

HEMATOLOGIA

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de marcadores de coagulación e inflamación y variantes genéticas de trombofilia al momento de la admisión hospitalaria para predecir mortalidad en una cohorte de la primera ola de COVID-19 en Argentina

Validación de un método para la cuantificación plasmática de emicizumab

Uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con cáncer

Patrones de tratamiento y resultados del mundo real en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda que no son aptos para la quimioterapia intensiva: subanálisis de los datos del estudio CURRENT en Argentina

Evaluación de la hemostasia y heparinización de pacientes neonatos menores a 5 kg de peso sometidos a cirugía cardiovascular con pruebas viscoelásticas y pruebas de coagulación convencionales

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia mieloide crónica:
¿Es posible la remisión libre de tratamiento fuera de ensayos clínicos?

CASO CLÍNICO

Quilotórax en pacientes con linfoma: a propósito de 2 casos clínicos. Revisión bibliográfica

Tumor de tejidos blandos como presentación atípica de linfoma de Burkitt esporádico. Reporte de caso

COMUNICACIÓN BREVE

Trombocitopenia Amegacariocítica Adquirida secundaria a la ingesta de Saw Palmetto ¿Casualidad o causalidad?



Reblozyl[®]

luspatercept

**AHORA
APROBADO
EN 1L SMD
ANEMIA**

PARA EL **TRATAMIENTO DE LA ANEMIA**
EN PACIENTES ADULTOS CON:

ESTUDIO COMMANDS

✓ **1L SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS**

SIN USO PREVIO DE AEE Y QUE PUEDEN REQUERIR TRANSFUSIONES DE UGR

ESTUDIO MEDALIST

✓ **2L SMD SA**

✓ **2L SMD/NMP SA + TROMBOCITOSIS**

FALLA A AGENTE ESTIMULANTE DE LA ERITROPOYESIS (AEE)

ESTUDIO BELIEVE

✓ **BETA TALASEMIA**

CON REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL



REBLOZYL[®] disponible para inyección
25 mg de polvo liofilizado de color
blanco a blanquecino en un vial
monodosis para reconstitución

UGR=unidades de glóbulos rojos; SMD=síndromes mielodisplásicos; SA=sideroblastos en anillo; NMP=neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa



HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX,

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases)

Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ

ISSN: 0329-0379 (versión impresa)

ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.

Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.

Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casals, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricia
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramouspe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favalaro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churrucua-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca- ca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponziñibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quaricioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favalaro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciucatti, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 27 Nº 3 • Septiembre - Diciembre 2023 • Publicada en Diciembre de 2023 • Buenos Aires, Argentina

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

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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



AGRADECIMIENTO



La Revista **HEMATOLOGÍA** agradece a todos los profesionales que se han desempeñado como revisores de los artículos recepcionados durante el año 2023:

Altuna, Diana
Aris Cancela, Maria Esther
Aversa, Luis
Bonadad, Santiago
Brodsky, Andrés
Casais, Patricia
Castro Ríos, Miguel
Chuliber, Fernando
Cugliari, Silvina
Fernández, Isolda
Ferrari, Luciana
Fondevila, Carlos
Goette, Nora
Iastrebner, Marcelo
Korin, Jorge
Korin, Laura
Lanari, Emilio
Maneyro, Alberto
Martínez, Jorge
Martinuzzo, Marta
Milovic, Vera
Moiraghi, Beatríz

Narbaitz, Marina
Neme, Daniela
Palmer, Silvina
Pavlovsky, Astrid
Penchasky, Diana
Picón, Armando
Ponzinibbio, Carlos
Quarchioni, Micaela
Ramos, Anahí
Rey, Irene
Rivas, María Marta
Riveros, Dardo
Rojas, Francisca
Rosa, Claudio
Rossi, Andrea
Sackmann, Federico
Sánchez Luceros, Analía
Sciuccati, Gabriela
Vicente, Ángeles
Vijnovich, Anahí
Zerga, Marta

HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 27 Nº 3 • Diciembre 2023

CONTENIDO

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de marcadores de coagulación e inflamación y variantes genéticas de trombofilia al momento de la admisión hospitalaria para predecir mortalidad en una cohorte de la primera ola de COVID-19 en Argentina

Perés S, Aranda F, Peralta M, Cunto E, Chediack V, Chamorro J, de Larrañaga G..... 6

Validación de un método para la cuantificación plasmática de emicizumab

Sueldo E, Annetta E, Fronroth J, Cervio C, Bianco B, Sciuccati G, Hepner M..... 16

Uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con cáncer

Gazzoni F, Ferrero M, Maspero G, Molnar S..... 27

Patrones de tratamiento y resultados del mundo real en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda que no son aptos para la quimioterapia intensiva: subanálisis de los datos del estudio CURRENT en Argentina

Giménez Conca A, Cranco S, Enrico Mattos A, Mela Osorio MJ, Antico Arciuch V..... 35

Evaluación de la hemostasia y heparinización de pacientes neonatos menores a 5 kg de peso sometidos a cirugía cardiovascular con pruebas viscoelásticas y pruebas de coagulación convencionales

López MS, Rossi PI, Vainstein TJ, Barrera LH, Martinuzzo ME..... 46

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Leucemia mieloide crónica: ¿Es posible la remisión libre de tratamiento fuera de ensayos clínicos?

Pavlovsky C, Tannuri R.K..... 57

CASO CLÍNICO

Quilotórax en pacientes con linfoma: a propósito de 2 casos clínicos. Revisión bibliográfica

Morales-Taborda J.C., Montoya-Castillo M., Duque-Restrepo D., Ramírez Atehórtua N.A...... 66

Tumor de tejidos blandos como presentación atípica de linfoma de Burkitt esporádico. Reporte de caso

Araúz-Valdés E, Fernández-Castañeda L, D'Orcy E..... 72

COMUNICACIÓN BREVE

Trombocitopenia Amegacariocítica Adquirida secundaria a la ingesta de Saw Palmetto ¿Casualidad o causalidad?

Chiang H., González-Guzmán M. C...... 76

Estudio de marcadores de coagulación e inflamación y variantes genéticas de trombofilia al momento de la admisión hospitalaria para predecir mortalidad en una cohorte de la primera ola de COVID-19 en Argentina



ARTÍCULO ORIGINAL

Study of coagulation and inflammation biomarkers and thrombophilic genetic variants at hospital admission to predict mortality in a cohort from the first wave of COVID-19 in Argentina

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 3: 6-15
Septiembre - Diciembre 2023

Perés S¹, Aranda F¹, Peralta M², Cunto E³, Chediack V³, Chamorro J¹, de Larrañaga G¹.

¹Laboratorio de Hemostasia, Trombosis y Biología Molecular Asociada, Bioquímica Clínica. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

²Sala 1, DAIPIC; Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

³Sala 3 UTI, DAIPIC. Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

sdaperes@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 10/10/2023
Fecha aprobación: 28/12/2023

Palabras claves: COVID-19, trombosis, trombofilia, dímero D.

Keywords: COVID-19, thrombosis, thrombophilia, D-dimer.

Resumen

Introducción: los cuadros clínicos más graves y los desenlaces fatales resultantes de la infección por SARS-CoV-2 han sido asociados con una hiperactivación del sistema inmune con inmunotrombosis, proceso caracterizado por una respuesta inflamatoria exacerbada y de hipercoagulabilidad. Diferentes comorbilidades y factores genéticos de cada individuo podrían estar involucrados en un peor pronóstico.

El objetivo de este estudio fue analizar si distintos biomarcadores relacionados con inflamación y coagulación, así como ciertas variables clínicas, identificadas al momento de la admisión

hospitalaria, podrían ser factores de riesgo asociados con una evolución clínica desfavorable. Asimismo, investigar la posible asociación entre la portación de las variantes genéticas factor V Leiden, la variante G20210A del gen del factor II y las variantes alélicas 10034C/T del gen del fibrinógeno gamma y 7872C/T del gen del factor XI con el desenlace clínico de pacientes COVID-19.

Materiales y métodos: se incluyeron 204 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de COVID-19+, hospitalizados durante la primera ola de la pandemia. Se registraron variables demográficas y clínicas incluyendo comorbilidades y se midieron diversos parámetros bioquímicos plasmáticos. Los pacientes

se dividieron en dos grupos (sobrevividos: n=141 y muerte: n=63) para comparar su evolución clínica.

Resultados: se observó que los pacientes fallecidos eran de mayor edad y presentaban un índice de masa corporal más alto. Además, tenían recuentos de plaquetas y linfocitos más bajos, recuentos totales de leucocitos y neutrófilos más altos, una mayor relación neutrófilos/linfocitos y niveles más elevados de dímero D, ferritina y LDH en comparación con los supervivientes ($p < 0.05$).

Estableciendo puntos de corte, se encontró que un recuento de plaquetas $< 200 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.81, IC 95% (1.51-5.23)], un recuento de leucocitos $> 10 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.54, IC 95% (1.32-5.23)], un porcentaje de linfocitos $< 10\%$ [OR=3.48, IC 95% (1.85-6.54)], un porcentaje de neutrófilos $> 70\%$ [OR=2.82, IC 95% (1.43-5.59)], una relación neutrófilos/linfocitos > 4 [OR=2.77, IC 95% (1.40-5.40)], niveles de dímero D $> 1500 \text{ ng/ml}$ FEU [OR=2.67 IC 95% (1.33-5.37)] y ferritina $> 1000 \text{ ng/ml}$ [OR=2.33, IC 95% (1.21-4.49)] al momento de la admisión hospitalaria estarían asociados con mayores posibilidades de sufrir un desenlace fatal.

No se encontraron diferencias significativas en las distribuciones genotípicas de las variantes genéticas estudiadas entre ambos grupos.

Discusión: acorde a investigaciones previas, se encontró que la edad, la obesidad y los niveles de marcadores hematológicos/plasmáticos medidos al momento de la admisión hospitalaria serían predictores de mal pronóstico en pacientes no inmunizados. Pese a la típica exacerbación de los mecanismos de coagulación en casos de COVID-19 severo, la portación de las variantes genéticas protrombóticas estudiadas no estaría asociada a un peor pronóstico.

Abstract

Introduction: the most severe clinical presentations and the fatal outcomes resulting from SARS-CoV-2 infection have been associated with hyperactivation of the immune system with immunothrombosis, a process characterized by an exacerbated inflammatory response and hypercoagulability. Different comorbidities and genetic factors of each individual could be involved in a worse prognosis.

The objective of this study was to analyze whether different biomarkers related to inflammation and

coagulation, as well as certain clinical variables, addressed at the time of hospital admission, could be risk factors associated with an adverse clinical outcome. Likewise, to investigate the possible association between the carriage of the genetic variants factor V Leiden, G20210A variant in the factor II gene and the allelic variants 10034C/T in the fibrinogen gamma gene and 7872C/T in the factor XI gene and the clinical outcome of COVID-19 patients.

Materials and methods: 204 adult patients with a confirmed diagnosis of COVID-19+, hospitalized during the first wave of the pandemic, were included. Demographic and clinical variables including comorbidities were recorded and various plasma biochemical parameters were measured. The patients were divided into two groups (survival: n=141 and death: n=63) to compare their clinical evolution.

