, et al. Donation reactions among autologous donors. Rev Transfus 1990; 30: 249-52.
17. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood 2012; 120: 528-37. doi: 10.1182/blood-2011-11-327361.
18. Narbey D, Habibi A, Chadebech P, et al. Incidence and predictive score for delayed hemolytic transfusion reaction in adult patients with sickle cell disease. Am J Hematol 2017; 92: 1340-8. doi: 10.1002/ajh.24908.
19. Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease: presentations, outcomes and treatments of 99 referral center episodes. Am J Hematol 2016; 91: 989-94. doi: 10.1002/ajh.24460.
20. Rieux C, De Meyer E, Boudjedir K. Delayed hemolytic transfusion reaction in sickle cell disease patients: a new challenge for the Hemovigilance network. Transfus Clin Biol 2015; 22: 37-41.
21. Gardner K, Hoppe C, Mijovic A, et al. How we treat delayed haemolytic transfusion reactions in patients with sickle cell disease. Br J Haematol 2015; 170: 45-56.
22. Pirenne F, Yazdanbakhsh K. How I safely transfuse patients with sickle cell disease and manage delayed haemolytic transfusion reactions. Blood 2018; 131: 2773-81.

23. México. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de la Disposición de Organos, Tejidos y Cadáveres de Seres Humano DOF 26-03-2014, Pub. (Feb 20, 1985). http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmcsdotcsh.html

24. México. SEGOB. Secretaria de Salud. Decreto por el que se reforman y adicionan diversas disposiciones de la Ley General de Salud, en materia de Seguridad Sanguínea. http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5389368&fecha=20/04/2015

25. México. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. http://www.cnts.salud.gob.mx/descargas/NOM-253-SSA1-2012.pdf

26. México. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5272787&fecha=15/10/2012

27. Bravo AG. Hemovigilancia y transfusión en México. Rev Hematol 2018;3:105-108.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S19-S21.

Revista de Hematología

Tratamiento de segunda línea en pacientes con linfoma de Hodgkin

Carlos Cadena-Eumaña†

Médico adscrito a la Clínica de linfomas, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México

ccadenae@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin es una enfermedad altamente curable, cuando es tratada con quimioterapia combinada, y con o sin radioterapia.[1] Incluso los pacientes con enfermedad en estadio avanzado, tienen 75% de alcanzar respuestas completas con régimen ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacrabazina), como tratamiento inicial. Sin embargo, alrededor de 40% de estos pacientes recaerá.[2] Basado en los resultados de un estudio aleatorizado, del Grupo de Estudio Alemán de Hodgkin (GHSG por sus siglas en inglés) y el Grupo Europeo para la Sangre y Medula Ósea (EBMT, igualmente, por sus siglas en inglés), el tratamiento actual para pacientes en recaída es la quimioterapia intensiva, nuevas terapias y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.[3]

El tratamiento a elegir estará basado en un ambiente de estadio inicial, tratamiento inicial quimiosensibilidad, status de desempeño, tiempo de recurrencia o progresión.[2,3]

Josting y colaboradores analizaron respuestas de 471 pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída. El pronóstico fue muy dependiente de la terapia inicial. Los pacientes que recayeron después de radioterapia inicial sola, por estadios tempranos tuvieron supervivencia libre de segunda recaída de 80% a 4 años después de quimioterapia de salvamento, en oposición a 36% para los que recayeron después de quimioterapia inicial a 4 años.[4]

Para los pacientes con recaída o resistencia a la quimioterapia primaria, las opciones de quimioterapia de segunda línea están disponibles. Al momento no existen estudios aleatorios de regímenes de salvamento y la elección de tratamiento de segunda línea será tomada con base en estudios de brazo único y análisis retrospectivos. En general, los esquemas de segunda línea son de preparación para el trasplante antólogo de células progenitoras hematopoyéticas, ya que en estos casos, es una indicación absoluta de este tipo de trasplante.

De acuerdo con las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), actualizadas al año 2020 en donde ya se contemplan las nuevas terapias, como el anti CD30, se ofrecen diversos esquemas, que, si bien no han sido probados de manera aleatorizada, se ha demostrado su eficacia en grupos de pacientes específicos.[5]

El principal inconveniente de estos regímenes de quimioterapia es su toxicidad, están asociados con citopenias prolongadas y mortalidad relacionada con el tratamiento en un rango de 2 a 5%. Los regímenes que incluyen platino incluyen, además, fármacos de resistencia no cruzada y por ello un perfil de toxicidad más tolerable.[6] Pensando en que los pacientes se dirigen a un posible trasplante autólogo, estos regímenes de baja toxicidad y altos índices de respuesta se deben elegir preferentemente, con la finalidad de permitir una buena cosecha de células progenitoras hematopoyéticas.[7]

Los regímenes con vinorelbine y gemcitabine (IGEV, GVD, GCD, GemOx, GBV) han mostrado tasas de respuesta similares a mini-BEAM 62 *vs* 68%, respectivamente. No obstante, han permitido una mejor cosecha de células progenitoras hematopoyéticas para el trasplante autólogo. La supervivencia libre de progresión fue de 74% y la supervivencia global a 1.5 años de 91% con

esquema GDP, en contrario a 35 y 82%, respectivamente, para el mini-BEAM.[8-13]

Referente a las nuevas terapias de anticuerpos monoclonales como el anti CD30 (brentuximab vedotin), en el que Younes y colaboradores obtuvieron un índice de respuestas objetivas de 75%, respuestas completas de 34% y 40% de respuestas parciales, enfermedad estable 22% y progresión de la enfermedad 3%, siendo estos resultados prometedores. Actualmente se está probando en combinación con otros esquemas de quimioterapia múltiple, con resultados aún más prometedores.[14,15]

La bendamustina sola, en combinación con brentuximab o con regímenes acompañada de platino también muestra resultados halagüeños, respuestas completas de 32% y respuestas parciales de 38%. Enfermedad estable 14% y progresión de la enfermedad 14%.[16]

Nivolumab, en combinación con brentuximab vedotin, mostró resultados superiores a otras terapias con índice de respuesta objetiva de 82% y respuesta completa de 61%; con un perfil de efectos secundarios en donde predominaron las náuseas hasta grado 2 y la posibilidad de cosechas de células progenitoras fue superior a 90% de lo deseado.[17]

Un estudio fase II, realizado por Chen y colaboradores, para demostrar la eficacia del pembrolizumab en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o resistentes posterior al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas, un brazo tratado con brentuximab previamente y otro brazo para pacientes no elegibles para trasplante tratados con el mismo esquema y un tercer brazo para paciente trasplantados pero sin tratamiento de brentuximab. Determinó que hubo un índice de respuesta global de 73.9%, respuestas completas 21.7% y respuestas parciales 52.2% en el primer esquema. En los pacientes no aptos a trasplante los resultados fueron 64.2% de índice de respuestas globales, respuesta completas se lograron en 24.7% y respuestas parciales 39.5%. Finalmente, en pacientes no trasplantados, pero tratados con brentuximab y pembrolizumab, las respuestas globales fueron de 70%, respuestas completas 20% y respuestas parciales 50%. El índice de progresión de la enfermedad fue peor para el grupo de pacientes no aptos a trasplante con 21% y el tratamiento se dio por un promedio de 10 meses.[18]

CONCLUSIONES

En conclusión, las nuevas terapias de anticuerpos monoclonales están surgiendo al rescate de pacientes que en otras épocas podrían haber quedado sin tratamiento o haber pasado a regímenes de quimioterapia combinada con altos índices de complicaciones por citopenias prolongadas, infecciones oportunistas, segundas neoplasias relacionadas con el tratamiento o a síndromes mielodisplásicos secundarios. En este análisis, se puede deducir que incluso tratar a los pacientes con esquemas de segunda línea que incluyan las nuevas terapias resulta una mejoría importante en costo-beneficio que someterlos al riesgo del trasplante autólogo.

REFERENCIAS

1. Canellos G, Anderson J, Propert K, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med 1992; 327: 1478-84.
2. Schmitz N, Pfistner 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.
3. Schmitz N, Haverkamp H, Josting A, et al. Long-term follow-up in relapsed Hodgkin's disease (HD): updated results of the HD-R1 study comparing conventional chemotherapy (cCT) to high-dose chemotherapy (HDCT) with autologous haemopoetic stem cell transplantation (ASCT) of the German Hodgkin Study Group (GHSG) and the Working Party Lymphoma of the European Group for Blood and Marrow

Transplantation (EBMT). J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005; 23: 6508.

4. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 2002; 20: 221-30.
5. NCCN Clincal Practice Guidelines in Oncology. Hodgkin Lymphoma. V 1-2020-January 30,2020.
6. Brice P, Bastion Y, Divine M, et al. Analysis of prognostic factors after the first relapse of Hodgkin's disease in 187 patients. Cancer 1996; 78: 1293-9.
7. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP- ABVD. J Clin Oncol 1997; 15: 528-34.
8. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2016; 34: 3293-3299. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4466.
9. Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson J, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. Ann Oncol 2007; 18 (6): 1071-1079.
10. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. Haematologica 2007; 92 (1): 35-41.
11. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, 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: 3490-3496.
12. Gopal AK, Press O W, Shustov AR, et al. Efficacy and safety of gemicitabine, carboplatin, dexamethasone, and rituximab in patients with relapsed/refractory lymphoma: a prospective multi-center phase II study by Puget Sound Oncology Consortium. Leuk Lymphoma 2010; 51: 1523-1529. doi: 10.3109/10428194.2010.491137.
13. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, et al. Gemcitabine and oxaliplatinum: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. Onco Targets Ther 2014; 7: 2093-2100.
14. 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: 2183-2189.
15. 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;19:257-266. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30912-9.
16. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales M-A, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2013; 31: 456-460.
17. Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. Blood 2018; 131: 1183-1194. doi: 10.1182/blood-2017-10-811224.
18. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2017; 35 (19): 2125-2132. doi: 10.1200/JCO.2016.72.1316.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S22-S26.

Revista de Hematología

Contribuciones de México al conocimiento de las trombocitopenias

El tratamiento "total" de la trombocitopenia inmunitaria primaria

David Gómez-Almaguer

Hospital Universitario de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

dgomezalmaguer@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La antaño llamada púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), ahora denominada trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP), se caracteriza por sangrado mucocutáneo y trombocitopenia. La destrucción de las plaquetas está mediada por anticuerpos y otros mecanismos de autoinmunidad que también afectan a los megacariocitos. Actualmente se considera que en la TIP existe destrucción plaquetaria y, a la vez, disminución en la producción, esto mediado por mecanismos complejos autoinmunitarios que incluyen alteraciones en células T y B, además de la producción de autoanticuerpos.[1] La TIP se caracteriza por tres fases de acuerdo con la duración de la trombocitopenia: aguda (primeros 3 meses), persistente (3 a 12 meses) y crónica (más de 12 meses).

La enfermedad en niños es diferente en su comportamiento a lo que observamos en el adulto, los niños suelen manifestar un cuadro agudo precedido frecuentemente de una infección viral y la regla es la recuperación espontánea aún sin tratamiento, solo alrededor de 20% sufrirá cursos persistentes o crónicos. En adultos la enfermedad rara vez se recupera en forma espontánea y la cronicidad es muy frecuente.[2]

El tratamiento habitual de la TIP se ha basado desde hace más de 40 años en la administración de corticoesteroides. La prednisona a razón de 1-2 mg/kg, vía oral, ha sido el tratamiento habitual por muchos años y se sostiene la dosis por 3-6 semanas de acuerdo con la respuesta, posteriormente se reduce gradualmente. Posteriormente se ha preconizado la administración de dexametasona a razón de 40 mg/día por 4 días en adultos, obteniendo iguales o aún mejores resultados que con la prednisona. La administración de inmunoglobulina humana intravenosa es otra opción que puede aumentar la tasa de respuestas hasta casi 100%, 1 g/kg por 1-2 días puede ser suficiente para lograr este objetivo. El defecto de esta opción es su alto costo, administración intravenosa, complicaciones secundarias, pero en especial destaca el hecho de que la respuesta a esta inmunoglobulina es de corta duración, en otras palabras, el paciente recae a las 3-5 semanas posinfusión.

En nuestro centro hemos tratado de evitar las fases persistentes o crónicas en nuestros pacientes y también la administración prolongada de esteroides. Hemos diseñado tres estudios para lograr este objetivo:

1. La combinación de dosis bajas de rituximab (100 mg/semanales por semanas) y dosis altas de dexametasona (40 mg por 4 días consecutivos) con la que fueron tratados 21 pacientes que tuvieron una respuesta global de 90.5% al día 28 y respuesta sostenida a los 6 meses de 76.2% y tasa de recaída de 15.8%.[3]
2. La combinación de eltrombopag (50 mg/día, días 5-32) y dosis altas de dexametasona (40 mg/día por 4 días consecutivos) para el tratamiento de 12 pacientes, obteniendo una respuesta global de 100% al finalizar el tratamiento y respuesta global sostenida a los 6 meses de 50%, así como supervivencia libre de recaída los 12 meses de 66.7%.[4]
3. La combinación de eltrombopag (50 mg/día por 28 días consecutivos), dosis altas

de dexametasona (40 mg/día por 4 días consecutivos) y dosis bajas de rituximab (100 mg/semanales por 4 semanas) también denominada "tratamiento total" de la PTI. Trece pacientes recibieron tratamiento con respuesta global de 92% y respuesta completa a los 28 días de 84.6%, así como supervivencia libre de recaída de 79%.[5]

CONCLUSIONES

Recientemente se actualizaron las guías para el tratamiento de la TIP aguda o de nuevo diagnóstico, tanto internacionales como estadounidenses. En ambas, el tratamiento inicial sigue sin cambios y se basa en corticoesteroides y gammaglobulina IV, se menciona marginalmente la posibilidad de prescribir rituximab en casos seleccionados. En nuestro centro, por razones de costo, prescribimos de rutina la combinación de rituximab a dosis bajas y dexametasona, aunque consideramos que la *terapia total* es la ideal y hasta la fecha no hemos observado efecto negativo alguno. La limitante para no prescribirla en todos los pacientes es el aspecto económico. Las observaciones que indican que aumentan los linfocitos T reguladores con la administración de rituximab y eltrombopag pueden explicar por qué los pacientes tratados de esta manera tienen menor tasa de recaídas.[4,5] Creemos que es ideal intentar la curación de la TIP sin permitir su cronicidad.

REFERENCIAS

1. Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood 2017; 129 (21): 2829-2835. doi:10.1182/blood-2017-03-754119.
2. Despotovic JM, Grimes AB. Pediatric ITP: is it different from adult ITP?. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018 (1): 405-411. doi:10.1182/asheducation-2018.1.405.
3. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. Eur J Haematol 2013; 90 (6): 494-500. doi:10.1111/ejh.12102.
4. Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas MA, Jaime-Pérez JC, et al. Eltrombopag and high-dose dexamethasone as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopenia in adults. Blood 2014; 123 (25): 3906-3908. doi:10.1182/blood-2014-01-549360.
5. Gómez-Almaguer D, Colunga-Pedraza PR, Gómez-De León A, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodríguez OG, Jaime-Pérez JC. Eltrombopag, low-dose rituximab, and dexamethasone combination as frontline treatment of newly diagnosed immune thrombocytopaenia. Br J Haematol 2019; 184 (2): 288-290. doi:10.1111/bjh.15070.

La trombocitopenia de la esteatopatía hepática no alcohólica

Guillermo J. Ruiz-Argüelles

Centro de Hematología y Medicina Interna. Clínica Ruiz, Puebla, México

gruiz1@clinicaruiz.com

En 2010, Dasanu, Lamana y Trikudanathan[1,2] describieron la asociación de trombocitopenia leve y esteatopatía hepática no alcohólica (EHNA), en ausencia de cirrosis hepática y de hiperesplenismo. En 2013, nosotros confirmamos esta asociación, definiendo la EHNA por medio de pruebas de laboratorio no invasivas, coloquialmente conocidas como Fibromax®.[3] En 2016, al definir la existencia de EHNA por medio de Fibromax® y de elastografía hepática Fibroscan®, confirmamos la ocurrencia de trombocitopenia (menos de 100 x 10^9/L plaquetas) en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EHNA.[4] Recientemente, analizamos si la trombocitopenia asociada con la EHNA podía ocurrir en personas con resistencia a la insulina o si se precisaba que ya hubiese EHNA para desarrollar trombocitopenia y encontramos que la resistencia a la insulina *per se* es insuficiente para manifestar la trombocitopenia y que se requiere que la resistencia a la insulina haya condicionado EHNA para causar trombocitopenia.[5] Como resultado de estas investigaciones que hemos realizado a lo largo del tiempo, hemos establecido las características de la trombocitopenia de la EHNA que se resumen en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Características de la trombocitopenia de la EHNA

- La trombocitopenia ocurre en una cuarta parte de los pacientes con EHNA, sin tener cirrosis franca ni hipesplenismo.
- Es habitualmente leve, entre 50 y 100 x 10^9/L.
- Se asocia con sobrepeso, índice de masa corporal mayor de 28.
- Tiene un curso benigno; no causa sangrados.
- No requiere tratamiento.
- No requiere investigaciones invasivas.
- El grado de trombocitopenia tiene relación con el grado de esteatosis hepática.

Desde el punto de vista terapéutico, la mayoría de los pacientes no requieren intervención. Los esteroides pueden agravar el depósito de grasa en el hígado y no deben administrarse. Se ha considerado que le trombocitopenia en la EHNA puede ser secundaria a deficiencia de trombopoyetina,[2] por lo que los agentes miméticos de la trombopoyetina como el romiplostin o el eltrombopag pudieran causar incremento en la cuenta plaquetaria; yo los he prescrito en dos ocasiones con resultados halagüeños, pero el tratamiento de esta afección casi nunca es necesario. **Figura 1**

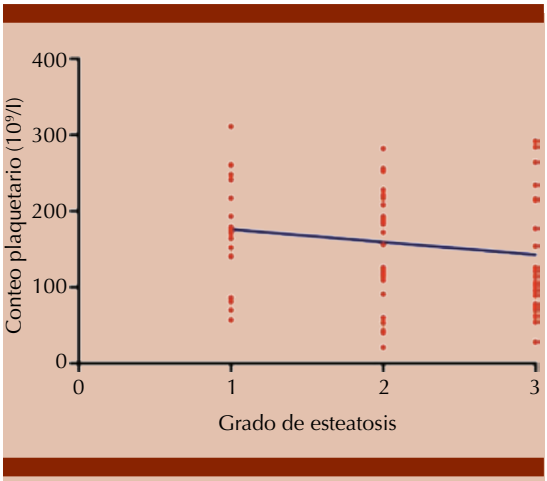

Figura 1. Relación entre el grado de esteatosis hepática medido por elastografía hepática y la cuenta plaquetaria. Tomada de la referencia 5.

La identificación adecuada de esta asociación evita muchas confusiones y estudios innecesarios, sobre todo en México, donde la prevalencia de resistencia a la insulina y de su componente hepático, la EHNA, es muy alta.

REFERENCIAS

1. Dasanu CA, Lamana S, Trikudanathan G. Thrombocytopenia, NAFLD, and metabolic syndrome: is there a link? South Med J 2010; 103: 1071.
2. Dasanu CA, Lamana S, Trikudanathan G. Thrombocytopenia in NAFLD: is thrombopoietin involved? South Med J 2010; 103: 1278-9.
3. Ruiz-Argüelles G, Velázquez-Sanchez-De-Cima S, Zamora-Ortiz G, Hernandez-Reyes J, Ruiz-Delgado G. Nonalcoholic fatty liver disease may cause thrombocytopenia. Acta Haematol 2014; 132: 159-162.
4. Olivares-Gazca J, Nuñez-Cortés A, Méndez-Huerta M, Cantero-Fortiz Y, Orea-Martinez J, Ruiz-Argüelles G. More on the thrombocytopenia of the non-alcoholic fatty liver disease. Hematology 2016; 22: 316-319.
5. López-Trujillo M, Olivares-Gazca J, Cantero-Fortiz Y, García-Navarrete Y, Cruz-Mora A, Olivares-Gazca J, Murrieta-Álvarez I, León-Peña A, Ruiz-Delgado G, Ruiz-Argüelles G. Nonalcoholic fatty liver disease and thrombocytopenia III: Its association with insulin resistance. Clin Appl Thromb Hemost 2019; 25: 107-111.

El tratamiento de la púrpura trombótica trombocitopénica

Alberto Vázquez-Mellado de Larracoechea

Laboratorios Corregidora, Querétaro, Qro., México

albertovazquezmellado@gmail.com

La púrpura trombocitopénica trombótica (TTP) es un trastorno infrecuente en la práctica clínica y, por ende, la posibilidad diagnóstica no se considera en la evaluación inicial del paciente. Sin el tratamiento adecuado, la púrpura trombocitopénica trombótica es universalmente fatal.[1]

El diagnóstico de la púrpura trombocitopénica trombótica debe considerarse en todo enfermo con anemia hemolítica severa, trombocitopenia, fiebre y alteraciones en el estado neurológico. Debido a que la sepsis, reacciones adversas a

medicamentos, leucemias agudas y una gran variedad de padecimientos oncológicos pueden manifestarse de manera muy similar, no es infrecuente el retraso diagnóstico con desenlaces clínicos fatales. El principal determinante en el diagnóstico es considerarla una posibilidad y de inmediato realizar una revisión del frotis de sangre periférica en donde inequívocamente se encontrarán esquistocitos y este hallazgo, aunado a anemia severa, trombocitopenia, lactato deshidrogenasa elevada, Coombs directo negativo, elevación de bilirrubina indirecta sin otra explicación razonable, debe precipitar el inicio inmediato de recambios plasmáticos.[2]

Hablando de la fisiopatología del padecimiento, el surgimiento de un autoanticuerpo contra el ADAMTS-13 es la raíz del problema. El ADAMTS-13 es una metaloproteinasa que literalmente corta los multímeros del factor de Von Willebrand (FvW) en fragmentos pequeños para que puedan utilizarse en el proceso de anclaje de las plaquetas al endotelio vascular. Cuando surge el autoanticuerpo contra el ADAMTS-13, no existe el factor que secciona la macromolécula y ésta circula en forma de multímero secuestrando plaquetas y crea unas redes que taponean los microcapilares a través de las cuales fluyen los eritrocitos fragmentándolos, lo que provoca anemia hemolítica microangiopática y la consiguiente liberación de hemoglobina. La haptoglobina es incapaz de captar las ingentes cantidades de hemoglobina libre, lo que consume óxido nítrico creando un estado protrombótico en la circulación.

La base fisiopatológica sobre la que se basa el tratamiento de la púrpura trombocitopénica trombótica es la remoción del autoanticuerpo *vs* ADAMTS-13 mediante plasmaféresis con plasma humano (no con albúmina como se hace en otras enfermedades autoinmunitarias), lo que, a su vez, repleta las concentraciones de ADAMTS-13 en el paciente y se restaura la función de la meataloproteinasa.[3] La determinación de las concentraciones plasmáticas de ADAMTS-13 y el anticuerpo contra ADAMTS-13 no está en el catálogo de pruebas de la mayor parte de los laboratorios clínicos y los resultados es estas pruebas no deben diferir el inicio del tratamiento.

Se ha descrito que el recambio plasmático es capaz de inducir la remisión clínica en 77-83% de los casos de púrpura trombocitopénica trombótica; sin embargo, esta cifra es muy variable dependiendo de los títulos del autoanticuerpo y actividad del ADAMTS-13. Se sabe que los pacientes con actividad del ADAMTS-13 < 10% son una población especialmente propensa a recaídas y, por ende, además de plasmaféresis, requieren algún otro tratamiento que prevenga tales recaídas.

Nosotros, además de plasmaféresis, desarrollamos un protocolo inmunosupresor de primera línea con tal fin. En nuestro estudio incluimos 11 pacientes con púrpura trombocitopénica trombótica a los que iniciamos recambios plasmáticos diarios desde el diagnóstico hasta la remisión clínica, pero, además, administramos rituximab 100 mg dosis fija/ semana/ 4 semanas; se permitió la administración de prednisona a discreción del médico tratante. La mediana de sesiones de plasmaféresis hasta alcanzar la remisión clínica fue de 7 (intervalo: 4-12) y se administró prednisona a 1 mg/kg a seis pacientes. Al momento de la publicación, la mediana de seguimiento fue de 22 meses (intervalo: 4-49) con supervivencia libre de recaídas proyectada a 2 años de 89%, lo que es superior a lo reportado en la bibliografía que ronda 70% en el mismo tiempo.[3] Nuestro estudio sugiere que el rituximab de primera línea como tratamiento inmunosupresor es efectivo en la prevención de recaídas en pacientes con actividad de ADAMTS-13 < 10%.

REFERENCIAS

1. Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. J Thromb Haemost 2017; 15: 312. doi: 10.1111/jth.13571.
2. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2014; 371: 654. DOI: 10.1056/NEJMra1312353
3. George JN, Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2006; 354 (18): 1927-35. DOI: 10.1056/NEJMcp053024.
4. Vázquez-Mellado A, Pequeño-Luévano M, Cantú-Rodríguez OG, et al. More about low-dose rituximab and plasma exchange as front-line therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. Hematology 2016; 5: 311. doi: 10.1080/10245332.2015.1133008.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S27-S38.

Revista de Hematología

Trombocitopatías hereditarias: abordaje diagnóstico

Octavio Martínez-Villegas

Pediatra hematólogo, Servicio de Hematología Pediátrica, UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social. Laboratorio de Hematología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología Dr. Isidro Espinosa de los Reyes, Institutos Nacionales de Salud. Ciudad de México

tallo28@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los trastornos cualitativos o funcionales, también llamados trombocitopatías, representan un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades hereditarias, congénitas o ambas, poco frecuentes con tendencia a hemorragias leves a graves.[1] Las trombocitopatías pueden ser difíciles de diagnosticar y es obligatorio un examen clínico preciso preliminar y una evaluación objetiva de la gravedad del historial personal y familiar de hemorragias. Debido a que las funciones plaquetarias están íntimamente relacionadas, una distinción clara entre los trastornos de adhesión, agregación, activación, secreción y actividad procoagulante de plaquetas es difícil en muchos casos. Los trastornos hereditarios de la función plaquetaria se pueden clasificar según las anomalías de los componentes plaquetarios que comparten características comunes.

La investigación de laboratorio de las trombocitopatías debe seguir un algoritmo secuencial basado en un panel simplificado de pruebas de laboratorio con pasos posteriores de niveles crecientes de complejidad.

Las plaquetas son pequeñas células anucleadas que miden 0.5 x 3.0 µm cuya principal participación es en la hemostasia, además, están implicadas en la trombosis y trastornos hemorrágicos; derivan de una célula nucleada poliploide de gran tamaño llamada megacariocito. La trombopoyetina favorece el adecuado desarrollo de las plaquetas, se sintetiza, además del hígado, en el músculo liso y en la médula ósea. Los principales organelos contenidos dentro de la plaqueta son mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, gránulos alfa y gránulos densos, estos dos últimos de gran importancia porque contienen factores que participan en la hemostasia. **Cuadro 1**

Las plaquetas interactúan entre ellas y con factores ambientales originando procesos que se llevan a cabo en la superficie de la membrana plaquetaria, ya que proporciona una interfase reactiva entre la plaqueta y el exterior utilizando los receptores localizados en su superficie. Estos receptores participan en la transducción de señales hacia el interior de la plaqueta que conducen a su activación. En el proceso de activación, las plaquetas liberan el contenido de sus gránulos, el adenosín difosfato (ADP) liberado favorece la generación de trombina a través de la fosfatidilserina y participa en la generación de tromboxano A2 (TA2). El ADP, TA2 y trombina son agonistas plaquetarios solubles que incrementan su concentración en la superficie de plaquetas lo que permite reclutar a otras plaquetas en circulación.[2] La activación plaquetaria genera cambios en el citoesqueleto de actina que favorecen el cambio de forma, la emisión de seudópodos (filopodia) y la extensión (lamelipodia) de plaquetas cuando entran en contacto con las superficies adhesivas. El cambio de forma depende de la elevación de calcio intracelular; la reorganización del citoesqueleto permite la

Cuadro 1. Organelos plaquetarios y su contenido

Peroxisomas	Catalasas, oxidasas
Lisosomas	Enzimas hidrolíticas
Gránulos alfa	Selectina P, factor V, factor VIII, factor de von Willebrand, trombospondina, fibronectina, fibrinógeno, β-tromboglobulina, factor plaquetario 4, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)
Gránulos densos	Adenosín difosfato (ADP), calcio, magnesio, serotonina

centralización de los gránulos y organelos, la formación de lipodios transitorios y la formación sostenida de la melipodia.[3] La reorganización rápida del citoesqueleto de actina se caracteriza por una combinación de eventos: liberación de los extremos de polimerización, corte, nucleación y la activación de miosina.[2,3] La activación de la glucoproteína IIbIIIa representa el punto final de las vías de señalización plaquetaria, esta activación involucra el cambio a nivel conformacional de la integrina, permitiéndole unir fibrinógeno y factor de von Willebrand con alta afinidad. **Figura 1**

Con base en esto, las trombocitopatías pueden clasificarse de acuerdo con su participación en los diferentes escenarios para la formación del trombo como son: adhesión, activación, actividad protrombinasa, degranulación, agregación o retracción del coágulo. **Figura 2**

EPIDEMIOLOGÍA

Las trombocitopatías generalmente no son graves, por lo que existe un subdiagnóstico de estas enfermedades, algunas son reportes de casos aislados en todo el mundo, siendo frecuentes en donde existe consanguinidad o comunidades o etnias geográficamente aisladas. En México no existen reportes epidemiológicos al respecto.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

Para una correcta orientación diagnóstica recomiendo seguir algún algoritmo o guía paso a paso, para que, en caso de no encontrar alguna

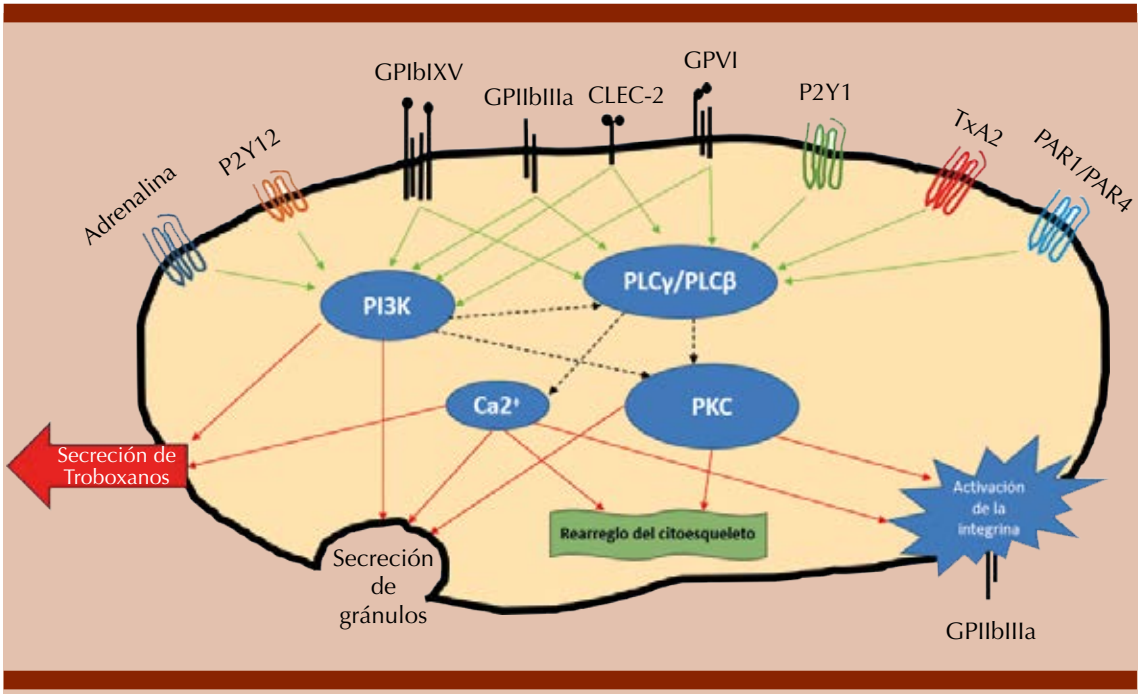

Figura 1. Vías de señalización y activación plaquetaria. Se muestran los principales receptores de agonistas que activan al menos uno de los mediadores de señalización claves de la activación plaquetaria, conocidos también como nodos: fosfolipasas C (PLC), proteínas cinasas C (PKC) y fosfoinositol-3-cinasa (PI3K); estos nodos coordinan la secreción de agonistas soluble, la activación de la integrinas y las modificaciones del citoesqueleto.[1]

Revista de Hematología

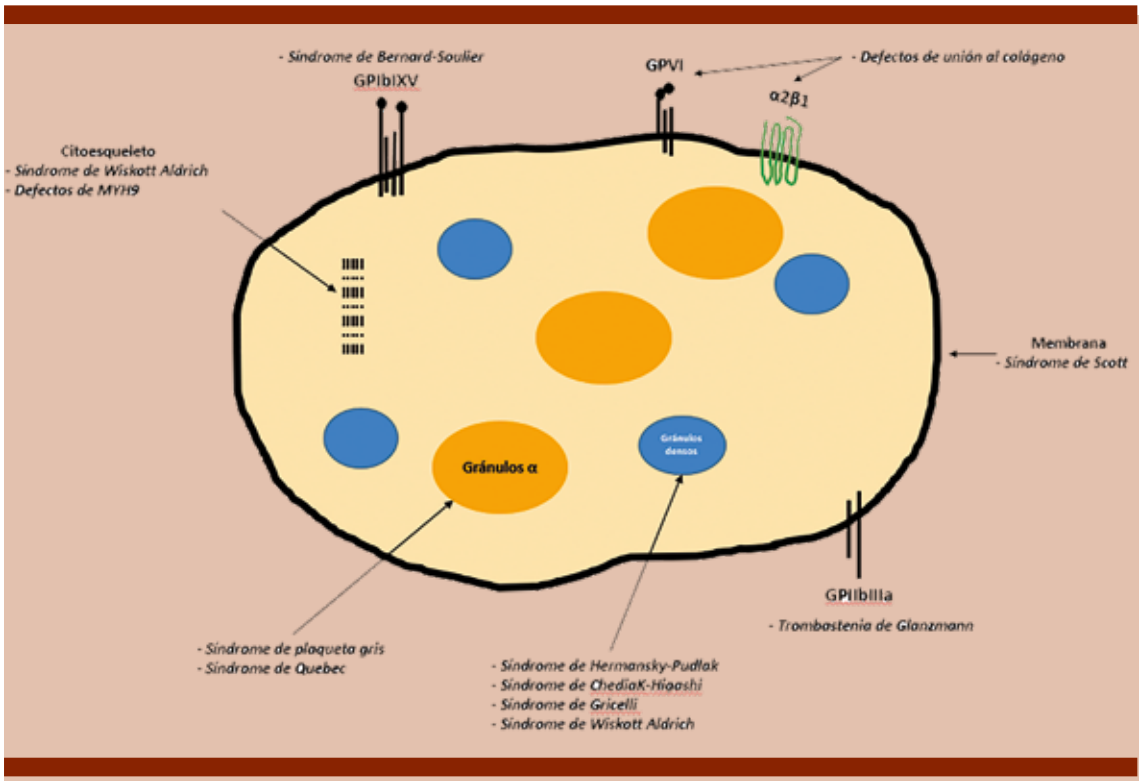

Figura 2. Sitio de afección de las principales trombocitopatías.[2]

causa, podamos regresar y reiniciar nuevamente hasta concluir un diagnóstico, esto facilitará llevar un control y evitará pasar por alto estudios esenciales para el diagnóstico. El primer paso y el más importante es identificar qué pacientes deben someterse a un estudio exhaustivo.[4,5,6] Debe considerarse algún trastorno adquirido de la función plaquetaria debido a medicamentos, enfermedad hepática o renal, alteraciones hematológicas o alguna otra enfermedad sistémica; éstas son más frecuentes que las trombocitopatías congénitas,[7] además, algunas trombocitopatías sindromáticas se acompañan de alteración en la función hepática, renal o ambas entre sus manifestaciones[8] y el diagnóstico diferencial requiere la experiencia clínica y la evaluación minuciosa del paciente y antecedentes familiares.[4] Tenemos, entonces, que la primera decisión clínica de importancia es identificar qué pacientes serán sometidos a investigación exhaustiva por sospecha de trombocitopatía.[6,8]

EVALUACIÓN CLÍNICA

Como parte de la evaluación clínica inicial se debe interrogar si existe antecedente de hemorragias en el paciente y en sus familiares, incluyendo: edad de inicio de las manifestaciones, gingivorrragia, epistaxis, menorragia, hemorragias al nacimiento, complicaciones hemorrágicas posterior a algún procedimiento quirúrgico o extracción dental, el volumen de la hemorragia, duración, frecuencia, sitios afectados, número de sitios afectados, si es espontánea, si la hemorragia es desproporcionada a la lesión.

También considerar la posibilidad de trastorno funcional adquirido producido por medicamentos, alimentos o enfermedades adyacentes como uremia secundaria a enfermedad renal.

Existen algunas trombocitopatías sindromáticas y se acompañan de características fenotípicas, por lo que en el examen físico se debe buscar intencionadamente: eccema, infecciones recurrentes, sordera, talla baja, alteraciones cardiacas, dismorfias de huesos y cara, cataratas, déficit neurológico, etc. **Cuadro 2**

Algunas trombocitopatías tienen características hemorrágicas inusuales, como la enfermedad

Cuadro 2. Características de las trombocitopatías (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Herencia	Defecto estructural	Defecto plaquetario	Anormalidades asociadas	Cuenta plaquetaria	Morfología plaquetaria	Tamaño plaquetario
Artrogriposis con disfunción renal y colestasis	AR	Lisosomas y endosomas	Defecto en la liberación de gránulos α	Artrogriposis, disfunción renal, colestasis, malformaciones cerebrales, dismorfias	Normal	Pálidas	Grande
Filaminopatía relaciona con macrotrombocitopenia[14]	Ligada a X	Filamina A	Agregación anormal, secreción y adhesión	Displasia ósea, retraso mental, distrofia valvular cardiaca, pseudoobstrucción intestinal	Disminuida (+/++)	Normal	Grande
Defecto en la subunidad α de la proteína estimuladora G[15]	AD	Deficiencia de la subunidad α de la proteína estimuladora G	Agregación anormal / disminución en la formación de AMPc	Estatura baja, discapacidad mental, braquidactilia, pseudohipoparatiroidismo	Normal	Normal	Normal
Síndrome de Hermansky-Pudlak	AR	Proteínas que participan en la formación de vesículas y tráfico	Disminución en la agregación y secreción	Hipopigmentación ocular y cabello, nistagmus	Normal	Normal	Normal
Síndrome de Chediak-Higashi	AR	Proteínas que participan en la formación de vesículas y tráfico	Disminución en la agregación y secreción	Hipopigmentación ocular y cabello, nistagmus, gránulos gigantes en granulocitos	Disminuida (+/++)	Normal	Normal
Síndrome de plaquetas gigantes de Medich[16]	Casos aislados	Inclusiones de membrana que semejan cigarros o rollos	Disminución de gránulos alfa	No descritas	Disminuida (+)	Pálidas	Grande
Síndrome de Paris-Trousseau	Casos aislados	Defecto en la megacariopoyesis	Gránulos alfa gigantes	Retraso psicomotor, faciales y cardiacas	Disminuida (+)	Normal	Grandes
Enfermedad de Von Willebrand tipo plaquetario	AD	Disminución de GP 1bα	Disminución en la adhesión	No reportado	Disminuida (+)	Normal	Normal o Grandes

Cuadro 2. Características de las trombocitopatías (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Herencia	Defecto estructural	Defecto plaquetario	Anormalidades asociadas	Cuenta plaquetaria	Morfología plaquetaria	Tamaño plaquetario
Síndrome de Stormorken	AD	Alteración en canal de Ca^{+}	Actividad procoagulante (exposición de fosfatidilserina en la membrana plaquetaria en reposo)	Miosis, debilidad muscular, dislexia, ictiosis, asplenia, cuerpos de Howell-Jolly	Disminuida (+/++)	Normal	Normal
Síndrome velocardio-facial	AD	Deficiencia de GP 1bβ	Adhesión anormal	Defectos cardiacos, retraso en el aprendizaje, insuficiencia velofaríngea, inmunodeficiencia, dismorfia facial, hipoplasia de timo	Disminuida (+)	Normal	Grande (+)
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Recesivo ligado a X	Mutación en la proteína WASP	Liberación anormal de gránulos, polimerización de actina	Eczema, inmunodeficiencia	Disminuida (+++)	Normal	Pequeña
Síndrome de plaqueta blanca	AD	Disminución de gránulos alfa	Disminución en la agregación	No reportado	Disminuida (+)	Normal	Grande
Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo III	AR	Mutaciones en la proteína de adhesión Kindlin-3	Deficiencia en la activación de las integrinas β-1, β-2 y β-3	Leucocitosis, infecciones bacterianas recurrentes	Normal	Normal	Normal
Enfermedad plaquetaria familiar asociada con LMA y SMD	AD	Mutaciones en el gen RUNX1 que resulta en defecto de la megacariopoyesis	Disminución en la agregación	Riesgo aumentado para desarrollar LMA, SMD, LLA-T; Eczema, Diseritropoyesis	Disminuida (+/++)	Normal	Normal
Síndrome de plaqueta gris	AR	Disminución de los gránulos alfa	Disminución en la agregación	Esplenomegalia, mielofibrosis, incremento sérico de vitamina B12, diseritropoyesis	Disminuida (+)	Grises	Grande
Trombastenia de Glanzmann	AR	Disminución del complejo GP IIb-IIIa	Disminución en la agregación	No reportado	Normal	Normal	Normal
Enfermedad de Bernard Soulier	AR	Deficiencia de GP 1bα	Disminución en la adhesión	No reportado	Disminuida (+)	Normal	Grandes

Cuadro 2. Características de las trombocitopatías (continuación)

Enfermedad	Herencia	Defecto estructural	Defecto plaquetario	Anormalidades asociadas	Cuenta plaquetaria	Morfología plaquetaria	Tamaño plaquetario
Síndrome de plaqueta de York[17]	AR	Deficiencia de Ca^{+} en gránulos delta	Defecto en la activación	Inmunodeficiencia, miopatía	Disminuida (+)	Normal	Grande
Enfermedad de la plaqueta de Quebec	AD	Incremento dentro de la plaqueta del activador del plasminógeno tipo urocinasa	Proteínas de los gránulos alfa degradas, disminución en la agregación	No reportado	Disminuida (+)	Normal	Normal
Síndrome de Scott	AR	Incapacidad para la exposición de fosfatidil serina en la superficie plaquetaria	Disminución de la unión del factor X activado a la superficie plaquetaria	No reportado	Normal	Normal	Normal
Enfermedad asociada con MYH9	AD	Mutación en una miosina no muscular	Alteración en la movilidad y estructura	Cataratas, nefritis, sordera, estatura baja, cuerpos de inclusión leucocitarios	Disminuida (+)	Normal	Grande/ gigante

plaquetaria de Quebec, en la que la hemorragia es tardía, generalmente 12 a 24 h posterior a la cirugía o traumatismo.[9]

El uso de herramientas como *Bleeding Assessment Tool* (BAT por sus siglas en inglés) para evaluar la gravedad de la hemorragia es muy recomendable, ya que orienta sobre qué paciente requiere un estudio más complejo;[10,11] sin embargo, esta herramienta no se ha validado para las trombocitopatías, por lo que se carece de información sobre su valor predictivo positivo en este entorno clínico.[12,13]

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Posterior a la adecuada historia clínica y exploración física, se debe iniciar el protocolo de estudio para lo que se recomienda seguir un algoritmo secuencial y ordenado, existen estudios de primera, segunda y tercera líneas. Al completar los estudios de primera y segunda líneas se alcanza una capacidad diagnóstica solo de 47%, junto con otro 40% de sospecha clínica de trombocitopatía.[8] Los estudios de primera línea se encuentran disponibles en la mayor parte de los centros hospitalarios, los de segunda y tercera líneas solo están disponibles en una pequeña porción de ellos.

Estudios de primera línea

Los estudios iniciales incluyen citometría hemática completa y frotis de sangre para evaluar la cantidad y la morfología plaquetaria, además de buscar alteraciones en otras células sanguíneas, como inclusiones citoplasmática o gránulos gruesos en la serie granulocítica; tiempos de

coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, tiempo de trombina, fibrinógeno) para documentar defectos en la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, entre ellos enfermedad de Von Willebrand, agregometría con ADP, epinefrina, colágeno y ácido araquidónico[18] e inmunofenotipo de las mayores glucoproteínas identificados por CD41 (GPIIb/IIIa), CD61 (GPIIIa), CD42b (GPIb), CD42a (GPIb/IX).[5,8,18] Para realizar estos estudios iniciales se requieren aproximadamente 21 a 28 mL de sangre teniendo la capacidad diagnóstica para 40% de todas las trombocitopatías.[6] El PFA-100 y el tiempo de hemorragia son estudios que no se recomiendan por su falta de especificidad, sensibilidad y baja reproducibilidad.[19-22] **Cuadro 3**

Estudios de segunda línea

Con los estudios de primera línea se identifican poco menos de la mitad de las trombocitopa-

Cuadro 3. Hallazgos durante la evaluación con estudios de primera, segunda y tercera líneas en diferentes trombocitopatías (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Agregometría con EPI, ADP, COL, AA	Liberación de gránulos defectuosa	Citometría de flujo inicial	Agregometría ampliada	Citometría de flujo ampliada	Contenido de gránulos	Microscopia electrónica	Retracción de coágulo	Bioquímicos	Molecular (gen)
Atrogriposis con disfunción renal y colestasis	Defectuosa con epinefrina, ADP, colágeno y AA (±)	Gránulos α	-	-	-	Deficiente en gránulos α	-	-	-	VPS33B, VIPAS39
Filaminopatía relacionada con macrotrombocitopenia[14]	Defectuosa con colágeno (±)	Gránulos densos	-	-	Defectuosas con convulxina (±)	Deficiente en gránulos densos	Gránulos α gigantes	-	Extensión incrementada	FLNA
Síndrome de Hermansky-Pudlak	-	Gránulos densos	-	-	-	Deficiente en gránulos densos	-	-	-	HPS, AP32B1, DTNBP1, BLOC1S, PLDN
Síndrome de Chediak-Higashi	-	Gránulos densos	-	-	-	Deficiente en gránulos densos	-	-	-	LYST
Síndrome de plaquetas gigantes de Medich[16]	Defectuosa con epinefrina, colágeno, ácido araquidónico	-	-	-	-	Deficiente en gránulos α	Inclusiones membranosas, disminución del contenido granular	-	-	-

Cuadro 3. Hallazgos durante la evaluación con estudios de primera, segunda y tercera líneas en diferentes trombocitopatías (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Agregometría con EPI, ADP, COL, AA	Liberación de gránulos defectuosa	Citometría de flujo inicial	Agregometría ampliada	Citometría de flujo ampliada	Contenido de gránulos	Microscopia electrónica	Retracción de coágulo	Bioquímicos	Molecular (gen)
Síndrome de Paris-Trousseau	-	-	-	-	-	-	Gránulos α gigantes	-	-	Del11q3 (FLI1)
Enfermedad de Von Willebrand tipo plaquetario	Defectuosa con ristocetina	-	-	-	-	-	-	-	-	GP1BA
Síndrome de Stormorken	Defectuosa con colágeno	Gránulos α	Activación defectuosa de GP IIb/IIIa (PAC-1)	-	Unión incrementada a la anexina V	Deficiente en gránulos α	Disminución de contenido granular	Alterada	-	STIM1, ORAI1
Síndrome velo-cardio-facial	-	-	Expresión defectuosa de GPIb/IX	-	-	-	-	-	-	Del22q11.2
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Defectuosa con epinefrina, ADP y colágeno	Gránulos α y densos (±)	-	-	-	Deficiente en gránulos α y densos (±)	-	Alterada	Extensión incrementada	WAS
Síndrome de plaqueta blanca	Defectuosa con epinefrina, colágeno y AA	-	-	-	-	-	Anormalidades en los organelos plaquetarios	-	-	-
Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo III	Defectuosa con epinefrina, ADP y colágeno	-	-	Defectuosa con α-thr, TRAP-6, U46619, CRP, CVX, PAR4-ap y PAF	-	-	-	-	-	FERMT3

Cuadro 3. Hallazgos durante la evaluación con estudios de primera, segunda y tercera líneas en diferentes trombocitopatías (continúa en la siguiente página)

Enfermedad	Agregometría con EPI, ADP, COL, AA	Liberación de gránulos defectuosa	Citometría de flujo inicial	Agregometría ampliada	Citometría de flujo ampliada	Contenido de gránulos	Microscopia electrónica	Retracción de coágulo	Bioquímicos	Molecular (gen)
Enfermedad plaquetaria familiar asociada con LMA y SMD	Defectuosa con epinefrina, ADP, colágeno y AA	Gránulos densos	-	-	-	Deficiente en gránulos densos	-	-	Presencia de MYH10	RUNX1
Síndrome de plaqueta gris	Defectuosa con ADP y colágeno	Gránulos α	-	Defectuosa con α-thr, TRAP-6 y PAR4-ap	-	Deficiente en gránulos α	Contenido granular disminuido	-	-	NBEAL2, GFI1B
Trombastenia de Glanzmann	Defectuosa con epinefrina, ADP, colágeno y AA	-	Expresión y activación defectuosa de GPIIb/IIIa	Defectuosa con α-thr, TRAP-6, U46619, CRP, CVX, PAR4-ap, PAF, A23187	-	-	-	Alterada		ITGA2B, ITGB3
Enfermedad de Bernard Soulier	Defectuosa con ristocetina	-	Expresión defectuosa de GPIb/IX	-	-	-	-	-	-	GP1BA, GP1BB, GP9
Síndrome de plaqueta de York[17]	-	-	-	-	-	-	Cuerpos de inclusión derivados del retículo endoplásmico	-	-	-
Enfermedad de la plaqueta de Quebec	Defectuosa con epinefrina	Gránulos α (degradación proteica)	-	-	-	-	-	-	-	PLAU

Cuadro 3. Hallazgos durante la evaluación con estudios de primera, segunda y tercera líneas en diferentes trombocitopatías (continuación)

Enfermedad	Agregometría con EPI, ADP, COL, AA	Liberación de gránulos defectuosa	Citometría de flujo inicial	Agregometría ampliada	Citometría de flujo ampliada	Contenido de gránulos	Microscopia electrónica	Retracción de coágulo	Bioquímicos	Molecular (gen)
Síndrome de Scott	Defectuosa con epinefrina, ADP, colágeno, AA y ristocetina	-	-	-	Incapacidad de unión a la anexina V	-	-	-	-	TMEM16F
Enfermedad asociada con MYH9	-	-	-	-	-	-	-	-	Defecto en la adhesión y formación de trombo	MYH9

tías, se debe, entonces, pasar a los estudios de segunda línea, éstos incluyen agregometría y citometría ampliada. La agregometría debe evaluarse con α-trombina, TRAP-6, U46619, CRP, convulxin, péptido activado PAR-4, PMA, A23287. La citometría debe realizarse con CD31 y CD49b (GPIa/IIa), CD36 (GPIV) y GPVI. También la evaluación de la actividad procoagulante de la plaqueta por citometría hemática a través de la unión de la unión de anexina V, la prueba de retracción del coágulo, la detección de los defectos en la liberación del ácido araquidónico o su metabolismo midiendo el tromboxano en suero por ELISA o radioinmunoanálisis. La microscopia electrónica está indicada en esta fase para identificar disminución de la cantidad de los gránulos α y densos o alteraciones estructurales. El contenido de los gránulos α y densos puede medirse en lisados plaquetarios empleando ensayos de ELISA, inmunofluorescencia,[8] luminometría o HPLC.

Los estudios de segunda línea requieren aproximadamente 3 a 15 mL de sangre, pueden identificarse 7% adicional de trombocitopatías e incrementar en 40% la sospecha diagnóstica para ser confirmada con los estudios subsecuentes.[4,8] **Cuadro 3**

Estudios de tercera línea

Estos estudios se reservan exclusivamente para los casos en los que existe amplia sospecha de trombocitopatía y no se ha logrado identificar el defecto con los estudios previos, se incluyen estudios bioquímicos, ensayos de unión al receptor y estudios genéticos. Estos estudios solo están disponibles en algunos centros especializados y requieren 40 a 50 mL de sangre.[8] **Cuadro 3**

Puntos que se deben considerar

La manifestación clínica inicial es la hemorragia mucocutánea.

Las trombocitopatías individualmente son raras, pero en conjunto son probablemente más comunes de los que generalmente se aprecia.

Sospechar trombocitopatía si de forma inicial se piensa en enfermedad de von Willebrand y los estudios son negativos o en un paciente con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica resistente.

El tratamiento principalmente es de soporte.

CONCLUSIONES

Las trombocitopatías representan un gran grupo de enfermedades hemorrágicas con gran heterogeneidad y poco comunes, algunas de ellas suelen mostrar signos muy leves que pasan inadvertidos, por lo que el primer paso es iniciar con historia clínica y exploración física minuciosas, de acuerdo con los hallazgos debe decidirse a qué paciente se le realizará una serie de estudios secuenciales y escalonados que nos permitirá llegar en cerca de la mitad de los casos a un diagnóstico de certeza, la otra mitad quedará como sospecha de tener alguna trombocitopatía que al aplicarle secuenciación del DNA reducirá aún más los pacientes sin un diagnóstico definitivo. Por tanto, es previsible que la aplicación sistemática de algoritmos de diagnóstico estandarizados a pacientes con hemorragia mucocutánea de probable origen plaquetario, por un lado, aumente la fracción de trombocitopatías diagnosticadas, ampliando así el conocimiento clínico sobre estos trastornos raros y, por el otro, permitirá seleccionar los casos en los que realizan investigaciones profundas, lo que permite desentrañar formas novedosas.

REFERENCIAS

1. Israels SJ, et al. Inherited disorders of platelet function and challenges to diagnosis of mucocutaneous bleeding. Haemophilia 2010; 16 (Suppl 5: 152-9.
2. Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions. Platelets 2001; 12 (5): 261-73.
3. Alberto MF, Asensio M, Sánchez-Luceros A. Physiology of platelet function. Hematología 2018; 22 (Número extraordinario): 7.
4. Gresele PT. Subcommittee on Platelet Physiology of the International Society on, and Hemostasis. Diagnosis of inherited platelet function disorders: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13 (2): 314-22.
5. Gresele P, et al. Diagnosis of suspected inherited platelet function disorders: results of a worldwide survey. J Thromb Haemost 2014; 12 (9): 1562-9.
6. Quiroga T, et al. High prevalence of bleeders of unknown cause among patients with inherited mucocutaneous bleeding. A prospective study of 280 patients and 299 controls. Haematologica 2007; 92 (3): 357-65.
7. Konkle BA. Acquired disorders of platelet function. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 391-6.
8. Gresele P, Bury L, Falcinelli E. Inherited platelet function disorders: algorithms for phenotypic and genetic investigation. Semin Thromb Hemost 2016; 42 (3): 292-305. doi: 10.1055/s-0035-1570078.
9. McKay H, et al. Bleeding risks associated with inheritance of the Quebec platelet disorder. Blood 2004; 104 (1): 159-65.
10. Rodeghiero F, et al. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. J Thromb Haemost 2010; 8 (9): 2063-5.
11. Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. J Thromb Haemost 2007; 5 Suppl 1: 157-66.
12. Bidlingmaier C, et al. Prospective evaluation of a pediatric bleeding questionnaire and the ISTH bleeding assessment tool in children and parents in routine clinical practice. J Thromb Haemost 2012; 10 (7): 1335-41. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04775.x.
13. Lowe GC, et al. Utility of the ISTH bleeding assessment tool in predicting platelet defects in participants with suspected inherited platelet function disorders. J Thromb Haemost 2013; 11 (9): 1663-8. doi: 10.1111/jth.12332.
14. Nurden P, et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. Blood 2011; 118 (22): 5928-37.
15. Freson K, et al. GNAS defects identified by stimulatory G protein alpha-subunit signalling studies in platelets. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93 (12): 4851-9.
16. Gunning W, et al. The Medich giant platelet syndrome: two new cases. Platelets 2013;24(2):107-12.
17. Markello T, et al. York platelet syndrome is a CRAC channelopathy due to gain-of-function mutations in STIM1. Mol Genet Metab 2015; 114 (3): 474-82.
18. Cattaneo M, et al. Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of SSC/ISTH. J Thromb Haemost 2013.
19. Hayward CP, et al. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. J Thromb Haemost 2006; 4 (2): 312-9.

20. Mezzano D, Quiroga T, Pereira J. The level of laboratory testing required for diagnosis or exclusion of a platelet function disorder using platelet aggregation and secretion assays. Semin Thromb Hemost 2009; 35 (2): 242-54.

21. Cattaneo M, et al. Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion. Thromb Res 1999; 96 (3): 213-7.

22. Podda GM, et al. Usefulness of PFA-100 testing in the diagnostic screening of patients with suspected abnormalities of hemostasis: comparison with the bleeding time. J Thromb Haemost 2007; 5 (12): 2393-8.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S39-S43.

Revista de Hematología

Anemia aplásica: avances en el tratamiento

Carlos Roberto Hernández-Pérez

Clínica de síndromes de falla medular, Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

drcarloshdz@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Para decidir iniciar el tratamiento en un caso con anemia aplásica idiopática (AA), los puntos a considerar son: definir la gravedad del padecimiento, la edad del paciente, la disponibilidad de un donante de médula ósea y las opciones de tratamiento en caso de no ser apto para trasplante.

GRAVEDAD DEL PADECIMIENTO

Desde 1976 la severidad de la anemia aplásica se ha basado en los criterios del Dr. Camitta, que establecen la gravedad del padecimiento según la profundidad en las citopenias.[1] Análisis posteriores han confirmado la utilidad de esta sencilla clasificación basada en indicadores de fácil acceso (reticulocitos, neutrófilos, plaquetas y la celularidad en la biopsia de hueso), identificando a la neutropenia < 500/µL como el indicador que define la posibilidad de respuesta al tratamiento y de supervivencia global.[2-6] Considerando que todos los casos deben tener hipoplasia de la médula ósea (celularidad menor de 30%), podemos clasificar a la anemia aplásica según se muestra en el **Cuadro 1**.

EDAD DEL PACIENTE

La edad del paciente es el otro factor importante relacionado con la supervivencia global, que define la opción del tratamiento a administrar y sus posibles complicaciones. En los pacientes que reciben un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), alogénico, relacionado, la supervivencia global a 10 años es diferente según la edad del paciente en menores de 21 años, de 21 a 40 años y en mayores de 40 años de la siguiente manera: 86, 76 y 55%, respectivamente.[7]

Para los pacientes que reciben terapia inmunosupresora (TIS) con globulina anti-timocito (GAT), la supervivencia global según la edad es para los menores de 20 años, de 20 a 40 años, de 40 a 60 años y en mayores de 60 años, de 100, 92, 71 y 56%, respectivamente.[8]

Por lo anterior, podemos concluir que los menores de 20 años de edad son el grupo con el pronóstico más favorable, porque no tienen limitantes para el tipo de tratamiento a elegir. Los pacientes de 20 a 40 años también deben acceder al TCPH, pero con la restricción que debe ser de un donante relacionado compatible. En la edad de 40 a 60 años, la mejor opción es la TIS. Y para los mayores de 60 años, la TIS estará limitada por la toxicidad asociada con la GAT, pero la edad no es una contraindicación en casos sin morbilidad cardiovascular y sin infecciones graves activas o alto riesgo para las mismas, siendo reportados casos de más de 80 años.

DISPONIBILIDAD DE UN DONANTE DE MÉDULA ÓSEA

El mejor donante es el hermano consanguíneo (relacionado), 100% compatible en el HLA, acondicionado con GAT y ciclofosfamida. El injerto ideal es el obtenido de la médula ósea; sin embargo, en países como el nuestro la opción de sangre periférica, si bien incrementa el riesgo de EICH, disminuye la falla de injerto.[9]

El trasplante no relacionado HLA compatible reporta muy buenos resultados clínicos principalmente en menores de 20 años de edad, teniendo dificultad en nuestro país para el acceso a bancos de donantes no relacionados. El do-

Cuadro 1. Clasificación de la anemia aplásica de Camitta ajustada

	Respuesta global (con GAT equino)	Respuesta global en México (con GAT conejo)
Moderada (1 de 3 citopenias con neutrófilos > 500/µL)	83 % (en pediátricos con GAT de conejo)[3]	82%
Grave sin neutropenia (2 de 3 citopenias con neutrófilos > 500/µL)	74 % (completa 57%; parcial 17%) Supervivencia global de 212 meses[4,5]	70%
Grave con neutropenia (2 de 3 citopenias con neutrófilos < 500/µL)	68 % Supervivencia global de 57 meses[5,6]	47%
Muy grave (2 de 3 citopenias con neutrófilos < 200/µL)	51%[6]	25%

nante haploidéntico (padres, hijos o hermanos) requiere estudios clínicos con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para confirmar su efectividad. Las células de cordón umbilical producen resultados inferiores como para no considerarlas una opción efectiva. El régimen de acondicionamiento para el TCPH no relacionado debe basarse en fludarabina y ciclofosfamida, con GAT de conejo o alemtuzumab y adicionalmente dosis bajas de radioterapia, así como rituximab en el día +5; para el caso del haploidéntico, se recomienda ciclofosfamida en dosis altas post-trasplante.[7,10,11]

Los aspectos importantes son que el TCPH debe ofrecerse a pacientes menores de 60 años de edad, siendo primera línea en menores de 40 años si tienen un donante relacionado. El no relacionado es primera línea solo en los menores de 20 años. Y como terapia de segunda línea es efectivo entre los 40 y 60 años en la modalidad relacionado, mientras que el no relacionado lo es entre 21 y 40 años.

TRATAMIENTO EN PACIENTES NO APTOS PARA TRASPLANTE

Como en la mayor parte de las enfermedades hematológicas clonales, el TCPH es la mejor opción de tratamiento, pero en AA se lleva cabo en una minoría de los casos (en México se realiza en menos de 26% de los casos). Entonces, debemos ofrecer la segunda línea de tratamiento que debe contemplar lo que se muestra en el **Cuadro 2**.

La ciclosporina A es el primer fármaco a considerar, tanto por el perfil de toxicidad conocido, como por su efectividad, siendo útil incluso en monoterapia con respuestas globales de 19 a 50%.[12,13] La dosis tolerada en nuestra población es menor que la reportada en los estudios europeos, por lo que se recomienda un rango de 3 a 5 mg/kg/día con ajuste según las concentraciones séricas, teniendo como objetivo 200 ng/mL (inhibe 80% de los linfocitos T), considerando que concentraciones mayores de 500 ng/mL no generan un efecto clínico significativo (se inhiben 95% de los linfocitos T) y sí hay importante

Cuadro 2. Blancos de acción terapéutica en anemia aplásica

	Opciones
Citotoxicidad incrementada e inmunorregulación deficiente	1. Ciclosporina A, globulina antitimocito (GAT) 2. Tacrolimus, ácido micofenólico, ciclofosfamida, alemtuzumab
Células madre susceptibles	1. Eltrombopag, romiplostim 2. Andrógenos (danazol, mesterolona)

toxicidad (principalmente renal, metabólica por hipertrigliceridemia, electrolítica por hipomagnesemia y neurológica por temblor fino distal).[14]

La GAT es el tratamiento inmunosupresor más intensivo y efectivo, sobre todo cuando se combina con ciclosporina. Según múltiples estudios que comparan la eficacia de GAT de origen equino contra GAT de origen conejo, se observan mayores beneficios con el equino. En un ensayo clínico aleatorizado que comparó GAT equino y GAT conejo, las respuestas globales fueron de 68 y 37%, respectivamente, con supervivencia global a 3 años de 96 y 76%, respectivamente.[15]

El principal adelanto observado en los últimos años es el descubrimiento del efecto de los análogos trombopoyéticos en la célula madre hematopoyética, siendo descrito para eltrombopag un mecanismo de protección al interferon γ, estimulante y de mantenimiento de la célula madre, de movilización del hierro intracelular y un efecto inmunorregulador, que, en conjunto, rescatan a las células madre susceptibles y promueven la hematopoyesis en la anemia aplásica.[16] En 2017 el reporte preliminar de resultados de una cohorte prospectiva, que evaluó la respuesta completa) a 6 meses de GAT equino y ciclosporina agregando eltrombopag (150 mg/día o 2.5 mg/kg/día, durante tres o seis meses), mostró que la adición de eltrombopag del día 1 al 180, producía respuesta completa de 58% y respuestas globales de 94% (con similar riesgo de evolución clonal que GAT y ciclosporina, 8%).[17] Inclusive en 2018 la FDA aprobó la indicación de eltrombopag como primera línea en anemia aplásica grave, en pacientes ≥ 2 años de edad. Actualmente el mejor tratamiento en pacientes no aptos a trasplante es el que incluye GAT, ciclosporina A y eltrombopag.

PACIENTES RESISTENTES O EN RECAÍDA

Para el caso de los pacientes tratados con TCPH compatible, la opción es realizar un segundo trasplante siendo la opción más prometedora el trasplante haploidéntico.[10]

En caso de no disponer de una opción de trasplante, situación clínica habitual, debe considerarse lo siguiente:

Falla después de GAT: administrar un segundo ciclo de GAT de origen distinto al primero, es decir, equino-conejo o conejo-equino. Pero por la dificultad en disponer de origen equino, una propuesta es el esquema optimizado, que consiste en administrar GAT de conejo en una dosis de 1.97 mg/kg/9 días (equivalente a la dosis convencional de 3.5 mg/kg/5 días), con el que se logran mejores respuestas y menor mortalidad relacionada con el tratamiento.[18] También pueden agregarse fármacos no contemplados de manera inicial, sobre todo enfocados en el rescate de células madre como análogos trombopoyéticos, andrógenos o quelantes del hierro. En mi experiencia, he confirmado que deferasirox logra mejoría hematológica e inclusive respuestas completas en casos con sobrecarga de hierro y falla al ciclo de GAT.[19]

Falla sin GAT: suelen ser pacientes que por su condición inicial no recibieron GAT (infectados, sin acceso al fármaco), por lo que debe procurarse su aplicación. En pacienes no aptos o resistentes al GAT, eltrombopag o romiplostim en dosis altas (150 mg/día o 10 µg/kg/semana), preferentemente con ciclosporina, son una excelente opción de tratamiento, con respuestas trilineales de 15% en 6 meses, pero evolución clonal de hasta 18%.[20] Como última opción puede administrarse monoterapia con ciclosporina o danazol (fármaco en el que México ha sido precursor, con respuestas globales de 45%, a dosis de 400 mg/día).[12,13,21]

TIPS PARA EL TRATAMIENTO

Clasificar la gravedad de la anemia aplásica permite decidir el inicio de tratamiento y predecir

la respuesta. La cifra de neutrófilos, además de diferenciar la variante muy grave de la grave, también discrimina los casos con anemia aplásica grave con neutropenia menor de 500/µL de los de grave sin neutropenia, teniendo estos últimos mejores respuestas y supervivencia global.

- Considerando que se trata de una enfermedad clonal en hasta 35% de los casos, la mejor opción de tratamiento es el trasplante que debe procurarse en todos los casos que sean aptos.
- La terapia actual en pacientes no aptos a trasplante debe enfocar dos aspectos: inmunosupresión (GAT con ciclosporina A) y el rescate de células madre susceptibles (eltrombopag).
- Se recomienda administrar ciclosporina A a dosis de 3-5 mg/kg/día, por 6 a 12 meses de acuerdo con la velocidad y grado de la respuesta; posteriormente una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg/día por 12 meses más con el objetivo de prolongar la supervivencia libre de enfermedad.
- Para administrar GAT de conejo (3.5 mg/kg/5 días) se recomienda evaluar la morbilidad cardiovascular y el riesgo infeccioso, por lo que en casos de alto riesgo puede administrarse el esquema optimizado (1.97 mg/kg/9 días). Recordar que la respuesta máxima suele ocurrir entre el mes 6 y 8.
- Eltrombopag y romiplostim deben incluirse en el tratamiento convencional, en dosis 3 a 6 veces mayores que las administradas en trombocitopenia inmunológica. Eltrombopag en primera línea y romiplostim en pacientes resistentes o en recaída.
- Deferasirox (20 mg/kg/día) evita el requerimiento de un segundo ciclo de GAT en 50% de los casos.

Si no es posible el trasplante ni GAT, se recomienda seguir el modelo: inmunosupresor + rescate de células madre susceptibles. Por ejemplo: ciclosporina con danazol o ciclosporina con eltrombopag.

REFERENCIAS

1. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood 1976; 48 (1): 63-70.
2. Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, Nissen C, Marsh J, Van Lint MT, et al. Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party. Br J Haematol 1988; 70 (2): 177-182.
3. Jiang S, Wang Y, Shi W, Shao Y, Qiao X, Lin J, et al. The benefit of ATG in immunosuppressive therapy of children with moderate aplastic anemia. Pediatr Hematol Oncol 2009; 26 (5): 313-320.
4. Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, Ilhan O, Ljungman P, McCann S, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with non-severe aplastic anemia: a report from the European blood and marrow transplant (EBMT) severe aplastic anaemia working party. Blood 1999; 93 (7): 2191-2195.
5. Yoon HH, Huh SJ, Lee JH, Lee S, Kim SH, Kwon HC, et al. Should we still use Camitta's criteria for severe aplastic anemia? Korean J Hematol 2012; 47 (2): 126-130.
6. Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, Young S. Predicting response to immunosuppressive therapy and survival in severe aplastic anaemia. Br J Haematol 2009; 144 (2): 206-216.
7. Bacigalupo A. How i treat acquired aplastic anemia. Blood 2017; 129 (11): 1428-1436.
8. Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, Marsh J, Bacigalupo A, Dürsen U, et al. A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with o without G-CSF: a study of the SAA working party of the European group for blood and marrow transplantation. Blood 2011; 117 (17): 4434-4441.
9. Kumar R, Kimura F, Ahn KW, Hu ZH, Kuwatsuka Y, Klein JP, et al. Comparing outcomes with bone marrow of peripheral blood stem cells as graft source for matched sibling transplants in severe aplastic anemia across different economic regions. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22 (5): 932-940.
10. Bacigalupo A, Sica S. Alternative donor transplants for severe aplastic anemia: current experience. Semin He-

matol 2016; 53 (2): 115-119. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.002.

11. Bacigalupo A, Giammarco S. Stem cell transplantation in aplastic anemia: impact on choices for first line therapy. HemaSphere 2019; 3 (S2): 15-17.
12. Al-Ghazaly J, Al-Dubai W, Al-Jahafi AK, Abdullah M, Al-Hashdi A. Cyclosporine monotherapy for severe aplastic anemia: a developing country experience. Ann Saudi Med 2005; 25 (5): 375-379.
13. Mandal PK, Baul S, Dolai TK, De R, Chakrabarti P. Outcome of cyclosporine monotherapy in patients of aplastic anemia: experience of a tertiary care hospital in eastern India. Indian J Hematol Blood Transfus 2017; 33 (1): 144-147. doi: 10.1007/s12288-016-0706-7.
14. Dao AT, Yamazaki H, Takamatsu H, Sugimori C, Kataqiri T, Maruyama H, et al. Cyclosporine restores hematopoietic function by compensating for decreased Tregs in patients with pure red cell aplasia and acquired aplastic anemia. Ann Hematol 2016; 95 (5): 771-781.
15. Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, Scheinberg P, Biancotto A, Wu CO, et al. Horse *versus* rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med 2011;365(5):430-438. doi: 10.1056/NEJMoa1103975.
16. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Blood Adv 2018; 2 (21): 3054-3062.
17. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios B, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med 2017; 376 (16): 1540-1550.
18. Li X, Shi J, Ge M, Shao Y, Huang J, Huang Z, et al. Outcomes of optimized over standard protocol of rabbit antithymocyte globulin for severe aplastic anemia: a single-center experience. PLoS One 2013; 8 (3): e56648.
19. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, Ganser A, Hsu HC, El-Ali A, et al. Hematologic responses in patients with aplastic anemia treated with deferasirox: a post hoc analysis from the EPIC study. Haematologica 2013; 98 (7): 1045-1048.
20. Lee JW, Lee SE, Jung CW, Park S, Keta H, Park SK, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose-finding and long-term treatment phase 2 trial. Lancet Haematol 2019; 6 (11): e562-e572.
21. Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, Gutiérrez-Aguirre CH, Cantú-Rodriguez OG, Tarín-Arzaga LC, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia. Ann Hematol 2011; 90 (5): 523-527.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S44-S47.

Revista de Hematología

¿Cómo prevenir la trombosis en anemias hemolíticas hereditarias?