Results: it was found that the deceased patients were older and had a higher body mass index. They also had lower platelet and lymphocyte counts, higher total leukocyte and neutrophil counts, higher neutrophil/lymphocyte ratio, and higher levels of D-dimer, ferritin, and LDH compared to survivors ($p < 0.05$).

Establishing cut-off points, it was found that a platelet count $< 200 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.81, IC 95% (1.51-5.23)], a leukocyte count $> 10 \cdot 10^3/\text{ul}$ [OR=2.54, IC 95% (1.32-5.23)], a percentage of lymphocytes $< 10\%$ [OR=3.48, IC 95% (1.85-6.54)], a percentage of neutrophils $> 70\%$ [OR=2.82, IC 95% (1.43-5.59)] a relationship neutrophils/lymphocytes > 4 [OR=2.77, IC 95% (1.40-5.40)], D-dimer levels $> 1500 \text{ ng/ml}$ FEU [OR=2.67 IC 95% (1.33-5.37)] and ferritin $> 1000 \text{ ng/ml}$ [OR=2.33, IC 95% (1.21-4.49)] at the time of hospital admission would be associated with greater chances of suffering a fatal outcome.

No significant differences were found in the genotypic distributions of the genetic variants studied between both groups.

Discussion: according to previous investigations, it was found that age, obesity and the levels of hematological/plasma markers measured at the time of hospital admission, would be predictors of poor prognosis in non-immunized patients. Despite the typical exacerbation of coagulation mechanisms in cases of severe COVID-19, the carriage of the prothrombotic genetic variants studied would not be associated with a worse prognosis.

Introducción

La pandemia por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) posiblemente haya resultado la crisis de salud mundial más importante de la historia reciente, con un impacto significativo en la morbimortalidad de los pacientes afectados. Hasta el momento se han registrado casi 7 millones de muertes en todo el mundo⁽¹⁾. A medida que se avanzó en el conocimiento de la enfermedad, se evidenció que muchos pacientes infectados por el SARS-CoV-2 presentaban una hiperactivación del sistema inmune con desarrollo de inmunotrombosis, un mecanismo en el que el sistema inmune y de coagulación cooperan para contrarrestar y limitar la infección viral⁽²⁾. Durante este proceso, los neutrófilos, monocitos y macrófagos promueven la activación de la coagulación inducida por la inflamación, lo que genera un estado de hipercoagulabilidad que, sumado al daño endotelial directo causado por el virus, conducen a la formación de coágulos intravasculares en pequeños y grandes vasos⁽³⁾. Esta condición se ha denominado coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) y podría explicar por qué en estos pacientes hay un mayor riesgo de sufrir tromboembolismo, a pesar del uso de tromboprofilaxis⁽⁴⁻⁶⁾. De hecho, una de las principales características clínicas observada en los pacientes hospitalizados con COVID-19, sin inmunidad o vacunación previa, fue la alta incidencia de eventos tromboembólicos, principalmente en territorio venoso y microvascular^(7,8). Estos hallazgos fueron confirmados por estudios histopatológicos *post-mortem* en los que se encontraron frecuentemente trombosis pulmonar arterial y venosa y también microtrombosis en pulmón, riñón y corazón⁽⁹⁻¹¹⁾. Se observó que estas complicaciones trombóticas estaban asociadas con enfermedad grave, la aparición de falla multiorgánica y un aumento en la tasa de mortalidad⁽¹²⁻¹⁴⁾. Por otro lado, está claramente establecido que el tromboembolismo es una patología multifactorial y que, entre otros factores de riesgo, se han identificado diversas variantes genéticas, como el factor V Leiden (FVL), la variante G20210A del gen del factor II (FII20210A) y las variantes alélicas 10034C/T del gen del fibrinógeno gamma (FGG10034C/T) y 7872C/T del gen del factor XI (FXI7872C/T) que están asociadas con un mayor riesgo de trombosis venosa en la población general⁽¹⁵⁾. La fuerza de asociación difiere según cada variante y sus efectos

se intensifican al combinarse con otros factores de riesgo protrombóticos, como pueden ser la edad avanzada, el reposo prolongado, los procesos infecciosos activos, la insuficiencia respiratoria y la obesidad, entre otros⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, la portación de algunas de estas variantes podría contribuir al aumento del riesgo de trombosis y, en consecuencia, a un peor pronóstico y evolución de esos pacientes con COVID-19, como un factor adicional a la CAC. Sin embargo, aún no está establecido claramente si cumplirían un posible rol en estos procesos fisiopatológicos^(17,18).

El objetivo de este estudio fue analizar si distintos biomarcadores relacionados con inflamación y coagulación, así como ciertas variables clínicas, identificadas al momento de la admisión hospitalaria, podrían ser factores de riesgo asociados con una evolución clínica desfavorable. Asimismo, investigar la posible asociación entre la portación de variantes genéticas caracterizadas como de carácter procoagulante y el desenlace clínico de pacientes COVID-19.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y transversal en un hospital monovalente de referencia en enfermedades infecciosas. El reclutamiento de pacientes se realizó entre los meses de marzo y agosto de 2020 en el transcurso de la primera ola de la pandemia por SARS-CoV-2. Se incorporaron en forma consecutiva pacientes hospitalizados, adultos mayores de 18 años, no vacunados ni inmunizados contra COVID-19. Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, mujeres embarazadas o aquéllos que no aceptaron firmar el consentimiento informado. El diagnóstico de COVID-19 fue confirmado mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa en tiempo real (RT-PCR) a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo.

En todos los pacientes se calculó el índice de masa corporal (IMC: peso/altura²) y se registraron las siguientes variables: edad, sexo, comorbilidades (asma, EPOC, diabetes, tabaquismo, consumo de alcohol, presencia de hipertensión arterial, hepatopatía crónica, cardiopatía isquémica e insuficiencia renal crónica).

Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, para ser comparados según su evolución clínica: sobrevida y muerte.

Estudios de laboratorio

Los estudios de laboratorio fueron realizados al momento de la admisión hospitalaria. Para tal fin, a todos los pacientes se les extrajo una única muestra de sangre por punción venosa en tubos con citrato de sodio (relación 9:1) para la obtención de plasma con citrato, en tubos con activador de la coagulación para la obtención de suero y en tubos con EDTA para su utilización en los estudios hematológicos. Una porción de la sangre recogida en tubos con EDTA se almacenó a una temperatura de -80°C para la posterior extracción de ADN genómico.

Se registró el recuento total y diferencial de leucocitos, expresado como el porcentaje de neutrófilos y linfocitos, así como el recuento de plaquetas, con un contador hematológico Sysmex XN1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japón). Se determinaron los niveles de creatinina, lactato deshidrogenasa, creatinofosfoquinasa, ferritina, aspartato aminotransferasa y alanino aminotransferasa mediante un autoanalizador COBAS c501 (Roche Diagnostics, Basel, Suiza), el tiempo de protrombina a través del Destiny Max (TCoag, Bray, Irlanda) y de dímero D mediante el analizador Vidas (Biomerieux, Marcy l'Etoile, Francia).

A nivel genético, se estudiaron las distribuciones genotípicas de las variantes FVL, FII20210A, FGG-10034C/T y FXI7872C/T mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con posterior análisis de los fragmentos generados mediante la digestión con enzimas de restricción (PCR-RFLP) utilizando cebadores y enzimas de restricción específicos para cada variante. La extracción de ADN genómico humano se realizó utilizando un método semi-automático (High Pure PCR Template Preparation, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania).

Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y de Docencia del Hospital de Infecciosas Dr. F. J. Muñiz con el código de registro 4549 y realizado de acuerdo a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975 y las normativas nacionales vigentes. Se obtuvo el consentimiento informado de cada participante antes de la inclusión en el estudio. En el caso de los pacientes graves con incapacidad para otorgar su consentimiento, el mismo fue firmado por sus familiares o responsable legal.

Análisis estadístico

El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics 21, USA). Las variables continuas fueron descritas como medias o medianas con sus respectivos desvíos estándar o rangos intercuartiles de acuerdo a sus distribuciones. Las distribuciones genotípicas se presentaron como porcentajes y fueron comparadas mediante las pruebas de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según correspondiese. Las diferencias entre las variables continuas se evaluaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la naturaleza paramétrica o no paramétrica de la distribución de las variables. Para las variables continuas que mostraron una asociación estadísticamente significativa con un desenlace fatal se determinaron, mediante un análisis de curvas ROC, los valores de mayor sensibilidad y especificidad para predecir un desenlace fatal. Estos valores fueron establecidos como puntos de corte para calcular sus respectivos *Odds Ratio* (OR) de asociación, con sus intervalos de confianza del 95%, mediante un análisis de regresión logística multivariada. Se consideró significancia estadística cuando el valor de p fue inferior a 0.05.

Resultados

Fueron reclutados un total de 204 pacientes, de los cuales 71 (34.8%) fueron mujeres y 133 (65.2%) hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de 53.5 años (40.0-64.0). Al analizar las comorbilidades se encontró que un 8.2% ($n=29$) de los pacientes tenían asma/EPOC, un 19.1% ($n=39$) diabetes, un 32.8% ($n=67$) eran obesos, un 4.9% ($n=10$) relataba abuso de alcohol, un 7.8% ($n=16$) eran tabaquistas, un 27.0% ($n=55$) padecían hipertensión arterial, un 2.5% ($n=5$) cardiopatía isquémica, un 2.9% ($n=6$) insuficiencia cardíaca, mientras que ninguno sufría insuficiencia renal o hepatopatía crónica.

De acuerdo al desenlace clínico, 141 pacientes (69.1%) sobrevivieron, mientras que 63 (30.9%) fallecieron. La mediana de edad de los pacientes fallecidos [62.0 años (53.0-72.0)] fue significativamente mayor que la de los sobrevivientes (48 años [36-60]). Ambos grupos resultaron comparables en sus distribuciones por sexo ($p=0.266$); entre los fallecidos el 29.0% fueron mujeres y el 71.0% hombres, mientras que de los sobrevivientes el 37.6% fueron mujeres y el 62.4% hombres.

Por otra parte, se observó que quienes fallecieron presentaban un índice de masa corporal significativamente más alto que los supervivientes (Tabla 1). Pese a no ser diferencias estadísticamente significativas, observamos una mayor tendencia a tener un desenlace fatal entre los pacientes que eran diabéticos ($p=0.056$) o hipertensos ($p=0.087$). Además, se observó que quienes tuvieron un desenlace fatal tenían un recuento de plaquetas y linfocitos más bajos, un recuento total de leucocitos más alto, con un porcentaje significativamente mayor de neutrófilos y una relación neutrófilos/linfocitos más alta ($p<0.05$). También se encontraron niveles más elevados de dímero D, ferritina y LDH en los pacientes fallecidos en comparación con los supervivientes ($p<0.05$). No se encontraron diferencias en las distribuciones de otras comorbilidades evaluadas, ni en los valores de las variables bioquímicas creatinina, creatinfosfokinasa, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa y tiempo de protrombina al comparar los pacientes que sobrevivieron con los que fallecieron. Al establecer puntos de corte para las variables continuas que habían mostrado una asociación significativa con un desenlace fatal, se encontró que un

recuento de plaquetas inferior a $200 \cdot 10^3/\text{ul}$, un recuento de leucocitos superior a $10 \cdot 10^3/\text{ul}$, un porcentaje de linfocitos inferior al 10%, un porcentaje de neutrófilos superior al 70%, una relación neutrófilos / linfocitos % superior a 4, niveles de dímero D superiores a 1500 ng/ml FEU y ferritina superior a 1000 ng/ml al momento de la admisión hospitalaria estarían asociados con mayores posibilidades de sufrir un desenlace fatal. En la Tabla 2 se detallan los correspondientes OR de asociación.