Laura Elizabeth Merino-Pasaye

Médico adscrito al servicio de Hematopediatría, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México

sketch0712@gmail.com

Las anemias hemolíticas se caracterizan por la disminución de la hemoglobina con aumento de reticulocitos. Los parámetros de laboratorio permiten establecer si la hemólisis se produce con predominio intra o extravascular. En ambos casos, la primera prueba diagnóstica a realizar es la de Coombs directa (PCD), que permitirá poner de manifiesto la participación de anticuerpos en el proceso hemolítico pudiendo establecer la causa de la anemia. Si la prueba de Coombs directa resulta negativa, deberá tenerse en cuenta la morfología eritrocitaria para realizar pruebas específicas para el diagnóstico. Si en el frotis se observa hipocromía, microcitosis con anisocitosis, dianocitos (*target cells*), células falciformes, etc., se procederá al estudio de posibles hemoglobinopatías. Si se observan esferocitos o eliptocitos se procederá a realizar el estudio para membranopatías. En el caso que la morfología no sea muy concluyente deberán realizarse todas las pruebas diagnósticas de un proceso hemolítico.[1]

Las anomalías de la coagulación se informan con frecuencia en anemias hemolíticas.[2] Aunque éstas tienen diferentes fisiopatologías, la hemólisis *per se*, cualquiera que sea la causa, parece ser una condición procoagulante.[2]

Varios mecanismos pueden participar, incluidas las propiedades anormales de los eritrocitos, el aumento de las concentraciones plasmáticas de micropartículas, la liberación de hemoglobina libre de células, biodisponibilidad deteriorada de óxido nítrico (ON), mayor concentración sanguínea de oxidantes y disfunción endotelial.[2]

La hemólisis contribuye a las anormalidades de la coagulación de tres formas:

1. *Alteraciones de la membrana de los eritrocitos y micropartículas*: varias anemias hemolíticas se caracterizan por anormalidades de la membrana eritrocítica, genéticas o adquiridas, que alteran la asimetría de fosfolípidos de la membrana observada en los eritrocitos normales.
   La mayor exposición de fosfolípidos aniónicos como la fosfatidilserina (PS) confiere propiedades procoagulantes a eritrocitos en talasemia y células falciformes.
   Se ha demostrado que las células eritroides en tales condiciones pueden actuar como activadoras de plaquetas y mejorar la conversión de protrombina a trombina, especialmente en pacientes esplenectomizados. De manera similar, micropartículas producidas por fragmentación de eritrocitos durante la hemólisis tiene nichos polinegativos que activan la fase intrínseca de coagulación sanguínea y generación de trombina.

2. *Eritrocitos e interacción endotelial*: recientemente se demostró que la hemoglobina plasmática y los productos de la destrucción de los eritrocitos durante la hemólisis estimulan la expresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 (molécula intracelular de adhesión 1), VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1) y E-selectina en células endoteliales, que conduce a la obstrucción de los vasos, hipoxia tisular y finalmente muerte tisular.

3. *Deficiencia ON*: durante la hemólisis, la hemoglobina en el plasma se dimeriza y se une rápidamente con la haptoglobina, formando un complejo haptoglobina/hemoglobina, que es reconocido por el receptor eliminador de hemoglobina

(CD163) expuesto en la superficie de monocitos y macrófagos. En presencia de una continua o hemólisis severa, la haptoglobina se agota rápidamente ya que esta proteína no se recicla; de hecho, en enfermedades hemolíticas severas, la haptoglobina sérica es típicamente indetectable. Como consecuencia, las concentraciones de hemoglobina aumentan en el plasma (hemoglobinemia) y orina (hemoglobinuria). La hemoglobina plasmática libre elimina el ON, al que tiene alta afinidad y lo agota. Asimismo, la hemólisis también libera eritrocitos arginasa, una enzima que convierte L-arginina, el sustrato para la síntesis de ON, en ornitina; por tanto, causa mayor reducción de ON.[2,3,5]

En la enfermedad de células falciformes y en la β-talasemia, un estado trombofílico se ha documentado como multifactorial, que involucra cambios hemostáticos y activación de la coagulación. Además, en tales trastornos, las concentraciones elevadas de proteína de adhesión endotelial (ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, factor Von Willebrand y trombomodulina) a menudo aumentan, sugiriendo que la activación endotelial puede estar involucrada en oclusión vascular como mecanismo adicional de hipercoagulabilidad.[2]

Si bien históricamente la fisiopatología de las complicaciones clínicas de anemia de células falciformes se atribuyó únicamente al atrapamiento directo de los eritrocitos deformados en la microcirculación, ahora se reconoce que varios mecanismos complejos, y de forma importante la hipercoagulabilidad, contribuyen considerablemente a la patología de la enfermedad. Los mecanismos de hipercoagulabilidad en anemia de células falciformes la anemia de células falciformes vastos, incluida la función plaquetaria aumentada, la activación de la coagulación y la alteración en la fibrinólisis. Estos cambios se deben, en parte, a alteraciones en la estructura de eritrocitos falciformes que conducen a hemólisis intravascular y a la externalización de fosfatidilserinas altamente procoagulantes en la membrana de los eritrocitos. La circulación de hemoglobina libre en el contexto de la hemólisis también causa el agotamiento del ON, lo que conduce a la vasoconstricción crónica y la activación plaquetaria.[3,4]

En los datos publicados y emergentes de acuerdo con Neik y colaboradores, sobre la participación de vías complementarias clásicas y alternativas basadas en el complemento y su efecto en la coagulación en las anemias hemolíticas, se observó que la vía alternativa, principalmente, siempre está "activada" a niveles bajos y es particularmente sensible a la hiperactivación en una variedad de estados fisiológicos y patológicos que incluyen infección, trastornos autoinmunitarios, trombosis y embarazo. En anemias hemolíticas congénitas, como la anemia de células falciformes y β-talasemia, el sistema del complemento también puede contribuir a la trombosis y enfermedad vascular. La activación del complemento también puede conducir a una lesión de almacenamiento en los eritrocitos antes de la transfusión.[4]

Estudios previos han sugerido que la activación del complemento está aumentada en la anemia de células falciformes, especialmente durante los episodios vasooclusivos agudos. Las células falciformes son más sensibles a la unión de C5b-9 y la hemólisis, como consecuencia del control defectuoso del ensamblaje C5b-9 en la superficie de los eritrocitos. Por tanto, los factores que super-activan la vía alternativa, como infección, embarazo y trombosis, se correlacionan directamente con la frecuencia de crisis vasooclusivas y, a su vez, los eritrocitos falciformes se unen a C3 y promueven la activación del complemento.[3,4]

Recientemente se documentó que las concentraciones plasmáticas de C5b-9 y C5a se

correlacionan con marcadores de hemólisis y gravedad de la talasemia en pacientes con β-talasemia.[3]

Una posible causa de la activación del complemento en la β-talasemia se relaciona con el hemo libre que actúa como un C5 convertasa. También hay evidencia de un defecto adquirido en la expresión de la proteína reguladora del complemento CD55 en la superficie de los eritrocitos que se correlaciona con la edad del paciente y la edad de los eritrocitos transfundidos. Dada esta deficiencia de CD55, y el hecho de que la edad de los eritrocitos se correlaciona con la pérdida de CD55, es posible que los pacientes con β-talasemia existen en un estado parcial "similar a la HPN".

Otra pregunta por responder en la β-talasemia es el papel de las transfusiones regulares de eritrocitos, un pilar actual del tratamiento del paciente, en la activación del complemento. Se observa tendencia pequeña pero significativa de disminución de las concentraciones de C5b-9 y C5a en plasma después de la transfusión.[3]

Asimismo, datos limitados, pero interesantes, sugieren de acuerdo con Troendle y colaboradores, que los pacientes con esferocitosis hereditaria tratados con esplenectomía pueden experimentar a largo plazo otra grave complicación, mayor riesgo de trombosis. Mayor conocimiento de la incidencia y los factores de riesgo que predisponen al riesgo de trombosis en esferocitosis hereditaria sería extremadamente útil para guiar la decisión de realizar el procedimiento en niños afectados, así como en adultos.[6]

Durante el estudio retrospectivo se incluyeron 286 pacientes, de los que solo 63 estaban esplenectomizados, los valores a revisión fueron la hemoglobina, cuenta plaquetaria y concentraciones de colesterol. Entre los resultados obtenidos se observó que 90% de los niños (49/55) tenían una concentración de hemoglobina menor antes de la esplenectomía. La hemoglobina aumentó significativamente después de la esplenectomía ($p < 0.001$) a concentraciones normales o incluso supranormales. El valor medio del recuento de plaquetas preesplenectomía fue de 334 109 / L. El recuento de plaquetas 3 meses después de la esplenectomía fue de 608 109 / L, que es significativamente mayor ($p < 0.001$) que las mediciones previas a la esplenectomía. Las concentraciones de colesterol solo fueron elevadas en un solo paciente. Se concluyó que la afección por la que se realiza la esplenectomía puede incrementar el riesgo posterior de trombosis. Actualmente, la esplenectomía es practicada en niños y adultos para el manejo de un sinnúmero de afecciones, incluyendo esferocitosis hereditaria, anemia de células falciformes, talasemia, otras anemias hemolíticas, trombocitopenia inmunitaria primaria, enfermedad de Gaucher, ciertos trastornos mieloproliferativos y traumatismo.

El estudio del riesgo de trombosis posesplenectomía se confunde en muchos de estos grupos de pacientes por la existencia de factores preexistentes, como hipercoagulabilidad y hemólisis continua después de la esplenectomía.[6]

La esplenectomía es un posible enfoque terapéutico para el manejo de pacientes gravemente afectados. Sin embargo, a excepción de la esferocitosis hereditaria para la que la efectividad de la esplenectomía ha sido bien documentada, la eficacia de la esplenectomía en otras anemias dentro de este grupo aún no se ha determinado y existen preocupaciones con respecto a complicaciones infecciosas y trombóticas a corto y largo plazos.[7]

La capacidad de tomar decisiones basadas en evidencia con respecto a la esplenectomía debe realizarse en niños con esferocitosis hereditaria, asimismo, la atención a largo plazo después de la esplenectomía requiere más estudio.[6]

Las concentraciones disminuidas de proteínas anticoagulantes naturales también se observan en anemia de células falciformes. Por tanto, las concentraciones de proteína C y proteína S disminuyen, en el estado estacionario sin crisis y quizás aún más durante los episodios de dolor agudo. Las concentraciones reducidas de estas proteínas reguladoras pueden ser consecuencia de: *1)* consumo crónico debido al aumento de la generación de trombina resultante de la expresión intravascular de factor tisular (FT) y actividad de protrombinasa en los eritrocitos; *2)* aumento de la unión de proteínas S por eritrocitos falciformes debido a la exposición de PS a la membrana, o *3)* inhibición de la unión de la proteína S a la g β2 glicoproteína por anticuerpos antifosfolípidos, lo que resulta en inactivación de proteína S circulante. Se informaron concentraciones significativamente reducidas de proteínas C y S en pacientes con anemia de células falciformes y que padecieron accidentes cerebrovasculares trombóticos en comparación con niños neurológicamente sanos con anemia de células falciformes.[8,9]

La mayor parte de la evidencia demuestra que hay aumento en la activación de coagulación de plaquetas y plasma en las anemias hemolíticas. Casi todos los componentes de la hemostasia, incluidos las plaquetas y su función y los sistemas procoagulante, anticoagulante y fibrinolítico, se alteran en la dirección de un fenotipo procoagulante en estas enfermedades, por lo que, de acuerdo con lo revisado, la determinación desde la cifra plaquetaria, hemoglobina, así como dímero D, fibrinógeno, trombina, factor de Von Willebrand, la activación del complemento, ICAM-1, ELAM-1, VCAM-1, trombomodulina pueden ser factores que contribuyan a la detección temprana en los pacientes con riesgo de trombosis.

Finalmente, estudios clínicos bien controlados de anticoagulantes, agentes antiplaquetarios o ambos ayudarían a definir aún más la contribución de la hipercoagulabilidad a la fisiopatología de las anemias hemolíticas y sus complicaciones.[7]

REFERENCIAS

1. Aixalá M, Basack N, Chiappe G, Deana A, Depaula S, Donato H, et al. Eritropatías Guías de Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología 2017: 43-89.
2. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. Blood 2007:74-78. Disponible en: https://ashpublications.org/hematology/article-pdf/2007/1/74/646251/074_078ash.pdf by guest on 22 January 2020.
3. Chapin J, Terry HS, Kleinert D, Laurence J. The role of complement activation in thrombosis and hemolytic anemias. Transfusion and Apheresis Science 2016; 54: 191-198.
4. Naik RP, Streiff MB, Lanzkron S. Sickle cell disease and venous thromboembolism: what the anticoagulation expert needs to know. Thromb Thrombolysis 2013; 35 (3): 352-358.
5. Kato G, Gladwin M. Hemolysis-associated endothelial dysfunction and pulmonary hypertension, an emerging cause of death in the hemoglobinopathies. Advances in Pulmonary Hypertension Haematologica 2005; 90 (4): 441-444. https://doi.org/10.21693/1933-088X-6.1.23.
6. Troendle SB, Adix L, Crary SE, Buchanan GR. Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis. Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 781-785.
7. Achille L, Immacolata A, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. Haematologica 2017; 102 (8): 1304-1313.
8. Westerman M, Pizzey A, et al. Microvesicles in haemoglobinopathies offer insights into mechanisms of hypercoagulability, haemolysis and the effects of therapy. Br J Haematol 2008; 142: 126-135.
9. Ataga KI, Key NS. Hypercoagulability in sickle cell disease: new approaches to an old problem. Hematology 2007; 91-96.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S48-S52.

Revista de Hematología

Nuevas terapias en el manejo de la enfermedad injerto contra huésped

Cesar Homero Gutiérrez-Aguirre

Profesor del Servicio de Hematología, Hospital Universitario Dr. José E González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

hematohu@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) constituye una opción terapéutica de gran utilidad contra diversas enfermedades neoplásicas y no neoplásicas. Es en el grupo de enfermedades malignas en donde puede obtenerse el beneficio del efecto injerto contra leucemia, que ayuda a erradicar las células neoplásicas; sin embargo, también existe el riesgo de daño a los tejidos sanos del receptor del trasplante que se manifiesta como enfermedad injerto contra huésped (EICH) en sus formas aguda o crónica. La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped aguda es de 30-50%, con afección a la piel en 75% de los casos (exantema, eritema maculopaplar), aparato gastrointestinal en 30% de los casos (náusea, diarrea, dolor, sangrado) y con menor frecuencia al hígado en 8% de los casos (ictericia, colestasis).[1] El diagnóstico inicial se establece mediante las manifestaciones clínicas del órgano afectado; de acuerdo con los criterios modificados de Glucksberg se clasifica en 4 estadios: leve (I), moderado (II), grave (III) y muy grave (IV) y en los grados III-IV la mortalidad puede ser tan alta como de 50 a 70%. Aunque se han descrito diversos factores de riesgo de esta complicación, como la edad del paciente y el esquema de acondicionamiento prescrito, la disparidad de los antígenos leucocitarios humanos parece ser el principal factor.

La incidencia de la enfermedad injerto contra huésped crónica es de 35-50%.[2] En el decenio de 1980 se definió como toda enfermedad injerto contra huésped que se manifestaba después del día 100 de trasplante y se clasificaba como limitada (afección a la piel, con o sin afección limitada en el hígado) o extensa (daño generalizado de la piel, el hígado y algún otro órgano). Desde 2005 y posteriormente en 2014, se modificó la clasificación de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en leve, moderada o grave.[3] La mortalidad de la enfermedad injerto contra huésped crónica a 5 años es de 30-50% ocasionada principalmente por infecciones oportunistas relacionadas con el tratamiento inmunosupresor que se administra.[4]

El objetivo de este escrito es describir las opciones terapéuticas actuales de esta complicación del alo-TCH.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CONTRA LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA

Los esteroides son el tratamiento inicial de elección debido a su efecto en la producción de citocinas infamatorias. En la enfermedad injerto contra huésped leve (I) son efectivos los esteroides tópicos, mientras que para grados II-IV se prescriben dosis altas de esteroides sistémicos, generalmente prednisona 1-2 mg/kg/día o metilprednisolona 1-2 mg/k/día o equivalente, durante al menos 14 días (en combinación con ciclosporina) para después disminuir la dosis gradualmente. No se ha observado mejor respuesta al tratamiento con dosis mayores a 2 mg/kg/día.[5] Desafortunadamente la respuesta a esteroides se observa solo en 40 a 60% de los pacientes, además de que muchos de ellos padecen efectos secundarios, como hiperglucemia, inmunosupresión y osteopenia. En los pacientes que no toleran los esteroides o en los en que la enfermedad injerto contra huésped intestinal se agrava en los primeros tres días de tratamiento debe cambiarse rápidamente a un tratamiento de segunda línea; en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped estable o con alivio inicial es necesario esperar 5 a 14

días para evaluar la necesidad de cambio de tratamiento.[5] Los esteroides orales no absorbibles (budesonida y beclometasona) son útiles en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped intestinal, pero al inicio siempre deben prescribirse en combinación con esteroides sistémicos.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA DE LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED AGUDA RESISTENTE A ESTEROIDES

Los pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda resistentes a esteroides tienen supervivencia a largo plazo de 5 a 30%. Debido a este escenario, se han prescrito múltiples estrategias y agentes terapéuticos, solos o combinados con esteroides, que incluyen globulina anti-timocito (respuesta global de 54%), agentes anti-CD25 de linfocitos T, como el daclizumab (respuesta global de 40-85%, pero relacionado con mayor tasa de recaídas y mortalidad), agentes anti-factor de necrosis tumoral, como etanercept (respuesta global de 69%) e infliximab (respuesta global de 15-60%), fotoféresis extracorpórea (respuesta global de 60%), pentostatina (respuesta global de 7-43%), sirólimus (respuesta global de 57-76%), micofenolato, tacrolimus, alemtuzumab (respuesta global de 62-83%), rituximab y más recientemente ruxolitinib (respuesta global de 38-80%), células mesenquimales (respuesta global de 72%) y trasplante de microbiota fecal.[4,6,7] De manera global, la respuesta a tratamientos de segunda línea continúa siendo baja, observándose entre 20 y 40% de los casos.

Ruxolitinib

Para montar una respuesta inflamatoria, la activación de los neutrófilos depende de la activación de las cinasas JAK1 y JAK2 mediante la unión de las citocinas inflamatorias (IL-1, IL-2R, IL-6 y TNF) producidas por los linfocitos T del donante. El ruxolitinib es un inhibidor de cinasa JAK1 y JAK2 aprobado inicialmente para el tratamiento de mielofibrosis y policitemia vera. *In vitro* suprime la proliferación de linfocitos T y la producción de citocinas.[8] Debido a los resultados del estudio INCB 18424-271, ruxolitinib es el primer medicamento aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (mayo 2019) para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda resistente a esteroides en niños y adultos. En el estudio INCB 18424-271, 49 pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda (II-IV) resistente a esteroides recibieron ruxolitinib 5 mg/12 horas/180 días vía oral (aumentando a 10 mg en el día 3 en ausencia de disminución de plaquetas > 50%, neutropenia o toxicidad) combinado con metilprednisolona 2 mg/kg/día con reducción progresiva de la dosis durante 8 semanas. La respuesta global al día 28 fue de 57.1% (30% respuesta completa) con mediana de duración de la respuesta de 16 días, mediana de supervivencia global de 10.9 meses y mortalidad de 49%.[9]

Células mesenquimales

Son células pluripotentes capaces de diferenciarse en condrocitos, osteoblastos y adipocitos. Inhiben la activación de células NK, linfocitos B y T y aumentan las células T reguladoras. No expresan antígenos leucocitarios humanos, por lo que no provocan respuesta inmunitaria. Para su administración, son obtenidas de la médula ósea, cordón umbilical o tejido adiposo y expandidas *ex vivo*. Algunos estudios han reportado respuestas globales de 60-75%. Se ha prescrito en el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica con dosis muy variables de células mesenquimales (1 a 50 x 10^6/kg). Su administración aún no es generalizada y se requieren más ensayos clínicos para definir su utilidad.[10,11]

Trasplante de microbiota fecal

Las bacterias anaerobias intestinales participan en la homeostasia intestinal regulando los linfocitos T reguladores y promoviendo la producción de citocinas antinflamatorias. Los pacientes con alo-TCH tienen diversos factores que pueden afectar la microbiota, incluyendo antibióticos y modificaciones de la dieta, aumentando el riesgo de enfermedad injerto contra huésped. Algunos estudios han demostrado mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped, principalmente en el tubo digestivo, en pacientes que reciben cefalosporinas de cuarta generación peritrasplante o antibióticos de amplio espectro, como piperacilina-tazobactam.[12,13,14] La microbiota fecal trasplantada de un donante sano es efectiva en el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* y en otras afecciones intestinales, por lo que diferentes autores han realizado este procedimiento en pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda intestinal observando beneficios. En un estudio reciente se incluyeron 4 pacientes con enfermedad injerto contra huésped aguda intestinal, resistente a esteroides, quienes recibieron una mediana de 126 g de heces fecales a través de una sonda nasoduodenal, en la evaluación 28 días después, se observó remisión completa en tres pacientes y parcial en uno, logrando reducir la dosis de esteroides en 69%.[15] Sin embargo, se requieren estudios más amplios porque la mayor parte de los estudios publicados incluyen un reducido número de pacientes.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA CONTRA LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

La enfermedad injerto contra huésped crónica tiene afección a más órganos que en su forma aguda, por lo que frecuentemente se requiere un tratamiento multidisciplinario. Los medicamentos de elección son los esteroides, frecuentemente prednisona a dosis de 0.5-1 mg/kg/día combinada o no con ciclosporina o tacrolimus, con disminución progresiva de la dosis (20-30% cada 2 semanas) en cuanto se observe respuesta. El 40-50% de los pacientes muestran algún grado de respuesta a este tratamiento. No se ha observado diferencia si se agrega talidomida, azatioprina, micofenolato o hidroxicloroquina.[16]

Se considera enfermedad injerto contra huésped crónica resistente a esteroides si hay progresión en la primera semana de tratamiento con prednisona 1 mg/kg/día o ausencia de mejoría después de 4 semanas con al menos 0.5 mg/kg/día de prednisona o enfermedad injerto contra huésped dependiente de esteroides si no es posible disminuir la dosis por debajo de 0.25 mg/kg/día por reactivación de la enfermedad.[17]

En pacientes intolerantes, con enfermedad resistente o dependientes de esteroides, debe buscarse otra opción terapéutica.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA CONTRA LA ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA

No hay un medicamento de segunda línea bien definido, y la elección depende del órgano con mayor afectación y la disponibilidad del mismo. Entre los medicamentos que se han prescrito en estudios de investigación están pentostatina (respuesta global de 53-56%), tacrolimus, sirolimus, rituximab (respuesta global de 66-86%), ruxolitinib, micofenolato (respuesta global de 26-64%), hidroxicloroquina, ibrutinib, bortezomib, imatinib (respuesta global de 22-79%), nilotinib, pomalidomida, carfilzomib, células mesenquimales (respuesta global de 50-74%), infliximab, entre otros, con respuestas variables.[2,16]

El ibrutinib es un inhibidor irreversible de la tirosin cinasa de Bruton y de la IL-2 cinasa

inducible de células T, implicadas en la proliferación, tráfico y adhesión de linfocitos B y en la secreción de IL-2. El ibrutinib está aprobado en Estados Unidos como tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped crónica con base en un estudio clínico de 42 pacientes tratados con 420 mg/día; se observa una respuesta global de 67% con respuesta sostenida durante 20 semanas en la mayoría de los pacientes, la respuesta fue similar en la enfermedad injerto contra huésped en la boca (88%), la piel (88%) y el sistema digestivo (91%).[18]

El inhibidor de proteosoma bortezomib tiene efecto inhibitorio sobre linfocitos B, que participan en la patogénesis de la enfermedad injerto contra huésped crónica. En modelos animales con enfermedad injerto contra huésped crónica cutánea y posteriormente en un estudio piloto en humanos, el bortezomib (dosis subcutánea semanal de 0.2 mg/m^2, escalando 0.2 mg/m^2 cada 2 semanas hasta respuesta o toxicidad) ha demostrado efectividad (remisión parcial en 85% de los casos) con baja frecuencia de eventos adversos, por lo que puede ser un tratamiento de segunda línea útil.[19]

Como medidas adicionales, los esteroides tópicos en pacientes con úlceras en la cavidad oral o gingivitis pueden resultar efectivos como enjuagues bucales con dexametasona o budesonida. Las cremas con esteroides o con tacrolimus a 0.1% ayudan a aliviar el exantema y el prurito de las lesiones cutáneas. En pacientes con ojo seco, conjuntivitis y queratitis son de utilidad las gotas humectantes, esteroides con o sin ciclosporina oftálmica (pednisolona con ciclosporina) y lágrimas de suero autólogo, siempre bajo seguimiento por el oftalmólogo para evitar complicaciones más graves, como úlceras corneales con secuelas permanentes. La fisioterapia ayuda a mantener la movilidad articular y mejora la función muscular.

CONCLUSIONES

Aunque la enfermedad injerto contra huésped es una complicación muy frecuente del trasplante alogénico con morbilidad y mortalidad altas, aún no contamos con un tratamiento estándar de alta efectividad, por lo que la elección del tratamiento en pacientes con enfermedad injerto contra huésped resistente a esteroides dependerá de las condiciones clínicas del paciente, la experiencia del centro de trasplante y la disponibilidad del medicamento.

REFERENCIAS

1. Srinagesh H, Levine J, Ferrara J. Biomarkers in acute graft-versus-host disease: new insights. Ther Adv Hematol. 2019; 10: 1-8.. doi: 10.1177/2040620719891358.
2. Sarantopoulos S, Cardones A, Sullivan K. How I treat refractory chronic graft-versus-host disease. Blood. 2019; 133 (11): 1191-1200.
3. Schoemans H, Lee S, Ferrara J, Wolff D, Levine J, Schultz K, et al. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. Bone Marrow Transplant 2018; 53 (11): 1401-1415. doi: 10.1038/s41409-018-0204-7.
4. Villa N, Rahman M, McFadden G, Cogle C. Therapeutics for Graft-versus-Host Disease: From Conventional Therapies to Novel Virotherapeutic Strategies. Viruses 2016; 8 (3): 85. doi: 10.3390/v8030085.
5. Jamil M, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. Int J Hematol 2015; 101 (5): 452-66. doi: 10.1007/s12185-015-1785-1.
6. Hamilton BK. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018; 2018 (1): 228-235. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.228.
7. Renteria A, Levine J, Ferrara J. Therapeutic targets and emerging treatment options in gastrointestinal acute graft-versus-host disease. Expert Opin Orphan Drugs 2016; 4 (5): 469-484. doi: 10.1517/21678707.2016.1166949.
8. Von Bubnoff N, Ihorst G, Grishina O, Röthling N, Bertz H, Duyster J, et al. Ruxolitinib in GvHD (RIG) study: a multicenter, randomized phase 2 trial to determine the response rate of ruxolitinib and best available treatment (BAT) versus BAT in steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGvHD) (NCT02396628). BMC Cancer 2018; 18 (1): 1132. doi: 10.1186/s12885-018-5045-7.
9. Przepiorka D, Luo L, Subramaniam S, Qiu J, Gudi R, Cunningham LC, et al. FDA Approval Summary: Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host

disease. Oncologist 2020; 25 (2): e328-e334. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0627.

10. Godoy J, Paiva R, Souza A, Kondo A, Kutner J, Okamoto O. Clinical Translation of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Graft Versus Host Disease. Front Cell Dev Biol 2019; 7: 255. doi: 10.3389/fcell.2019.00255.
11. Hill L, Alousi A, Kebriaei P, Mehta R, Rezvani K, Shpall E. New and emerging therapies for acute and chronic graft versus host disease. Ther Adv Hematol 2018; 9 (1): 21-46. doi: 10.1177/2040620717741860.
12. Köhler N, Zeiser R. Intestinal microbiota influence immune tolerance post allogeneic hematopoietic cell transplantation and intestinal GVHD. Front Immunol 2019; 9: 3179. doi: 10.3389/fimmu.2018.03179.
13. Nishi K, Kanda J, HishizawaM, Kitano T, Kondo T, Yamashita K, et al. Impact of the use and type of antibiotics on acute graft-versus-host disease. Biol Blood Marrow Transplant 2018; 24: 2178-83. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.06.031.
14. Shono Y, Docampo MD, Peled JU, Perobelli SM, Velardi E, Tsai JJ, et al. Increased GVHD-related mortality with broad-spectrum antibiotic use after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in human patients and mice. Sci Transl Med 2016; 8: 339ra71. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2311.
15. Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, Najima Y, Kuwata G, Sasajima S, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. Blood 2016; 128 (16): 2083-2088.
16. Flowers M, Martin P. How we treat chronic graft-versus-host disease. Blood 2015; 125 (4): 606-615.
17. Pusic I, Pavletic S. Challenges in conducting studies in chronic graft-versus-host disease. Clin Hematol Int 2019; 1 (1): 36-44. DOI: https://doi.org/10.2991/chi.d.190314.001.
18. Miklos D, Cutler C, Arora M, Waller E, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. Blood 2017; 130 (21): 2243-2250.
19. Steven Pai Ch, Chen M, Mirsoian A, Grossenbacher S, Tellez J, Ames E, et al. Treatment of chronic graft-versus-host disease with bortezomib. Blood 2014; 124 (10): 1677-1688.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S53-S56.

Revista de Hematología

Linfoma folicular: tratamiento

Yvette Neme-Yunes

Hematóloga del Centro Médico ABC, Ciudad de México

yneme76@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El linfoma folicular es el linfoma indolente más común entre los linfomas no Hodgkin y representa 22% de estos linfomas.

Se divide de acuerdo con los hallazgos histopatológicos en grado 1, 2, 3A y 3B. Típicamente el grado 3B se trata como linfoma difuso de células grandes B (LDCGB). De igual forma, si se encuentran áreas de linfoma difuso de células grandes B, debe tratarse como éste.

En cuanto al grado 3A, existe controversia, en ocasiones como se trata como linfoma folicular y en otras como linfoma difuso de células grandes B.

Para determinar el tratamiento a seguir es necesario identificar el estadio clínico (EC), la carga tumoral y los síntomas del paciente. Pueden utilizarse los criterios de GELF para determinar qué pacientes requieren tratamiento. **Cuadro 1**

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL LINFOMA FOLICULAR

En los estadios clínicos I o II (con extensión contigua) sin enfermedad voluminosa, puede prescribirse radioterapia como tratamiento.

Cuadro 1. Criterios GELF

Carga tumoral alta (tumor > 7 cm, > 3 ganglios involucrados en tres distintas áreas con diámetro > 3 cm, esplenomegalia sintomática, compresión de órganos, ascitis o derrame pleural)
Síntomas B
ECOG > 1
DHL o beta2-microglobulina elevados

Con este tratamiento, la supervivencia libre de progresión (SLP) es de 74% en estadio clínico I y 48% en estadio clínico II con mediana de supervivencia global de 19 años.

Si no es factible la radioterapia, se puede vigilar o, bien, prescribir un anticuerpo monoclonal anti-CD20 como monoterapia o combinado con quimioterapia. En los estadios clínicos II no contiguos puede prescribirse tratamiento sistémico.

En los estadios clínicos más avanzados, si el paciente no tiene síntomas y la carga tumoral es baja, puede vigilarse sin tratamiento tres a cuatro veces en el primer año y posteriormente cada seis meses. Esto tomando en cuenta que el tratamiento inicial no ha mostrado mejoría en la supervivencia global.

En los pacientes con estadios clínicos avanzados e indicación para tratamiento pueden prescribirse varios esquemas de primera línea:

Rituximab-bendamustina (RB). En el estudio STiL, que comparó R-CHOP *vs* RB, se demostró mejor supervivencia libre de progresión con RB (69.5 *vs* 31.2 meses), aunque no hubo diferencia en la supervivencia global. El estudio BRIGHT demostró al menos no inferioridad con el esquema R-B comparado con R-CHOP y R-CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona).

Rituximab-CHOP. La tendencia es prescribir RB sobre este esquema, por la menor toxicidad; sin embargo, en pacientes jóvenes con enfermedad agresiva, en los que se sospecha transformación o en pacientes con LF 3a, puede ser una buen opción. La tasa de respuestas con este esquema es mayor a 90% con mediana de supervivencia libre de progresión de 7-10 años.

En el estudio FOLLO05, se comparó R-CHOP *vs* R-CVP y RFM (fludarabina-mitoxantrona). En cuanto a la supervivencia libre de progresión,

R-CHOP fue mejor que R-CVP e igual que RFM (63, 52 y 68%, respectivamente), aunque RFM mostró mayor toxicidad y riesgo de neoplasias secundarias en comparación con R-CHOP.

Rituximab (R) como monoterapia. Esta opción es razonable en pacientes con comorbilidades, frágiles o que por alguna razón no sean aptos a recibir la combinación con quimioterapia o, bien, en los pacientes con baja carga tumoral y en los que la progresión de la enfermedad sea lenta.

Obinutuzumab (G)-quimioterapia. El estudio GALLIUM comparó R-quimioterapia *vs* G-quimioterapia en 1202 pacientes (601 en cada grupo). Los pacientes que respondieron podían continuar en mantenimiento por dos años. Las respuestas globales y respuestas completas fueron similares en ambos grupos, así como la supervivencia global y la transformación histológica. Sin embargo, se observó mayor supervivencia libre de progresión en el grupo de obinutuzumab (83 *vs* 79% a 3 años; HR 0.68), sobre todo en los pacientes que recibieron combinación con CHOP o bendamustina, aunque con más efectos adversos grados 3-5 (74.6 *vs* 67.8%) y más efectos adversos graves (46.1 *vs* 39%).

Rituximab-lenalidomida (R2). El estudio RELEVANCE incluyó 1030 pacientes comparando rituximab-lenalidomida *vs* rituximab-quimioterapia. Ambos grupos recibieron rituximab cada 8 semanas como mantenimiento por 12 ciclos. No se encontraron diferencias en cuanto a remisión completa (48 *vs* 53%) ni supervivencia libre de progresión (77 *vs* 78%).

Mantenimiento con anti-CD20. El estudio PRIMA mostró mejor supervivencia libre de progresión (78 *vs* 58%) en pacientes que recibieron mantenimiento con rituximab cada 8 semanas por 24 aplicaciones después de R-CHOP o R-CVP. En un estudio cruzado de mantenimiento con rituximab en el estudio MAINTAIN *vs* observación en el estudio StiL NHL1 se observó mejoría en la supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa sin diferencia en la supervivencia global. El mantenimiento prolonga la supervivencia libre de progresión. Si se decide utilizar mantenimiento, debe tenerse en cuenta que no mejora la supervivencia global, no disminuye el riesgo de transformación histológica y sí aumenta la toxicidad.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR EN RECAÍDA

POD24. Este término se refiere a los pacientes (aproximadamente 20%) que progresan antes de 2 años después de haber recibido tratamiento y que se traduce en menor supervivencia global. En estos pacientes debe escogerse un esquema distinto al recibido previamente.

Recaída posterior a los dos años. Los pacientes que progresan después de los dos años pueden ser reexpuestos al esquema inicial.

En los pacientes resistentes a rituximab, puede prescribirse obinutuzumab. El estudio GADOLIN distribuyó al azar a 396 pacientes a obinutuzumab-bendamustina (GB) seguido de mantenimiento con obinutuzumab *vs* bendamustina como monoterapia por 6 ciclos. La mediana de supervivencia libre de evento fue mejor con GB (26.8 *vs* 13.2 meses) así como la supervivencia global (HR 0.67). Hubo más efectos adversos grado 3-5 con obinutuzumab (72.5 *vs* 65.5%).

Se ha estudiado lenalidomida en el escenario de linfoma folicular en recaída. R2 (lenalidomida + rituximab), ha demostrado no ser inferior a R-quimioterapia. La combinación de lenalidomida con obinutuzumab en un estudio fase I/II mostró respuesta completa en 78% con supervivencia libre de progresión a 2 años estimada en 61%.

Inhibidores PI3 cinasa. Se han realizado estudios con idelalisib, duvelisib, copanlisib. Las respuestas con idelalisib son buenas, alrededor de 60% en 72 pacientes con linfoma folicular con múltiples tratamientos previos; sin embargo, la toxicidad fue importante. Copanlisib se estudió en 15 pacientes con respuestas de 40 y 20% RC. Duvelisib se estudió en 83 pacientes con respuesta de 41%. Esta respuesta parece ser mejor al combinar con rituximab (87%) u obinutuzumab (91%). El perfil de seguridad con duvelisib y copanlisib es mejor que con idelalisib.

Se han estudiado otros tratamientos con resultados variables, entre los que se incluyen radioinmunoterapia (ibritumomab tiuxetan, aprobado por la FDA) inhibidores de tirosin cinasa de Bruton, inhibidores BCL, modificadores epigenéticos, conjugados anticuerpo-fármaco, terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (células CAR-T), inhibidores de punto de control inmunitario y trasplante.

El autotrasplante se ha utilizado en recaídas tempranas (POD24), en donde se ha visto mejoría en la supervivencia libre de progresión. En otros escenarios su uso es más controvertido, ya que tiene más riesgos que la terapia convencional. El uso de trasplante alogénico es más limitado y habitualmente se reserva para los pacientes que recaen después de un trasplante autólogo utilizando un régimen de acondicionamiento no mieloablativo. Con el trasplante alogénico las recaídas son de alrededor de 20% con supervivencia libre de progresión a 5 años entre 50-85%, con mortalidad relacionada con el trasplante de, incluso, 30%.

Para concluir, el linfoma folicular tiene un curso indolente y su supervivencia global es muy alta. Debe estadificarse de forma adecuada a los pacientes al diagnóstico y en las recaídas (considerar nueva biopsia por el riesgo de transformación histológica), así como valorar la necesidad de tratamiento y el esquema a seguir en cada caso en particular, así como identificar

Cuadro 2. Tratamiento del linfoma folicular

Primera línea	EC I/II	-Radioterapia (enfermedad no voluminosa y EC II con extensión contigua) -Vigilancia -Anti-CD20 + quimioterapia -Rituximab como monoterapia -Rituximab + lenalidomida (R2)
	EC III/IV	-Vigilancia (criterios GELF) -Anti-CD20 + quimioterapia -Rituximab como monoterapia (pacientes frágiles) -Rituximab + lenalidomida (R2)
Mantenimiento (en primera o segunda línea)		Rituximab u obinutuzumab
Primera recaía	POD24	-Utilizar un esquema distinto al de primera línea -Considerar consolidación con autotrasplante
	Recaída > 2 años	-Repetir mismo esquema de primera línea -Usar otro esquema (GB, RB, R2, rituximab monoterapia)
> 1 recaída		-Ensayo clínico -Inhibidor PI3 cinasa -R2 -CAR-T -Anti-CD20 -Trasplante -Radioinmunoterapia

los casos con riesgo de mal pronóstico. Debemos tomar en cuenta que, a pesar de los nuevos agentes para tratar este tipo de linfoma, continúa siendo una enfermedad incurable. El **Cuadro 2** indica el tratamiento del linfoma folicular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brady J, Hajj C, Chelius MR, Chau KW, Levis M, Choi S. Outcome of curative radiotherapy for localised follicular lymphoma in the era of 18F-FDG PET-CT staging: An International Collaborative Study on Behalf of ILROG. Hematol Oncol 2017; 35: 29.
2. Advani R, Rosenberg SA, Horning SJ. Stage I and II follicular non- Hodgkin's lymphoma: long-term follow-up of no initial therapy. J Clin Oncol 2004; 22 (8): 1454-1459.
3. Ardeshna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch and wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15 (4): 424-435.
4. Rummel MJ, Maschmeyer G, Ganser A, et al. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent lymphomas: Nine-year updated results from the StiL NHL1 study. J Clin Oncol 2017; 35 (15S): 7501-7501.
5. Federico M, Luminari S, Dondi A, et al. R-CVP versus R-CHOP *versus* R-FM for the initial treatment of patients with advanced-stage follicular lymphoma: results of the FOLL05 trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi. J Clin Oncol 2013; 31 (12): 1506-1513.
6. Andorsky DJ, Coleman M, Yacoub A, et al. Response rate to lenalidomide plus rituximab (R2) as independent of number of prior lines of therapy: Interim analysis of initial phase of MAGNIFY phase IIIb study of R2 followed by maintenance in relapsed/refractory indolent NHL. J Clin Oncol 2018; 36 (15 Suppl): 7516.
7. Marcus R, Davies A, Ando K,et al. Obinutuzumab for the first line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017; 377 (14): 1331-1344.
8. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2011; 377 (9759): 42-51.
9. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Natl Cancer Inst 2011; 103:1799.
10. Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17 (8): 1081-1093.
11. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab refractory indolent Non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN Study. J Clin Oncol 2018; 36 (22): 2259-2266.
12. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: A phase III Study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37 (14): 1188-1199.
13. Zinzani P, Wagner-Johnston N, Miller C, et al. DYNAMO: a phase 2 study demonstrating the clinical activity of duvelisib in patients with double-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. Hematol Oncol 2017; 2017 (35): 69-70.
14. Casulo C, Sancho JM, Van Eygen K, et al. Contempo: preliminary results in first-line treatment of follicular lymphoma with the oral dual PI3K-delta, gamma Inhibitor, duvelisib, in combination with rituximab or obinutuzumab. Blood 2016;128(22):2979.
15. Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. Ann Oncol 2017; 28 (9): 2169-2178. doi: 10.1093/annonc/mdx289.
16. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long-term disease control. An analysis from the Lymphoma Working Party Of the EBMT. Ann Oncol 2016; 27 (6): 1088-1094.
17. Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: A comprehensive review. Eur J Haematol 2019; 00: 1-12.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2020. B-cell lymphomas.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S57-S58.

Revista de Hematología

Terapias blanco en linfomas agresivos

Efreen Horacio Montaño-Figueroa

Médico adscrito al Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

herrefreen@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

No obstante los nuevos descubrimientos en la fisiopatología de los linfomas no Hodgkin agresivos, la mejor clasificación histopatológica, estadificación clínica, así como el surgimiento de nuevos esquemas de quimioterapia, un porcentaje alto de pacientes (30 a 40%) tienen recaída o son resistentes al tratamiento.[1] Para este grupo de pacientes en quienes se considera un linfoma no Hodgkin de comportamiento clínico agresivo la recomendación terapéutica actual es la administración de esquemas de quimioterapia de segunda línea seguida de una trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (autoTPH), la mitad de estos pacientes, sin embargo, no son elegibles para autoTPH, ya sea porque tienen infiltración tumoral a la médula ósea, por el deterioro orgánico del tratamiento antineoplásico o la edad avanzada, dando un pronóstico muy adverso de apenas cuatro a seis meses de supervivencia.[2]

Siempre que haya sospecha clínica de recaída de la enfermedad debe corroborarse con estudio de anatomía patológica, además de realizar una nueva estadificación idealmente con PET-CT. La inmunohistoquímica determinará la posible nueva variedad del linfoma y la expresión de marcadores de mal pronóstico, como los dobles o triples expresores. Las recaídas ocurren en el mismo sitio en 70% de los casos y es común que exista enfermedad bulky.[3]

Los esquemas de quimioterapia de segunda línea recomendados son los siguientes:

- R-ICE: rituximab más ifosfamida, carboplatino y etopósido.
- R-DHAP: rituximab más dexametasona, citosina arabinósido y cisplatino.
- R-ESHAP: rituximab más etopósido, citarabina, metilprednisolona y cisplatino.
- R-GEMOX: rituximab más gemcitabina y oxaliplatino.

La elección de determinado régimen de quimioterapia depende del ECOG del paciente, la variedad del linfoma no Hodgkin (centro germinal, linfocito activado u otro) y la experiencia en el centro hospitalario.[4] La recaída temprana (menos de dos años de completado el tratamiento) en pacientes que recibieron rituximab agrega mal pronóstico y alta posibilidad de fracaso a una segunda línea de tratamiento con supervivencia libre de progresión de 20% a dos años.[5] En el estudio CORAL (*Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma*) no se encontraron diferencias en resultados entre la administración de 3 ciclos R-ICE o R-DHAP, la supervivencia general fue de 48% en ambos brazos y fueron los pacientes que lograron remisión de la enfermedad y se sometieron a un autoTCP; el resto de los pacientes no respondió a la segunda línea de tratamiento. Tampoco se demostró que el mantenimiento con rituximab después del TCP tuviera beneficio en la supervivencia libre de progresión.[6]

Para los pacientes que recaen o son resistentes después de una segunda línea de tratamiento o autoTCP el pronóstico es adverso, como ya se ha comentado; no obstante, cada vez se reportan nuevas terapias blanco que bien podrán dar una oportunidad de curación a estos enfermos. En el **Cuadro 1** se resumen los (nuevos) medicamentos y las respuestas reportadas.[7]

Cuadro 1. Nuevos medicamentos en linfomas agresivos

Medicamento	Blanco terapéutico	Respuesta global (%)
Ibrutinib más quimioterapia	Inhibidor de tirosina cinasa de Bruton	37
Lenalidomida	Inmunomodulador	42
Bortezomib más quimioterapia	Inhibidor de proteosoma	83
Tazemetostat	Inhibidor de EZH2	60
Bendamustina	Mostaza nitrogenada	44
Obinituzumab	Anti-CD20	32
Polatuzumab vedotin	Unión a CD79b	25
Nivolumab	Anti-PD1	36
Células T CAR	Anti-CD19	88

LAS CÉLULAS T -CAR

Algunos pacientes en segunda recaída o con enfermedad resistente pueden ser sometidos a un TCP alogénico de intensidad reducida tomando en cuenta que las complicaciones asociadas con el procedimiento son frecuentes y la mayoría de los pacientes no son elegibles por mal ECOG. El uso de células T-CAR dirigidas contra CD19 es actualmente la terapia que más remisiones induce en los pacientes. El estudio SCHOLAR-1 de tipo prospectivo y ZUMA-1 además es multicéntrico; han reportado de forma preliminar remisiones en 77 a 88% de los pacientes en segunda o tercera recaída incluso después de un TCP, está en discusión por ahora el manejo de los efectos secundarios.[8] Al igual que en el resto de las hemopatías malignas, muchos descubrimiento están a la vista, todo a fin de ofrecer una posibilidad de cura para los pacientes.

REFERENCIAS

1. Coiffier B, Thieblemont C, Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial: a study by the gruope d´Etudes des Lymphomas de l'adulte. Blood 2010; 116: 2040-2045.
2. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2005; 23: 4117-4126. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.131
3. Brudno J, Tadmor T, Pittaluga S, et al. Discordant bone marrow involvement in non-Hodgkin lymphoma. Blood 2016; 127: 965-970.
4. Sehn LH and Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood 2015; 125: 22-32. doi: 10.1182/blood-2014-05-577189.
5. Hamadani M, Hari PN, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20: 1729-1736. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.036.
6. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the retuximab era. J Clin Oncol 2010; 28: 4184-4190. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
7. Gisselbrecht C, Van Den Neste E. How I manage patients with relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. BJH 2018; 182: 633-643. doi: 10.1111/bjh.15412.
8. Neelapu S, Locke F, Bartlett N, et al. A comparison of ZUMA-1 and SCHOLAR-1 in patients with refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma. Blood 2017; abstract 579. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.579.579

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S59-S65.

Revista de Hematología

Trombofilias adquiridas de impacto epidemiológico

Humberto Baldemar Castellanos-Sinco, Christian Omar Ramos-Peñafiel, Manuel Odín De la Mora-Estrada, Carlos Martínez-Murillo, María Guadalupe León-González, Juan Julio Kassack-Ipiña, Etta Rozen-Fuller, Efreen Horacio Montaño-Figueroa, Juan Francisco Zazueta-Pozos, Gilberto Barranco-Lampón, Juan Collazo-Jaloma

Servicio de Hematología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México

humbertosinco@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa es una enfermedad multifactorial, que incluye factores de riesgo circunstanciales y genéticos, los cuales afectan el delicado balance entre las fuerzas pro y anticoagulantes de la hemostasia.[1] Se considera una de las principales causas de muerte prevenible en los pacientes hospitalizados, ya que de 60 a 70% de los eventos ocurren durante la hospitalización.[2] La trombofilia secundaria es la serie de trastornos en los que los individuos afectados tienen mayor tendencia a la trombosis en relación con el resto de la población; por factores de riesgo adquiridos a lo largo de la vida (no genéticos).[3] Existe, sin embargo, una zona gris de padecimientos trombofílicos, que incluye a los que conjugan factores genéticos (primarios) y adquiridos. **Cuadro 1**

La era moderna del entendimiento de la causa de la trombosis inició con Virchow, quien postuló a mediados del siglo XIX las tres principales causas de este padecimiento: cambios en la pared del vaso sanguíneo; cambios en flujo y cambios en la composición hemática.[4] Existen, además, factores de riesgo de trombosis venosas y arteriales.[5]

FACTORES DE RIESGO ADQUIRIDOS DE TROMBOSIS VENOSAS

Edad

Corresponde a uno de los factores de riesgo más importantes, con incrementos con base en la progresión del tiempo. La forma más frecuente de trombosis en menores de 40 años es la venosa, después de esta edad, el infarto agudo de miocardio corresponde al territorio más afectado.[8] Las causales corresponden a: disminución en la movilidad, decremento en el tono muscular, envejecimiento vascular (válvulas venosas), aumento de los factores V, VII, VIII, IX y XIII, del factor de von Willebrand, del fibrinógeno, del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) y del inhibidor del activador tisular del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1), así como a la adquisición de otros factores de riesgo.[5,6,7]

Cuadro 1. Factores de riesgo de trombosis venosa de causa mixta o desconocida

Afecciones
• Elevación de FVIII
• Elevación de FIX
• Elevación de FXI
• Hiperfibrinogenemia
• Elevación de TAFI
• Disminución de TFPI
• Resistencia a la proteína c activada diferente a factor V Leiden
• Hiperhomocisteinemia
• Concentraciones elevadas de PAI-3

Cáncer

Trousseau fue el primero en describir en 1865 la asociación de trombosis venosas múltiples, recurrentes y migratorias y cáncer (páncreas). El cáncer es la segunda causa más común de hipercoagulabilidad adquirida, ocurre como causa de 10 a 20% de las trombosis venosas profundas idiopáticas.

Las neoplasias con mayor asociación son las productoras de moco (adenocarcinomas), los tumores cerebrales y las enfermedades mieloproliferativas agudas y crónicas. Las causales de este factor de riesgo corresponden a: liberación de micropartículas del tumor que expresan fac-

tor tisular, liberación de citocinas, inmovilidad, agresión endotelial al colocar catéteres venosos centrales, efectos trombogénicos de los quimioterápicos (antiangiogénicos, L-asparaginasa, tamoxifeno). Además, en estudios de seguimiento en enfermos con trombosis inicialmente idiopáticas, en el siguiente año se detectó alguna neoplasia en 5 a 20% de los casos. Son más frecuentes los episodios trombóticos venosos que los arteriales. Los diferentes tipos de cáncer tienen pesos específicos diferentes en su asociación con la trombosis.[4] **Cuadro 2**

Obesidad

Existe evidencia contundente de que el sobrepeso y la obesidad incrementan el riesgo de trombosis venosas. En el hombre generan incrementos en el factor VII y en el PAI-1. En la mujer aumentan el factor von Willebrand y la viscosidad sanguínea. El riesgo relativo estimado es de 2.39. El **Cuadro 3**

Cuadro 2. Asociación entre trombosis venosas y sitio de neoplasia

Intensidad de asociación y sitio de neoplasia	Riesgo relativo de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa (IC95%)
Riesgo muy alto (estómago y páncreas)	4.3 (1.2-15.6)
Riesgo alto (pulmón, linfoma, ginecológicos, genitourinario excluyendo próstata)	0.43 (0.9-2.7)
Riesgo bajo (colon y recto, cabeza y cuello)	1 (referencia)

Cuadro 3. Asociación entre trombosis venosas e índice de masa corporal (IMC)

IMC	Riesgo relativo	Valor p
< 25	1 (referencia)	*vs* 25-29 **0.2** *vs* > 30 **0.02**
25-29	1.3 (0.9 a 1.9)	
> 30	1.6 (1.1 a 2.4)	

explica el riesgo relativo de trombosis venosas en función del índice de masa corporal.[8]

Viajes aéreos

Aunque la información ha sido un tanto controvertida, se estima que el riesgo relativo comparado contra la población general es de tres. El primer caso descrito fue en 1954 en un individuo que hizo la ruta Australia-Inglaterra.[9] Los factores implicados son: inmovilidad, presurización de cabina con bajos niveles de O_2 y de humedad, posición inadecuada, deshidratación y compresión venosa. En un metanálisis publicado en 2009, a este factor se le confiere un riesgo relativo de 2, con intervalos de confianza (IC) a 95% entre 1.5 y 2.7, con incremento exponencial en viajes mayores de 10 h comparados contra los de menor duración.[10]

Síndrome antifosfolipídico

Es bien sabido que los enfermos con síndrome antifosfolipídico primario o secundario tienen mayor riesgo de trombosis venosas o arteriales. Corresponde probablemente a la causa más común de las enfermedades trombogénicas.[8] Hasta el momento se han postulado diferentes mecanismos trombogénicos; sin embargo, se desconoce la causa exacta. El riesgo relativo promedio es de 3.6, aumentado hasta 10 cuando el marcador positivo es la beta 2 glicoproteina.[11]

Anticonceptivos orales

Se calcula que el riesgo es 2 a 11 veces mayor en la población usuaria; principalmente durante el primer año. Corresponden a la principal causa de trombosis venosas en mujeres jóvenes. Los estrógenos y los progestágenos inducen trombosis. Los primeros aumentan las concentraciones de factor VII, IX, X, XII y XIII y disminuyen a la proteína S, a la trombomodulina y a la antitrombina. Los grupos en los que el riesgo es mayor inclu-

yen: obesas, de edad avanzada y que padezcan alguna trombofilia primaria.[4] Inducen riesgo de trombosis venosas y arteriales (de estas últimas principalmente en los territorios coronario y cerebral).[8]

Terapia de reemplazo hormonal

La terapia de reemplazo hormonal en la posmenopausia se prescribe para tratar los síntomas de este periodo, para disminuir el riesgo de progresión a osteoporosis y de fracturas y para prevenir síndromes isquémicos coronarios agudos. Sin embargo, la evidencia en el terreno de la trombosis venosa, similar a lo observado con los anticonceptivos orales, documenta un riesgo 2 a 4 veces mayor cuando se recibe este tipo de terapia, sobre todo en usuarias obesas o con algún tipo de trombofilia primaria.[4,12,13]

Embarazo y puerperio

Ocurren una a dos trombosis por cada 1000 embarazos. El riesgo es 10 veces mayor en mujeres embarazadas. Durante el puerperio hay cinco veces más riesgo que durante cualquiera de los tres trimestres del embarazo.[14,15] Durante el embarazo hay incremento de los factores I, VII, VIII, IX, X, XI y XII, de la cuenta plaquetaria y de PAI-1 y PAI-2 (ambos inhibidores producidos en la placenta), así como disminución de la proteína S y antritrombina III.[8] Independientemente de lo anterior se ha documentado que hasta 52% de las mujeres que han tenido trombosis durante el embarazo tenían, además, un mecanismo trombofílico primario como coadyuvante.[14]

Pacientes hospitalizados médicos y quirúrgicos

Los enfermos en áreas de hospitalización tienen, de acuerdo con la enfermedad de base, diferentes riesgos de trombosis venosas, como se muestra en los **Cuadros 4 y 5**.[16,17]

Cuadro 4. Riesgos aproximados de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados

Grupos de pacientes	Prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa
Pacientes médicos	10-20
Cirugía general	15-40
Cirugía ginecológica mayor	15-40
Cirugía urológica mayor	15-40
Neurocirugía	15-40
Enfermedad vascular	20-50
Artroplastia de rodilla o cadera, cirugía de fractura de cadera	40-60
Traumatismo mayor	40-80
Lesión de la médula espinal	60-80
Pacientes en estado crítico	10-80

Cuadro 5. Pacientes hospitalizados con alto riesgo de sufrir enfermedad tromboembólica venosa

Condición	Riesgo
No quirúrgica	22% EP *vs* 15% EP en quirúrgicos. $\mathbf{p \leq 0.0001}$
Cáncer	RR 2
ICC	RR 2.1
EPOC	25% de prevalencia
IRC (síndrome nefrótico)	9.8% de prevalencia a 6 meses

Dieta

El tipo y cantidad de lípidos ingeridos alteran la producción de tromboxano A2, la agregación plaquetaria, las concentraciones de factor VII, de fibrinógeno, del activador tisular del plasminógeno y del PAI-1. Los ácidos grasos con cadenas n-3, las grasas poli y monoinsaturadas disminuyen la tendencia a la trombosis. Asimismo, la dieta hipercalórica y las ricas en carbohidratos aumentan el PAI-1. El consumo moderado de alcohol tiene cierto efecto antiplaquetario. La dieta baja en ácido fólico, vitaminas B_6 y B_{12} favorece la hiperhomocisteinemia.[8]

Alcohol

Consumir grandes cantidades de alcohol incrementa el riesgo de enfermedad vascular cerebral isquémica y hemorrágica.

Tabaco

Induce predominantemente trombosis arteriales. Los mecanismos subyacentes son: nicotina, monóxido de carbono, prostaciclina y viscosidad de la sangre. La nicotina induce daño endotelial con adhesión plaquetaria, liberación de factor de crecimiento derivado de las plaquetas e hiperplasia de la capa media; además, aumenta la concentración de ácidos grasos circulantes. El monóxido de carbono incrementa la permeabilidad del endotelio, lo que su vez produce depósito de lípidos en la media con formación de ateromas. Existe también disminución en la síntesis de prostaciclina (potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria) y aumento de la viscosidad sanguínea por elevación de la hemoglobina como resultado de la hipoxemia crónica.[8]

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Corresponde a una enfermedad adquirida de las células progenitoras de médula ósea, en donde hay hemólisis por aumento de la sensibilidad de las células al sistema del complemento. Este tipo de enfermos tiene hiperagregabilidad de las plaquetas, disminución de la fibrinólisis e incremento en la actividad del complejo protrombinasa, que inducen trombosis venosas y arteriales (predominantemente las primeras) e incluyen afectación a diferentes territorios: cerebral, mesentérico, esplénico, portal, hepático, renal.[8]

Neoplasias mieloproliferativas crónicas

Son una serie heterogénea de enfermedades clonales de los progenitores hematopoyéticos. Dentro de este grupo de padecimientos los que más relación tienen con trombosis venosas y arteriales son la policitemia vera y la trombocitemia esencial. En el caso de la primera ocurre hiperviscosidad con la consiguiente estasis sanguínea y aumento de la interacción de las plaquetas con el endotelio vascular, así como incremento de la liberación del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (agregante). En cuanto a la trombocitemia esencial el hecho generador de trombosis es el propio incremento de la cuenta plaquetaria,[18,19] generador de las trombosis.

Hiperhomocisteinemia

La elevación de este aminoácido corresponde a un factor de riesgo de trombosis arterial, venosa y abortos. La hiperhomocisteinemia leve a moderada tiene su causa en enfermedades hereditarias, adquiridas o ambas. El riesgo relativo de trombosis es de 2.6. Esta anormalidad es causada por defectos genéticos en las enzimas que actúan en el metabolismo de la homocisteína, como la deficiencia de cistationina beta sintetasa, metilentetrahidrofolato reductasa o la betaína homocisteína metiltransferasa. Sin embargo, su elevación también se da en el contexto de deficiencias de ácido fólico, vitamina B_{12}, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, leucemia aguda linfoblástica, con la administración de metotrexato, fenitoína y teofilina, así como en individuos con tabaquismo.[8] Desde el punto de vista fisiopatogénico, esta anormalidad genera aumento de peróxido de hidrógeno que lesiona al endotelio vascular, aumenta el factor V y el factor tisular, disminuye la proteína C y la trombomodulina.

Resistencia a la proteína C activada (RPCa) adquirida

La RPCa en ausencia de las mutaciones conocidas del gen del factor V se reconoce como RPCa

adquirida. Entre las causas más frecuentes de esta entidad están el embarazo,[20] la administración de anticonceptivos orales[21] y la existencia de síndrome antifosfolipídico.[22]

Deficiencia adquirida de proteína C y proteína S

La proteína C es una glicoproteína de producción hepática dependiente de la vitamina K que inactiva a los cofactores V y VIII y a su vez es activada por el complejo trombina-trombomodulina en presencia de calcio. La proteína S es igual que la proteína C producida en el hígado, dependiente de vitamina K y causal de la inhibición de los factores V, VIII y X. Estas deficiencias se describen en los **Cuadros 6 y 7**, respectivamente.[8]

Deficiencia adquirida de la antitrombina

La antitrombina es un inhibidor de serino proteasas: factores IIa, IXa, Xa, XIa y XIIa, de síntesis hepática. Los mecanismos implicados en su deficiencia adquirida se muestran en el **Cuadro 8**.[8]

Cuadro 6. Condiciones asociadas con deficiencia adquirida de la proteína C

- Coagulación intravascular diseminada
- Sepsis por consumo
- Preeclampsia severa
- Estados posquirúrgicos
- Paraproteinemia IgG
- Insuficiencia hepática
- Tratamiento con antagonistas de vitamina K
- Deficiencia de vitamina K
- L-asparaginasa
- Metotrexato
- Ciclofosfamida
- 5-fluorouracilo
- Uremia
- Transplante hepático
- Hemodiálisis
- Plasmaféresis
- Recién nacidos de madres diabéticas

Cuadro 7. Condiciones asociadas con deficiencia adquirida de la proteína S

- Policitemia vera
- Trombocitemia esencial
- Drepanocitosis
- Embarazo
- Anticonceptivos orales
- Diabetes mellitus
- Inflamación
- Lupus eritematoso sistémico
- Tabaquismo
- SIDA
- Rechazo de trasplante renal
- Recién nacidos pretérmino
- Insuficiencia hepática
- Tratamiento con antagonistas de vitamina K
- Deficiencia de vitamina K

Cuadro 8. Condiciones asociadas con deficiencia adquirida de la antitrombina

- Coagulación intravascular diseminada
- Cirugía
- Preeclampsia
- Insuficiencia hepática
- Recién nacidos pretérmino
- Síndrome nefrótico
- Síndrome urémico hemolítico
- Leucemia promielocítica aguda
- Desnutrición
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Anticonceptivos orales
- Heparina no fraccionada
- L-asparaginasa
- Vasculitis
- Infección crónica
- Hemodiálisis
- Plasmaféresis
- Infusión de concentrado de complejo protrombínico acivado

Incremento de los factores II, VIII, IX y XI

El incremento en la concentración de fibrinógeno[23] y de los factores VIII, IX y XI se han

asociado consistentemente con trombosis, predominantemente en el territorio venoso. Los mecanismos que dan lugar a su origen son de tipo inflamatorio o quirúrgico (predominantemente ortopédico).[8]

Trombocitopenia inducida por heparina

Esta entidad se manifiesta hasta en 2 a 3% de los pacientes que reciben heparina, principalmente no fraccionada. Ocurre generalmente tras la exposición subsecuente a este fármaco de cinco a ocho días de haber iniciado la prescripción. Se caracteriza por la disminución de la cuenta plaquetaria por la formación de anticuerpos contra las plaquetas que inducen, a su vez, activación y agregación plaquetarias y activación endotelial, con el subsecuente incremento en el riesgo trombótico arterial.[24]

Trombosis inducida por warfarina

En ocasiones tras la administración de acenocumarina o warfarina ocurre trombosis y hemorragia de vénulas y capilares dentro de la grasa subcutánea y la piel, lo que induce necrosis de la última. La deficiencia de proteína C (que depende de la vitamina K) genera un estado hipercoagulable durante los dos a tres días de iniciado el tratamiento con un antagonista de la vitamina K; debido a que los factores dependientes de la vitamina K II, IX y X tienen vidas medias más largas que esta proteína. Por lo anterior se recomienda que los pacientes se protejan con un anticoagulante de mecanismo de acción diferente los primeros dos a cuatro días de inicio del tratamiento con antagonistas de la vitamina K.[24]

Trombosis en etapa pediátrica

Las condiciones vinculadas con trombosis en estos pacientes se documentan en el **Cuadro 9**.[8]

Cuadro 9. Condiciones asociadas con trombosis en edad pediátrica

- Accesos vasculares centrales
- Neoplasias
- L-asparaginasa
- Infecciones
- Posquirúrgicos
- Deshidratación
- Anticoagulante lúpico
- Insuficiencia hepática
- Síndrome nefrótico
- Enfermedad intestinal inflamatoria
- Insuficiencia renal crónica
- Drepanocitosis
- Talasemia
- Concentrado de complejo protrombínico activado
- Desnutrición

FACTORES DE RIESGO COMBINADOS DE TROMBOSIS ARTERIALES Y VENOSAS

En el **Cuadro 10** se plasman estos factores, con sus respectivos riesgos relativos e intervalos de confianza a 95% obtenidos a partir de un metanálisis.[5]

Cuadro 10. Factores de riesgo combinados de trombosis arteriales y venosas

Factor de riesgo	Riesgo relativo	IC 95%
Obesidad > 30 kg/m^2	2.33	(1.68, 3.24)
Hipertensión arterial sistémica	1.51	(1.23, 1.85)
Diabetes mellitus	1.41	(1.12, 1.77)
Tabaquismo	1.15	(0.92, 1.44)
Hipertrigliceridemia	17.48	(9.64, 25.31)
Hipercolesterolemia total	3.89	(-6.02,13.8)
Colesterol HDL > 40 mg/dL	-2.86	(-4.34, -1.38)
Apolipoproteína A1 > 1.3 mg/mL	1	ND

FACTORES DE RIESGO DE TROMBOSIS VENOSAS RECURRENTES

En el **Cuadro 11** se muestran los factores que al encontrarse representan riesgo de recurrencia de trombosis.[5,25]

Cuadro 11. Factores de riesgo de trombosis venosas recurrentes

- Duración de anticoagulación menor de tres meses
- Enfermedad tromboembólica venosa no provocada
- Dímero D > 500 ng/mL
- Trombina > 400 nM
- Trombosis venosa de las extremidades inferiores proximales
- Tromboembolia pulmonar
- Sexo masculino

REFERENCIAS

1. Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. Blood 2008; 112: 19-27.
2. Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. Inherited thrombophilia: implications for prevention and treatment of venous thromboembolism. Semin Thromb Hemost 2009; 35: 683-694.
3. Haines ST. Update on the prevention of venous thromboembolism. Am J Health System Pharmacy 2004; S5-S11.
4. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and Behavior. Hematology ASH Education Book 2005; 1-12.
5. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Shelby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation 2008; 93-103.
6. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. Thromb Haemost 2000; 657-660.
7. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus on venous thrombosis. Thromb Haemost 1997; 1-6.
8. Martínez-MC (ed). Enfermedad tromboembólica venosa. 2ª ed. México, DF: Alfil, 2008: 599-625.
9. Homans J. Thrombosis of the leg veins due to prolonged sitting. N Engl J Med 1954; 148-149.
10. Chandra D, Parisini E, Mozaffarian D. Meta-analysis: Travel and risk for venous thromboelism. Ann Intern Med 2009; 180-190.
11. De Groot PhG, Lutters B, Derksen RHWM, Lisman T, Meijers JCM, Rosendaal FR. Lupus anticoagulants and the risk of a first episode of deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2005; 1993-1997. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01485.x.
12. Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Tanis BC, Helmerhorst FM. Estrogens, progestogens and thrombosis. J Thromb Haemost 2003; 1371-1380
13. Rosendaal FR, Vessey M, Rumley A, et al. Hormonal replacement therapy, prothrombotic mutations and the risk of venous thrombosis. Br J Haematol 2002; 851-854.
14. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. Thromb Haemost 1997; 1183-1188.
15. Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1983: 239-243.
16. Geerts WH, Berqqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Guidelines. Chest 2008; 381S-453S.
17. Reynolds K, Lewis LB, Nolen DL, et al. Alcohol consumption and risk of stroke. JAMA 2003; 579-588. doi: 10.1001/jama.289.5.579.
18. Ambrus JL, Ambrus CM, Dembinsky. Thromboembolic disease susceptibility related to red cell membrane fluidity in patients with polycythemia vera and effect of phlebotomies. J Med 1999; 299-304.
19. Tefferi A, Solberg LA, Silverstein MN. A clinical update in polycythemia vera and essential thrombocytemia. Am J Med 2000; 141-149.
20. Cumming AM, Tait RC, Fildes S, et al. Development of resistance to activated protein C during pregnancy. Br J Hematol 1995; 725.727
21. Rosing J, Middeldorp S, Curves J, et al. Low-dose oral contraceptives snd acquired resistance to activated protein C: a randomized cross-over study. Lancet 1999; 2036-2040.
22. Clark P, Walker ID. The phenomenon kwown as acquired activated protein C resistance. Br J Hematol 2001; 767-773.
23. Koster T, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis. Thromb Haemost 1994; 719-722.
24. Silver S, Vouyuka A. The caput medusae of hypercoagulability. J Vasc Surg 2000; 396-405.
25. Bruinstroop E, Klok FA, Van de Ree MA, et al. Elevated D dimer levels predict recurrence in patients with idiopathic venous thromboembolism: a meta-analysis. J Haemost Thromb 2009; 611-618. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03293.x.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S66-S69.

Revista de Hematología

Direct oral anticoagulants monitoring: What laboratory tests are available to guide us?

Ravi Sarode

Professor of Pathology and Internal Medicine (Hematology/Oncology). Director of Transfusion Medicine and Hemostasis, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

Ravi.Sarode@utsouthwestern.edu

INTRODUCTION

Direct oral anticoagulants newer and safer category of oral anticoagulants with several advantages over warfarin including significantly less intracranial hemorrhages (ICH), no requirement for routine monitoring, with short onset and offset of action. Also, there is no or very less interferences with diet and drugs. All randomized clinical trials have shown that DOACs are equally effective when compared to warfarin in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism and thromboembolic prophylaxis of atrial fibrillation. Because clinical trials have many inclusion and exclusion criteria therefore, they do not reflect our daily practices. All clinical trials were conducted with the advantage of no need for laboratory monitoring, there were no tests or specific assays developed to assess the drug effect/level. Some clinical conditions where it may be important to know either an accurate peak and trough DOAC levels in patients with extremes of body weights when patients develop thrombosis despite on therapy or a rough estimate of drug activity in patients presenting with major bleeding or requiring an urgent surgery that may require the use of specific reversal or non-specific hemostatic agent.[1,2] Several recommendations are published on laboratory assessment of DOACs.[3,4,5]

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS

A. Direct thrombin inhibitor: Dabigatran etexilate is a prodrug, which is converted to its active drug metabolite dabigatran (6-9% of prodrug) by proteases in stomach, liver and plasma. Dabigatran binds to free and bound thrombin and is mainly excreted by the kidneys; hence impaired renal function significantly increases plasma drug levels. In patients with normal renal function, PT is often unaffected (depends on the reagent's sensitivity) and activated partial thromboplastin time (aPTT) is often prolonged at the. Thrombin time is extremely sensitive to even a minute amount of dabigatran. Therefore, if aPTT is normal, you cannot rule out the presence of clinically relevant amount of dabigatran, however, a normal thrombin time can definitely rule out presence of significant amount of dabigatran (6). Hence, patients on dabigatran who require surgery with a normal thrombin time can be operated without concern for excessive bleeding due to dabigatran. However, if the thrombin time and/or aPTT are prolonged then it may be useful to know dabigatran level to use idarucizumab for reversal before urgent surgery or waiting for dabigatran levels to decrease below a certain level for routine surgery. Similarly, in a patient with a major bleed with prolonged thrombin time and aPTT, idarucizumab can be considered for reversal whereas if only thrombin time is prolonged (and aPTT is normal), then supportive care can be provided.[6]

Specific measurements: The LCMS to measure dabigatran level is not feasible in routine clinical practice. Ecarin venom-based assays are accurate where the venom converts prothrombin in the patient's plasma to meizothrombin that is neutralized by dabigatran. The meizothrombin neutralization by dabigatran can be detected either by (1) clot based assay (Ecarin Clotting time, ECT) where free meizothrombin converts fibrinogen to a fibrin clot, or (b) chromogenic assay (Ecarin Chromogenic assay, ECA, supplemented with prothrombin) where free meizothrombin acts on a chromogenic substrate to give a color and is unaffected by fibrinogen level. Dilute

thrombin time (dTT) based assay is also very accurate in measuring dabigatran levels. All these assays use dabigatran calibrators and appropriate controls with a measurable range very similar to the LCMS. **Table 1** summarizes laboratory assessment of dabigatran.

B. FXa inhibitors: Rivaroxaban was the first FDA approved FXaI followed by apixaban, edoxaban and betrixaban for similar indications. They bind to free FXa, FXa within prothrombinase complex, and some also bind FXa within the clot. Rivaroxaban is mostly metabolized by the kidneys (67%) followed by edoxaban (50%) whereas apixaban is mostly cleared by fecal route. They all have similar rapid onset and offset of action, the general onset of action is about 2 hours (range 1-3 hours), peak at approximately 4 hours and the mean half-lives at 12 hours (range 10-14 hours). They are mostly protein bound and hence dialysis is not an option for removal of these DOACs.

FXaI generally do not affect aPTT while on-therapy range, however, they may prolong PT, depending upon the sensitivity of PT reagents and the effect is often concentration dependent. A normal PT may not rule out clinically relevant amount of FXaI (30-75 ng/mL) in the plasma.[7,8]

Specific measurements: LCMS measurements are very accurate, but this testing is not practical for real-life scenarios. Many commercial (non-FDA approved) rivaroxaban/apixaban assays are available that are based on chromogenic anti-Xa methods using corresponding calibrators and controls. The majority of medical centers are not able to provide rapid TAT for specific assays because of the time required to prepare and run calibrators and controls prior to the patient's sample. These assays are helpful in routine cases to assess failure of therapy due to non-compliance or other reasons or when critical location surgery is scheduled (e.g. neurosurgery, eye surgery, etc.). However, for rapid knowledge of the presence of a FXaI in a bleeding patient or for emergent surgery, a heparin anti-Xa assay may be very useful to guide use of a specific reversal agent (andexanet) or non-specific hemostatic agent (prothrombin complex concentrate, PCC).