Al analizar las distribuciones genotípicas de las cuatro variantes genéticas estudiadas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 3).

Discusión

Durante la primera ola de la infección por COVID-19, antes de la disponibilidad de las vacunas, las formas graves de la enfermedad se caracterizaron por una respuesta proinflamatoria y una actividad procoagulante exacerbada, resultado de la interacción entre el virus y los sistemas inmunológico y de coagulación del huésped, que desencadenaban complicaciones tromboticas mediadas por diversos

Tabla 1. Variables clínicas y marcadores biológicos de inflamación y coagulación al ingreso hospitalario en pacientes sobrevivientes o fallecidos por COVID-19.

| Variables | Sobrevivida n=141 | Muerte n=63 | p |
|--|----------------------|------------------|-------|
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 30.1 [28-32] | 34.1 [33-36] | <0.01 |
| Recuento de plaquetas (10 ³ /ul) | 250 [200-321] | 199 [142-277] | 0.01 |
| Recuento de leucocitos (10 ³ /ul) | 7.4 [5.4-9.7] | 8.5 [5.8-13.2] | 0.03 |
| Linfocitos (%) | 18.2 [10.1-31.9] | 8.8 [5.3-19.1] | <0.01 |
| Neutrófilos (%) | 72.8 [54.4-83.7] | 83.0 [70.4-88.2] | <0.01 |
| Relación neutrófilos / linfocitos (%) | 4.0 [1.7-8.5] | 9.9 [3.7-16.2] | <0.01 |
| Dímero D (ng/ml FEU) | 992 [526-2463] | 1746 [901-4047] | 0.03 |
| Ferritina (ng/ml) | 791 [417-1420] | 1606 [597-1955] | 0.03 |
| Creatinina (mg/dl) | 0.81 [0.5-0.96] | 0.86 [0.64-1.10] | 0.253 |
| Aspartato aminotransferasa (UI/l) | 38 [28-62] | 47 [32-69] | 0.072 |
| Alanino aminotransferasa (UI/l) | 40 [22-67] | 39 [21-61] | 0.770 |
| Creatinfosfokinasa (UI/l) | 90 [53-179] | 150 [65-211] | 0.052 |
| LDH (UI/l) | 643 [468-775] | 736 [558-1024] | <0.01 |
| Tiempo de protrombina (%) | 86 [78-98] | 84 [71-97] | 0.287 |

Los datos se expresan como frecuencias o medianas con sus respectivos rangos intercuartiles, según corresponda.

mecanismos que conducían a un agravamiento en los cuadros clínicos de los pacientes infectados⁽¹⁹⁻²¹⁾. Por esto se hacía indispensable el hallazgo de marcadores tempranos que permitieran identificar qué pacientes tendrían mayores posibilidades de sufrir cuadros clínicos graves y, por lo tanto, mayor riesgo de mortalidad.

En este estudio, realizado en pacientes mayores de 18 años hospitalizados por infección por SARS-Cov2 no inmunizados contra COVID-19, se observó que los pacientes con peor evolución clínica presentaban al momento de la admisión valores alterados en algunos marcadores hematológicos y en otros vinculados a desregulación inmunológica, como la relación neutrófilos/linfocitos. Este índice, de fácil determinación en una guardia médica, ha sido descripto previamente como un marcador de inflamación sistémica y un factor pronóstico de

mortalidad en otras patologías^(22,23). En estudios previos, también se ha descripto que en los pacientes con COVID-19 existía una correlación directa entre los valores de este índice con cuadros clínicos graves por esta enfermedad y muerte⁽²⁴⁻²⁷⁾. De hecho, en nuestro estudio, se observó que los pacientes con un índice superior a 4 presentaban casi tres veces más probabilidades de fallecer. Asimismo, se observó que los pacientes cuyos niveles de dímero D al momento de la internación fueron superiores a 1500 ng/ml FEU también presentaron casi tres veces más probabilidades de evolucionar desfavorablemente hasta la muerte. Estos hallazgos concuerdan con lo observado en estudios realizados en otras poblaciones, en los que también se encontraron niveles más altos de dímero D en pacientes con cuadros clínicos graves y una asociación directa de dichos niveles con mortalidad^(28,29).

Tabla 2. Valores de corte para marcadores biológicos y sus OR de asociación con un desenlace fatal.

| Puntos de corte | Punto de corte | OR - 95%-ICR |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------|
| Recuento de plaquetas | Menor a 200.10 ³ /ul | 2.81 (1.51-5.23) |
| Recuento de leucocitos | Mayor a 10.10 ³ /ul | 2.54 (1.32-4.88) |
| Linfocitos | Menor a 10% | 3.48 (1.85-6.54) |
| Neutrófilos | Mayor a 70% | 2.82 (1.43-5.59) |
| Relación neutrófilos / linfocitos (%) | Mayor a 4 | 2.77 (1.40-5.40) |
| Dímero D | Mayor a 1500 ng/ml FEU | 2.67 (1.33-5.37) |
| Ferritina | Mayor a 1000 ng/ml | 2.33 (1.21-4.49) |

Tabla 3. Distribución de frecuencias genotípicas de variantes genéticas en pacientes con COVID-19 de acuerdo a su evolución clínica: sobrevida / muerte.

| Frecuencias genotípicas | | | | | |
|-------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|---|
| FVL % (n) | | G/G | G/A | A/A | p |
| | Sobrevida | 97.9 (138) | 2.1 (3) | 0 (0) | |
| | Muerte | 100 (63) | 0 (0) | 0 (0) | |
| FII20210A % (n) | | G/G | G/A | A/A | p |
| | Sobrevida | 98.6 (139) | 1.4 (2) | 0 (0) | |
| | Muerte | 98.4 (62) | 1.6 (1) | 0 (0) | |
| FGG10034C/T % (n) | | C/C | C/T | T/T | p |
| | Sobrevida | 66.0 (93) | 31.9 (45) | 2.1 (3) | |
| | Muerte | 73.1 (46) | 26.9 (17) | 0 (0) | |
| FXI7872C/T % (n) | | C/C | C/T | T/T | p |
| | Sobrevida | 24.8 (35) | 57.4 (81) | 17.8 (25) | |
| | Muerte | 17.4 (11) | 57.1 (36) | 25.5 (16) | |

Al igual que en otros estudios clínicos, observamos que la edad, probablemente debido a una mayor presencia de comorbilidades, y el mayor índice de masa corporal se asociaron con un peor pronóstico y una mayor mortalidad en estos pacientes⁽³⁰⁻³²⁾. La obesidad afectaría a los pacientes con COVID-19 a través de varios mecanismos distintos. Por un lado, a nivel mecánico, puede reducir el volumen de reserva espiratorio y la capacidad funcional pulmonar provocando complicaciones en la ventilación⁽³³⁾. Por otro lado, como ya ha sido descrito, además de provocar un debilitamiento importante del sistema inmune, de generar un estado inflamatorio crónico y una alteración en las funciones metabólicas, la obesidad está asociada a una gran cantidad de comorbilidades. Ritter y col. han propuesto que la disfunción mesenquimal característica de los pacientes obesos podría exacerbar la tormenta de citoquinas propia de la enfermedad por COVID-19 y promover procesos de fibrosis pulmonar que desencadenan las formas más graves de la enfermedad^(34,35).

Por otra parte, la susceptibilidad a desarrollar complicaciones graves en COVID-19 varía de individuo a individuo y probablemente dependa del resultado de una compleja interacción de diversos factores subyacentes como comorbilidades, disfunción endotelial, estrés oxidativo y factores de riesgo genéticos^(36,37). En este sentido, identificar si existe una predisposición individual que provoque un aumento en el riesgo trombótico, al estudiar variantes genéticas que puedan estar involucradas en los mecanismos fisiopatológicos de la trombosis, podría aportar información que permita establecer en forma temprana quiénes son aquellos pacientes con mayor riesgo de sufrir tromboembolismo. Identificar a estos pacientes sería fundamental para realizar un seguimiento más cercano e implementar tempranamente un régimen antitrombótico/anticoagulante óptimo. Por este motivo, estudiamos la posible asociación de dos trombofilias hereditarias clásicas, como son FVL y FII20210A, y de otras dos variantes descritas en diferentes estudios como asociadas a un mayor riesgo trombótico, como FGG10034C/T y FXI 7872C/T⁽¹⁵⁾. El alelo FGG10034T reduce los niveles de expresión de la cadena γ' del fibrinógeno⁽³⁸⁾, reduciéndose así su actividad inhibitoria sobre la trombina, mientras que el alelo FXI 7872C aumentaría el riesgo trombótico al provocar un aumento en la expresión del FXI⁽³⁹⁾. En nuestro estudio no encontramos ninguna

asociación entre las variantes genéticas protrombóticas estudiadas y el agravamiento del cuadro clínico y muerte por COVID-19. Lamentablemente, una limitación de nuestra investigación es que no se pudo determinar la presencia de tromboembolismo y así evaluar específicamente si la portación de algunas de dichas variantes podría ser un factor de riesgo para tromboembolismo en COVID-19.

El posible impacto de los factores de riesgo protrombótico genéticos sobre el agravamiento de los cuadros clínicos de COVID-19 sólo ha sido investigado en un número limitado de estudios. En un estudio retrospectivo en población del Reino Unido, Stevens H y col. hallaron que las variantes genéticas FVL y FGG10034C/T estarían asociadas con un mayor riesgo de tromboembolismo venoso en casos de COVID-19, pero no encontraron asociación entre la portación de ninguna de las variables estudiadas y un mayor riesgo de mortalidad⁽¹⁷⁾. En otro estudio, en el que se investigó la presencia y localización de tromboembolismo por autopsia post-mortem en 100 pacientes consecutivos fallecidos por COVID-19 tratando de establecer posibles factores de riesgo, no se encontró que la portación de las variantes FVL y FII20210A pudieran ser un factor determinante para el desarrollo de tromboembolismo en pacientes con COVID-19⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, dada la prevalencia de estas variantes en población general y el reducido tamaño muestral analizado el alcance de los resultados observados es limitado. Por otro lado, en un estudio donde se analizaron diversas variantes genéticas, previamente descritas como factores de riesgo protrombótico y/o cardiovascular, tampoco se encontró una posible asociación entre las variantes FVL y FII20210A y la gravedad del cuadro clínico por COVID-19⁽⁴¹⁾. De todas maneras, el poder estadístico de este estudio también fue muy limitado debido al pequeño tamaño muestral, por lo que sus resultados no son concluyentes.

En la actualidad, en la mayor parte del mundo, más del 70% de la población está inmunizada contra el SARS-CoV-2, por lo que debemos reconocer que esto representa una limitación en el alcance de nuestro estudio. Sin embargo, nuestros hallazgos podrían ser muy útiles ante la aparición de nuevas variantes del virus que tengan la capacidad de evadir la respuesta inmune generada por las vacunas disponibles o por infecciones con otras variantes el SARS-CoV-2.

En resumen, acorde a lo observado en estudios

previos, la edad avanzada, la obesidad y los niveles de distintos biomarcadores hematológicos y plasmáticos medidos al momento de la admisión hospitalaria podrían ser predictores útiles de un posible desenlace fatal en pacientes con COVID-19 sin inmunidad previa. Pese a la típica exacerbación de los mecanismos de coagulación en casos de COVID-19 severo, no encontramos ninguna asociación entre la portación de las variantes genéticas protrombóticas estudiadas y un mayor riesgo de muerte. Debido a que los estudios sobre las variantes genéticas y su relación con la evolución clínica de la enfermedad

aún son limitados y contradictorios y conociendo la complejidad de la fisiopatología del COVID-19, creemos que sería importante realizar estudios genómicos más profundos en búsqueda de otras variantes genéticas asociadas a los procesos de la respuesta inmune y de la hemostasia que puedan estar asociadas con la evolución de los cuadros clínicos.

Agradecimiento

Los autores quieren agradecer la invaluable colaboración de Analía Lucero en el desarrollo del presente trabajo.

Contribución de los autores: todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

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

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int/table>. 2020.
2. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:34-45;10.1038/nri3345
3. Bonaventura A, Vecchie A, Dagna L et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21:319-29;10.1038/s41577-021-00536-9
4. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18:2103-9;10.1111/jth.14975
5. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*. 2020;48:1358-64;10.1097/CCM.0000000000004458
6. Mizurini DM, Hottz ED, Bozza PT, Monteiro RQ. Fundamentals in Covid-19-Associated Thrombosis: Molecular and Cellular Aspects. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:785738;10.3389/fcvm.2021.785738
7. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *Jama*. 2020;324:799-801;10.1001/jama.2020.13372
8. Zuin M, Engelen MM, Barco S et al. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis research*. 2022;209:94-8;10.1016/j.thromres.2021.11.029
9. Lax SF, Skok K, Zechner P et al. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome : Results From a Prospective, Single-Center, Clinicopathologic Case Series. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173:350-61;10.7326/M20-2566
10. Giannis D, Barish MA, Goldin M et al. Incidence of Venous Thromboembolism and Mortality in Patients with Initial Presentation of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51:897-901;10.1007/s11239-021-02413-7
11. Jonigk D, Werlein C, Acker T et al. Organ manifestations of COVID-19: what have we learned so far (not only) from autopsies? *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2022;10.1007/s00428-022-03319-2
12. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU

- patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7;10.1016/j.thromres.2020.04.013
13. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50;10.1016/j.thromres.2020.04.041
 14. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 2020;127:571-87;10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
 15. de Haan HG, Bezemer ID, Doggen CJ et al. Multiple SNP testing improves risk prediction of first venous thrombosis. *Blood.* 2012;120:656-63;10.1182/blood-2011-12-397752
 16. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *The New England Journal of Medicine.* 2001;344:1222-31;10.1056/NEJM200104193441607
 17. Stevens H, Canovas R, Tran H, Peter K, McFadyen JD. Inherited Thrombophilias Are Associated With a Higher Risk of COVID-19-Associated Venous Thromboembolism: A Prospective Population-Based Cohort Study. *Circulation.* 2022;145:940-2;10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057394
 18. de la Morena-Barrio ME, Bravo-Perez C, de la Morena-Barrio B et al. A pilot study on the impact of congenital thrombophilia in COVID-19. *European Journal of Clinical Investigation.* 2021;51:e13546;10.1111/eci.13546
 19. Higashikuni Y, Liu W, Obana T, Sata M. Pathogenic Basis of Thromboinflammation and Endothelial Injury in COVID-19: Current Findings and Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22;10.3390/ijms222112081
 20. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2020;18:1559-61;10.1111/jth.14849
 21. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet Haematology.* 2020;7:e438-e40;10.1016/S2352-3026(20)30145-9
 22. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;23;10.3390/ijms23073636
 23. Larsen MKK, Skov V, Kjær L et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio As a Predictor of All-Cause Mortality in the General Population and Patients with Myeloproliferative Neoplasms. *Blood.* 2022;140:6842-3;10.1182/blood-2022-165252 %J Blood
 24. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762-8;10.1093/cid/ciaa248
 25. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock.* 2020;54:652-8;10.1097/SHK.0000000000001585
 26. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-9;10.1001/jama.2020.1585
 27. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;34:101623;10.1016/j.tmaid.2020.101623
 28. Ragnoli B, Da Re B, Galantino A, Kette S, Salotti A, Malerba M. Interrelationship between COVID-19 and Coagulopathy: Pathophysiological and Clinical Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023;24;10.3390/ijms24108945
 29. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-73;10.1016/j.jacc.2020.04.031
 30. Kartsonaki C, Baillie JK, Barrio NG et al. Characteristics and outcomes of an international cohort of 600 000 hospitalized patients with COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2023;52:355-76;10.1093/ije/dyad012
 31. Yordanov Y, Dinh A, Bleibtreu A et al. Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1158-66;10.1016/j.cmi.2021.04.010
 32. Picchi G, Di Norcia M, Cofini V et al. Laboratory parameters related to severe disease and death in SARS-CoV-2 pneumonia: Retrospective analysis. *J Med Virol.* 2021;93:5886-95;10.1002/jmv.27141
 33. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28:1005;10.1002/oby.22818
 34. Sharifi Y, Payab M, Mohammadi-Vajari E et al.

- Association between cardiometabolic risk factors and COVID-19 susceptibility, severity and mortality: a review. *J Diabetes Metab Disord.* 2021;20:1743-65;10.1007/s40200-021-00822-2
35. Ritter A, Kreis NN, Louwen F, Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020;21;10.3390/ijms21165793
36. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375:1122-7;10.1126/science.abm8108
37. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21:855;10.1186/s12879-021-06536-3
38. Farrell DH. gamma' Fibrinogen as a novel marker of thrombotic disease. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* 2012;50:1903-9;10.1515/cclm-2012-0005
39. Li Y, Bezemer ID, Rowland CM et al. Genetic variants associated with deep vein thrombosis: the F11 locus. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009;7:1802-8;10.1111/j.1538-7836.2009.03544.x
40. Voigtlaender M, Edler C, Gerling M et al. Thromboembolic events in deceased patients with proven SARS-CoV-2 infection: Frequency, characteristics and risk factors. *Thromb Res.* 2022;218:171-6;10.1016/j.thromres.2022.08.021
41. Lopic I, Radic Antolic M, Horvat I et al. Association of polymorphisms in genes encoding prothrombotic and cardiovascular risk factors with disease severity in COVID-19 patients: A pilot study. *J Med Virol.* 2022;94:3669-75;10.1002/jmv.27774



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Validación de un método para la cuantificación plasmática de emicizumab

Validation of a method for plasma quantification of emicizumab

Sueldo E^{ORCID}, Annetta E^{ORCID}, Frontroth J^{ORCID}, Cervio C^{ORCID}, Bianco B^{ORCID}, Sciuccati G^{ORCID}, Hepner M^{ORCID}.

Laboratorio de Hemostasia y Trombosis, Servicio de Hematología y Oncología del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

rsueldo@garrahan.gov.ar

Fecha recepción: 31/7/2023
Fecha aprobación: 12/9/2023



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 3: 16-26
Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: Validación, FVIII coagulométrico en una etapa modificado, Emicizumab, Hemofilia A.

Keywords: Validation, Modified One Stage FVIII Assay, Emicizumab, Hemophilia A.

Resumen

Introducción: El emicizumab (Hemlibra®, RO-CHE) es un anticuerpo monoclonal IgG4 bi-específico, recombinante y humanizado, que mimetiza la función del FVIIIa. Su administración por vía subcutánea es eficaz y segura en la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A severa con o sin inhibidor. Si bien el emicizumab ha sido aprobado con un régimen de administración basado en el peso corporal y sin un monitoreo de los niveles plasmáticos, la cuantificación plasmática de emicizumab puede ser útil en distintas circunstancias clínicas y de investigación. Debido a que en Argentina aún no están disponibles los calibradores y controles comerciales específicos de emicizumab, hemos validado un método para la cuantificación plasmática de emicizumab (Epc), basado en la medición

de FVIII por método coagulométrico en una etapa modificado (modFVIIIcoag), utilizando calibradores y controles preparados "in-house". **Materiales y métodos:** para la Epc se utilizó una predilución de la muestra 1/80 con buffer Owren Koller. El calibrador "in-house" de emicizumab (150 µg/mL de emicizumab) se preparó agregando emicizumab de 150 mg/ml a un plasma deficiente en FVIII. Se prepararon dos niveles de control "in-house" y una curva de calibración de 6 puntos. Los procedimientos de validación se realizaron en un STA Compact Max2 (Diagnostica Stago). Repetibilidad: se procesaron los controles 20 veces en la misma corrida analítica. Imprecisión Intra-Laboratorio: se procesaron los controles por triplicado durante 5 días. Linealidad: 11 niveles medidos por triplicado. Límite de cuantificación: 15 mediciones de un plasma

deficiente de FVIII comercial. **Bias:** a partir de un programa de evaluación externa de calidad (UK NEQAS). Se evaluó la interferencia del FVIII y rFVIIa en Epc, y de emicizumab en otras determinaciones de hemostasia. **Resultados:** Epc mostró una imprecisión y un sesgo aceptables, un rango lineal de 5-150 µg/ml y un límite de cuantificación de 5 µg/ml de emicizumab. En los estudios de interferencia se encontró que el FVIII interfiere con Epc pero no así el rFVIIa. Emicizumab acortó los valores del TTPa por debajo del límite inferior del intervalo de referencia local, mientras que el FVIII medido por método cromogénico con componentes de origen bovino no fue afectado. El método coagulométrico de una etapa de FVIII fue falsamente aumentado y mostró una fuerte correlación lineal con Epc en este sistema reactivo/instrumento. **Discusión:** El ensayo modFVIIIcoag automatizado “in-house” permite la cuantificación plasmática de emicizumab mediante un método sencillo, reproducible, de bajo costo y de fácil integración en los procesos de rutina.