The principle of anti-Xa assay for both heparin assay and specific FXaI assay is identical. Currently the majority of FDA approved heparin assays use

Table 1. Dabigatran laboratory evaluation

Tests/Assays	Suggested indications and interpretations
Prothrombin time	• On-therapy - usually unaffected • Above on-therapy - will be prolonged
Activated partial thromboplastin time	• Perform STAT • On therapy - Often prolonged • Above on-therapy – always prolonged • Normal – does not rule out clinically relevant* drug level
Thrombin Time	• Should perform STAT • On-therapy – always prolonged • Exquisitely sensitive to very low levels of drug • Normal – probably rules out clinically relevant* drug level
1. Dilute thrombin time, 2. Ecarin clotting time 3. Ecarin chromogenic assay	• Often not offered STAT • Measure accurate dabigatran concentrations in ng/mL • May be useful for compliance or failed therapy • Scheduled major or critical surgery

* < 75 ng/mL for bleeding and < 50-30 ng/mL for urgent surgery.[7]

a universal curve to measure both unfractionated and low molecular weight heparins and the results are expressed in IU/mL. The therapeutic ranges for unfractionated heparin and low molecular weight heparin are 0.3-0.7 and 0.5-1.0 IU/mL, respectively. Heparin in patient's plasma binds to endogenous antithrombin to form a heparin+antithrombin complex that neutralizes a known excess amount of FXa present in the reagent. The unbound free FXa acts on a chromogenic substrate to release p-nitroaniline to give a color, which is read photometrically against a calibrated curve. Rivaroxaban/apixaban assays employ the same principle where FXaI directly neutralize FXa present in the reagent without requiring antithrombin and the amount of p-nitroaniline released is measured and compared against rivaroxaban/apixaban calibrators.

There seems to be a good relationship between anti-Xa activity measured by heparin assay (without exogenous AT) as IU/mL and rivaroxaban levels measured as ng/mL with rivaroxaban calibrators in one assay[9] whereas there was a poor correlation in other assays perhaps due to different plasma dilutions used.[10] Absence or very minimal anti-Xa activity rules out clinically significant amounts of FXaI and therefore, may suggest against the use of reversal/hemostatic agent in a bleeding patient (< 0.5 IU/mL) or prior to an emergent surgery (< 0.3 IU/mL). This approach is probably supported by the Annexa-4 full study report where patients on FXaI with levels < 75 ng/mL were excluded from the hemostatic efficacy evaluation as levels < 75 ng/mL were considered clinically insufficient for reversal.[8] Andexanet alfa is known to inhibit TFPI (tissue factor pathway inhibitor) and if given to a patient with an underlying prothrombotic condition in the absence of clinically relevant amount of FXaI may have a higher potential to cause thrombotic complications.[11] Thus, based on this full study report, it seems obligatory to have access to rapid assessment of FXaI levels > 75 ng/mL (or equivalent assay) for appropriate use of a drug that may have a potential prothrombotic effect according to the FDA's black box warning.[12] **Table 2** summarizes laboratory assessment of FXa inhibitors.

Currently there is not enough data on effect of DOACs on viscoelastic measurements of the clot

Table 2. Factor Xa inhibitors (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) laboratory evaluation

Tests/assays	Suggested indications and interpretations
Prothrombin time	• Perform STAT • On therapy – variably prolonged depending upon the sensitivity of PT reagent • Above on-therapy – often prolonged • Normal PT – does not rule out clinically relevant* drug level
Activated partial thromboplastin time	• On-therapy – usually unaffected • Above on-therapy – may be prolonged
Thrombin time	• Unaffected in any scenario
Drug specific calibrated anti-Xa based assay = ng/mL	• Often not offered STAT • Measure accurate FXa inhibitors concentration • Useful for compliance or failed therapy • Scheduled major or critical surgery
Heparin assay expressing anti-Xa activity = IU/mL	• Can be performed STAT because of liquid reagent with longer on-board stability • Useful to rule out clinically relevant drug levels to avoid the use of a reversal/hemostatic agent

*< 75 ng/mL for bleeding and < 50-30 ng/mL for urgent surgery.[7,8]

by thromboelastography or rotational thromboelastometry although studies have shown a dose dependent prolongation of clotting times.[13,14,15]

Future direction: There is a need to develop a universal assay that can measure anti-Xa activity of all FXaI (and even heparins) using a single calibration curve.[16] The thrombin generation assay is another option that could be useful in assessing thrombin generation in anticoagulated patients to assess anticoagulant effect in a bleeding patient, a patient requiring urgent surgery or someone who has failed therapy.

REFERENCES

1. Testa S, Paoletti O, Legnani C, et.al. Low drug levels and thrombotic complications in high-risk atrial fibrillation patients treated with direct oral anticoagulants. J Thromb Haemost 2018; 16: 842-848.
2. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: Guidance from the anticoagulation forum. Am J Hematol 2019; 94: 697-709.
3. Gosselin RC, Adcock DM, Bates SM, et.al. International Council for Standardization in Haematology (ICSH) Recommendations for Laboratory Measurement of Direct Oral Anticoagulants. Thromb Haemost 2018; 118: 437-450.
4. Tripodi A, Ageno W, Ciaccio M, et.al. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the SISET, FCSA, SIBioC and SIPMeL. Blood Transfus 2018; 16: 462-470.
5. Patel JP, Byrne RA, Patel RK, Arya R. Progress in the monitoring of direct oral anticoagulant therapy. Br J Haematol 2019; 184: 912-924.
6. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants. J Am Coll Cardiol 2017; 70: 3042-3067.
7. Levy JH, Ageno W, Chan NC, et al. When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2016; 14: 623-627.
8. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full Study Report of Andexanet Alfa for Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. N Engl J Med 2019; 380: 1326-1335.
9. Yates SG, Smith S, Tharpe W, Shen Y, Sarode R. Can an anti-Xa assay for low-molecular-weight heparin be used to assess the presence of rivaroxaban? Transf Aph Sci 2016; 55: 212-215.
10. Sabor L, Raphaël M, Dogné JM, Mullier F, Douxfils J. Heparin-calibrated chromogenic anti-Xa assays are not suitable to assess the presence of significant direct factor Xa inhibitors levels. Thrombo Res 2017; 156: 36-38.
11. Powell J, Taylor J, Garland SC. Andexanet alfa: A novel factor Xa inhibitor reversal agent. Ann Pharmaco. 2019; DOI: 10.1177/106002801983520912.
12. https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert---ANDEXXA.pdf
13. Henskens YMC, Gulpen AJW, Oerle RV, et al. Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. Thrombosis J 2018; 16: 3:1-7.
14. Seyve L, Richarme C, Polack B, Marlu R. Impact of four direct oral anticoagulants on rotational thromboelastometry (ROTEM). Int J Lab Hem 2018; 40: 84-93.
15. Mahamad S, Chaudhry H, Nisenbaum R, et al. Exploring the effect of factor Xa inhibitors on rotational thromboelastometry: a case series of bleeding patients. J Thromb Thrombolysis 2019; 47: 272-279.
16. van Pelt LJ, Lukens MV, Testa S, Chatelain B, Douxfils J, Mullier F. The DaXa-inhibition assay: A concept for a readily available, universal aXa assay that measures the direct inhibitory effect of all anti-Xa drugs. Thromb Res 2018; 168: 63-66.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S70-S75.

Revista de Hematología

Manejo de la terapia anticoagulante en niños

Angélica Cecilia Monsiváis-Orozco

Médico adscrito al Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

angelicamonsivais@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El tromboembolismo venoso (TEV) es una afección rara, con incidencia de 2.1 a 7 casos por 100,000 niños, tiene dos picos de incidencia: uno en el periodo neonatal y otro en la adolescencia. Más de 95% de los niños con trombosis venosa profunda (TVP) tienen al menos una afección predisponente, en neonatos ocurre principalmente en recién nacidos con asfixia, sepsis, deshidratación o cardiopatía congénita, más de 90% de las trombosis en neonatos ocurren en recién nacidos que tienen un catéter venoso central, las excepciones son la trombosis de la vena renal que generalmente es espontánea y se asocia con trombofilia hereditaria. Los adolescentes con tromboembolismo venoso tienen factores de riesgo similares a los encontrados en adultos jóvenes.[1,2,3]

El tromboembolismo venoso en niños es ahora más frecuente que hace dos décadas, debido a la supervivencia prolongada de niños gravemente enfermos, incremento en la utilización de catéteres, de aparatos ventriculares, oxigenación extracorpórea, procedimientos endovasculares, mejores técnicas de imagen para la identificación de coágulos, mayor reconocimiento de la trombosis y cambios en la prevalencia de condiciones, como la obesidad. Las guías utilizadas para la anticoagulación en niños frecuentemente se basan en la opinión de expertos con poca calidad de la evidencia y en estudios de adultos.[1]

El **Cuadro 1** muestra los factores de riesgo que se han relacionado con tromboembolismo venoso. Se considera un riesgo bajo de trombosis cuando están presentes cero a un factor, un riesgo moderado con dos factores y un riesgo alto de trombosis con la existencia de tres o más factores de riesgo. En los pacientes con riesgo bajo se sugiere la movilización temprana, en los de riesgo moderado movilización temprana más profilaxis mecánica y en los de riesgo alto, hay que administrar, además, profilaxis farmacológica con excepción de los pacientes con riesgo elevado de sangrado.[2]

Cuadro 1. Características clínicas asociadas con mayor riesgo de tromboembolismo venoso listadas por orden alfabético

- Anticipación de hospitalización > 72 horas
- Cáncer activo (no en remisión)
- Catéter venoso central
- Cirugía > 90 minutos en los últimos 14 días
- Cuidados intensivos
- Deshidratación grave que requiere intervención
- Edad pospuberal
- Enfermedad inflamatoria (diagnóstico reciente, descontrolada, agudizada)
- Estrógenos iniciados en el último mes
- Infección sistémica o local grave (cultivos positivos, virus positivos o antibióticos empíricos)
- Obesidad (índice de masa corporal > percentil 99 para la edad)
- Reposo
- Traumatismo como diagnóstico de ingreso
- Ventilación mecánica

ANTICOAGULANTES PRESCRITOS EN PEDIATRÍA

Los anticoagulantes prescritos en pediatría son la heparina no fraccionada, la heparina de bajo peso molecular y los antagonistas de la vitamina K.[1]

Heparina no fraccionada

Actúa potenciando la acción inhibitoria de la antitrombina en la trombina y en los factores Xa, IXa, XIa y XIIa, ejerce una acción inhibidora igual contra la trombina y el Xa, se une a las proteínas plasmáticas, lo que contribuye a biodisponibilidad y respuesta anticoagulante variable, su vida media es de 30-60 minutos, se elimina por

degradación enzimática y una pequeña fracción es excretada en orina, por su vida media corta y reversibilidad completa, su administración primaria es en pacientes agudos que requieren un ajuste rápido del grado de anticoagulación o para mantener permeables los catéteres venosos centrales y en circuitos extracorpóreos.[1] La vía de administración es intravenosa (IV), la respuesta a la heparina es dependiente de la concentración de antitrombina, los neonatos y los lactantes requieren dosis mayores debido a una depuración aumentada por mayor volumen de distribución y por concentraciones más bajas de antitrombina. La dosis inicial de heparina es de 28 unidades/kg para neonatos y menores de un año y de 18 a 20 unidades/kg para niños mayores de un año. La dosis debe ajustarse al nivel de anticoagulación deseado, un bolo de infusión de 75 a 100 unidades por kilo acorta el tiempo para obtener concentraciones terapéuticas, pero incrementa el riesgo de sangrado.[1,2,4]

La actividad anticoagulante de la heparina se vigila utilizando el TTPa, actividad anti Xa, o tiempo de coagulación activado, debido a que el TTPa tiene valores más altos en neonatos que en lactantes el objetivo terapéutico es tener un TTPa entre 1.5 y 2.5 veces el promedio para la edad, más que un valor absoluto. La determinación de la actividad anti-Xa es una prueba más precisa en este grupo de edad y el rango terapéutico es de 0.35 a 0.7 unidades/mL.[1]

El principal riesgo asociado con la heparina es el sangrado, se estima un sangrado mayor en 1.5- 24% de los pacientes. Los neonatos, especialmente los prematuros, son susceptibles a padecer hemorragia intraventricular, el riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) es menor que en adultos y es de 0.05 a 2.3%. La actividad anticoagulante de la heparina puede revertirse con protamina, a dosis de 0.7 a 1.5 mg por 100 UI de heparina administrada.[1,4]

Heparinas de bajo peso molecular

Se obtienen por la depolimerización de la heparina y selección de los multímeros de bajo peso molecular, su mecanismo de acción es mediante la unión a la antitrombina con la subsecuente inhibición de la trombina y el factor Xa, el efecto inhibitorio es más fuerte sobre el factor Xa que sobre la trombina, la unión no especifica a proteínas plasmáticas es menor, por lo que tienen una respuesta más predecible, dependen de la depuración renal más que las heparinas no fraccionadas, las aprobadas en niños son la enoxaparina y dalteparina, mientras que la fondaparina aún no se ha aprobado.[1]

La enoxaparina es la heparina de bajo peso molecular más prescrita en niños, se administra vía SC, el efecto anticoagulante se observa a las 4 a 6 horas y la vida media es de hasta 7 horas. Su actividad se vigila utilizando la prueba anti-factor Xa, a diferencia de los adultos en los que rara vez se requiere vigilancia, se recomienda realizar ésta en forma rutinaria en neonatos y lactantes, debe medirse 4 horas después de la segunda dosis, el objetivo es mantener entre 0.5 y 1 unidad/mL. Alcanzar la concentración terapéutica es un reto en neonatos y lactantes, la dosis en neonatos es entre 1.62 y 2 mg/kg 2 veces al día, en lactantes entre 1.12 y 1.9 mg/kg dos veces al día, en niños mayores de 2 años 1 mg/kg vía SC cada 12 horas. El principal riesgo de las heparinas de bajo peso molecular es el sangrado que ocurre entre 2.9 y 5%, principalmente en neonatos, la osteoporosis y la trombocitopenia inducida por heparina son complicaciones poco frecuentes. La actividad anticoagulante de la heparina de bajo peso molecular puede revertirse parcialmente administrando protamina que revierte la actividad anti-IIa, pero no la actividad anti-Xa.[1,2]

Antagonistas de la vitamina K

Inhiben la epoxireductasa de la vitamina K, implicada en reciclar a la vitamina K oxidada a la forma reducida, requerida para la carboxilación postraslacional de los factores de coagulación II, VII, IX y X, y de las proteínas C y S. Los antagonistas de la vitamina K no tienen actividad contra los factores de coagulación liberados a la circulación, por lo que el tiempo entre el inicio del tratamiento y el efecto completo de la anticoagulación lleva hasta 7 días, la actividad anticoagulante se mide con el tiempo de protrombina (TP) y la relación normalizada internacional (INR), el valor terapéutico en la mayor parte de las indicaciones es un INR de 2 a 3, se prescriben principalmente para tromboprofilaxis primaria o secundaria, incluyendo cirugía de Fontan, válvulas prostéticas, cardiomiopatía, enfermedad de Kawasaki, síndrome antifosfolipídico, enfermedad vascular cerebral (EVC). Los pacientes con válvulas cardiacas artificiales o con trombosis recurrente a pesar de un INR terapéutico pueden requerir una anticoagulación más intensa. Puede prescribirse terapia de dosis baja para mantener un INR entre 1.4 y 1.9, en pacientes con trombos antiguos o con riesgo de sangrado. Al inicio los antagonistas de la vitamina K deben administrarse junto con heparinas de bajo peso molecular durante cuatro a seis días hasta que se tenga un INR terapéutico, debido a un estado inicial transitorio de hipercoagulabilidad por inhibición de las proteínas C y S. El efecto de los antagonistas de la vitamina K puede revertirse, en el caso de un INR extremadamente alto o con sangrado activo, administrando vitamina K, infusiones de plasma fresco congelado, concentrado del complejo protrombínico o factor VII activado recombinante.[2,5,6]

Los antagonistas de la vitamina K implican varias dificultades, como interacción con múltiples fármacos, la ingesta de vitamina K es variable, baja en el seno materno, alta en las fórmulas e infusiones parenterales, los neonatos tienen concentraciones bajas de factores dependientes de vitamina K, no existe una formulación en jarabe que permita dosis pediátricas exactas, el rango terapéutico es estrecho, se requiere vigilancia frecuente, la toma de muestras para vigilancia del INR puede ser difícil; sin embargo, son el anticoagulante más prescrito y el tratamiento de elección cuando se requiere anticoagulación prolongada por más de tres meses.[1,2]

Anticoagulantes directos

Son un grupo de agentes que ejercen su actividad anticoagulante a través de la inhibición directa de la trombina o del factor Xa, sin necesidad de sustratos, como la antitrombina y enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina K, los dos agentes con administración parenteral prescritos más frecuentemente son el argatroban y la bivalirudina, ambos inhibidores directos de la trombina y de administración oral (nuevos anticoagulantes orales); el dabigatran es un inhibidor directo de la trombina y rivaroxabán, apixaban y edoxaban son inhibidores directos del factor Xa.[1,2] Los nuevos anticoagulantes de acción directa tienen varias ventajas potenciales: su administración oral, farmacocinética predecible, no dependen de antitrombina, tienen poca interacción con alimentos y fármacos, su ventana terapéutica es amplia y posiblemente no requieran vigilancia. En la actualidad todos se están evaluando en estudios pediátricos y es posible que algunos de estos productos puedan ser autorizados próximamente.[2]

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE

Se determina de acuerdo con el tiempo requerido para tratar el evento trombótico y la duración necesaria para disminuir el riesgo de recurrencia. Un estudio pediátrico de casos de trombosis sin causa mostró recurrencia de 21%, la mayoría de los pacientes tenían uno o dos rasgos

trombofílicos. Las guías del Colegio Americano de Medicina de Tórax (ACCP) recomiendan la anticoagulación por mínimo tres meses en pacientes que tienen al menos un factor de riesgo de trombosis, el tratamiento deberá extenderse si persisten los factores de riesgo. En niños sin causa de TEV se recomienda una duración del tratamiento de 6 a 12 meses.[1,2,5]

TROMBOSIS RELACIONADA CON EL CATÉTER

La incidencia de trombosis relacionada con el catéter es mayor entre pacientes con cáncer que sin cáncer, el riesgo de trombosis relacionada con el catéter ha disminuido con el tiempo, debido a las mejores técnicas de inserción del catéter realizadas por angiólogos o guiadas por ultrasonido y al uso de materiales menos trombogénicos. Las guías actuales recomiendan no retirar el catéter a menos que esté disfuncional o no se requiera y prescribir heparinas de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K .[7,8,9]

ENFERMEDADES O PROCEDIMIENTOS CARDIACOS

El tratamiento anticoagulante es esencial en múltiples procedimientos y enfermedades cardiacas, en procedimientos de circulación extracorpórea se prescribe bolo de 300-400 UI/kg de heparina no fraccionada seguido de 50-100 UI/kg cada 30 a 120 minutos con el objetivo de mantener un tiempo de coagulación activado > 480 segundos. Se prescriben también antifibrinolíticos que disminuyen la hemorragia y requerimientos transfusionales. El tratamiento de anticoagulación posquirúrgico difiere de acuerdo con el procedimiento realizado, en los reemplazos valvulares, los antagonistas de la vitamina K son el tratamiento de elección, se recomienda un INR de 2.5 para pacientes con reemplazo aórtico sin otros factores de riesgo y un INR de 3 en reemplazo mitral, en este último se recomienda administrar, además, aspirina. En el caso de válvulas biológicas el tratamiento recomendado es dosis bajas de aspirina. En pacientes con *bypass* coronario el tratamiento es con aspirina que se inicia a las 6 horas de la cirugía. En pacientes con dispositivos de asistencia ventricular izquierda se inicia aspirina a las 24-72 horas de la cirugía y antagonistas de la vitamina K después del retiro de la sonda torácica, para mantener un INR entre 2 y 3. Se recomienda prescribir heparina como puente para la administración de antagonistas de la vitamina K. En pacientes con anastomosis de Glenn/Fontan se han utilizado diferentes protocolos de tratamiento, algunos grupos prescriben antagonistas de la vitamina K o aspirina por 3 a 6 meses, otros no dan anticoagulación a menos que haya válvulas prostéticas o arritmias, y otros dan antagonistas de la vitamina K por tres meses seguidos de ASA por tiempo indefinido. Los pacientes con angioplastia con balón reciben inicialmente heparina seguida de antagonistas de la vitamina K para mantener un INR entre 2.5-3 por 6 meses. Los pacientes con fístula de Blalock-Taussig, se prescribe inicialmente heparina, seguida de un tratamiento indefinido con aspirina a dosis de 3-5 mg/kg/día. En pacientes con enfermedad de Kawasaki, además del tratamiento antiinflamatorio, prevenir la trombosis coronaria es un punto cardinal del tratamiento, se administra gammaglobulina a dosis de 2 g/kg en 12 horas seguida de aspirina oral a dosis de 80-100 mg/kg/día dividida en 4 dosis durante 14 días, seguida de aspirina 3-5 mg/kg/día por 6 a 8 semanas, el tratamiento es más eficaz si se inicia en los primeros 10 días de la enfermedad, con lo que disminuye de 25 a 5% la incidencia de complicaciones de la arteria coronaria. En pacientes con complicaciones de la arteria coronaria la anticoagulación profiláctica a largo plazo incluye dosis bajas de aspirina y antagonistas de la vitamina K para mantener un INR de 2-3.[6,10]

Tromboembolia pulmonar

La incidencia es de 0.05-4.2% en estudios de autopsia, solo 30% tienen manifestaciones clínicas. Existen dos variantes de tromboembolia pulmonar: trombosis *in situ* de la arteria pulmonar (TISAP) que ocurre principalmente en niños pequeños con cardiopatía congénita o malformaciones de las arterias pulmonares y la tromboembolia pulmonar clásica, que se relaciona con factores predisponentes, el más frecuente es catéter venoso central (CVC) y en adolescentes la administración de anticonceptivos o terapia hormonal; otros factores de riesgo son cáncer, reposo, infección, síndrome nefrótico, procesos inflamatorios, como lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome antifosfolipídico, cirugías, cortocircuitos atrio-ventriculares, estenosis vasculares congénitas y estados trombofílicos. La anticoagulación debe iniciarse con un agente de acción rápida, ya sea heparina no fraccionada o heparinas de bajo peso molecular, seguido de heparinas de bajo peso molecular o antagonistas de la vitamina K. Las guías de CHEST recomiendan una duración de tres meses o hasta la desaparición del factor precipitante, o de 6 a 12 meses en tromboembolia pulmonar idiopática. En pacientes con tromboembolia pulmonar masiva con inestabilidad hemodinámica la trombólisis es el tratamiento inicial. La trombectomía se asocia con mortalidad elevada por riesgo de perforación vascular y migración distal del émbolo, por lo que se reserva para casos en que la trombólisis está contraindicada.[3]

Síndrome antifosfolipídico

Es una enfermedad autoinmunitaria que se distingue por pérdidas fetales recurrentes y eventos tromboembólicos, asociados con la presencia persistente (en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia) de uno o más de los anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina de los subtipos IgG o IgM o anticuerpos anti B2 glicoproteína I de los subtipos IgG o IgM en títulos medios o altos), puede ocurrir aislado como un trastorno primario o secundario a otra enfermedad autoinmunitaria, principalmente lupus eritematoso sistémico; en niños de manifiesta desde etapa neonatal hasta la adolescencia, los criterios diagnósticos en pediatría se han extrapolado de los criterios de Sapporo en adultos, sin que exista una validación en pediatría; algunos expertos sugieren eliminar el criterio de pérdidas fetales porque rara es válido en pediatría.[11] El anticoagulante lúpico y las anticuerpos anti-B2 glicoproteína I son más específicos del riesgo de trombosis, así como la existencia de los tres tipos de anticuerpo (triple marcador). En pediatría otras manifestaciones observadas en pacientes con síndrome antifosfolipídico son: fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, isquemia cerebral transitoria, mielitis transversa, corea, migraña, anomalías valvulares cardiacas, anemia hemolítica, trombocitopenia, alteraciones en la atención y la memoria y, aunque no forman parte de los criterios diagnósticos, en la revisión de los criterios se reconoció que pueden servir para el diagnóstico.[11,12] Se indica tromboprofilaxis primaria en niños con riesgo alto de trombosis, como pacientes con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolipídico, que tienen 50% de probabilidad de padecer trombosis en los siguientes 10 años; puede prescribirse hidroxicloroquina o dosis bajas de aspirina. En pacientes con un evento agudo se prescribe heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, seguida de antagonistas de la vitamina K para mantener un INR entre 2-3, por tiempo indefinido, por un riesgo de recurrencia de 19-21%.

El síndrome antifosfolipídico catastrófico se distingue por la afección de al menos tres órganos, en un lapso de una semana; la afección principalmente es de pequeños vasos (microangiopática), pero puede afectar vasos más grandes. La anticoagulación terapéutica ininterrumpida es el componente principal del tratamiento, en

segundo lugar, se administran agentes inmunomoduladores (esteroides, gammaglobulina, inmunosupresores o plasmaféresis), se ha prescrito rituximab en pacientes resistente.[11,13]

REFERENCIAS

1. Vlad Calin Radulesce. Anticoagulation therapy in children. Semin Thrombo Hemost 2017; 43 (8): 877-885. doi: 10.1055/s-0036-1598004.
2. Newall F, Branchford B, Male C. Anticoagulant prophylaxis and therapy in children: current challenges and emering issues. Thromb Haemost 2018; 16 (2): 196-208. doi: 10.1111/jth.13913.
3. Ramiz S, Rajpurkar M. Pulmonary embolism in children. Pediatr Clin North Am 2018; 65 (3): 495-507. doi: 10.1016/j.pcl.2018.02.002.
4. Baumann Kreuziger L, Kargouti K, Tweddell J. Antithrombotic therapy management of adult and pediatric cardiac surgery patients. J Throm Haemost 2018; 16 (11): 2133-2146. doi: 10.1111/jth.14276.
5. Law C, Raffini L. A guide to the use of anticoagulant drugs in children. 2015, Paediatric Drugs 2015; 17: 105-114. doi: 10.1007/s40272-015-0120-x.
6. Boris JR, Harris MA. The use of anticoagulation in pediatric cardiac disease. Images Paediatr Cardiol 2003; 5: 1-35.
7. Debourdeau P, Farge D, Beckers M, Baglin C, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. J Thromb Haemost 2013; 11 (1): 71-80. doi: 10.1111/jth.12071.
8. Baumann Kreuziger L, Jaffray J, Carrier M. Epidemiology, diagnosis, prevention and treatment of catheter-related thrombosis in children and adults. Thrombosis Res 2017; 157: 64-71. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.07.002.
9. Kearon C, Elie A Aki, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012; 141 (2 Suppl): e419S-e496S. doi: 10.1378/chest.11-2301.
10. Grande N, Mathea M, McCrindle B, et al. Hemodyamic variables in aneurysms are associated with trombotic risk in children with kawasaki disease. Int J Cardiol 2019; 281: 15-21. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.092.
11. Rumsey DG, Myones B, Massicotte P. Diagnosis and treatment of antiphopholipid syndrome in childhood: A review. Blood Cells Mol Dis 2017; 67: 34-40. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.02.009.
12. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al. Pediatric antiphospholipid syndrome: Clinical and immunologic features of 121 patientes in an international registry. Pediatrics 2008; 122: e1100-e1107. doi: 10.1542/peds.2008-1209.
13. Ortel T, Erkan D, Kitchens CS. How I treat catastrophic thrombotic syndromes. Blood 2015; 126: 1285-1293. doi: 10.1182/blood-2014-09-551978.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S76-S79.

Revista de Hematología

Experiencia en México con los esquemas de tratamiento protocolizados

Nuria Citlalli Luna-Silva

Hematóloga Pediatra, Hospital de la Niñez Oaxaqueña, Oaxaca, México

lunahemato@gmail.com

LEUCEMIAS AGUDAS EN NIÑOS

La leucemia linfoblástica aguda en niños constituye la malignidad más frecuente en los pacientes menores de 16 años y su incidencia en México es de 2 a 4 casos por 100,000 por año. En México, debiera considerarse a la leucemia aguda un problema de salud pública, con una de las tasas de mortalidad más altas reportadas en el mundo.

En las últimas décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda alcanzando una tasa de curación en países industrializados de hasta 90%, a diferencia del 10% que se lograba hace 50 años. Estos resultados se deben al desarrollo científico y tecnológico que ha permitido el establecimiento del diagnóstico oportuno y mejoramiento de los antibióticos, la detección temprana de clonas malignas para identificar a los pacientes con alto riesgo de recaída, el descubrimiento de agentes antileucémicos más eficientes y el diseño de esquemas terapéuticos adaptados a la estadificación y con disminución de efectos negativos adversos. El mayor conocimiento de la biología tumoral en la leucemia linfoblástica aguda constituye una base fundamental para que en la actualidad se alcancen altas tasas de remisión de los pacientes. Actualmente, el tratamiento se establece con base en el riesgo de recaída que tienen los pacientes, que se determina principalmente por la edad y el conteo sanguíneo leucocitario al diagnóstico, infiltración al sistema nervioso central u otros órganos, respuesta a la ventana esteroidea, inmunofenotipo y la existencia de alteraciones citogenéticas y moleculares de mal pronóstico. Así, los pacientes con alto riesgo de recaída son tratados con protocolos más agresivos o terapias innovadoras para alcanzar una mayor tasa de curación.

En México desde 2008 se implementaron los Protocolos Nacionales avalados por el Consejo de Salubridad General, sus últimas actualizaciones se publicaron en 2014, para leucemia linfoblástica de alto riesgo, muy alto riesgo, riesgo habitual y leucemia mieloide aguda promielocítica y no promielocítica. Sin embargo, es bien sabido que existe heterogeneidad en la aplicación de estos protocolos nacionales, fundamentada en la búsqueda de mejora institucional, así como escasa revisión de los resultados y experiencia.

En las publicaciones de resultados obtenidos en México en niños con leucemia linfoblástica aguda durante los últimos años con el apoyo del Seguro Popular, que funcionaba hasta 2019, basados en el protocolo nacional, se reportó una supervivencia global a tres años de 49%; siendo este porcentaje uno de los más bajos reportados en el mundo y el más bajo de todos los países de Latinoamérica. Hay que subrayar que este porcentaje es el promedio del país, que tiene gran diversidad geográfica y social, con unidades acreditadas con infraestructura variable para la atención de cáncer infantil. De estos informes se ha encontrado también un elevado porcentaje de niños clasificados en riesgo alto, esto probablemente asociado con diagnósticos tardíos, lo que condiciona mayor toxicidad relacionada con el tratamiento, vinculado con procesos infecciosos y alta morbilidad principalmente durante la fase de inducción a la remisión, pareciera que más de la mitad de los pacientes no toleran adecuadamente tratamientos de tan alta intensidad, diseñados en otros países para niños y hospitales con condiciones diferentes.

En Chiapas, un estado con diversidad étnica, se estudiaron pacientes tratados con protocolo

nacional de 2008 a 2012 reportando una supervivencia global a 5 años para todas las leucemias agudas de 42%. La supervivencia varió ampliamente, dependiendo de la variedad de leucemia: desde 45% para las leucemias B y 20% para las T, con 10% para las mieloides. La supervivencia para todos los casos con leucemia aguda mostró mejoría significativa de 2008 a los siguientes años, tal vez por la mayor disponibilidad de medicamentos de quimioterapia y mejoras en el manejo de soporte, pese a esto 50.6% de los pacientes fallecieron durante el tratamiento o el seguimiento.

En población oaxaqueña, la supervivencia a cinco años con el Protocolo St. Jude Total XV y con el protocolo nacional fue de 66.6 y 64.2%, respectivamente. Las translocaciones más frecuentes fueron t(9:22) y t(1:19); sin embargo, no repercutieron en la supervivencia global a pesar de ser del mal pronóstico. La población pediátrica oaxaqueña tiene con mayor frecuencia leucemias de mal pronóstico; sin embargo, los protocolos prescritos son tolerados.

Contrastando con este panorama en el sureste mexicano, en una revisión de casos de leucemia linfoblástica aguda en el IMSS de la Ciudad de México tratados de 2006 a 2010 bajo el protocolo del Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 00-01, la tasa de supervivencia general fue de 63.9% y la tasa de supervivencia libre de eventos fue de 52% después de un seguimiento promedio de 3.9 años. El porcentaje de pacientes que murieron fue de 7% en inducción y de 14% en remisión completa; la muerte se asoció principalmente con infección. La tasa de recaída fue de 26.2%.

Ha habido intentos de homogeneizar los tratamientos, realizando grupos de investigación; sin embargo, siguen siendo participaciones parciales en las que muchos centros hospitalarios de los estados de la República quedan fuera.

Al considerar lo heterogéneo de nuestros hospitales a lo largo del país, tendríamos que valorar la necesidad de individualizar al paciente, desde factores de riesgo social, étnico, nutricional, al mismo tiempo que se realiza evaluación de marcadores genéticos de pronóstico. Estrategias como campañas de detección oportuna de leucemia, traducidas a diversas lenguas maternas, pueden tener impacto en zonas del país con mayor rezago socioeconómico, no hispanohablantes en su mayoría, así como centralizar los laboratorios de citometría de flujo y citogenética o participar en sesiones clínicas interinstitucionales a distancia para compartir casos problema.

Respecto a poder explicar esta baja supervivencia encontrada en los pacientes tratados con leucemia linfoblástica aguda, se revisarán algunos factores estudiados.

La contribución diferencial de los genes y sus variantes en la causa de la leucemia linfoblástica aguda entre los distintos grupos étnicos es un hallazgo común. Existen cada vez más evidencias de que el fondo genético del paciente, intrínseco a su origen étnico, constituye por sí mismo un factor de riesgo para la enfermedad. Se ha documentado que las poblaciones nativo-americanas tienen mayor prevalencia de leucemia linfoblástica aguda en comparación con otras poblaciones. Utilizando marcadores genéticos de ancestría, se reportó que los niños nativo-americanos tienen mayor riesgo de recaída independientemente de factores de pronóstico, como edad al diagnóstico, conteo sanguíneo de leucocitos, linaje y subtipo molecular de leucemia.

Asimismo, los genotipos de ARID5B asociados con el riesgo de leucemia linfoblástica aguda son más frecuentes en poblaciones hispanas en comparación con otros grupos étnicos; por tanto, los genotipos de riesgo de leucemia linfoblástica aguda en ARID5B y PIP4K2A pare-

cen ser importantes determinantes raciales en la susceptibilidad a la leucemia linfoblástica aguda.

En un análisis de perfiles de expresión en niños con recaída temprana y tardía, se reportó que la sobreexpresión de FOXM1, exonucleasa NEF-sp, BIRC5, NCAPH, GTSE1, CENPM, KIAA0101, C10orf56, BUB1B, UBE2V1, POLQ y TMEM97 son indicadores de recaída, mientras que PAICS, TYMS, IMPA2, CAD, ATIC y GART correlacionan con recaída tardía.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez las alteraciones moleculares más frecuentes en los pacientes con leucemia aguda fueron la translocación t(12;21) (p13q22) y t(9;22) (q34q11), así como la translocación t(11;19) (q23p13.3), que son de mal pronóstico.

Las modificaciones epigenéticas también explican en cierto grado la resistencia al tratamiento antineoplásico.

En diversas ocasiones, tenemos la experiencia observacional de la toxicidad hematológica o hepática de nuestros pacientes a la administración de 6-mercaptopurina, lo que se ha atribuido a mutaciones relacionadas con metiltransferasas, que condicionan tener que indicar dosis reducidas del fármaco con su consiguiente riesgo de recaída. En el caso de portadores de uno o dos alelos nulos de TPMT, que en conjunto son alrededor de 8% de los niños mexicanos con leucemia linfoblástica aguda, debe reducirse la dosis de tiopurinas de 30 a 90% para disminuir el riesgo de mielosupresión y potencial muerte de los pacientes.

En el caso del metotrexato (MTX), un antagonista del ácido fólico, prescrito en todos los protocolos de tratamiento contra la leucemia linfoblástica aguda, se ha reportado un grupo de pacientes que padece eventos adversos de resistencia a metotrexato; aproximadamente 20% de los casos tratados. Los mecanismos que conducen al fracaso clínico de metotrexato son la sobreexpresión de dihidrofolato reductasa, el transporte intracelular deteriorado y los niveles disminuidos de portador de folato reducido en la membrana celular.

Sin embargo, el uso de ambos biomarcadores en el área clínica es todavía limitado en nuestro país. Se requieren más estudios y acceso a las detecciones de mutaciones para integrar la información genética somática y germinal con el objetivo final de aplicar este conocimiento y ofrecer un tratamiento oportuno y una medicina personalizada.