Abstract

Introduction: Emicizumab (Hemlibra®, ROCHE) is a bispecific, recombinant and humanized IgG4 monoclonal antibody, that mimics the function of FVIIIa. Its subcutaneous administration is effective and safe in preventing bleeding in patients with severe hemophilia A with or without inhibitor. Although emicizumab has been approved with an administration regimen based on body weight and without monitoring of plasma levels, emicizumab plasma quantification may be useful in different clinical and research circumstances. Since emicizumab-specific commercial calibrators and controls are not yet available in Argentina, we have validated a modified one-stage FVIII assay (modOSA) for the quantification of emicizumab in plasma (Epq) using in-house prepared calibrators and controls. **Materials and methods:** For Epq a 1/80 sample predilution with Owren Koller buffer was used. In house emicizumab calibrator (150 µg/mL emicizumab) was prepared by adding emicizumab 150 mg/mL to FVIII deficient plasma. Two in house control levels and a 6-point calibration curve were prepared. The validation procedures were performed in a STA Compact Max2 analyser (Diagnostica Stago). **Repeatability:** controls were processed 20 times in the

same analytical run. Intra-laboratory Imprecision: controls were processed in triplicate for 5 days. Linearity: 11 levels were measured in triplicate. Limit of quantitation: 15 measurements of a commercial FVIII deficient plasma were assessed. Bias were estimated based on an external quality assessment program (UK NEQAS). The interference of FVIII and rFVIIa in Epq and of emicizumab in other hemostasis determinations were evaluated. **Results:** Epq showed acceptable imprecision and bias, a linear range of 5-150 µg/ml and a quantification limit of 5 µg/ml. Epq was interfered with FVIII but not with rFVIIa. Emicizumab shortened aPTT values below the lower limit of the local reference interval. FVIII measured by chromogenic method with components of bovine origin was not affected. The one-stage FVIII assay (OSA) was falsely increased but showed a strong linear correlation with Epq in this instrument reagent system. **Discussion:** The automated “in-house” modOSA allows the plasma quantification of emicizumab using a simple, reproducible, low-cost method that is easy to integrate into routine processes.

Introduction

El emicizumab (EMI, Hemlibra®, ROCHE) es un anticuerpo monoclonal IgG4 bi-específico, recombinante y humanizado, con afinidad por el FIXa y el FX, mimetizando la función del FVIIIa. Su administración por vía subcutánea es eficaz y segura en la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A severa (HAS) con o sin inhibidor. El emicizumab ha sido aprobado con un régimen de dosificación basado en el peso corporal (1.5 mg/kg por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas, 6 mg/kg cada 4 semanas). La cuantificación plasmática de emicizumab podría ser de utilidad para: optimizar el uso de los viales disponibles permitiendo una dosificación más costo-efectiva, para valorar la adherencia al tratamiento, ante la sospecha del desarrollo de anticuerpos anti-emicizumab y con fines de investigación⁽¹⁾. Recientemente, una revisión sistemática demostró una relación lineal dosis-concentración y una variabilidad interindividual moderada en la concentración plasmática de emicizumab⁽²⁾. En esta revisión, la tasa anual de sangrado no mejoró a concentraciones de emicizumab por encima de 25-30 µg/mL, lo que podría permitir una dosificación más baja en una proporción sustan-

cial de pacientes con Hemofilia A (HA). Estos autores proponen un tratamiento basado en una adecuación de la dosis por peso corporal ajustado con la cuantificación plasmática de emicizumab, permitiendo una dosificación más costo-efectiva. En otra publicación, los mismos autores, a fin de evitar desechar la medicación, proponen utilizar viales completos basados en que existe una relación lineal entre los 3 regímenes de tratamiento propuestos en los ensayos clínicos; con lo cual la utilización de dosis alternativas daría lugar a concentraciones plasmáticas similares, con igual efectividad para el control del sangrado⁽³⁾. Además, esto podría implicar una menor frecuencia de inyecciones como un beneficio adicional, especialmente en niños. La concentración plasmática de emicizumab puede ser monitoreada mediante modificaciones del ensayo coagulométrico en una etapa para FVIII, utilizando una alta pre-dilución de la muestra, calibradores y controles específicos de emicizumab⁽⁴⁾. Debido a que en Argentina aún no están disponibles los calibradores y controles comerciales específicos de emicizumab, hemos validado un método de FVIII coagulométrico de una etapa modificado (modFVIIIcoag) para la cuantificación plasmática de emicizumab (Epc) utilizando calibradores y controles preparados "in-house"⁽⁵⁾.

Materiales y Métodos:

Reactivos y materiales utilizados:

- Kit STA[®]-C.K. Prest[®], Diagnostica Stago S.A.S:
 - ✓ Reactivo 1: liofilizado de cefalina (sustituto de plaquetas), preparado a partir de tejido de cerebro de conejo.
 - ✓ Reactivo2: suspensión tamponada de caolín (5mg/ml) presentado en vial de 5ml.
- Plasma deficiente en FVIII: STA[®]-ImmunoDef VIII, Diagnostica Stago S.A.S. Reactivo liofilizado. Los reactivos se reconstituyen acorde a las especificaciones del fabricante.
- STA[®]-CaCl₂ 0,025M, Diagnostica Stago S.A.S. Listo para usar.
- STA[®]-Buffer de Owren-Koller (bOK), Diagnostica Stago S.A.S. Listo para usar.
- Calibrador "in-house" CALEMI: para su preparación se realizan dos diluciones secuenciales (1/100 + 1/10) de emicizumab 150 mg/ml en plasma deficiente en FVIII para alcanzar una dilución final 1/1000. Este material se prepara cada vez que se realiza una curva de calibración.

- Controles de calidad interno "in-house": nivel 1 = 25 µg/mL de emicizumab (dilución 1/6 de CALEMI en plasma deficiente en FVIII), nivel 2 = 75 µg/mL de emicizumab (dilución 1/2 de CALEMI en plasma deficiente en FVIII). Deben prepararse y utilizarse dentro de las 4h.
- TTPa: STA-PTT Automate, Diagnostica Stago, S.A.S. France.
- FVIII coagulométrico en una etapa (FVIIIcoag): STA[®]-C.K.Prest[®], STA[®]-ImmunoDef VIII.
- FVIII cromogénico con componentes de origen bovino (FVIIIcro): Coamatic[®] FVIII Chromogenix, Instrumentation Laboratory Company, USA.
 - ✓ S-2765 + I-2581: sustrato cromogénico (N-a-Z-D-Arg-Gly-Arg-pNA) (7.7mg), e inhibidor sintético de trombina (0.2mg) con manitol (agente de volumen).
 - ✓ Factor Reagent: Factor IXa bovino (0.3U), Factor X (2.7UI) y trombina (1 NH-U) coliofilizado con CaCl₂ (40mmol) y fosfolípidos (0.2mmol).
 - ✓ Buffer Tris concentrado que contiene NaCl y BSA. Se diluye 1/10 en agua destilada (Tris 0.025 M, PH 7.9, 1% BSA).
- Coagulómetro automático STA Compact Max2, Diagnostica Stago, S.A.S. France.

Cuantificación plasmática de emicizumab:

El método está basado en el ensayo automatizado de FVIII coagulométrico en una etapa modificado. Se utiliza una alta pre-dilución de la muestra (1/80 en bOK) realizada automáticamente por el STA Compact Max2. Para realizar la curva de calibración en un rango de 5 a 150 µg/mL de emicizumab se utiliza el calibrador "in-house" CALEMI, del cual se requieren altas diluciones que no son posibles de realizar de manera automatizada en el STA Compact Max2. Por lo tanto, es necesario preparar en forma manual una predilución 1/80 del calibrador con bOK y luego el coagulómetro realiza automáticamente las siguientes diluciones en bOK: 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32. Para validar cada calibración se utilizaron los dos niveles de control de calidad interno "in house".

Protocolos de validación:

Período de tiempo de validación del método: 3 años.
Curva de Calibración: Consta de 6 niveles de concentración, medidos por duplicado en un Coagulómetro STA Compact Max2, Diagnóstica Stago S.A.S.
Imprecisión: Repetibilidad (CVR); Se procesaron dos

niveles de control preparados “in-house” 20 veces en la misma corrida analítica. Imprecisión Intra-Laboratorio (CVIL); se procesaron ambos niveles de control por triplicado durante 5 días, según el protocolo de la guía EP 15-A2 de CLSI⁽⁶⁾.

Bias: Se calculó el bias promedio del modFVIIIcoag mediante un programa de evaluación externa de la calidad (UK NEQAS Blood Coagulation, Sheffield UK). Desde el año 2021 al 2023, 8 encuestas fueron procesadas en tiempo real. El bias de cada encuesta fue estimado por la comparación de los resultados obtenidos de nuestro laboratorio con la mediana de los resultados informados por los laboratorios participantes que utilizaron el método de FVIII coagulométrico de una etapa modificado.

Linealidad: Se obtuvieron 11 niveles de concentración de emicizumab utilizando CalEMI (150 µg/mL) y pdFVIII (0 µg/mL) según se muestra en la Tabla 1. A cada nivel se le midió la concentración plasmática de emicizumab por triplicado y se obtuvo el valor medido promedio. Para evaluar la linealidad se utilizó una regresión lineal, calculando la pendiente y la ordenada al origen con un intervalo de confianza del 95%.

Límite de cuantificación (LoQ): Se realizaron 15 determinaciones de Epc en un plasma deficiente en FVIII comercial. Se determinó el LoQ como la concentración igual a 10 veces el desvío estándar (DE) del blanco.

Interferencia del FVIII y del Factor VII recombinante activado (rFVIIa) en la cuantificación plasmática

de emicizumab: se prepararon 6 mezclas in vitro de emicizumab con una fuente de FVIII (Unicalibrator. FVIII: 10⁹ UI/dL, Diagnostica Stago S.A.S. France), simulando al plasma de un paciente en tratamiento combinado con emicizumab y concentrado de FVIII. M1 a M5 son mezclas con concentraciones crecientes de emicizumab y decrecientes de FVIII, M3; M6 y M7 tuvieron igual concentración de emicizumab de 50 µg/ml con concentraciones crecientes de FVIII (Tabla 2). A todas las mezclas se les realizó la medición de la concentración plasmática de emicizumab y se les determinó el porcentaje de actividad de FVIII por método cromogénico. Estas mismas determinaciones se realizaron en 7 muestras de descarte de un paciente con HAS con inhibidor anti-FVIII (1,3 UB/ml) que en diferentes situaciones clínicas recibió tratamiento combinado de emicizumab con concentrado de FVIII plasmático (FVIIIp) y rFVIIa.

Interferencias de emicizumab en TTPa, FVIIIcoag y FVIIIcro: se utilizaron las mezclas obtenidas in vitro del ensayo de linealidad (8 de los 11 niveles, en un rango de 5 – 99 µg/mL de emicizumab) y 45 muestras de descarte de 15 pacientes en profilaxis con emicizumab (0.5 a 12.4 años de edad, 11 pacientes con HAS con inhibidor anti-FVIII y 4 pacientes con HAS sin inhibidor). Todas las muestras fueron obtenidas y almacenadas según las recomendaciones internacionales. El TTPa y el FVIIIcoag se realizaron dentro de las 4 horas de la obtención de la

Tabla 1. Ensayo de linealidad. Mezclas in vitro de Calibrador “in-house”(CALEMI) y plasma deficiente en FVIII (pdFVIII).

| Valor Asignado µg/ml | CALEMI (µl) | pdFVIII (µl) |
|----------------------|-------------|--------------|
| 150 | 500 | 0 |
| 99 | 330 | 170 |
| 75 | 250 | 250 |
| 51 | 170 | 330 |
| 39 | 130 | 370 |
| 30 | 100 | 400 |
| 21 | 70 | 430 |
| 9 | 30 | 470 |
| 5 | 15 | 485 |
| 3 | 10 | 490 |
| 0 | 0 | 500 |

Tabla 2. Ensayo de interferencia. Mezclas in vitro de emicizumab y Unicalibrator

| Mezclas | Volumen (µl) de Emicizumab de 100 µg/ml | Emicizumab Valor asignado (µg/ml) | Volumen (µl) de Unicalibrator de 109 UI/dL | FVIII Valor asignado (UI/dL) |
|---------|---|-----------------------------------|--|------------------------------|
| M1 | 0 | 0 | 500 | 109 |
| M2 | 125 | 25 | 375 | 82 |
| M3 | 250 | 50 | 250 | 55 |
| M4 | 375 | 75 | 125 | 27 |
| M5 | 500 | 100 | 0 | 0 |
| M6 | 200 | 50 | 200 µl de Unicalibrator al ½ (55 UI/dL) | 27 |
| M7 | 10 µl de Emicizumab 1500 µg/ml | 50 | 290 | 105 |

muestra, mientras que Epc y el FVIIIcro se analizaron en muestras alícuotadas y almacenadas a -80°C. Además, se calculó la razón entre FVIIIcoag y Epc (FVIIIcoag/Epc) y la correlación entre ambos.