Para mejorar la supervivencia y para reducir los efectos adversos del tratamiento se necesitan enfoques innovadores, así como una infraestructura hospitalaria fortalecida. En la actualidad muchos protocolos de tratamiento de primera línea contra la leucemia linfoblástica aguda están incorporando nuevas estrategias de medicina de precisión basadas en características genómicas heredadas y específicas de la leucemia y enfoques de tratamiento dirigido, que podrían mejorar las tasas de curación y reducir la toxicidad.

En este punto, debemos preguntarnos, ¿está México comprometido con la mejoría en la supervivencia de los niños con leucemia?

BIBLIOGRAFÍA

1. Allemani C, Matsuda T, DiCarlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. Lancet 2018; 391, Issue 10125, P1023-1075.
2. Castro-Ríos A, Reyes-Morales H, Pelcastre-Villafuerte B, Rendón-Macías M, Fajardo-Gutiérrez A. Socioeconomic inequalities in survival of children with acute lymphoblastic leukemia insured by social security in Mexico: a study of the 2007-2009 cohorts. Int J Equity Health 2019; 18: 40.

3. Colunga-Pedraza P, Gómez-Cruz G, Colunga-Pedraza J, Ruiz-Argüelles G, et al. Geographic hematology: some observations in Mexico. Rev Hematol Mex 2018; 19 (4): 161-163.
4. Chargoy-Vivaldo E, Martínez-Hernández C, Cacique-Sánchez C, Jimaréz- Rodríguez JM, Gómez-Cárdenas L. Translocaciones en leucemia linfoblástica aguda y supervivencia a cinco años en niños. Hematol Méx 2018; 19 (4): 165-173.
5. Gómez-Gómez Y, Organita-Nava J, Saavedra Herrera M, Rivera-Ramírez A, Terán-Porcayo M, et al. Survival and risk of relapse of acute lymphoblastic leukemia in a Mexican population is affected by dihydrofolate reductase gene polymorphisms. Exp Ther. Medicine 2012; 3: 665-672.
6. González-Llano O. A propósito de los factores de pronóstico en la leucemia linfoblástica del niño. Rev Hematol Mex 2018; 19 (4): 161-163.
7. Jiménez-Hernández E, Jaime-Reyes E, Arellano-Galindo J, García-Galindo X, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International. Volume 2015, Article ID 576950.
8. Jiménez-Morales S, Hidalgo-Miranda A, Ramírez-Bello J. Leucemia linfoblástica aguda infantil: una aproximación genómica. Acta Haematol 2018; 140: 114-120.
9. Lepe-Zúñiga J, Méndez-Cigarro, Jerónimo-López F, Hernández-Orantes J. Sobrevida global de pacientes con leucemia aguda en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, México. Bol Med Hosp Infant Mex 2018; 75: 338-351.
10. Manuell-Lee G, Cortés-Gallo G, Medina-Sansón A, Garduño-Espinosa J. Resultados en salud en niños con leucemia linfoblástica aguda con cobertura por el Sistema de protección Social en Salud. Bol Med Hosp Infant Mex 2012; 69 (3): 151-152.
11. The global burden of childhood and adolescent cancer in 2017: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Oncol 2019; 20: 1211-25. DOI: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30339-0.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S80-S85.

Revista de Hematología

Mielofibrosis, una enfermedad poco diagnosticada

Nancy Delgado-López

Médico adscrito al Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

deln8@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El concepto de trastorno mieloproliferativo fue expuesto en 1951 por el médico ruso nacionalizado estadounidense William Dameshek, quién describió esas condiciones como caracterizadas por proliferación excesiva de precursores hematopoyéticos en la médula ósea y excesiva producción de células sanguíneas maduras.[1,2]

El término neoplasia se introdujo en 2008 en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), resaltando la naturaleza clonal de los trastornos mieloproliferativos.[2]

La policitemia vera, la trombocitosis esencial y la mielofibrosis primaria, por sus características clínicas, hematológicas y morfológicas que se superponen, se han agrupado tradicionalmente en la categoría de neoplasias mieloproliferativas clásicas, Filadelfia negativas (Ph-negativas).[3]

La mielofibrosis primaria es la menos común de las neoplasias mieloproliferativas Ph-negativas y afecta principalmente a adultos mayores, con mediana de edad al diagnóstico de 67 años. Esta neoplasia tiene supervivencia inferior (mediana de 6 años), comparada con 14 años en policitemia vera y 20 años en trombocitosis esencial, lo que es resultado de la inevitable progresión de la fibrosis en médula ósea y la transformación leucémica; esta última ocurre en 20% de los pacientes. Estos pacientes también experimentan riesgo incrementado de trombosis y de segundas neoplasias.[3,4]

El descubrimiento de la mutación JAK2 V617F en 2005 en la mayoría de los pacientes con neoplasias mieloproliferativas clásicas Ph-negativas provocó gran interés por la investigación en estas enfermedades, culminando con la identificación de otras mutaciones: MPL en 2006 y CALR en 2013.[5]

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

En la clasificación de la OMS 2016 de neoplasias mieloproliferativas, la mielofibrosis se dividió en mielofibrosis prefibrótica (pre-MF) y mielofibrosis manifiesta o mielofibrosis primaria.[6]

La mielofibrosis primaria tiene incidencia estimada de 0.1-1.0/100,000 personas por año. Su manifestación clínica es muy heterogénea e incluye esplenomegalia (80-90%), ésta es la característica más distintiva, hepatomegalia, hematopoyesis extramedular, expresión de hipertensión portal y síntomas constitucionales (fiebre de bajo grado, sudoración nocturna, pérdida de peso, cefalea, fatiga, prurito y dolor óseo). El 30% de los pacientes son asintomáticos al diagnóstico. Las características clásicas de laboratorio incluyen: citopenias de manera frecuente, cuentas altas de blastos circulantes, leucoeritroblastosis y dacriocitos. Puede observarse leucocitosis y trombocitosis. Estos pacientes también experimentan mayor riesgo de trombosis y segundas neoplasias.[4,7,8]

Hay dos aspectos de interés relevante en el examen de la biopsia de médula ósea en las neoplasias mieloproliferativas. Uno es la morfología de los megacariocitos, que es el sello distintivo de las neoplasias mieloproliferativas Ph-negativas y juega un papel decisivo en su diferenciación y el otro es la fibrosis reticulínica o fibrosis colagenosa que solo puede detectarse mediante las tinciones para fibras reticulares y Masson, respectivamente.[2]

Una de las características de la mielofibrosis primaria es la proliferación predominante de

megacariocitos y granulocitos, que en etapas de pleno desarrollo fibrótico de la enfermedad se asocia con hepatoesplenomegalia, leucoeritroblastosis en sangre periférica, citopenias, hematopoyesis extramedular e incremento de la densidad vascular en médula ósea.[2]

Los extendidos de los aspirados de médula ósea pueden ser hipercelulares en las fases tempranas de la mielofibrosis primaria e hipocelulares en pacientes con fibrosis avanzada. Hay aumento en el número de magacariocitos, con displasia marcada, con acentuada variación en tamaño, maduración, forma nuclear y lobulaciones irregulares. Algunos núcleos son muy hipercromáticos con baja relación núcleo:citoplasma (a favor del núcleo). Hay marcada fibrosis reticulínica, colágena o ambas de la médula ósea (fibrosis grado 2 o 3).[2] El **Cuadro 1** muestra los criterios diagnósticos de mielofibrosis primaria, según la OMS 2016.

Cuadro 1. Criterios de la OMS 2016 para el diagnóstico de mielofibrosis primaria

Criterios mayores

1. Proliferación de megacariocitos y atipia, acompañado de fibrosis reticulínica, colagenosa o ambas grados 2 o 3
2. Sin criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera, trombocitosis esencial, síndrome mielodisplásico u otras neoplasias mieloides
3. Presencia de mutación JAK2, CARL o MPL. En ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, como mutaciones en ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, SRSF2, SF3B1 o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en médula ósea.

Criterios menores

1. Anemia no atribuida a alguna comorbilidad
2. Leucocitosis > 11 x 10^9/L
3. Esplenomegalia palpable
4. DLH por arriba del límite normal del rango de referencia institucional
5. Leucoeritroblastosis

El diagnóstico requiere cumplir con los 3 criterios diagnósticos mayores y al menos uno menor.

El gen JAK2 codifica para la proteína cinasa Janus 2, que participa en la vía de señalización JAK-STAT y es importante para procesos celulares como proliferación y diferenciación. La principal alteración es la mutación JAK2V617F. Sin embargo, inserciones y deleciones en el exón 12 son otras mutaciones menos frecuentes del gen JAK2.[9]

El gen CARL codifica para la proteína calreticulina, que tiene funciones en la homeostasia de calcio y es un chaperón. El mecanismo por el que las mutaciones en CARL ayudan a la transformación de células neoplásicas no está claro, pero al parecer es dependiente de la interacción con receptores como MPL.[9]

Por último, la principal mutación descrita para el gen del receptor de la trombopoyetina es MPLW515L, que provoca una activación en la vía de señalización JAK-STAT.[9]

Aproximadamente 85% de los pacientes con mielofibrosis primaria tienen una de estas tres mutaciones, JAK2V617F (60%), CALR (20%) y MPL (5%), que se denominan mutaciones conductoras. Una mutación conductora es la que confiere una ventaja a una célula con capacidad de autorrenovación, llevando a la formación de una clona de células mutadas. Estas mutaciones son mutuamente excluyentes.[4,8,10,11]

El 10 a 15% de los pacientes con mielofibrosis primaria no tienen ninguna de las tres mutaciones conductoras y, por tanto, son llamados triples negativos (TN). Este subgrupo de pacientes tiene mal pronóstico, con riesgo alto de transformación leucémica y fenotípicamente son adultos mayores, con concentraciones bajas de hemoglobina, plaquetas y leucocitos e IPSS alto.[4,11]

Además, pueden existir mutaciones en reguladores epigenéticos en 1 a 10% de los pacientes, incluyendo TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, SRSF2, SF3B1 e IDH1/IDH2.[4,7]

La mediana de supervivencia global en mielofibrosis primaria de acuerdo con las mutaciones conductoras es de 17.7 años para CARL, 9.2 años para JAK2, 9.1 años para MPL y en el caso de TN 3.2 años.[1]

La demostración de que los pacientes con mielofibrosis primaria con la mutación CARL tienen la mejor supervivencia y que los TN la peor, así como la identificación de mutaciones de riesgo alto (MRA) como ASXL1, EZH2, IDH1/2, SRSF2, que se asocian con riesgo de transformación leucémica, ha llevado a un esfuerzo por incorporar datos mutacionales a los modelos de pronóstico de mielofibrosis primaria. El número de esas mutaciones de riesgo alto también es un factor pronóstico adverso, porque la existencia de dos o más mutaciones no conductoras predice peor supervivencia.[4,5]

MIELOFIBROSIS PRIMARIA PRE-FIBRÓTICA

La clasificación de la OMS 2016 de neoplasias mieloides reconoció a la mielofibrosis prefibrótica (pre-MF) como una afección separada dentro del grupo de neoplasias mieloproliferativas.[5,6,12] Los criterios diagnósticos se muestran en el **Cuadro 2**.

La distinción patológica entre trombocitosis esencial y pre-MF ha sido motivo de gran controversia.

Actualmente la prevalencia de pre-MF no se conoce; sin embargo, Barbui y su grupo reportaron que de un grupo de pacientes con diagnóstico de trombocitosis esencial, 16.8% podrían ser pre-MF de acuerdo con la perspectiva de patólogos. Por otro lado, Guglielmelli y colaboradores reportaron que el número de casos de pre-MF entre pacientes previamente clasificados como mielofibrosis primaria puede ser tan alto como 42%.[6]

Cuadro 2. Criterios de la OMS 2016 para el diagnóstico de mielofibrosis primaria pre-fibrótica

Criterios mayores

1. Proliferación de megacariocitos y atipia, fibrosis reticulínica no > grado 1, esto acompañado con incremento en la celularidad de la biopsia de hueso (ajustado a la edad), proliferación granulocítica y de manera frecuente disminución en eritropoyesis
2. Sin criterios de la OMS para leucemia mieloide crónica (LMC), policitemia vera, trombocitosis esencial, síndrome mielodisplásico (SMD) u otras neoplasias mieloides
3. Presencia de mutación JAK2, CARL o MPL. En ausencia de estas mutaciones, presencia de otro marcador clonal, como mutaciones en ASXL1, EZH2, TET2, IDH1, SRSF2, SF3B1 o ausencia de fibrosis reticulínica menor reactiva en la médula ósea

Criterios menores

1. Anemia no atribuida a alguna comorbilidad
2. Leucocitosis > 11 x 10^9/L
3. Esplenomegalia palpable
4. DLH por arriba del límite normal del rango de referencia institucional

El diagnóstico requiere cumplir con los tres criterios diagnósticos mayores y al menos uno menor.

La tasa de esplenomegalia palpable es significativamente más alta en casos de pre-MF comparado con trombocitosis esencial (23 *vs* 16%); con respecto a las células sanguíneas, los pacientes con pre-MF son más proliferativos, considerando leucocitos y plaquetas, pero tienen menor hemoglobina. Asimismo, las concentraciones de deshidrogenasa láctica (DHL) y de células CD34+ son más altas en pre-MF.[6,12]

Los cortes histológicos de la médula ósea en la trombocitosis esencial usualmente tienen celularidad conservada, con solo un incremento que afecta a la línea megacariocítica. Los megacariocitos son grandes o gigantes con citoplasma abundante. Es muy característico en la trombocitosis esencial que los megacariocitos presenten núcleos multilobulados que pueden semejar cuernos de ciervo. Estos megacariocitos se disponen en pequeños cúmulos paratrabeculares o cercanos a sinusoides o se presentan como

megacariocitos aislados. Estas características difieren de la pre-MF, en donde la celularidad está incrementada con respecto a la edad, a expensas de proliferación de serie granulocítica y megacariocitos. En la pre-FP lo más relevante es que los megacariocitos son displásicos con atipia marcada, se presentan en agrupamientos densos y muestran núcleos hipercromáticos e hipolobulados (en forma de nube o bulbosos), con marcada alteración de la relación núcleo-citoplasma. Su distribución es paratrabecular. La fibrosis reticulínica es mínima o ausente (grado 0 o grado 1).[2,12-15]

Thiele y colaboradores, encontraron que entre 295 pacientes diagnosticados con trombocitosis esencial o pre-MF la consistencia entre dos grupos de patólogos fue de 78%.[13]

Con respecto a las mutaciones conductoras, Rumi y su grupo reportaron lo siguiente para trombocitosis esencial y pre-MF, respectivamente: JAK2V617F 66.5 *vs* 52.3%, CARL 17.8 *vs* 35.8%, MPL 3.4 *vs* 6.4%, y TN 12.3 *vs* 5.5%. y Palandri y su grupo reportaron: JAK2V617F 63 *vs* 40%; CARL 24 *vs* 35%, MPL 2 *vs* 0% y TN 12 *vs* 25%.[6]

Con respecto a las complicaciones clínicas, los pacientes con pre-MF comparados con trombocitosis esencial tienen mayor riesgo de hemorragia, menor supervivencia global, tasas altas de transformación leucémica y evolución a mielofibrosis primaria manifiesta. No parece haber diferencia en el riesgo de trombosis en ambas afecciones.[5,6]

Sin embargo, al comparar pre-MF *vs* mielofibrosis primaria, los síntomas y la esplenomegalia son menos comunes en pre-MF y, en contraste, estos pacientes tienen leucocitosis y trombocitosis más pronunciada y menor DHL y anemia, comparado con mielofibrosis primaria. Asimismo, MRA (ASXL1, EZH1, IDH1/2 y SRSF2) y cariotipos anormales (+8, -7/7q-, i(17q), inv(3), -5/5q-, 12p- o rearreglos 11q23) son menos frecuentes en pre-MF. Las mutaciones conductoras están distribuidas de manera similar entre las dos categorías.[6,12]

En términos de complicaciones la tasa de leucemia mieloide aguda fue menor en pacientes con pre-MF comparado con mielofibrosis primaria (8.3 *vs* 12.8%) y la supervivencia global fue significativamente mas alta (14.7 *vs* 7.2 años).[6,12]

MIELOFIBROSIS SECUNDARIA: MIELOFIBROSIS POSTROMBOCITOSIS ESENCIAL Y MIELOFIBROSIS POSPOLICITEMIA VERA

La progresión de policitemia vera a mielofibrosis ocurre en 4.9-6% de los casos a 10 años y 6-14% a 15 años, y los porcentajes de progresión de la trombocitosis esencial son de 0.8-4.9% y 4-11%, respectivamente.[5]

Diversos parámetros clínicos se han evaluado para investigar características con potencial papel predictor en la evolución a mielofibrosis. En policitemia vera, la leucocitosis (> 10-15 x 10^9/L), la esplenomegalia palpable al diagnóstico o durante el seguimiento, la fibrosis reticulínica ≥ 1, la resistencia/intolerancia a hidroxiurea y la duración prolongada de la enfermedad se han asociado con riesgo alto de evolución a mielofibrosis secundaria.[16]

Con respecto a los criterios diagnósticos de mielofibrosis post-trombocitosis esencial (MF post-TE) y mielofibrosis pospolicitemia vera (MF post-PV), éstos continúan sin cambios desde 2008.[16] **Cuadro 3**

Para el diagnóstico de mielofibrosis postrombocitosis esencial y mielofibrosis pospolicitemia vera, el nivel de fibrosis reticulínica es el aspecto principal (grado 2 o 3), lo que es seguido por

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de mielofibrosis pospolicitemia vera y mielofibrosis postrombocitosis esencial

Criterios requeridos	Criterios adicionales (se requieren 2)
1. Diagnóstico documentado de policitemia vera o trombocitosis esencial, por los criterios establecidos por la OMS 2. Fibrosis de la médula ósea grado 2-3 (en la escala de 0-3) o grado 3-4 (en la escala de 0-4)	1. Anemia o disminución sustancial de las flebotomías o terapia citorreductora para la eritrocitosis 2. Reacción leucoeritroblástica 3. Incremento en la esplenomegalia definida como aumento en la esplenomegalia palpable > 5 cm por debajo del reborde costal o la aparición de esplenomegalia palpable 4. Existencia de más de uno o tres síntomas constitucionales: > 10% de pérdida de peso en 6 meses, sudoraciones nocturnas, fiebre inexplicable > 37.5ºC

incremento en el número de fibras colagenosas y además se observa engrosamiento trabecular y osteoesclerosis causada por fibrosis.[13,16]

La mielofibrosis postrombocitosis esencial es una enfermedad más indolente con mejor supervivencia que la mielofibrosis pospolicitemia vera.[5]

Entre los factores de riesgo genético, la carga alélica alta de JAK2V617F (> 50%) tiene mayor probabilidad de progresar a mielofibrosis pospolicitemia vera, mientras los pacientes con trombocitosis esencial y JAK2 mutado tienen menor riesgo de transformación fibrótica. La mutación de CALR no parece influir en la progresión a mielofibrosis.[16]

El 34% de los pacientes con mielofibrosis secundaria tienen un cariotipo anormal, con frecuencia más alta en el subgrupo de mielofibrosis pospolicitemia vera (40%), lo que es predictor de transformación leucémica y disminución en la supervivencia global (mediana estimada 6.4 años).[16]

Entre los pacientes con mielofibrosis postrombocitosis esencial las tasas de transformación leucémica son más altas en los pacientes triples negativos o con JAK2 mutado comparado con aquéllos con CARL mutado, mientras el riesgo de trombosis no se ve afectado por las mutaciones conductoras.[5]

CONCLUSIONES

El diagnóstico de neoplasias mieloproliferativas no puede ser aislado de marcadores genéticos, por lo que las características clínicas y hematológicas, así como la existencia o ausencia de esas mutaciones debe tomarse en cuenta.

La existencia de mutaciones conductoras (JAK, MPL y CARL) puede estar estrechamente relacionada con factores clínicos y de pronóstico en este grupo de neoplasias.

En la clasificación de la OMS 2016, la pre-MF se incluyó como una afección separada con un fenotipo clínico distinto, caracterizado por bajo grado de fibrosis, características particulares en los megacariocitos, DHL elevada, leucocitosis, esplenomegalia, anemia leve y trombocitosis.

Es muy importante poder diferenciar entre pre-MF y trombocitosis esencial, porque tienen manifestación clínica y pronóstico diferentes.

REFERENCIAS

1. Rumi E, Cazzola M. Diagnosis, risk stratification, and responsive evaluation in classical myeloproliferative neoplasms. Blood 2017; 129 (6): 680-692. doi: 10.1182/blood-2016-10-695957.
2. Tovar-Bobadilla JL, Ortiz-Hidalgo C. Utilidad de la biopsia de médula ósea (MO) en el diagnóstico de las Neoplasias Mieloproliferativas (NMP). Gac Med Mex 2016; 152 (3): 407-418.

3. Wong WJ, Pozdnyakova O. Myeloproliferative neoplasms: Diagnostic workup of the cythemic patient. Int J Lab Hematol 2019; suppl 1:142-150.
4. Takenaka K, Shimoda K, Akashi K. Recent advances in the diagnosis and management of primary myelofibrosis. Korean J Intern Med 2018; 33 (4): 679-690.
5. Bose P, Gotlib J, Harrison CN, et al. SOHO State-of-the-Art Update and Next Questions: MPN. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18 (1): 1-12.
6. Curto-García N, Ianotto J, Harrison CN. What is pre-fibrotic myelofibrosis and how should it be managed in 2018? Br J Haematol 2018; 183 (1): 23-34.
7. Gilani JA, Ashfag MA, Mansoor AF, et al. Overview of the mutational landscape in primary myelofibrosis and advances in novel therapeutics. Asian Pac J Cancer Prev 2019; 20 (6): 1691-1699.
8. Palandri F, Auteri G, Baccarani M. New strategies in myelofibrosis: the evolving paradigm of disease pathogenesis, prognostication and treatment. Hematol Oncol 2017; 35 (2): 145-150. doi: 10.1002/hon.2324.
9. Mejía-Ochoa M, Acevedo-Toro PA, Cardona-Arias JA. Systematization of analytical studies of polycythemia vera, essential thrombocytemia and primary myelofibrosis, and a meta-analysis of the frequency of JAK2, CALR and MPL mutations: 2000-2018. BMC Cancer 2019; 19 (1): 590.
10. Lee YC, Hsieh CC, Lee YL, et al. Molecular markers and prognosis of myelofibrosis in the genomic era: A meta-analysis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2018; 18 (9): 558-568.
11. Szuber N, Tefferi A. Driver mutations in primary myelofibrosis and their implications. Curr Opin Hematol 2018; 25 (2): 129-135. doi: 10.1097/MOH.0000000000000406.
12. Finazzi H, Vannucchi AM, Barbui T. Prefibrotic myelofibrosis: treatment algorithm 2018. Blood Cancer J 2018; 8 (11): 104.
13. Fujiwara H. Histological evaluation of myeloproliferative neoplasms. J Clin Exp Hematop 2018; 58 (2): 45-50. doi: 10.3960/jslrt.18006.
14. Passamonti F, Maffioli M. Update from the latest WHO classification of MPNs: a user´s manual. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2016; 1: 534-542.
15. Rumi E, Sant'Antonio E, Boveri E et al. Diagnosis and management of prefibrotic myelofibrosis. Expert Rev Hematol 2018; 11 (7): 537-545.
16. Passamonti F, Mora B, Barraco D, et al. Post-ET and post-PV myelofibrosis: Updates on a distinct prognosis from primary myelofibrosis. Curr Hematol Malig Rep 2018; 13 (3): 173-182. doi: 10.1007/s11899-018-0453-y.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S86-S91.

Revista de Hematología

Diagnostic approach to von Willebrand disease

Sandra L Haberichter

Diagnostic Laboratories and Blood Research Institute, Versiti. Pediatric Hematology/Oncology, Medical College of Wisconsin. Children's Research Institute, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI, United States.

shaberichter@versiti.org

INTRODUCTION

Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder and is classified into quantitative (types 1 and 3) and qualitative forms (type 2). Diagnosis of VWD is complex and requires a personal history of bleeding, family history of bleeding or VWD, and confirmatory laboratory testing. Bleeding assessment tools may help to objectively measure bleeding symptoms in patients and have been shown to correlate with the VWD severity. Minimally, laboratory diagnosis requires measurement of von Willebrand factor (VWF) antigen levels (VWF:Ag), VWF platelet-binding activity (VWF:RCo, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR), and FVIII activity. Additional testing may be pursued in order to confirm the specific VWD subtype. These assays may include VWF multimer analysis, low-dose ristocetin VWF-platelet binding, VWF collagen binding activity (VWF:CB), FVIII-VWF binding, and VWF propeptide antigen (VWFpp). In general, *VWF* gene sequencing is most useful in type 2 VWD, but also may be informative in patients with severe type 1, type 1C, and type 3 VWD for accurate diagnosis, genetic counseling and appropriate treatment.

CLINICAL CASE

A 5 year-old female presented with easy bruising and recurrent epistaxis. There is a possible family history of VWD, but the specifics are not known. Laboratory evaluation showed mild anemia with a hemoglobin of 9.3 g/dl, with normal platelet and white counts. VWF antigen (VWF:Ag) was 29 IU/dl, VWF ristocetin cofactor activity (VWF:RCo) was < 10 IU/dL, and VWF collagen binding activity (VWF:CB) was also low at 12 IU/dl. Multimer evaluation demonstrated a loss of high molecular weight multimers. To confirm the reduced VWF:RCo to VWF:Ag ratio, a more accurate assay for the platelet binding activity of VWF (VWF:GPIbM) was evaluated and found to be 9 IU/dl. These initial laboratory results suggest a diagnosis of either type 2A or type 2B VWD. A low-dose RIPA was found to be normal, suggesting type 2A VWD is the more likely diagnosis. Exon 28 of the *VWF* gene was sequenced and the p.D1472H variant was identified. This variant causes disproportionately low VWF:RCo activity compared to VWF:Ag but has not been associated with bleeding symptoms. Further evaluation of exons 11-17, 22, 25–28, and 52 of the *VWF* gene identified a variant in exon 26, c.3538G>A (Gly1180Arg), which has been previously reported as a pathogenic variant for type 2A VWD.

DISCUSSION

VWD is the most common inherited bleeding disorder with an estimate prevalence of 1 in 1000 individuals.[1] Classification of VWD is currently based on criteria developed by the VWF subcommittee of the ISTH and the NIH NHLBI VWD expert panel guidelines published in 2006 and 2007, respectively.[1,2] VWD is classified as partial quantitative VWF deficiency (type 1), complete VWF deficiency (type 3), and qualitative deficiency (type 2). Type 2 is further defined into subtypes: type 2A (defective multimerization), type 2B (increased platelet binding), type 2M (defects in VWF platelet- or collagen-binding), and type 2N (defect in factor VIII [FVIII] binding). Type 1 is the most common, accounting for about 85% of VWD, while type 3 is the least common affecting an estimated 1 in 1 million individuals. Diagnosis of VWD requires a personal history of bleeding symptoms, a family history of bleeding or VWD, and confirmatory laboratory testing.[3]

Revista de Hematología

Bleeding assessment tools

VWD is characterized by mucocutaneous bleeding such as epistaxis, easy bruising, prolonged bleeding from minor wounds, oral cavity bleeding, bleeding after surgery, dental extraction or childbirth and heavy menstrual bleeding. Severely affected individuals may experience musculoskeletal bleeding including hemarthrosis and muscle hematomas. Several bleeding score tools have been developed to objectively quantify the severity of bleeding symptoms. Perhaps the most widely utilized is the Bleeding Assessment Tool (BAT) developed by the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) that has been validated for subjects with VWD. ISTH BAT scores have been shown to correlate with VWD severity. A Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ) with pediatric-specific bleeding symptoms such as umbilical stump bleeding, cephalohematoma, postcircumcision bleeding, postvenipuncture bleeding, and macroscopic hematuria is also available.[4] The PBQ has a high negative predictive value and this tool could be a valuable addition for evaluating children suspected to have inherited bleeding disorders.

Diagnostic criteria for von Willebrand disease

Initial clinical laboratory testing for VWD usually includes measurement of at least VWF:Ag, VWF platelet-binding activity (VWF:RCo, VWF:GPIbM, VWF:GPIbR), and FVIII level (**Table 1**).[3] Additional testing may be indicated based upon the initial test results, including low-dose ristocetin induced platelet aggregation (RIPA), VWF multimers, VWF collagen binding activity (VWF:CB), and VWF propeptide (VWFpp) level. Ratios of VWF activity (VWF:RCo, VWF:CB), FVIII level, or VWFpp level to VWF:Ag are used to identify the VWD subtype. However, when VWF:Ag is very low, these ratios may be unreliable due to the variability of values at the low end of the analytical range. In addition, family members should be evaluated for bleeding symptoms, and laboratory testing for VWD undertaken in those with bleeding symptoms.

Type 3 VWD is characterized by undetectable VWF protein and reduced FVIII level (**Table 1**). In type 1 VWD, VWF:Ag level and VWF platelet-binding activity are both low. FVIII level may be reduced in parallel to reduced VWF level. VWF multimer structure should be essentially normal with no significant absence of large VWF multimers (**Table 1**). The diagnostic VWF cutoff levels for type 1 diagnosis have been debated for many years.[5] Previous NHLBI guidelines recommended a cutoff of < 30 IU/dL, however, in practice this cutoff varies.[2] The lower limit of normal (approximately 50 IU/dL) or VWF levels < 40 IU/dL are often used. Patients with modestly reduced plasma VWF levels (30 – 50 IU/dL) have been categorized as "Low VWF levels". Low VWF levels may be associated with significant bleeding in patients due to reduced VWF synthesis/secretion (Lavin).[6,7]

Type 2 VWD involves defects in VWF function. Initial laboratory testing in types 2A and 2B VWD may have normal or reduced VWF:Ag level with markedly reduced VWF platelet binding activity (eg. decreased VWF:RCo/VWF:Ag), normal to reduced FVIII level, and loss of high molecular weight multimers (**Table 1**).[2] Patients with type 2B often have thrombocytopenia that is not observed in type 2A due to increased VWF-platelet binding and clearance of large multimers.[8] Abnormally increased ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) at low ristocetin concentration is diagnostic for type 2B VWD. Sequencing of exon 28 of the *VWF* gene may be useful in differentiating type 2A from 2B. The majority of type 2M VWD results from decreased VWF binding to platelets that is not caused by abnormal multimer structure (eg. decreased VWF:RCo/VWF:Ag). Initial test results with discordant VWF:Ag and VWF platelet binding activity may be similar to type 2A, but

Table 1. Typical laboratory test results for VWD subtypes

	Normal	Type 1	Type 1C	Type 2A	Type 2B*	Type 2M	Type 2N	Type 3
VWF:Ag	N	↓↓	↓↓	N or ↓ or ↓↓	N or ↓ or ↓↓	↓ or ↓↓	N or ↓	Absent
VWF:RCo/VWF:Ag VWF:GPIbM/VWF:Ag, VWFGPIbR/VWF:Ag	N	N	N	↓↓	↓ or ↓↓	↓↓	N	N/A
FVIII/VWF:Ag	N	N	N	N	N	N	↓↓	N/A
LD-RIPA	None	None	None	None	↑↑	None	None	None
Platelet count	N	N	N	N	N or ↓	N	N	N
VWF multimers	N	N	N	↓ HMW	↓ HMW	N	N	Absent
VWFpp/VWF:Ag	N	N	↑ or ↑↑	N or ↑	N or ↑	N	N	N/A
VWF:CB/VWF:Ag	N	N	N	↓↓	↓ or ↓↓	N or ↓	N	N/A

* Platelet-type VWD has a similar laboratory phenotype.
N: normal; ↓: reduced; ↓↓: markedly reduced; ↑: increased; ↑↑: markedly increased; LD-RIPA: low-dose ristocetin-induced platelet aggregation; HMW: high molecular weight.
** Initially published: Sharma R, Haberichter SL. New advances in the diagnosis of von Willebrand disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019; 2019 (1): 596-600. PMID: 31808831.

type 2M subjects have normal VWF multimer structure. A less common variation of type 2M includes subjects with VWF-collagen binding defects with reduced VWF:CB/VWF:Ag ratio and normal VWF multimers (**Table 1**). Type 2N VWD is caused by variants that impair FVIII binding causing low FVIII levels. These subjects have discordant VWF:Ag and FVIII level as identified by a markedly reduced FVIII/VWF:Ag ratio. Discrimination of type 2N from hemophilia A may require the assay of FVIII-VWF binding which is becoming more readily available in clinical or reference laboratories. Alternatively, genetic testing may be used to confirm type 2N VWD.

Assays of VWF platelet binding activity

The most widely used, classic assay for VWF binding to platelets is VWF:RCo activity where the antibiotic ristocetin induces a conformational change allowing platelet GPIbα binding. The VWF:RCo assay is less useful in patients with very low VWF levels (< 20 IU/dL) because of the high coefficient-of-variation and poor sensitivity.[9] VWF:RCo measures VWF-ristocetin binding in addition to VWF-platelet binding. False positive results may occur in subjects with the p.D1472H *VWF* variant, common in African Americans and less common in other subjects, and potentially other variants in this region.[10] The VWF:GPIbR assay uses recombinant GPIbα fragments tethered to microparticles, eliminating the use of platelets and is less variable and more sensitive than VWF:RCo.[9,11] VWF:GPIbR is unaffected by the common p.D1472H *VWF* variant.[12] VWF:GPIbM uses recombinant GPIbα fragments with two gain-of-function variants to induce spontaneous binding of VWF without ristocetin.[13,14] VWF:GPIbM has an excellent coefficient of variation and more sensitive lower limit of detection, and is unaffected by the p.D1472H variant.[9,15]

Assay of VWF propeptide

A subgroup of type 1 VWD subjects with very low VWF:Ag may have a reduced VWF survival phenotype (type 1C).[16-18] These patients have

Revista de Hematología

a markedly reduced VWF half-life (1-3 hours) after desmopressin administration, compared to the normal 8 - 12 hour half-life. These subjects can be identified by assay of VWF propeptide (VWFpp) level. Healthy individuals have one unit each of VWF and VWFpp in plasma and a VWFpp/VWF:Ag ratio of approximately 1.0. Type 1C patients (**Table 1**) have normal VWFpp half-life with substantially reduced VWF half-life resulting in an increased VWFpp/VWF:Ag ratio (> 3.0). Increased clearance of VWF and elevated VWFpp/VWF:Ag occurs in some types of acquired VWD, type 2B ,and some type 2A patients.[19] VWFpp assay has utility in identifying true type 3 VWD patients as some patients have severely reduced VWF:Ag with detectable/normal VWFpp level, indicating reduced VWF survival rather than an absence of VWF synthesis. Re-classification of these patients has implications for treatment. While type 3 VWD patients do not produce VWF, type 1C subjects may have normal endothelial cell Weibel-Palade body and platelet α-granule VWF stores. The VWF released after desmopressin administration, although quickly cleared from plasma, may be sufficient to achieve hemostasis in minor bleeding situations.[20] Type 3 patients will not respond to desmopressin and require VWF replacement therapy. The VWFpp assay is not routinely included in the diagnostic workup for VWD and is available in few diagnostic laboratories, however it may be a valuable addition to the diagnostic panel, especially in patients with very low VWF:Ag levels. In the absence of available VWFpp assay, a desmopressin trial with samples collected at 1 and 4 hours post-administration should be undertaken is patients with markedly reduced VWF:Ag levels.

VWF collagen binding activity assay

VWF binds to exposed collagen at the site of vascular injury and requires an assay to specifically examine this interaction. Most VWD diagnostic panels typically do not include any assessment of VWF collagen binding activity (VWF:CB) and when performed, uses types I or III collagen. VWF collagen binding is dependent on the presence of high molecular weight VWF multimers and patients with defective VWF multimers (types 2A or 2B) have reduced VWF:CB (**Table 1**).[21,22] Patients with normal multimers should have a VWF:CB/VWF:Ag ratio of about 1.0, where type 2A/2B with abnormal VWF multimers have reduced VWF:CB/VWF:Ag ratio. VWF:CB may be more efficient and less costly than VWF multimer analysis, although multimer analysis may still be needed to confirm VWD subtype. In addition, assessment of VWF:CB activity may have another role in identifying patients with rare collagen binding defects falling under the category of type 2M VWD. Thus, assessing VWF:CB may serve a dual role in evaluating VWF multimer structure and identifying a possible collagen binding defect.[23]

Genetic testing in von Willebrand disease

Genetic testing in type 1 VWD may not be informative as an average of 62% of type 1 patients have an identifiable sequence variant (SV), however for patients with VWF < 30 IU/dl the detection rate is approximately 80%.[24] Genetic testing in type 2 VWD may help confirm the diagnosis and the specific subtype. Sequencing may be helpful in diagnosing patients with type 2N VWD versus mild hemophilia A, differentiating platelet-type VWD from type 2B VWD, and confirming types 2M and 2A VWD. In type 3 VWD, genetic testing may be useful for accurate diagnosis, determining risk of alloantibody development (more commonly seen with large deletions) and for genetic counseling.[25] The sequencing of the entire *VWF* coding region has limitations due the high costs, but next-generation sequencing (NGS) may overcome this limitation.[26,27] DNA sequencing (Sanger or NGS) cannot detect copy number variants (CNV), including deletions and duplications. Array Comprehensive Genomic

Hybridization (aCGH) is a powerful method to identify CNV in the *VWF* gene and should be considered when attempting to determine the underlying genetic cause of type 1 VWD patients with VWF:Ag levels < 30 or type 3 VWD when a SV is not identified by *VWF* sequencing.