Aspectos éticos: Para la validación del método los estudios fueron realizados con mezclas in vitro de materiales comerciales y muestras de descarte de pacientes pediátricos con HA. Los padres, madres y/o tutores firmaron un consentimiento informado, aceptando el uso de muestras de descarte para fines de investigación.

Análisis estadístico de los datos: Se utilizó el programa estadístico EP evaluator en la versión 10.0 y el programa Excel versión 2016.

Resultados

Curva de Calibración: Los resultados medidos en segundos por duplicado en cada curva fueron interpolados con sus respectivos niveles de concentración asignados. Para obtener la ecuación de la curva de calibración se enfrentó log de los segundos en función del log de la concentración. Se obtuvo una ecuación polinomial de segundo orden expresada como: $\text{Log}(c) = - (a \cdot \text{Log}(t)^2) + (b \cdot \text{Log}(t)) - c$ (Figura 1).

Se realizaron 8 curvas de calibración a lo largo del protocolo de validación, donde cada curva fue realizada con CALEMI preparado en el momento. En la Tabla 3 se muestran los valores promedios y el desvío estándar (DE) en segundos y el coeficiente de variación porcentual (CV%) entre las distintas curvas de calibración.

Imprecisión: Se obtuvo una Repetibilidad de 4.8% para el nivel 1 y 3.1% para el nivel 2. La imprecisión Intra-Laboratorio para el nivel 1 fue de 5.7% y 4.1% para el nivel 2. Actualmente, no se disponen de requerimientos de calidad en términos de imprecisión aceptable, por tal motivo, hemos comparado nuestros resultados con los reportados por Shinohara S y col⁽⁷⁾, encontrando valores similares a los publicados (Tabla 4).

Bias: El bias obtenido del método de FVIII coagulométrico de una etapa modificado fue de 8%. Este valor fue estimado a través del promedio del bias (%) de 7 encuestas de un programa de evaluación externa de calidad (UK NEQAS Blood Coagulation, Sheffield UK). La encuesta 23.02 fue desestimada en el cálculo ya que el nivel de emicizumab era menor al límite de cuantificación. El coeficiente de variación porcentual inter-laboratorio promedio (CV%IL) de las encuestas evaluadas fue de 14.4% (Tabla5). Todos los laboratorios participantes informaron el valor de Epc medido con el método de FVIII coagulométrico de una etapa modificado.

Linealidad: Se obtuvo un rango lineal de 5 a 150 µg/ml de emicizumab, con una correlación entre el valor asignado y el valor medido promedio de 0,9989. La pendiente de la recta fue de 0,9988 y la ordenada al origen de 0,9720 (Figura 2).

Límite de cuantificación: El promedio de las 15 determinaciones del plasma deficiente en FVIII comercial fue de 1,6 µg/ml, con un DE de 0,5 µg/ml, por lo tanto, el límite de cuantificación obtenido fue de 5 µg/ml de emicizumab.

Interferencias: En las mezclas *in vitro* se encontró una interferencia positiva en la cuantificación plasmática de emicizumab cuando hay presencia de FVIII (Tabla 6, Figura 3). También en las muestras del paciente en tratamiento combinado, la presencia del FVIIIp interfirió positivamente en la determinación de Epc, mientras que el rFVIIa no interfirió (Tabla 7).

Cuando se analizaron las 8 mezclas obtenidas *in vitro* del ensayo de linealidad, se encontraron los siguientes resultados: a) en el rango de concentración de emicizumab analizado los valores de TTPa siempre estuvieron por debajo del límite inferior del intervalo de referencia, b) la determinación FVIIIcoag fue falsamente afectada por la presencia de emicizumab, mostrando una fuerte correlación con Epc (coeficiente de correlación, r : 0.989), c) una razón promedio FVIIIcoag/Epc de 7 (rango: 6-8), d) el método cromogénico con componentes de origen bovino no se vio interferido por emicizumab (Tabla 8 y Figura 4).

En las muestras de pacientes en régimen de profilaxis con emicizumab se obtuvo un rango de Epc medido de 25 a 88 $\mu\text{g/ml}$, donde los valores de TTPa también estuvieron por debajo del límite inferior del intervalo de referencia. La determinación FVIIIcoag fue falsamente afectada por la presencia de emicizumab, mostrando un coeficiente de correlación (r) con Epc de 0.8109 y una razón promedio FVIIIcoag/Epc de 8 (rango: 5-12). En estas muestras, la presencia de emicizumab no interfirió en la medición del FVIII cuando se utilizó el método cromogénico con componentes de origen bovino. (Tabla 9 y Figura 5).

Discusión

El emicizumab es una alternativa terapéutica en pacientes con HA y su cuantificación plasmática podría ser de utilidad para alcanzar un tratamiento personalizado y costo-efectivo⁽⁸⁾.

Este es el primer estudio que describe la validación de un método “*in house*” para la cuantificación plasmática de emicizumab utilizando calibradores y controles preparados en el laboratorio. El método modFVIIIcoag, validado en este sistema reactivo/instrumento, sigue un modelo lineal en un rango amplio de concentración, con una imprecisión comparable a los resultados de la literatura. El Bias fue aceptable, menor al CV% interlaboratorio promedio de las

encuestas del programa UK NEQAS mostrando un desempeño comparable al resto de los laboratorios que utilizaron calibradores y controles comerciales (r² Diagnostics, South Bend, Indiana, United States)”.

La performance analítica de modFVIIIcoag, en este sistema reactivo/instrumento, es similar a la reportada por Donners A y col⁽⁹⁾ en la validación del método de Cromatografía líquida/Espectrometría de masa (LC-MS/MS), con la ventaja de que modFVIIIcoag es un método de fácil implementación en los laboratorios y no requiere de un tiempo de 24h para la preparación de la muestra. A diferencia de LC-MS/MS, modFVIIIcoag tiene la limitación de la interferencia por el FVIII que pudiera estar presente en la muestra de los pacientes con tratamiento combinado. Publicaciones recientes proponen la inactivación térmica del FVIII de las muestras (56 °C durante 40 minutos) ó la neutralización de la actividad del FVIII utilizando inhibidores⁽¹⁰⁾.

En las muestras del paciente con HAS, en tratamiento combinado con emicizumab y rFVIIa, se demostró que el agente “*bypasseante*” no interfiere en el ensayo modFVIIIcoag automatizado “*in-house*” para la cuantificación plasmática de emicizumab.

En la evaluación de la interferencia por emicizumab en otras determinaciones de hemostasia, observamos, que el TTPa en este sistema reactivo/instrumento se acortó por debajo del límite inferior del intervalo de referencia, debido a que el emicizumab interactúa con FIXa y FX humano y no requiere de una activación previa. Del mismo modo se generó un falso aumento de los niveles medidos de FVIIIcoag, mientras que emicizumab no interfirió en el método FVIIIcro ya que se utilizan componentes de origen bovino.

En las mezclas preparadas *in vitro* del ensayo de linealidad, el factor estimado a partir de la relación FVIIIcoag/Epc fue en promedio de 7, con un rango de 6 a 8. Sin embargo, en las muestras de pacientes en profilaxis con emicizumab el factor promedio fue de 8, oscilando en un rango amplio de 5 a 12, por lo tanto, esta relación FVIIIcoag/Epc no podría utilizarse como un factor de conversión para estimar la concentración de emicizumab en las muestras de pacientes. Concluimos que el ensayo modFVIIIcoag automatizado “*in-house*” permite la cuantificación plasmática de emicizumab mediante un método sencillo, reproducible, de bajo costo y de fácil integración en los procesos de rutina.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión

final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Figura 1. Curva de calibración de modFVIIIcoag para la cuantificación plasmática de emicizumab

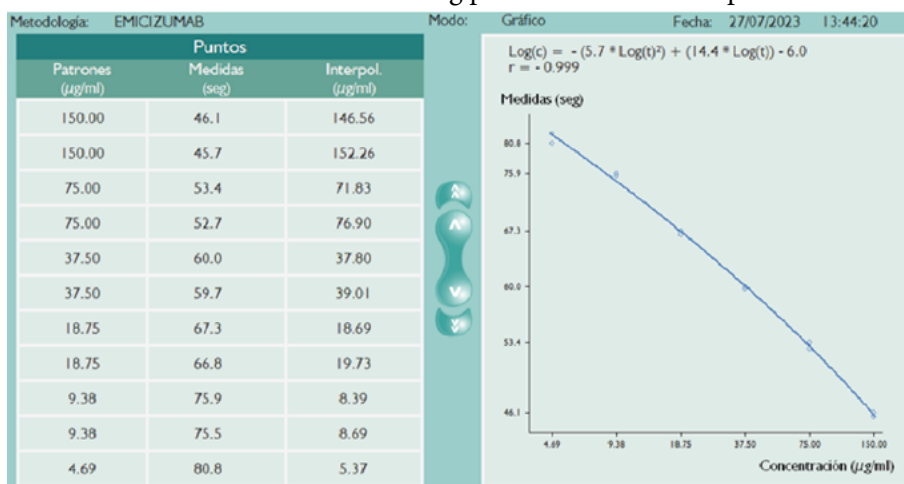


Tabla 3. Resultados de 8 Curvas de calibración del método modFVIIIcoag para la cuantificación plasmática de emicizumab (Epc).

| Epc asignado (µg/ml) | Promedio (seg) | DE (seg) | CV% |
|----------------------|----------------|----------|-----|
| 150 | 45,1 | 1,5 | 3,3 |
| 75 | 51,2 | 1,6 | 3,1 |
| 38 | 58,3 | 1,6 | 2,8 |
| 19 | 66,0 | 1,7 | 2,5 |
| 9 | 73,1 | 1,6 | 2,1 |
| 5 | 79,5 | 1,1 | 1,4 |