Case follow up

Our patient with significantly abnormal VWF studies was confirmed to have type 2A VWD. The patient had a suboptimal response to inhaled desmopressin. She now receives desmopressin for minor bleeding and VWF concentrate for more significant bleeding or surgical prophylaxis.

REFERENCES

1. Sadler JE, Budde U, Eikenboom JC, et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. J Thromb Haemost 2006; 4 (10): 2103-2114. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146.x.
2. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). Haemophilia 2008; 14 (2): 171-232. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x.
3. Nichols WL, Rick ME, Ortel TL, et al. Clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease: a synopsis of the 2008 NHLBI/NIH guidelines. Am J Hematol 2009; 84 (6): 366-370. doi: 10.1002/ajh.21405.
4. Bowman M, Riddel J, Rand ML, Tosetto A, Silva M, James PD. Evaluation of the diagnostic utility for von Willebrand disease of a pediatric bleeding questionnaire. J Thromb Haemost 2009; 7 (8): 1418-1421. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03499.x.
5. Sadler JE. Slippery criteria for von Willebrand disease type 1. J Thromb Haemost 2004; 2 (10): 1720-1723. doi: 10.1111/j.1538-7836.2004.00933.x.
6. Lavin M, Aguila S, Schneppenheim S, et al. Novel insights into the clinical phenotype and pathophysiology underlying low VWF levels. Blood 2017; 130 (21): 2344-2353. doi: 10.1182/blood-2017-05-786699.
7. Lavin M, Aguila S, Dalton N, et al. Significant gynecological bleeding in women with low von Willebrand factor levels. Blood Adv. 2018; 2 (14): 1784-1791. doi: 10.1182/bloodadvances.2018017418.
8. Federici AB, Mannucci PM, Castaman G, et al. Clinical and molecular predictors of thrombocytopenia and risk of bleeding in patients with von Willebrand disease type 2B: a cohort study of 67 patients. Blood 2009; 113 (3): 526-534. doi: 10.1182/blood-2008-04-152280.
9. Bodo I, Eikenboom J, Montgomery R, et al. Platelet-dependent von Willebrand factor activity. Nomenclature and methodology: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2015; 13 (7): 1345-1350. doi: 10.1111/jth.12964.
10. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Common VWF exon 28 polymorphisms in African Americans affecting the VWF activity assay by ristocetin cofactor. Blood 2010; 116 (2): 280-286. doi: 10.1182/blood-2009-10-249102.
11. Vanhoorelbeke K, Cauwenberghs N, Vauterin S, Schlammadinger A, Mazurier C, Deckmyn H. A reliable and reproducible ELISA method to measure ristocetin cofactor activity of von Willebrand factor. Thromb Haemost. 2000; 83 (1): 107-113.
12. Boender J, Eikenboom J, van der Bom JG, et al. Clinically relevant differences between assays for von Willebrand factor activity. J Thromb Haemost 2018; 16 (12): 2413-2424. doi: 10.1111/jth.14319.
13. Patzke J, Budde U, Huber A, et al. Performance evaluation and multicentre study of a von Willebrand factor activity assay based on GPIb binding in the absence of ristocetin. Blood Coagul Fibrinolysis 2014; 25 (8): 860-870. doi: 10.1097/MBC.0000000000000169.
14. Flood VH, Gill JC, Morateck PA, et al. Gain-of-function GPIb ELISA assay for VWF activity in the Zimmerman Program for the Molecular and Clinical Biology of VWD. Blood 2011; 117 (6): e67-74. doi: 10.1182/blood-2010-08-299016.
15. Szederjesi A, Baronciani L, Budde U, et al. An international collaborative study to compare different von Willebrand factor glycoprotein Ib binding activity assays: the COMPASS-VWF study. J Thromb Haemost 2018. doi: 10.1111/jth.14206.
16. Schooten CJ, Tjernberg P, Westein E, et al. Cysteine-mutations in von Willebrand factor associated with increased clearance. J Thromb Haemost 2005; 3 (10): 2228-2237. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01571.x.
17. Haberichter SL, Balistreri M, Christopherson P, et al. Assay of the von Willebrand factor (VWF) propeptide to identify patients with type 1 von Willebrand disease with decreased VWF survival. Blood 2006; 108 (10): 3344-3351. doi: 10.1182/blood-2006-04-015065.
18. Haberichter SL, Castaman G, Budde U, et al. Identification of type 1 von Willebrand disease patients with reduced von Willebrand factor survival by assay of the VWF propeptide in the European study: molecular and clinical markers for the diagnosis and management of type 1 VWD (MCMDM-1VWD). Blood 2008; 111 (10): 4979-4985. doi: 10.1182/blood-2007-09-110940.
19. Eikenboom JC, Tjernberg P, Van Marion V, Heering KJ. Acquired von Willebrand syndrome: diagnostic problems and therapeutic options. Am J Hematol 2007; 82 (1): 55-58. doi: 10.1002/ajh.20760.

20. Castaman G, Tosetto A, Federici AB, Rodeghiero F. Bleeding tendency and efficacy of anti-haemorrhagic treatments in patients with type 1 von Willebrand disease and increased von Willebrand factor clearance. Thromb Haemost 2011; 105 (4): 647-654. doi: 10.1160/TH10-11-0697.

21. Favaloro EJ, Bonar R, Chapman K, Meiring M, Funk Adcock D. Differential sensitivity of von Willebrand factor (VWF) 'activity' assays to large and small VWF molecular weight forms: a cross-laboratory study comparing ristocetin co-factor, collagen-binding and mAb-based assays. J Thromb Haemost 2012; 10 (6): 1043-1054. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04729.x.

22. Flood VH, Gill JC, Friedman KD, et al. Collagen binding provides a sensitive screen for variant von Willebrand disease. Clin Chem 2013; 59 (4): 684-691. doi: 10.1373/clinchem.2012.199000.

23. Flood VH, Schlauderaff AC, Haberichter SL, et al. Crucial role for the VWF A1 domain in binding to type IV collagen. Blood. 2015; 125 (14): 2297-2304. doi: 10.1182/blood-2014-11-610824.

24. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. Blood 2017; 2017 (1): 379-384. doi: 10.1182/blood-2017-05-782029.

25. Christopherson PA, Perry CL, Bellissimo DB, et al. Genotype-phenotype relationship and the role of alloantibodies in type 3 VWD in the Zimmerman Program. Blood 2017; 130 (Suppl 1): 19-19. https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.19.19.

26. Corrales I, Catarino S, Ayats J, et al. High-throughput molecular diagnosis of von Willebrand disease by next generation sequencing methods. Haematologica 2012; 97 (7): 1003-1007. doi: 10.3324/haematol.2011.055285.

27. Liang Q, Qin H, Ding Q, et al. Molecular and clinical profile of VWD in a large cohort of Chinese population: application of next generation sequencing and CNVplex® technique. Thromb Haemost 2017; 117 (08): 1534-1548. doi: 10.1160/TH16-10-0794.

Revista de Hematología

Treatment options in obstetric hemorrhage: tranexamic acid (TXA)

Eduardo Angles-Cano

Directeur de Recherche, INSERM UMR_S 1140, Université de Paris, France

Eduardo.Angles-Cano@inserm.fr

INTRODUCTION

Postpartum haemorrhage (PPH) is defined as blood loss of more than 500 mL within 24 hours of delivery. PPH is the leading cause of maternal death worldwide responsible for about 100 000 deaths every year and almost all (99%) occur in low-income and middle-income countries. Although maternal mortality rates have declined significantly in several countries with high levels of medical care (e.g. the European Union), postpartum haemorrhage remains a major cause of maternal mortality elsewhere. In Mexico and other Latin American countries, postpartum haemorrhage contributes significantly to maternal morbidity and hysterectomy, and is the foremost cause of maternal mortality (2010: 51.5 deaths per 100 000 live births).[a] Vital registration data from Mexico has shown a consistent, downward trend in the Maternal Mortality Rate (MMR) from 1980 to 1995, and then a long period of little change that still remains and particularly affects the economically and socially disadvantaged population (**Figure 1**). In some States of the Mexican Republic (e.g. Oaxaca), this is a major public health problem. The unfortunate fact is that these deaths are preventable. To ignore this reality of treatment has been qualified at the 2019 ISTH congress,[1] and I assume it is, a human rights issue.[2]

Primary causes of PPH are mostly of obstetrical origin, attributable to the organs involved

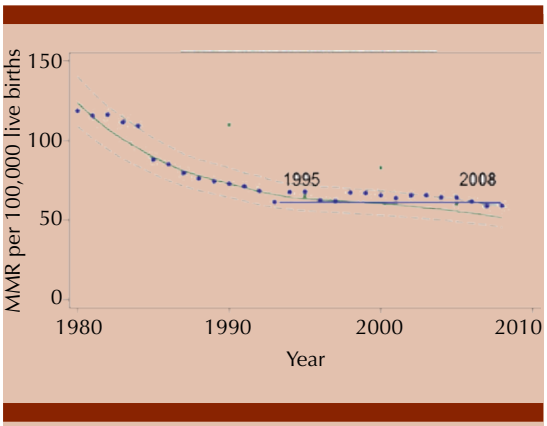

Figure 1. Mexico predicted MMR per 100,000 live births. Vital registration data from Mexico showing a consistent, downward trend in the MMR from 1980 to 1995, and then a period of little change. Webfigure 2a from the Supplementary webappendix to Hogan MC et al. 2010.[1]

(uterine atony, retention of placental tissue...), worsened by fibrin formation-fibrinolysis activation. If excessive bleeding is diagnosed, the Four T's mnemonic can be used to identify specific causes. The 4T, four most common causes, of PPH are:

- Tone: uterine atony
- Trauma: laceration, hematoma, rupture
- Tissue: retained tissue of invasive placenta
- Thrombin->fibrin->fibrinolysis activation

Medication used to prevent and treat these common causes of PPH is based on the underlying pathophysiology. Accordingly, the first line agent is the administration of an uterotonic drug, preferably oxytocin given after delivery of the neonate or of the placenta—the second line agents include ergot alkaloids, and prostaglandins. Trauma and tissue damage require manual and medical interventions to remove retained tissues and/or surgery for birth canal

[a] https://isthcongressdaily.org/postpartum_hemorrhage_a_plenary-session_on_an_unrecognized_problem/

trauma or uterine rupture. With regard to the 4th T (Thrombin-fibrin-fibrinolysis) the balance between clot formation and fibrinolysis is a highly regulated mechanism. In PPH, the marked activation of coagulation and fibrinolysis that occurs in the utero-placental circulation may result in uncontrolled, excessive and diffuse bleeding caused by exacerbated fibrinolysis activation i.e. hyperfibrinolysis, that rapidly eliminates scar tissue and promotes bleeding (**Figure 2**). Uncontrolled hyperfibrinolysis in PPH is associated with a high mortality, as it is in polytrauma patients and those undergoing surgical procedures.[3]

Why, in PPH, hyperfibrinolysis appears abruptly upon the formation of fibrin for wound healing in the utero-placental circulation? A possible response to this question is that the placental-uterine organ is rich in plasminogen activators. Indeed, the tissue plasminogen activator (tPA) first purified from plasma[4] was then extracted from human uterine tissue.[5] The tPA released into the utero-placental circulation localizes onto fibrin and triggers the formation of plasmin, the enzyme responsible for fibrinolysis. **Figure 2**

There is now a very clear understanding of the fibrinolytic system and its functioning (**Figure 2**): plasminogen, a circulating protein contains lysine-binding sites (LBS) that recognize carboxyterminal lysine residues in fibrin. This interaction allows binding and localization of plasminogen onto the clot where it is transformed into plasmin by tPA.[6] The function of plasmin thus formed *in situ* is to eliminate excess fibrin.[7] The premature or exaggerated formation of plasmin destroys the fibrin and promotes bleeding. To prevent plasmin from being formed locally, it is necessary to prevent plasminogen binding and localization onto the fibrin clot. Prevention of plasminogen binding to fibrin can be achieved by administering a lysine analogue, tranexamic acid or ATX that fixes on plasminogen LBS and prevents its transformation into plasmin at the surface of the fibrin clot.[8] ATX has already been used success-

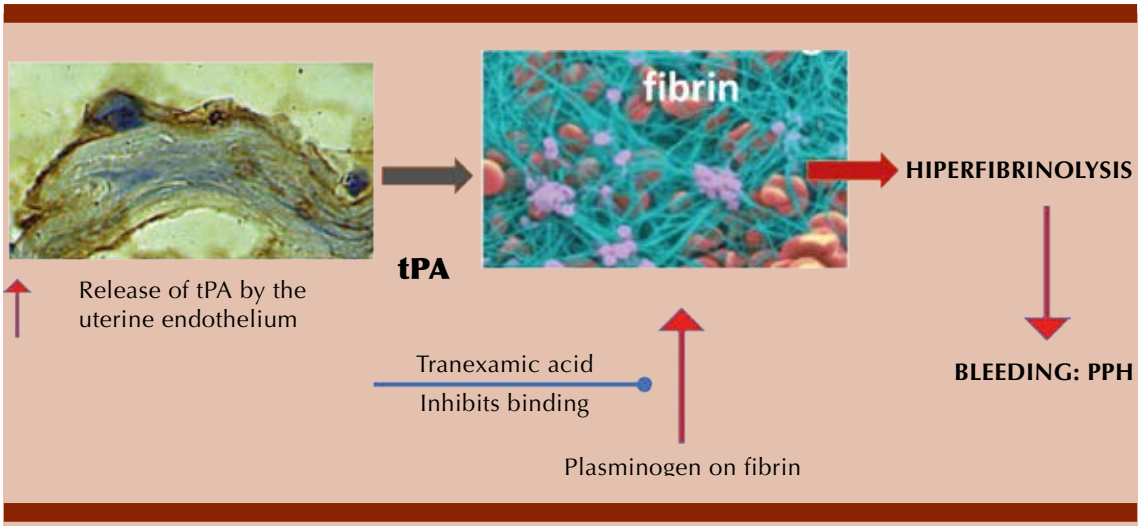

Figure 2. Proposed mechanism for hiperfibrinolysis in post-partum haemorrhage. The overwhelming release of tPA by the uterine and placental endothelium triggers the conversion of plasminogen into plasmin, the fibrinolytic enzyme. TXA prevents binding of plasminogen to fibrin and thereby the formation of plasmin on the clot and stop hyperfibrinolysis.

fully in trauma care contributing to a decrease in mortality and the need for transfusions.[9]

ATX IN POSTPARTUM HAEMORRHAGE

Limiting hyperfibrinolysis has been suggested as the first step in a therapy algorithm for PPH. In 2017 the results of the *World Maternal Antifibrinolytic (WOMAN) trial* were published.[10] The WOMAN trial provided a solid basis for the use of ATX in the treatment of postpartum haemorrhage. The objective of this multicentre, multinational study was to assess the impact of ATX on the risk of death from bleeding in a total of 20,060 cases. It was found that *TXA decreases death from bleeding without adverse outcomes* particularly if administered within the first hours after delivery. These results regarding the efficacy of ATX are similar to those previously obtained in polytraumatized individuals with bleeding (CRASH-2 trial).[9] It should be noted that the updated WHO recommendations on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage is in line with the results of the WOMAN trial (**Table 1**).[11,12] These data indicate that TXA should be administered as early as possible and included in the treatment of postpartum haemorrhage because it is an inexpensive and easy-to-administer drug. TXA should be made available in all hospital and centres of care even in the rural areas. TXA availability for intravenous injection is an urgent need for a country that cares for the health of the poor population, a majority in Mexico.

Table 1. Updated WHO recommendation on tranexamic acid for the treatment of postpartum haemorrhage

- Based on the dosing regimen used in the WOMAN trial, the World Health Organization (WHO) recommends early use of intravenous tranexamic acid (TXA) within 3 hours of birth, at a fixed dose of 1 g (100 mg/ml) intravenously at 1ml per minute (i.e. administered over 10 minutes), with a second dose of 1 g IV if bleeding continues after 30 minutes, or if bleeding restarts within 24 hours of completing the first dose.
- TXA should be given in addition to standard care for women with clinically diagnosed postpartum haemorrhage (PPH) following vaginal birth or caesarean section.
- TXA should be used in all cases of PPH, regardless of whether the bleeding is due to genital tract trauma or other causes.
- TXA should be administered via an IV route only for treatment of PPH. TXA should be avoided in women with a clear contraindication to antifibrinolytic therapy.

REFERENCES

1. Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980- 2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. Lancet 2010; 375 (9726): 1609-1623. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60518-1.
2. Hibbs SP, Roberts I, Shakur-Still H, Hunt BJ. Post-partum haemorrhage and tranexamic acid: a global issue. Br J Haematol 2018; 180 (6): 799-807.
3. Cotton BA, Harvin JA, Kostousouv V, et al. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. J Trauma Acute Care Surg 2012; 73 (2): 365-370; discussion 370.
4. Angles-Cano E, Sultan Y, Bernard J. [Purification of the vascular plasminogen activator]. C R Seances Acad Sci D 1979; 289 (5): 485-487.
5. Rijken DC, Wijngaards G, Zaal-de Jong M, Welbergen J. Purification and partial characterization of plasminogen activator from human uterine tissue. Biochim Biophys Acta 1979; 580 (1): 140-153.
6. Plawinski L, Angles-Cano E. Membrane microvesicles: a circulating source for fibrinolysis, new antithrombotic messengers. Haematologica 2013; 98 (7): e75-76. doi: 10.3324/haematol.2013.088948.
7. Barbosa da Cruz D, Helms J, Aquino LR, et al. DNA-bound elastase of neutrophil extracellular traps degrades plasminogen, reduces plasmin formation, and decreases fibrinolysis: proof of concept in septic shock plasma. FASEB J 2019; 33 (12): 14270-14280.
8. Pabinger I, Fries D, Schochl H, Streif W, Toller W. Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis. Wien Klin Wochenschr 2017; 129 (9-10): 303-316.
9. collaborators C-t, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2010; 376 (9734): 23-32.

10. Collaborators WT. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017; 389 (10084): 2105-2116.

11. Vogel JP, Oladapo OT, Dowswell T, Gulmezoglu AM. Updated WHO recommendation on intravenous tranexamic acid for the treatment of post-partum haemorrhage. Lancet Glob Health 2018; 6 (1): e18-e19.

12. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendation on Tranexamic Acid for the Treatment of Postpartum Haemorrhage. Geneva: World Health Organization, 2017.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S96-S99.

Revista de Hematología

Fisiopatología del dengue hemorrágico

José Ramón Rivas-Llamas

Práctica médica privada

rivasllamasdr@gmail.com

El dengue es un síndrome febril agudo infeccioso, de origen viral, transmitido por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* y constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo, sobre todo en las regiones tropicales y subtropicales. Es la infección viral más común transmitida por artrópodos. El dengue es una de las enfermedades infecciosas reemergentes más importantes en el mundo y provoca entre 50 y 100 millones de casos anuales en más de 100 países.[1] De esos casos, mas de 500,000 son de dengue hemorrágico, con alrededor de 25,000 defunciones, la mayor parte en niños. El virus del dengue es un virus RNA del grupo de los flavovirus y existen cuatro serotipos, denominados Den-1, Den-2, Den3 y Den-4. Deja inmunidad a largo plazo para variedades homotípicas, pero a corto plazo para diferente serotipo. El dengue tiene dos manifestaciones clínicas, la fiebre por dengue o dengue clásico y la fiebre hemorrágica por dengue o dengue hemorrágico.[2]

Las manifestaciones clínicas de ambos son diferentes, ya que la fiebre por dengue es una enfermedad de alivio espontáneo, caracterizada por fiebre, mialgias, artralgias, cefalea, dolor ocular, exantema, leucopenia y moderada trombocitopenia, cuyo curso es de 5 a 7 días. En la fiebre hemorrágica por dengue hay aumento de la permeabilidad capilar con extravasación vascular, hemoconcentración, manifestaciones hemorrágicas y daño hepático. En ambos casos las manifestaciones hemorrágicas son de diversa localización y grado de severidad. La pérdida de líquidos ocasionada por el daño endotelial puede causar depleción importante del volumen intravascular, con la aparición del síndrome de choque por dengue. La participación de los sistemas hematológico, vascular y hepático, con la consecuente trombocitopenia, tendencia al sangrado, la fuga capilar y la elevación de las enzimas hepáticas, son los cambios más características en la fiebre hemorrágica por dengue. El mecanismo subyacente responsable del sangrado no tiene una explicación clara. La trombocitopenia es un hallazgo universal en la fiebre hemorrágica por dengue y es uno de los criterios estipulados por la OMS para la definición del caso clínico, aunque también se encuentra en 50% de los casos de fiebre por dengue; se ha encontrado, además, disfunción plaquetaria e incremento en la actividad secretora de las plaquetas.[1]

Los síndromes producidos por el dengue están influidos por la edad y el estado inmunológico. Con la infección primaria los síntomas son muy leves, en la mayoría niños, y varían desde una infección subclínica o un síndrome febril leve no diferenciado. La infección secundaria se asocia con alteración importante en la fisiopatología, que resulta en gran propensión a padecer un cuadro de dengue más severo. En términos clínicos, la infección por dengue puede ser asintomática con manifestación súbita de fiebre, cefalea y malestar general de cuatro a cinco días después de la picadura del mosco. Típicamente, el paciente se alivia de la fiebre después de 4 a 5 días, acompañado de exantema generalizado máculopapular pruriginoso, cuyos signos desaparecen en un periodo de tres días. Puede encontrarse leucopenia en esta etapa con valores normales de plaquetas y transaminasas.[2]

La infección primaria por dengue induce inmunidad permanente para el serotipo particular, pero la inmunidad cruzada para los otros serotipos es solo parcial y temporal. Es interesante que una segunda o múltiples infecciones por el virus del dengue se han identificado como un riesgo mayor para dengue más grave y otros factores de riesgo para la severidad incluyen la virulencia del virus y los antecedentes genéticos del sujeto. En

los pacientes que padecen síndrome de choque por dengue, el cuadro clínico difiere de los síntomas de inicio, ya que manifiestan taquicardia, sangrado, cianosis y enfriamiento de las extremidades. Estas características se han atribuido a una fuga vascular que permite la extravasación del plasma, con activación de los sistemas del complemento y coagulación, encontrándose trombocitopenia y hemoconcentración, con elevación del hematócrito y disminución de la albúmina sérica. Otros pacientes pueden padecer dolor abdominal severo y continuo, vómito persistente, en ocasiones con hematemesis, hipotermia, inquietud y decaimiento. Los pacientes pueden fallecer en las siguientes 24 a 48 horas si no se adoptan las medidas necesarias para revertir el cuadro rápidamente, que puede complicarse con coagulación intravascular diseminada, insuficiencia orgánica múltiple y paro respiratorio.[3]

La fisiopatología de la fiebre hemorrágica por dengue es muy compleja en el humano y los síntomas clínicos se deben principalmente a la respuesta inmunitaria, que involucra la activación de las células endoteliales dando lugar a la fuga del plasma y desencadenando la activación del sistema hemostático. El endotelio juega un importante papel regulatorio en la circulación como una barrera física e involucra el control de la trombosis y trombólisis, el tono vascular y el crecimiento de los vasos sanguíneos. El daño endotelial se asocia con elevación del factor de Von Willebrand y el factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE), conocido como potente regulador de la permeabilidad vascular y la angiogénesis, que se libera de las plaquetas. Las plaquetas son las principales transportadoras del FCVE. El endotelio activado es el responsable de la fuga del plasma y el choque. El dímero-D, que es producto lítico de la fibrina, indica hiperfibrinólisis en respuesta a la formación del coágulo y formación de fibrina. La trombocitopenia se observa en el dengue moderado y severo y se asocia con el resultado clínico. Puede deberse a supresión medular, destrucción y alargamiento del ciclo vital plaquetario.[4] La cuenta plaquetaria se correlaciona con la severidad de la fiebre hemorrágica por dengue y el hematócrito elevado con marcada trombocitopenia e hipoalbuminemia apoya el diagnóstico de síndrome de choque por dengue, y se ha considerado un importante factor responsable de los sangrados en la fiebre hemorrágica por dengue.[3] La activación plaquetaria está muy elevada en los pacientes con dengue, especialmente si cursan con trombocitopenia, que muestra datos de activación de la vía de la apoptosis. La actividad aumentada de la coagulación se ha encontrado en la fase crítica de la infección severa por dengue, asociada con la fuga de plasma y trombocitopenia, habiéndose informado que la elevación del dímero-D y la trombocitopenia, con reducida generación de trombina y excesiva fibrinólisis, se asocian con complicaciones hemorrágicas.[4]

El virus del dengue induce daño tisular a través de la activación del dominio pirin 3 (NLRP3), parte esencial del sistema inmunitario innato, lo que origina inflamación, recluta la proteína asociada con apoptosis que contiene un dominio de caspasa y procaspasa 1 para formar el complejo inflamatorio. Dentro de este complejo, la enzima pro-IL-1β, una enzima potente proinflamatoria. Las partículas del virus del dengue son esféricas, tienen una cobertura y genoma RNA trenzado, que invaden las células mediante un receptor, y por endocitosis este RNA es trasladado a una poliproteína que se une a tres proteínas estructurales y siete no estructurales, desencadenando el proceso inflamatorio por el que se aumenta la permeabilidad del endotelio y el fenómeno de fuga plasmática. La secreción masiva de citocinas, las infecciones secundarias heterotípicas, la genética del huésped y la respuesta dependiente de anticuerpos pueden contribuir a la patogénesis del virus del dengue.[5] A pesar de que la patogénesis del dengue permanece sin definirse,

entre otras situaciones, se cree que la tormenta de citocinas es uno de la factores contribuyentes primarios. Se ha demostrado que la infección por el virus del dengue induce síntesis de IL-1β, una citocina típicamente generada en los sitos de daño o de respuesta inmunitaria para estimular el reclutamiento celular en el lugar afectado, básicamente macrófagos y células mononucleares de sangre periférica. El antagonista del receptor de IL-1R protege de este daño.[6]

La razón por la que se produce fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue en algunas personas tampoco está clara, pero los estudios realizados en zonas endémicas sugieren que los anticuerpos preexistentes son un factor de riesgo para su aparición. El virus del dengue parece replicar y proliferar en muchas líneas celulares adaptadas, pero estas propiedades *in vitro* han sido muy difíciles de ser reproducidas en células primarias o *in vivo*. Las características fisiopatológicas que determinan la severidad de la enfermedad y que las diferencia de la fiebre por dengue son la pérdida de plasma por el aumento de la permeabilidad vascular y la hemostasia anormal. Esta patogénesis depende, pues, de anticuerpos, mediación por células T, fenómenos de tormenta de citocinas, antecedentes genéticos, la diferencia entre tipos de virus, cantidad de virus en circulación durante la fase aguda y el estado nutricional de los individuos infectados. También parecen jugar un papel importante la transmisión vectorial, el sistema inmunitario innato, el sistema del complemento y la activación plaquetaria.[6]

Mientras que la infección primaria confiere inmunidad prolongada, aunque no permanente, la reinfección por un serotipo homólogo del virus del dengue ocurre con frecuencia en zonas endémicas y es el factor de riesgo de una enfermedad más severa. Aun durante infecciones secundarias, el dengue severo es relativamente raro, con solo 0.5 a 1% que evolucionan a fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de choque por dengue. Por el contrario, en niños nacidos de madres inmunizadas por el dengue, la infección primaria puede causarles enfermedad severa.[2]

Los anticuerpos neutralizan la infección cuando se unen a las partículas virales en número suficiente, pero en contraste a concentraciones que están por debajo de la neutralización, los anticuerpos pueden promover la entrada del virus a células que expresan receptores Fcy por medio de un proceso llamado incremento dependiente de anticuerpo. Así, baja afinidad o escasa neutralización por anticuerpos reactivos cruzados contra las proteínas estructurales del virus del dengue, que se generaron durante la infección primaria, pueden facilitar el fenómeno de incremento mencionado durante una infección secundaria. Ello origina una tormenta de citocinas y la fuga de plasma. De esta forma, la cantidad y calidad de la respuesta de los anticuerpos reactivos cruzados rápidamente inducen a un estímulo de memoria de las células B y se influye en la severidad de la respuesta.[6] Además del incremento dependiente de anticuerpos, la unión de receptores FcyR en células mieloides o mastoides de los inmunocomplejos del virus del dengue puede modular la inmunidad del huésped y la patogénesis de la enfermedad por el incremento en la producción de IL-10, sesgando la respuesta de las células T CD4+, o promoviendo la degranulación de moléculas vasoactivas que incrementan la fuga capilar. Estudios recientes sugieren que la respuesta de células T CD8+ protegen contra la infección severa por virus del dengue.[5]

REFERENCIAS

1. Rivas-Llamas R, Chaín-Castro RA, Murillo-Llanes J, Ramírez-Zepeda MG, Gadea-Alvarez T, López-López E. Manifestaciones hemorrágicas en el dengue Rev Biomed 2005; 16: 87-94.
2. Ramírez-Zepeda MG, Velasco-Mondragón HE, Ramos C, Peñuelas JE, Maradiaga-Ceceña MA, Murillo-Llanes J, Rivas-Llamas R, Chaín-Castro R. Caracterizacion clínica y epidemiológica de los casos de dengue: experiencia del

Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México. Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health 2009; 25 (1): 16-23.

3. Katzelnick L, Harris E. The use of longitudinal cohorts for studies of dengue viral pathogenesis and protection. Curr Opin Virol 2018; 29: 51-61. doi: 10.1016/j.coviro.2018.03.004.
4. Simmonsa C, McPhersonc K, Van Vinh N, et al. Recent advances in dengue pathogenesis and clinical management. Vaccine 2015; 33: 7061-7068.
5. Leong AS, Thong Wong K, Trishe Y-M, et al. The pathology of dengue hemorrhagic fever. Semin Diagnostic Pathol 2007; 24: 227-236.
6. Feroza Begum, Sandeepan Das, Debica Mukherjee, Sweety Mal, Upasana Ray. Insight into the tropism of dengue virus in humans. Viruses 2019; 11: 1112-1136. doi: 10.3390/v11121136.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S100-S105.

Revista de Hematología

Fisiología de la hematopoyesis

Héctor Mayani-Viveros

Investigador titular y jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

hmayaniv@prodigy.net.mx

INTRODUCCIÓN

El proceso a través del cual se generan las células de la sangre se denomina *hematopoyesis* y ocurre bajo condiciones muy específicas en el interior de los huesos, en la llamada médula ósea.[1] La hematopoyesis es un proceso extraordinariamente complejo, en el que interviene gran variedad de tipos celulares y el cual es regulado por diversos factores de transcripción (proteínas que se unen a regiones específicas del ADN y controlan la expresión de diversos genes) y citocinas (proteínas que al unirse a sus respectivos receptores, activan o inhiben vías de señalización específicas). En este trabajo se presentarán aspectos generales de la fisiología de la hematopoyesis y el papel de ciertos factores de transcripción y algunas de las citocinas más relevantes.

EL SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

El sistema hematopoyético puede dividirse con base en el grado de madurez de las células que lo conforman y en los distintos linajes celulares que de él se generan. De acuerdo con el grado de maduración celular, se han identificado cuatro compartimentos. El primer compartimiento corresponde a las células más primitivas, llamadas células troncales hematopoyéticas (CTHs). Estas células tienen dos características funcionales que las distinguen: son capaces de autorrenovarse (al dividirse, por lo menos una de las células hijas conserva las propiedades de la célula inicial) y son multipotenciales (pueden dar origen a los distintos linajes sanguíneos). Las CTHs corresponden a 0.01% del total de células nucleadas presentes en la médula ósea, por lo que su estudio puede verse limitado desde el punto de vista práctico. Sin embargo, gracias a los estudios realizados hasta ahora, sabemos que estas células tienen una morfología linfoblastoide y que expresan antígenos como CD34, CD49f, CD90, CD117 y CD133, y que carecen de la expresión de CD38 y de antígenos de linajes específicos, como CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD33, CD38, CD45, CD57, CD71, glicoforina A, etc.[2,3]

Las CTHs dan origen a células progenitoras hematopoyéticas (CPHs), que han perdido su capacidad de autorrenovación, pero conservan su potencial proliferativo. Éstas pueden ser multipotenciales o, bien, pueden estar restringidas a dos (bipotenciales) o a un solo linaje (monopotenciales). Las CPHs constituyen el segundo compartimiento del sistema hematopoyético, que corresponde a < 0.5% del total de células de la médula ósea. Comparten ciertas características inmunofenotípicas con las CTHs, como la expresión del antígeno CD34; sin embargo, muestran patrones de expresión de marcadores celulares muy particulares, de acuerdo con el linaje al que pertenecen.[4]

Las CPHs dan lugar a células precursoras reconocibles por su morfología (tercer compartimiento), las cuales, a pesar de ser inmaduras, pueden ser identificadas en frotis de médula ósea, a través de microscopia de luz. Las células precursoras constituyen la mayor parte de las células de la médula ósea (> 90% de las células hematopoyéticas residentes en la cavidad medular). Finalmente, los precursores hematopoyéticos, al madurar, generan a las células sanguíneas circulantes (cuarto compartimiento).

Las células de la sangre se dividen en dos grandes grupos: mieloides y linfoides. Las primeras comprenden a los granulocitos (neutrófilos, basófilos y eosinófilos), monocitos, eritrocitos y trombocitos, mientras que las segundas comprenden

Revista de Hematología

a los linfocitos B, linfocitos T y células NK. Las células mieloides son producidas a través de un proceso conocido como *mielopoyesis*, mientras que las linfoides son resultado de la *linfopoyesis*. Ambos procesos, si bien independientes, están muy relacionados y la interacción que existe entre células de uno y otro es muy estrecha. **Figuras 1 y 2**

MIELOPOYESIS

La mielopoyesis inicia con la generación de los progenitores mieloides comunes (PMCs). Éstos son células con alta capacidad proliferativa (y, por tanto, activas en el ciclo celular), pero incapaces de autorrenovarse y cuyo potencial de diferenciación está restringido a linajes

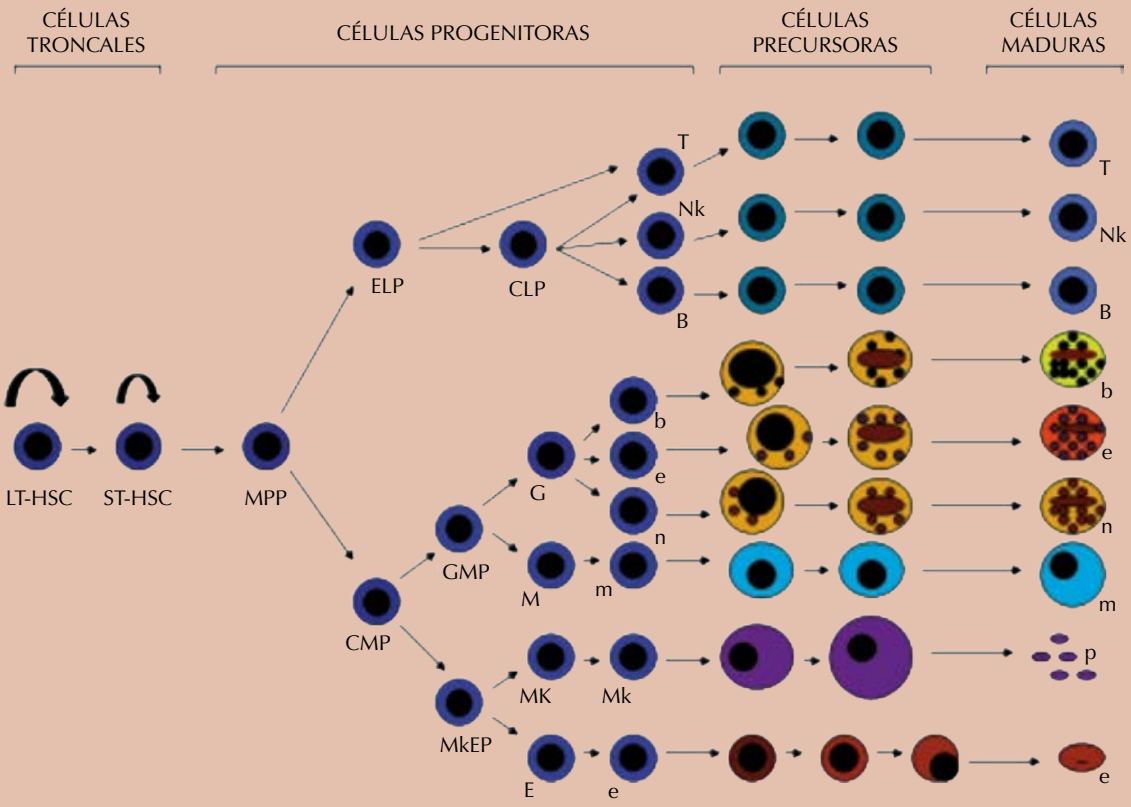

Figura 1. Esquema del sistema hematopoyético. Se han identificado dos tipos de células troncales, las de largo plazo (LT-HSC) y las de corto plazo (ST-HSC). Ambas son capaces de autorrenovarse.
MPP: progenitor multipotencial; ELP: progenitor linfoide temprano; CLP, progenitor linfoide común; CMP: progenitor mieloide común; GMP: progenitor granulo-monocítico; MkEP: progenitor eritroide-megacariocítico; T: linaje de linfocitos T; Nk: linaje de células NK; B: linaje de linfocitos B; G: linaje de granulocitos; M: linaje de monocitos; Mk: linaje de megacariocitos; E: linaje de eritrocitos. En este esquema, los compartimientos de células troncales y progenitoras ocupan la mayor parte; en realidad, ocupan 0.2% del total de las células del sistema hematopoyético.
Tomada de: Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. Stem Cells Dev 2010;19:285-298.