Tabla 4. Resultados de Imprecisión: Repetibilidad (CV_R) e Imprecisión Intra-Laboratorio (CV_{IL}). Comparación con valores de la literatura

| Nivel 1 | | | Nivel 2 | | | Literatura, Level 1 | | | Literatura, Level 2 | | |
|-------------|---------------------|----------------------|-------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Epc (µg/ml) | CV _R (%) | CV _{IL} (%) | Epc (µg/ml) | CV _R (%) | CV _{IL} (%) | Epc (µg/ml) | CV _R (%) | CV _{IL} (%) | Epc (µg/ml) | CV _R (%) | CV _{IL} (%) |
| 26,0 | 4,8 | 5,7 | 74,0 | 3,1 | 4,1 | 26,2 | 4,7 | 4,7 | 75,0 | 2,6 | 3,3 |

Tabla 5. Estimación del Bias. Resultados de 8 encuestas de un control de calidad externo.

| | Encuesta 21:01 | Encuesta 22:01 | Encuesta 22:02 | Encuesta 22:03 |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Epc medido (µg/ml) | 57,4 | 42,7 | 71,0 | 20,8 |
| Bias (%) | -3,45 | 5,20 | 0,28 | -0,95 |
| Mediana(IL) (µg/ml) | 59,5 | 40,6 | 70,8 | 21,0 |
| (rango) | (50,4 – 68,0) | (25,3 – 56,0) | (58,3 – 90,4) | (16,8 – 24,1) |
| CV%(IL) | 8,8 | 15,2 | 10,3 | 6,3 |
| N laboratorios | 30 | 31 | 31 | 33 |
| | Encuesta 22:04 | Encuesta 23:01 | Encuesta 23:02 | Encuesta 23:03 |
| Epc medido (µg/ml) | 16,8 | 64,1 | 1,1 | 55,1 |
| Bias (%) | 34,40 | -0,08 | *** | -12,00 |
| Mediana(IL) (µg/ml) | 12,5 | 64,4 | 0,2 | 62,6 |
| (rango) | (0,3 – 20,8) | (53,7 – 77,8) | (0,0 – <10,0) | (41,0 – 71,2) |
| CV%(IL) | 39,8 | 9,6 | 151,8 | 11,0 |
| N laboratorios | 32 | 37 | 37 | 34 |

Figura 2. Resultados del ensayo de linealidad

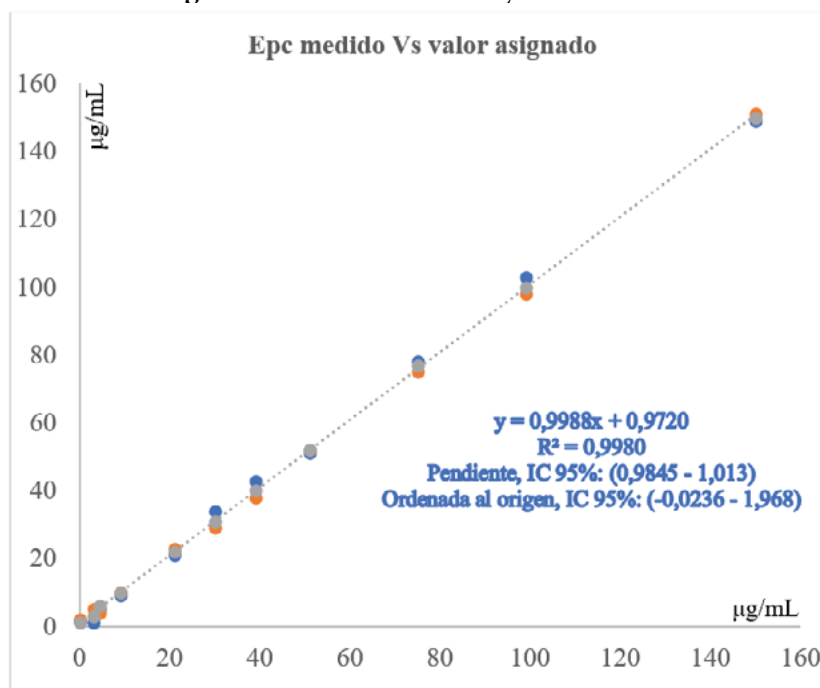


Tabla 6. Resultados del ensayo de interferencia en mezclas in-vitro de emicizumab y Unicalibrator

| Mezclas | Emicizumab Valor teórico (µg/ml) | Emicizumab Valor medido (µg/ml) | FVIII Valor teórico (UI/dl) | FVIIIcro Valor medido (UI/dl) |
|---------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1 | 0 | 25 | 109 | 113 |
| 2 | 25 | 48 | 82 | 90 |
| 3 | 50 | 66 | 55 | 53 |
| 4 | 75 | 83 | 27 | 30 |
| 5 | 100 | 98 | 0 | <1 |
| 6 | 50 | 57 | 27 | 28 |
| 7 | 50 | 77 | 105 | 106 |

Figura 3. Resultados del ensayo de interferencia del FVIII en Epc. La línea punteada de color celeste representa el valor esperable de Epc en las mezclas. La línea de color violeta grafica la concentración plasmática de emicizumab medida (Epc, $\mu\text{g/ml}$) en las mezclas con concentraciones decrecientes de FVIII y concentraciones crecientes de emicizumab.

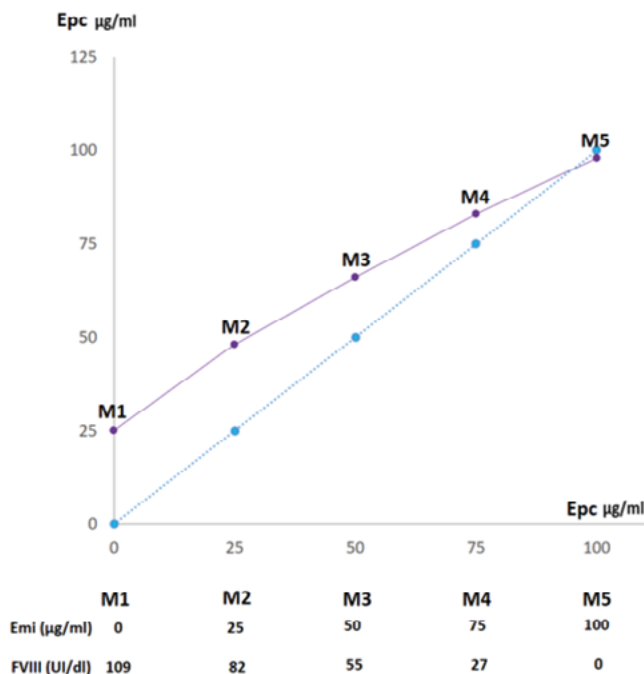


Tabla 7. Resultados de un paciente en tratamiento combinado de emicizumab con concentrado de FVIII plasmático (FVIIIp) y Factor VII recombinante activado (rFVIIa). Epc: cuantificación plasmática de emicizumab. FVIIIcro: FVIII por método cromogénico con componentes de origen bovino.

| Muestras/Tratamiento | Epc ($\mu\text{g/ml}$) | FVIIIcro (UI/dl) |
|---|--------------------------|---|
| 1/ Profilaxis con Emicizumab (Fase mantenimiento) | 61 | <1 |
| 2/ Emicizumab + FVIII 100U/kg, 1h post infusión | 82 | 92 |
| 3/ Emicizumab + FVIII 100U/kg, 9h post infusión | 75 | 45 |
| 4/ Emicizumab + FVIII 100U/kg, 12h post infusión | 63 | 12 |
| 5/ Emicizumab + FVIII 100U/kg, 1.5h post infusión | 80 | 74 |
| 6/ Emicizumab + FVIII 100U/kg, 0.5h post infusión | 60 | 9 (Nivel de FVIII menor al esperado) |
| 7/ Emicizumab + rFVIIa, 0.5h post infusión | 58 | <1 |
| 8/ Emicizumab + rFVIIa, 0.2h post infusión | 58 | <1 |

Tabla 8. Interferencias de Emicizumab en otras determinaciones de hemostasia evaluadas en mezclas in vitro

| TTPa (34,0-42,0 seg) | Valor Promedio Epc (µg/ml) | FVIIIcoag (UI/dl) | FVIIIcoag/Epc | FVIIIcro (UI/dl) |
|----------------------|----------------------------|-------------------|---------------|------------------|
| 24,0 | 100 | 650 | 7 | <1 |
| 24,7 | 77 | 480 | 6 | <1 |
| 25,4 | 52 | 360 | 7 | <1 |
| 25,5 | 40 | 300 | 8 | <1 |
| 26,2 | 31 | 230 | 7 | <1 |
| 26,9 | 22 | 143 | 7 | <1 |
| 29,8 | 10 | 77 | 8 | <1 |
| 31,9 | 5 | 35 | 7 | <1 |

Figura 4. Interferencias de emicizumab en otras determinaciones de hemostasia evaluadas en mezclas in vitro: Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Actividad de FVIII coagulométrico en una etapa (FVIIIcoag).

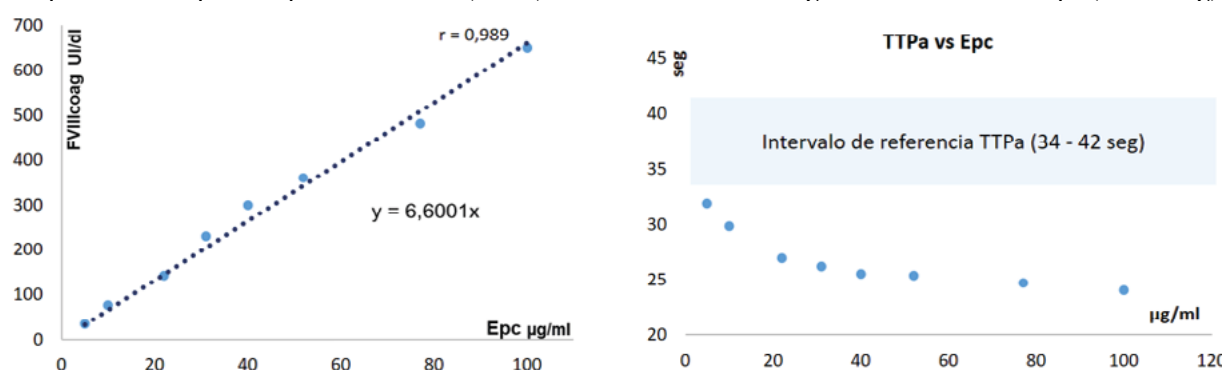


Tabla 9. Resultados de las muestras de pacientes en profilaxis con emicizumab

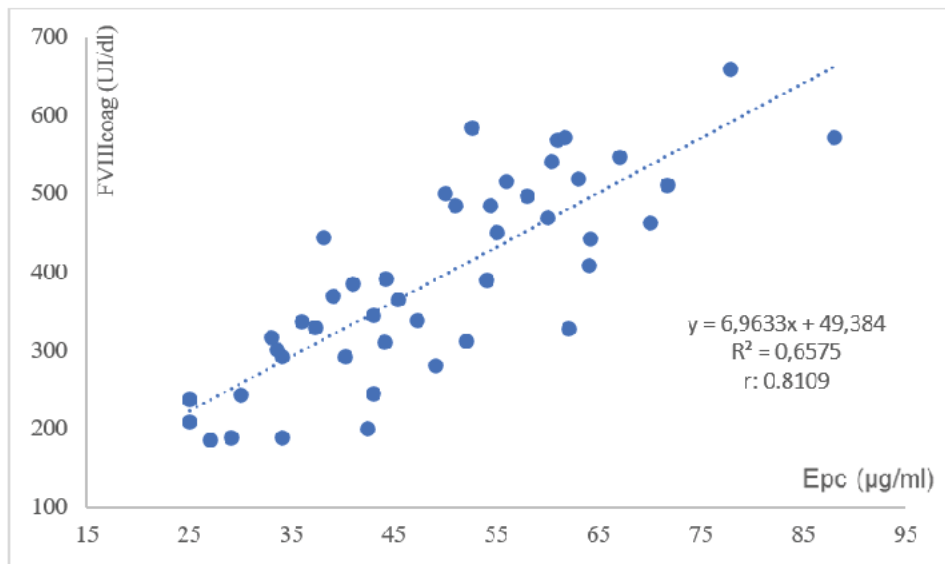
| Muestras de pacientes en profilaxis con emicizumab | | | | | |
|--|------------|-------------|-------------------|---------------|------------------|
| n = 45 | TTPa (seg) | Epc (µg/ml) | FVIIIcoag (UI/dl) | FVIIIcoag/Epc | FVIIIcro (UI/dl) |
| Promedio | 29,0 | 49 | 392 | 8 | <1 |
| Min | 24,0 | 25 | 187 | 5 | <1 |
| Max | 34,0 | 88 | 660 | 12 | <1 |