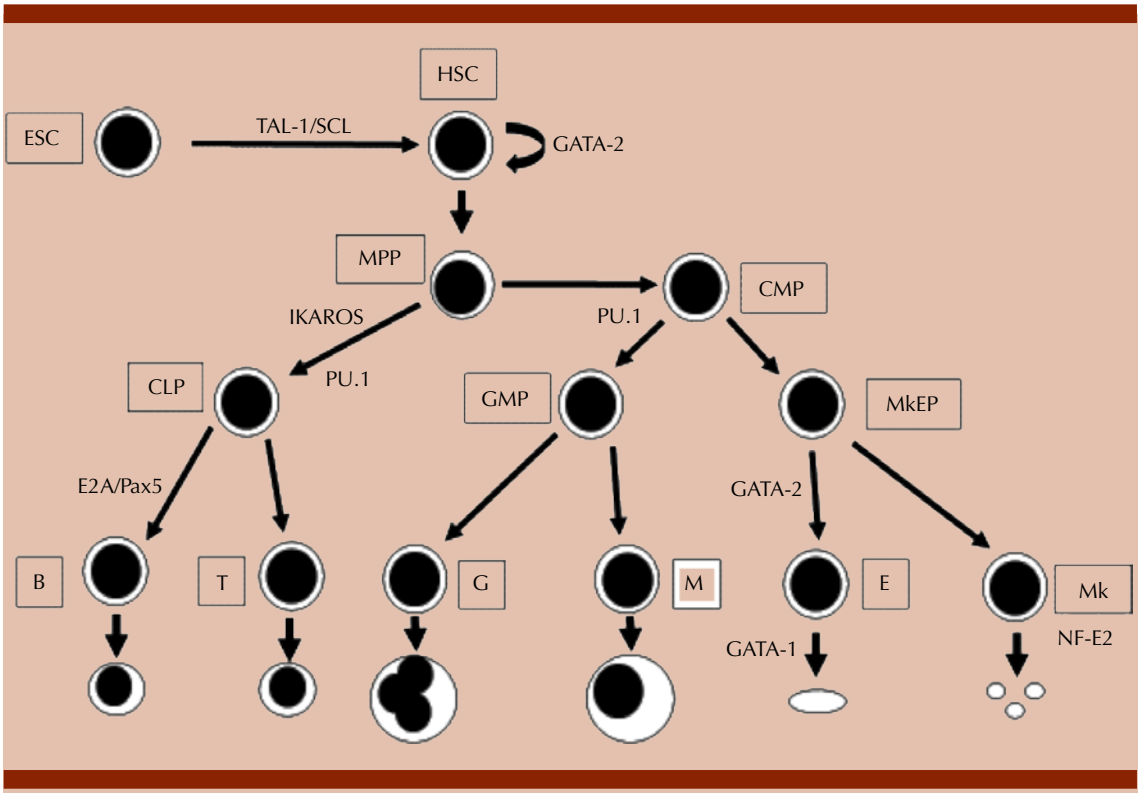

Figura 2. Representación esquemática de algunos de los factores de transcripción que participan en la regulación de la hematopoyesis.
ESC: célula troncal embrionaria. El resto de las abreviaturas se especifican en la **Figura 1**.
Tomada de: Mayani H. Biological differences between neonatal and adult human hematopoietic stem/progenitor cells. Stem Cells Dev 2010;19:285-298.

específicos; estas células son responsivas a un determinado tipo y número de citocinas, evento que está definido por el número de receptores que cada progenitor presenta.[5] Los PMCs subsecuentemente pueden diferenciarse en progenitores más específicos, como los progenitores granulo-monocíticos (PGM), y los progenitores eritroides-megacariocíticos (PEM).

Entre los principales factores de transcripción implicados en la diferenciación al linaje mieloide se encuentran: PU.1, Hox, C/EBPa, C/EBPb y C/EPBe, RUNX1, GATA y SCL.[6] Cabe hacer notar que altos niveles de expresión de PU.1 se asocian con la diferenciación granulocítica, mientras que niveles bajos de expresión se asocian con diferenciación hacia el linaje eritroide.[7] PU.1, junto con los factores de transcripción GATA 1, GATA 2 y FOG, son esenciales para la maduración y diferenciación eritroide y megacariocítica.[8] Una vez que los factores de transcripción se encienden o apagan, son capaces de inducir la expresión de receptores de citocinas implicados con la diferenciación eritroide, megacariocítica y granulo-monocítica.

Progenitores eritroides

Los progenitores eritroides más primitivos se denominan unidades formadoras de brotes eri-

Revista de Hematología

troides (del inglés BFU-E) y mantienen alta tasa de proliferación en respuesta a citocinas, mientras que los progenitores eritroides más maduros, denominados unidades formadoras de colonias eritroides (del inglés CFU-E) tienen limitado potencial de proliferación. Estos progenitores dan lugar a precursores eritroides, entre los que se incluyen proeritroblastos, eritroblastos basófilos, eritroblastos policromatófilos, eritroblastos orocromáticos y reticulocitos; estos últimos, a su vez, dan origen a los eritrocitos. A lo largo de esta ruta de diferenciación, la eritropoyetina (EPO) actúa como una de las principales citocinas reguladoras de la eritropoyesis. Esta molécula es producida por células renales y en menor proporción por células hepáticas. La principal actividad de la eritropoyetina es controlar la producción de células eritroides a través de la promoción de la sobrevivencia, proliferación y diferenciación de progenitores eritroides en la médula ósea. En las BFU-E, la eritropoyetina actúa como agente mitogénico y promueve su proliferación, mientras que en las CFU-E, actúa como agente de supervivencia.[9] Además de la eritropoyetina, citocinas como interleucina 3 (IL-3), trombopoyetina (TPO), ligando de la tirosina fetal 3 (FLT-3L) y el factor de células troncales (SCF) participan también en la eritropoyesis. Estas citocinas son capaces de sinergizar con eritropoyetina y regular la proliferación, diferenciación y supervivencia de células progenitoras y precursoras eritroides.[10]

Progenitores megacariocíticos

Los progenitores megacariocíticos más tempranos se definen como células formadoras de brotes megacariocíticos (BFU-Mk) y son capaces de formar colonias de alrededor de 100 células, después de 21 días de cultivo. Estos BFU-Mk dan lugar a células formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-Mk) que representan a los progenitores tardíos, capaces de formar pequeñas colonias después de 12 días de cultivo. Estos CFU-Mk tienen diversas endomitosis (replicación del ADN sin división nuclear), lo que conduce a la formación de precursores poliploides denominados megacariocitos inmaduros, los que una vez que desarrollan un citoplasma maduro dan lugar a megacariocitos maduros, que a la larga darán lugar a las plaquetas. A lo largo de todo el proceso de diferenciación megacariocítica, el elemento regulador clave es la TPO, que promueve el crecimiento de las BFU-Mk y CFU-Mk, incrementando sustancialmente la tasa de endocitosis y estimulando la diferenciación a megacariocitos maduros. Algunas otras citocinas implicadas en este proceso son IL-3, IL-6 e IL-11.[11]

Progenitores granulo-monocíticos

Los progenitores mieloides, por su parte, incluyen unidades formadoras de colonias granulo-monocitícas (CFU-GM), que a su vez dan origen a unidades formadoras de colonias granulocíticas (CFU-G) y unidades formadoras de colonias monocíticas (CFU-M). Una vez encaminadas en la vía de diferenciación, las CFU-G dan lugar a mieloblastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos y células maduras (eosinófilos, neutrófilos y basófilos). Mientras que las CFU-M dan lugar a monoblastos, promonocitos, monocitos y finalmente macrófagos. A lo largo de toda la ruta de diferenciación, las células de linaje mieloide son reguladas por un amplio número de citocinas, entre las que se encentran: el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF), la IL-3, IL-6 y SCF.[12] Los factores estimuladores de colonias son capaces de inducir la supervivencia y proliferación de las células progenitoras granulomonocíticas, conduciéndolas hacia linajes específicos (macrofágico, neutrofílico), dependiendo de la combinación de factores usados. De esta

forma, por ejemplo, el G-CSF tiene un efecto más específico para la diferenciación a linaje granulocítico, en donde, además de inducir la diferenciación, incrementa la funcionalidad de las células maduras.

Además de las citocinas estimuladoras de la hematopoyesis, existe también un número considerable de citocinas que la inhiben, tal y como sucede con el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), la proteína inflamatoria de macrófagos-1α (MIP-1α) y los interferones (IFN), entre otras. Estas moléculas son capaces de disminuir los niveles de células troncales y progenitoras hematopoyéticas, mediante la inhibición de su proliferación; esta inhibición puede ocurrir de manera directa –por inducir la disminución de la expresión de receptores de moléculas estimuladoras– o a través del efecto sinérgico entre dos o más factores, causando un efecto supresor en la proliferación y formación de colonias hematopoyéticas.[13]

LINFOPOYESIS

Tal y como ocurre en la mielopoyesis, la producción de las células del linaje linfoide (linfocitos B, linfocitos T, células NK y algunas categorías de células dendríticas) es un proceso dinámico y complejo y está determinado por combinaciones de factores intrínsecos y microambientales que guían la diferenciación de progenitores linfoides a partir de las células troncales hematopoyéticas.[14] Diferentes tipos de progenitores y estadios de maduración se han identificado y caracterizado, incluyendo los progenitores linfoides tempranos (EPC, por sus siglas en inglés), los progenitores linfoides comunes (CLP) y los progenitores específicos de cada linaje. Este proceso es regulado por una serie de citocinas como IL-2, IL-4, IL-7 e IL-10 y en él participan una serie de factores de transcripción, incluyendo PU.1, Ikaros, EBF y E2A, entre otros.[15]

NICHOS HEMATOPOYÉTICOS

Todos los procesos de autorrenovación, proliferación, diferenciación y maduración que ocurren en el sistema hematopoyético se llevan a cabo en la médula ósea, dentro de sitios específicos conocidos como nichos hematopoyéticos. Estos sitios están conformados por distintos tipos celulares y sus productos.[16] El nicho endosteal está constituido principalmente por osteoblastos; el nicho endotelial por células endoteliales y el nicho reticular por células fibroblásticas, células troncales mesenquimales y adipocitos. Todas esas células producen gran variedad de citocinas y algunas de ellas producen proteínas fibrilares extracelulares que constituyen la matriz extracelular.[17] Toda la fisiología de las células troncales hematopoyéticas y su progenie es regulada por los distintos elementos que constituyen los nichos hematopoyéticos.

REFERENCIAS

1. Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a human perspective. Cell Stem Cell 2012; 10: 120-136
2. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions and the new reality. Blood 2015; 125: 2605-2613.
3. Mayani H. The regulation of hematopoietic stem cell populations. F1000Research 2016; 5: 1524.
4. Quesenberry P, Colvin G. Hematopoietic stem cells, progenitor cells and cytokines. En: Hematology. Beutler E, Marshall S, Coller B, Kipps T, Seligsohn M. Mc Graw Hill, 2001: 153.
5. Civin CI, Gore SD. Antigenic analysis of hematopoiesis: a review. J Hematother 1993; 2: 137-144.
6. Rosenbauer F, Tenen DG. Transcription factors in myeloid development: balancing differentiation with transformation. Nat Rev Immunol 2007; 7: 105-17. doi: 10.1038/nri2024.
7. Back J, Allman D, Chan S, Kastner P. Visualizing PU.1 activity during hematopoiesis. Exp Hematol 2005; 33: 395-402
8. Cantor A, Orkin S. Transcriptional regulation of erythropoiesis: an affair involving multiple partners. Oncogene 2002; 21: 3368-76
9. Suresh S, Rajvanshi PK, Noguchi CT. The many facets of erythropoietin physiologic and metabolic response. Front Physiol 2020; 10: 1534.
10. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatment 2017. Mol Med 2018; 24: 11. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z

11. Behrens K, Alexander WS. Cytokine control of megakaryopoiesis. Growth Factors 2018; 36: 89-103.
12. Metcalf D. Hematopoietic cytokines Blodd 2008; 111: 485-491.
13. Mayani H, Little MT, Dragowska W, Thornbury G, Lansdorp PM. Differential effects of the hematopoietic inhibitors MIP-1α, TGFβ and TNFα on cytokine induced proliferation of subpopulations of $CD34^+$ cells purified from cord blood and fetal liver. Exp Hematol 1995; 23: 422-427.
14. Baba Y, Pelayo R, Kincade PW. Relationships between hematopoietic stem cells and lymphocyte progenitors. Trends Immunol 2004; 25: 645-649. doi: 10.1016/j.it.2004.09.010.
15. Shivdasani RA, Orkin SH. The transcriptional control of hematopoiesis. Blood 1996; 87: 4025-4039.
16. Pinho S, Frenette PS. Hematopoietic stem cell activity and interactions with the niche. Nat Rev Mol Cell Biol 2019; 20: 303-320.
17. Mayani H, Guilbert LJ, Janowska-Wieczorek A. Biology of the hemopoietic microenvironment. Eur J Haematol 1992;49:225-233.

Rev Hematol Mex. 2021 Supl 1; 22: S106-S112.

Revista de Hematología

Factores estimulantes de la trombopoyesis

Elena Juventina Tuna-Aguilar

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México.

elenatuna@yahoo.fr

TROMBOPOYESIS

La producción de plaquetas es un proceso complejo que implica a las células troncohematopoyéticas, su progenie diferenciada, el microambiente de la médula ósea y las citocinas hematopoyéticas. Hace 110 años, James Homer Wright postuló que los megacariocitos en médula ósea eran los responsables de la producción de plaquetas y a éstas las llamó "polvo de la sangre". La piedra angular de nuestra comprensión de la trombopoyesis ocurrió en 1994 cuando se clonó la trombopoyetina, que es el regulador primario de la producción de plaquetas y posteriormente muchos de los mecanismos moleculares de la trombopoyesis.[1]

El descubrimiento y caracterización del virus de la leucemia mieloproliferativa murina (MPL-V) tuvo gran efecto en el descubrimiento de la trombopoyetina, en 1990 se clonó el oncogén (v-mpl) y dos años más tarde se obtuvo el protooncogén (c-Mpl), éste codifica para un miembro de la familia de receptor de citocinas hematopoyéticas, que incluyen eritropoyetina, factor estimulante de las colonias granulocíticas (FEC-G), factor estimulante de las colonias monocíticas (FEC-M), hormona del crecimiento y varias interleucinas; sin embargo, su ligando no se había descubierto.[1]

El ácido desoxirribunucleico complementario (ADNc) codifica para un polipéptido de 353 aminoácidos, la proteína madura consta de dos dominios, uno aminoterminal homólogo a la eritropoyetina, que se parece a otros miembros de la familia de citocinas hematopoyéticas y se une al receptor c- Mpl, y uno carboxiterminal que no se parece a ninguna otra proteína y actúa para prolongar la vida media de la hormona.[1]

Actividades biológicas de la trombopoyetina

La primera conjetura de la actividad de la trombopoyetina fue que era únicamente un factor diferenciador, desencadenante de la maduración y formación de plaquetas, ahora se sabe que no sólo es capaz de estimular la proliferación de progenitores megacariocíticos, sino actuar sinérgicamente con otras citocinas hematopoyéticas, como IL-3, IL-11 y el factor de células troncales para promover el crecimiento de las unidades formadoras de colonias megacariocíticas (UFC-Meg). Un efecto importante es la estimulación directa sobre la célula troncal hematopoyética *in vitro* cuando se combina con IL-3 y factor de células troncales; además, se sabe que c-MPL se expresa en la superficie de las células troncales hematopoyéticas, indicando que los efectos de la trombopoyetina son directos. Otro hallazgo es que la trombopoyetina puede ser producida por el nicho osteoblástico, lo que soporta la supervivencia de las células troncales hematopoyéticas quiescentes; además, promueve la reparación del ADN en células troncales hematopoyéticas, que podría protegerlas del daño por radioterapia y quimioterapia.

Múltiples órganos secretan transcritos de trombopoyetina, principalmente el hígado. En pacientes con trombocitosis, el estado estable de producción de trombopoyetina es bloqueado por la destrucción mediada por plaquetas y así las concentraciones son bajas, en trombocitopenia inmunitaria primaria ocurre lo contrario. Además de esta autorregulación, la trombopoyetina está asociada con mecanismos moleculares de la trombopoyesis, sabiendo que c-Mpl es un receptor homodimérico, diferente de los receptores multiméricos, que a la unión

Revista de Hematología

de un ligando conocido induce un cambio conformacional que desencadena una serie de eventos de fosforilación, en el receptor Mpl, falta la actividad cinasa intrínseca, en su lugar recluta y se asocia con la cinasa citoplasmica JAK2, para mediar la fosforilación y activación de una cascada de señalización río abajo (**Figura 1**).

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA (TPO AR)

La síntesis de trombopoyetina en 1994 llevó al descubrimiento de análogos de trombopoyetina, inicialmente los llamados de primera generación como la trombopoyetina recombinante humana glucosilada (rh TPO) y pegilada (peg-rHuMGDF);

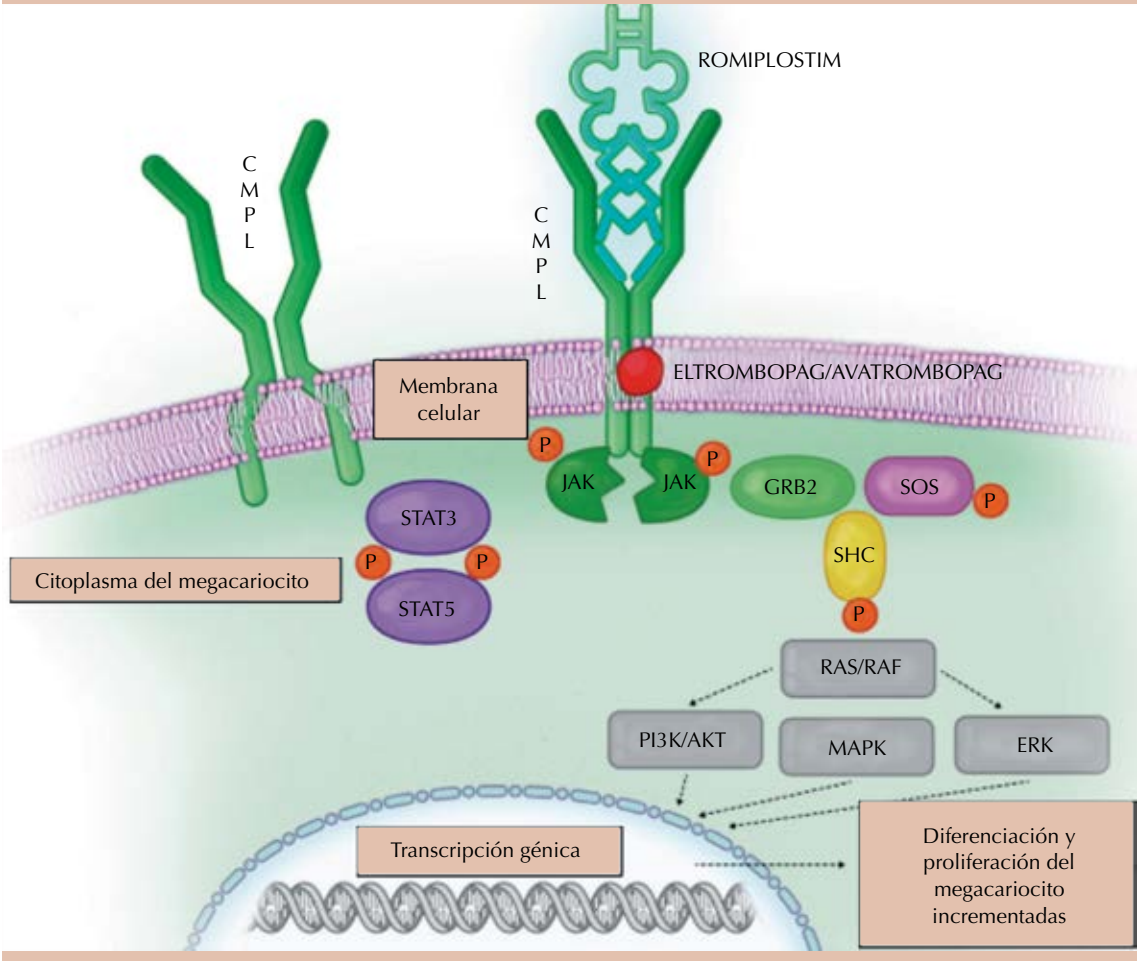

Figura 1. Vias de señalización a partir el receptor de trombopoyetina (por sus siglas en inglés): ERK: *extracellular signal-regulated kinase*; GRB: *growth factor receptor-bound protein*; JAK: cinasa Janus; MAPK: *mitogen-activated protein kinase*; MEK: *mitogen-induced extracellular kinase*; P: fosfato; PI3K: fosfatidilinositol-3-cinasa; SOS: *son of sevenless*; STAT: *signal transducers and activators of transcription*; TPO: trombopoyetina.[9]

estos fármacos estimulaban la producción de megacariocitos y el aumento de las plaquetas en donadores saludables.[2,3] El éxito en los estudios clínicos llevó a su aplicación en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria y con cáncer que recibían quimioterapia no mieloablativa; sin embargo, en estos últimos no hubo ninguna respuesta; el desarrollo de anticuerpos neutralizantes llevó a la suspensión de los estudios. Después de esta experiencia, se desarrollaron estudios prospectivos de factores de crecimiento trombopoyéticos de segunda generación con propiedades farmacológicas únicas. Estos péptidos semejantes a la trombopoyetina contienen proteínas activadoras del receptor de trombopoyetina insertadas dentro de regiones determinantes complementarias de la Fab (Fab 59) unidas a la región Fc de inmunoglobulina G (AMG531, romiplostim),[3,4] o pegilado (Peg-TPOmp). Una molécula pequeña, no peptídica oralmente disponible (eltrombopag AKR-501), se une y activa al receptor de trombopoyetina por un mecanismo y un sitio diferentes al de romiplostim y puede tener un efecto aditivo a la trombopoyetina (**Figura 1**).[2] Además, se descubrieron anticuerpos agonistas del receptor de trombopoyetina que activan el receptor trombopoyetina (VB22Bsc (Fv) o MA01G4G344). **Cuadro 1**

Cuadro 1. Factores de crecimiento trombopoyético[2]

Primera generación
Trombopoyetinas recombinantes humanas (rhTPO)
Trombopoyetina recombinante humana
PEG-rHuMGDF
Proteínas de fusión de trombopoyetina recombinantes
Promegapoyetina (proteína de fusión trombopoyetina/IL-3)
Segunda generación
Péptido miméticos de trombopoyetina Fab 59
AMG 531
Peg-TPOmp
Miméticos de trombopoyetina no péptidos
Eltrombopag (SB497115, Promacta)
AKR-501
Anticuerpos agonistas de trombopoyetina
Minicuerpos [VB22B sc(Fv)2]

Todos los factores de crecimiento trombopoyético de segunda generación estimulan el crecimiento de las líneas celulares dependientes de trombopoyetina vía JAK2/STAT e incrementa los conteos plaquetarios.[5]

El eltrombopag y el romiplostim están actualmente aprobados por las agencias regulatorias para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria en pacientes que fallan a esplenectomía o en los que no son aptos al procedimiento. Se ha demostrado que disminuye la administración de esteroides en trombocitopenia inmunitaria y se puede evitar la necesidad de esplenectomía, mejora la calidad de vida y disminuye marcadamente el sangrado.[3]

INDICACIONES APROBADAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA

Trombocitopenia inmunitaria

La trombocitopenia inmunitaria es un trastorno autoinmunitario caracterizado por destrucción de plaquetas mediadas por anticuerpos reactivos y células T también autorreactivas. Se postula que los autoanticuerpos surgen de la exposición a antígenos exógenos extraños. La primera línea de tratamiento se basa en esteroides a dosis altas, con respuestas altas aproximadamente de 80%, pero bajas a largo plazo y considerables eventos adversos (osteoporosis, hipertensión, diabetes, infección, etc.). La esplenectomía como tratamiento de segunda línea tradicional es eficaz en 60-70% de casos, pero no es posible realizarla en todos sus pacientes. Rituximab causa remisiones aproximadas de 50%, pero con baja respuesta a largo plazo (20-30%). Los tratamientos inmunosupresores, que incluyen azatioprina y micofenolato mofetil, son menos efectivos que la esplenectomía, con eficacia de 50% y con menor posibilidad de suspender el tratamiento.

Los agonistas de los receptores de trombopoyetina, romiplostim y eltrombopag, son útiles en el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria. El estudio RAISE, fase III, doble ciego, de eltombopag contra placebo, mostró 79% de respuesta en el grupo de eltrombopag.[6] El estudio EXTEND de eficacia y seguridad de eltrombopag en 299 pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica y resistente (esplenectomizados o no) mostró respuestas de 80 y 88%, respectivamente, y disminución de la necesidad de tratamiento concomitante de 65%.[7]

Asimismo, el romiplostim tiene varios estudios que demuestran su eficacia, con respuestas de 79 y 88% en pacientes no esplenectomizados y esplenectomizados, respectivamente. En ambos grupos de pacientes las respuestas con los dos agonistas se alcanzan, en promedio, en dos semanas.[8]

La dosis inicial de eltrombopag es de 50 mg/día, a menos que el paciente tenga origen asiático, en ese caso, son preferibles bajas dosis; si no se observa respuesta en dos semanas, se incrementa la dosis a 75 mg/día, el máximo en trombocitopenia inmunitaria primaria. En cuanto a romiplostim, se recomienda la administración subcutánea de 1 µg/kg/semana, incrementando la misma dosis por semana hasta lograr respuesta o la dosis máxima de 10 µg/kg/semana o, bien, iniciar con 3 µg/kg/semana.[9,10] **Cuadro 2**

Anemia aplásica severa

La anemia aplásica severa es una enfermedad de origen inmunitario definida por linfocitos T citotóxicos activos (portada por el subgrupo Th1 e interferón ɣ), que resulta en destrucción de las células troncales hematopoyéticas CD34+ y de los progenitores, causando pancitopenia.

En las guías de tratamiento de la anemia aplásica severa se recomienda el trasplante de células troncales hematopoyéticas (TCTH) como primera línea en pacientes menores de 40 años que cuenten con donador, o terapia inmunosupresiva en quienes no tengan donador o que no sean aptos para trasplante. Young y colaboradores reportaron frecuencias de respuesta a estos últimos de 62 a 77%, pero con recaídas de, incluso, 37%.[11]

Las concentraciones de trombopoyetina están elevadas hasta 20 veces en la médula ósea y sangre periférica de los pacientes con anemia aplásica severa comparados con los valores control; se ha comprobado que el eltrombopag produce respuestas hematológicas bi o trilenaje clínicamente significativas en 40% de los pacientes, lo que sugiere que puede estimular la célula troncal hematopoyética, los progenitores multipotentes inmaduros o ambos.[12,13]

Se han reportado respuestas completas en 58% de los pacientes con anemia aplásica severa tratados con eltrombopag e inmunosupresión estándar.[14]

En el estudio SOAR (NCT02998645) se está explorando la posibilidad de eltrombopag en monoterapia como primera línea.

Asimismo, el análisis genético de pacientes con anemia aplásica severa resistente tratados con eltrombopag durante 24 semanas demostró evolución citogenética en 18% de los casos, esto parece reflejar la historia natural de la enfermedad, aunque de inicio, parece ser acelerada por eltrombopag. Se requieren más estudios para determinar el papel exacto de los agonistas de los receptores de trombopoyetina en la aparición de anormalidades genéticas y la progresión a leucemia aguda en anemia aplásica severa.

La eficacia y seguridad del romiplostim en anemia aplásica severa no se ha estudiado extensamente. Hay dos estudios que se están efectuando (NCT02773290 y NCT02094417);

Cuadro 2. Estudios completos de tratamiento de trombocitopenia inmunitaria primaria con eltrombopag o romiplostim[10]

	Frecuencia de respuesta	Duración	Estudio
Eltrombopag			
Adultos	70-81 *vs* 11%(placebo)	43 días	Bussel (2007)
	59 *vs* 16% (placebo)	Hasta 6 meses	Bussel (2009)
	79 *vs* 28% (placebo)	6 meses	Cheng (2011)
	80% esplenectomizados, 88% no esplenectomizados	≥ 64 sem (hasta 3 meses	Saleh (2013)
	85.8% único brazo	Mediana 2.37 años (hasta 8.8 años)	Wong (2017)
Pediátricos	62 *vs* 32% (placebo)	7 semanas	Bussel (2015)
	40 *vs* 3% (placebo)	13 semanas	Grainger (2015)
Romiplostin			
Adultos	83 *vs* 7% (placebo)	24 semanas	Kuter (2008)
	87% único brazo	Media 69 semanas hasta 156 semanas	Bussel (2009)
	71-92 *vs* 26-51% (grupo estándar)	52 semanas	Kuter (2010)
	95% único brazo	Media, 110 semanas hasta 227	Kuter (2013)
Pediátricos	88 *vs* 0% (placebo)	12 semanas	Bussel (2011)
	71 *vs* 20% (placebo)	24 semanas	Tarantino (2016)
	94% tuvo ≥ 1 respuesta plaquetaria	Mediana 2.6 años (hasta 7 años)	Tarantino (2019)

Respuesta plaquetaria: ≥ 50 x 10^9/L.

el NCT02094417 tiene algunos resultados preliminares, dosis-dependientes a partir de 6 µg/kg/semana y 10 µg/kg/semana de 33 y 70%, respectivamente después de 8 semanas de tratamiento. Al año de tratamiento, 33% del grupo de 10 µg/kg/semana mostró respuesta trilinaje.[10]

Síndrome mielodisplásico

Los síndromes mielodisplásicos son enfermedades neoplásicas clínica, genética y molecularmente heterogéneas caracterizadas por hematopoyesis inefectiva con consecuentes citopenias periféricas. La severidad de las citopenias influye en el resultado y se considera en las escalas de pronóstico. La trombocitopenia en síndromes mielodisplásicos es determinada por la destrucción prematura de las células de la médula ósea, la administración de agonistas de los receptores de trombopoyetina se ha propuesto para estimular la proliferación y diferenciación de los megacariocitos.

La eficacia del eltrombopag en curar la trombocitopenia en IPSS de bajo riesgo está en evaluación en un estudio fase II, multicéntrico, prospectivo, controlado con placebo (EQoL-MDS).[15] En un análisis preliminar de un número de casos limitado se vio que las respuestas se lograron para la mayoría de los pacientes tratados con eltrombopag a dosis mediana de 75 mg con desaparición de los eventos hemorrágicos clínicamente significativos y reducción de los requerimientos plaquetarios.[15]

En un estudio fase I/II de eltrombopag *versus* placebo en pacientes trombocitopénicos con síndrome mielodisplásico de alto riesgo o LAM con tratamiento paliativo, cuyo objetivo primario fue determinar la seguridad, en quienes recibie-

ron hidroxiurea o dosis bajas de citarabina se reportó independencia plaquetaria en 50% de los pacientes que recibieron eltrombopag *versus* 31% con placebo; sin embargo, por las características del grupo, la supervivencia fue limitada.

El romiplostim en síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo se ha prescrito principalmente en dos estudios fase II y uno fase III con distribución al azar doble ciego controlado con placebo. Todos éstos soportan el papel de las altas dosis de romiplostim subcutáneas en este grupo de pacientes con trombocitopenia predominante.

Los principales efectos secundarios ocurrieron en cerca de 15% de los pacientes y uno de ellos fue incremento de blastos en la médula ósea de forma transitoria, que se controló al suspender el tratamiento.[15]

También se ha demostrado que romiplostim eleva las plaquetas en síndromes mielodisplásicos de alto riesgo tratado con azacitidina y lenaldomida.[15,16]

OTRAS FUNCIONES IMPORTANTES DE LOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA

Se han documentado efectos inmunorreguladores predominantes en trombocitopenia inmunitaria primaria y menos marcados en anemia aplásica severa, evidenciándose en estudios preclínicos un aumento de la relación entre células T reguladoras y T ayudadoras que colaboran en mantener la integridad del microambiente hematopoyético; además, la trombopoyetina ha mostrado un efecto reparador en ADN de doble cadena dañado en células troncales hematopoyéticas, una función esencial para mantener la fidelidad genética durante la vida de una célula madre que parece ser única, ya que otras citocinas no pueden replicarla. La reparación del ADN mediada por trombopoyetina se demostró anteriormente a través de la activación de ERK y el factor nuclear kappa-potenciador de la cadena ligera de las células B activadas (NF-kB), que actúan en conjunto para estimular la activación de lex-1 en respuesta al daño del ADN por irradiación. La especificidad de la trombopoyetina para estimular la reparación del ADN en comparación con otros factores de crecimiento hematopoyéticos es notable y justifica más estudios del papel que la reparación del ADN mediada por trombopoyetina puede desempeñar en los procesos de enfermedades hematológicas; por ejemplo, el agotamiento de las células madre y la aparición de anemia aplásica severa en trombocitopenia amegacariocítica congénita.[10]

SEGURIDAD Y TOLERANCIA DE LOS AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE TROMBOPOYETINA

Después de diez años de disponibilidad de los TPO-RA se ha demostrado su buena tolerancia. Sin embargo, puede haber incremento en la incidencia de trombosis de forma inexplicada. La fibrosis reticulínica puede ser más frecuente con la administración de romiplostim; sin embargo, no hay consenso para realizar biopsia de médula ósea con el fin de vigilar su presencia. La catarata y la transaminasitis son más frecuentes con eltrombopag, además de que su ingesta debe realizarse completamente en ayunas para asegurar la absorción; el desarrollo de anticuerpos neutralizantes es más visto con romiplostim, así como el dolor posadministración del fármaco. Esta ausencia de sobreposición de la toxicidad permite al clínico cambiar de antagonista si hay eventos adversos que impidan continuar con uno de los dos.

CONCLUSIONES

Los TPO RA han demostrado ser medicamentos efectivos y confiables en el tratamiento de los síndromes de falla medular donde también

pueden corregir otras citopenias. En trombocitopenia inmunitaria primaria juegan un papel importante, tanto en la reducción de efectos secundarios asociados con terapia inmunosupresiva, como en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes, sin efectos secundarios que superen sus beneficios.

REFERENCIAS

1. Kaushansky K. Thrombopoiesis. Semin Hematol 2015; 52: 4-11. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2014.10.003.
2. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood 2007; 109: 4607-4616. https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-019315.
3. Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol 2013; 98: 10-23. https://doi.org/10.1007/s12185-013-1382-0.
4. Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. Cytokine 2004; 25: 52-60. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2003.05.001.
5. Thomson Reuters. Drugs of Today. Thomson Reuters Pharma 2012; 293-301.
6. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study. Lancet 2011; 377: 393-402. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
7. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: Final results of the EXTEND study. Blood 2017; 130: 2527-2536. https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-748707.
8. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet 2008; 371: 395-403. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2.
9. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later. Haematologica 2019; 104: 1112-1123. https://doi.org/10.3324/haematol.2018.212845.
10. Bussel J, Kulasekararaj A, Cooper N, et al. Mechanisms and therapeutic prospects of thrombopoietin receptor agonists. Semin Hematol 2019; 56: 262-278. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2019.09.001.
11. Young NS, Beris P. Hematology H ematology.2010; 47: 1-103. https://doi.org/10.1053/S0037-1963(14)00087-0.
12. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood 2014; 123: 1818-1825. https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-534743.
13. Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. 2012; nE 367:11-19. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200931.
14. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med 2017; 376: 1540-1550. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613878.
15. Santini V, Fenaux P. Treatment of myelodysplastic syndrome with thrombomimetic drugs. Semin Hematol 2015; 52: 38-45. https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2014.10.005.
16. Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low- or intermediate-risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy. Blood 2010; 116: 3163-3170. https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-274753.