Epc: cuantificación plasmática de emicizumab

FVIIIcro: Actividad de FVIII por método cromogénico

FVIIIcoag: Actividad de FVIII por método coagulométrico en una etapa

Figura 5. Resultados de FVIII caugométrico en una etapa (FVIIIcoag) vs la cuantificación plasmática de emicizumab (Epc) en muestras de pacientes en profilaxis con emicizumab.



Bibliografía

1. Tripodi A, Chantarangkul V, Novembrino C y col. Emicizumab, the factor VIII mimetic bi-specific monoclonal antibody and its measurement in plasma. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59:365-371.
2. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH y col. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:1395-1406.
3. Donners AAMT, van der Zwet K, Rademaker CMA, Egberts TCG, Schutgens REG, Fischer K. The efficacy of the entire-vial dosing of emicizumab: Real-world evidence on plasma concentrations, bleeds, and drug waste. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7:1-9.
4. Müller J, Pekrul I, Pöttsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory Monitoring in Emicizumab-Treated Persons with Hemophilia A. *Thromb Haemost.* 2019;119:1384-1393.
5. Sueldo E, Annetta E, Frontroth J, Hepner M. Cuantificación plasmática de emicizumab. *Revista Hematología,* 2022; 26, 96-98.
6. CLSI. User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP15-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
7. Shinohara S, Saito T, Noguchi-Sasaki M, Ishiwata T, Morris M. Evaluation of Emicizumab Calibrator and Controls with a Modified One-stage FVIII Assay on an Automated Coagulation Analyzer. *ISTH Academy; Laboratory Diagnostics – Bleeding.* 2019: PB1305.
8. Bukkems LH, Fischer K, Kremer-Hovinga I y col. Emicizumab Dosing in Children and Adults with Hemophilia A: Simulating a User-Friendly and Cost-Efficient Regimen. *Thromb Haemost.* 2022;122:208-215.
9. Donners AAMT, Gerencsér L, van der Elst KCM y col. Quantification of emicizumab by mass spectrometry in plasma of people with hemophilia A: A method validation study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6:e12725.
10. Hamedani NS, Donners AAMT, van Luin M y col. Functional determination of emicizumab in presence of factor VIII activity. *J Thromb Haemost.* 2023;21:3490-3500.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con cáncer.

Use of direct oral anticoagulants in cancer patients.

Gazzoni F¹, Ferrero M¹, Maspero G¹, Molnar S¹.

¹ Servicio de Hematología. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Córdoba, Argentina

florenciagazzoni@curf.ucc.edu.ar

Fecha recepción: 30/11/2023

Fecha aprobación: 27/12/2023



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 3: 27-34

Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: Cáncer, trombosis, anticoagulantes orales directos.

Keywords: Cancer, thrombosis, direct oral anticoagulants.

Resumen

Introducción: La aparición de eventos tromboembólicos es una complicación frecuente en pacientes con cáncer. Es una población de difícil tratamiento por presentar mayor prevalencia de trombosis recurrente con un riesgo de ocurrencia anual del 20%; y de hemorragias con un riesgo de ocurrencia anual del 12%.

Objetivos: describir la población de pacientes de la Clínica Universitaria Reina Fabiola con cáncer y trombosis tratados con anticoagulantes orales directos (DOACs); identificar la presencia de complicaciones hemorrágicas: sangrado mayor (SM), sangrado clínicamente relevante (SCR); y la presencia de trombosis recurrente.

Materiales y métodos: estudio descriptivo retrospectivo en mayores de 18 años con cáncer activo y tromboembolismo venoso anticoagulados con DOACs (rivaroxaban y apixaban). Resultados: la población fue de 49 pacientes. el 61% fue de sexo femenino, y la edad media de 60 años. El promedio de días de tratamiento anticoagulante que recibió cada paciente fue de 314 días. El sitio del tumor primario fue: 21% de los casos mama (n 10), 14%

(n 7) tumores del tracto gastrointestinal y 14 % (n 7) tumores de pulmón. Otras localizaciones fueron: riñón, melanoma, vesícula, próstata, vejiga, páncreas, linfoma, mieloma, sistema nervioso central. El 16% de los pacientes presentaron compromiso de SNC (2% (n 1) glioblastoma, 14% (n 7) metástasis cerebrales). En cuanto a la terapia oncológica 12 pacientes (25 %) recibieron terapia target, 24 pacientes (50%) anticuerpos monoclonales, 27 pacientes (55%) quimioterapia tradicional, 2 pacientes drogas inmunomoduladores, 1 paciente recibió sólo tratamiento quirúrgico y 2 pacientes adicionaron radioterapia. Durante el tratamiento, 14 (28.5%) pacientes recibieron reducción de dosis de la droga anticoagulante. De la subpoblación restante de 35 pacientes, 7 casos (20 %) de los pacientes presentaron episodios de retrombosis intratratamiento y 8 pacientes (23%) presentaron episodios de hemorragia (9 % SM y 14% SCR).

Discusión: En comparación con la bibliografía nuestra población presentó un porcentaje mayor de trombosis recurrente así como de SM y SCR. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el tipo de anticoagulante, la localización tumoral,

la presencia de metástasis en sistema nervioso central, el peso extremo, la alteración de la función renal o hepática ni el tipo de tratamiento oncológico que recibían.

Conclusión: El tratamiento con DOACs se asociaron a mayor trombosis recurrente y complicaciones hemorrágicas en nuestra población, comparado con la literatura. Los DOACs son una opción actual de tratamiento en los pacientes con cáncer. Se necesita mayor número de pacientes para determinar la seguridad y eficacia de DOACs en pacientes oncológicos de la vida real (excluidos de los ensayos clínicos).

Summary

Introduction: The appearance of thromboembolic events is a frequent complication in cancer patients. It is a population that is difficult to treat because it has a higher prevalence of recurrent thrombosis with an annual risk of occurrence of 20%; and hemorrhages with an annual risk of occurrence of 12%.

Aims: to describe our population with thrombosis and cancer on DOACs (rivaroxaban and apixaban) at Clínica Universitaria Reina Fabiola. To identify bleeding complications, major bleeding (MB) and clinically relevant non-major bleeding (CNRMB). To identify recurrent thrombosis.

Materials and methods: retrospective descriptive study. People over 18 years of age with active cancer and venous thromboembolism on treatment with direct oral anticoagulants (DOACs): rivaroxaban and apixaban. Patients with thrombosis in unusual sites were included.

Results: The population was 49 patients. 61% were female, and the average age was 60 years. The average number of days of anticoagulant treatment that each patient received was 314 days. The primary tumor site was: 21% of cases breast (n 10), 14% (n 7) gastrointestinal tract tumors and 14% (n 7) lung tumors. Other locations were: kidney, melanoma, gallbladder, prostate, bladder, pancreas, lymphoma, myeloma, central nervous system. 16% of patients presented CNS involvement (2% (n 1) glioblastoma, 14% (n 7) brain metastases). Regarding oncological therapy, 12 patients (25%) received target therapy, 24 patients (50%) monoclonal antibodies, 27 patients (55%) traditional chemotherapy, 2 patients received immunomodulatory drugs, 1 patient received

only surgical treatment and 2 patients added radiotherapy. During treatment, 14 (28.5%) patients received dose reduction of the anticoagulant drug. Of the remaining subpopulation of 35 patients, 7 cases (20%) of the patients presented episodes of intratreatment thrombosis and 8 patients (23%) presented episodes of hemorrhage (9% SM and 14% SCR).

Discussion: Compared to the literature, our population presented a higher percentage of recurrent thrombosis as well as bleeding. No statistically significant relationship was found between the type of anticoagulant, tumor location, the presence of metastasis in the central nervous system, extreme weight, alteration of kidney or liver function or the type of oncological treatment received.

Conclusion: Major rates of recurrent thrombosis and bleeding were associated with DOACs treatment in our cancer patients. Larger numbers of patients are needed to determine the safety and efficacy of DOACs in real-life oncology patients (excluded from clinical trials).

Introducción

La aparición de eventos tromboembólicos es una complicación frecuente en los pacientes con cáncer. Un 20% de los casos de tromboembolismo venoso (TEV) tiene diagnóstico de enfermedad oncológica, y el tromboembolismo venoso es la segunda causa de muerte en esta población. El riesgo de trombosis en los pacientes con cáncer aumenta en promedio siete veces, siendo mayor en algunos subtipos de tumores⁽¹⁾. Otras complicaciones que se pueden presentar son trombosis recurrente con un riesgo de ocurrencia anual del 20%; hemorragias con un riesgo de ocurrencia anual del 12%; y síndrome post trombótico⁽²⁾.

Hay tres estudios clínicos⁽³⁻⁵⁾ que demuestran la no inferioridad de los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) en comparación con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con cáncer activo. Algunas de las limitaciones de estos estudios son la exclusión de pacientes con tumores que comprometen el sistema nervioso central (SNC), diagnóstico de trombosis en sitios inusuales, pesos extremos, falla renal o hepática.

Históricamente el tratamiento anticoagulante de

elección en los pacientes con cáncer y trombosis consistía en HBPM. La frecuencia en el uso de DOACs aumentó en los últimos años debido al menor costo, mayor facilidad de acceso y vía de administración oral.

Los pacientes con tumores intracraneales tienen mayor riesgo de complicaciones trombóticas (incidencia de 20-30%) y hemorragia intracraneal (HIC). Datos limitados sugieren que la anticoagulación no aumenta el riesgo de HIC en pacientes con metástasis cerebrales, pero puede aumentarlo en tumores cerebrales primarios⁽⁶⁾.

Actualmente, uno de los principales desafíos de la práctica diaria se refleja en que la realidad de los pacientes no está representada en la población incluida en los grandes estudios clínicos (poblaciones seleccionadas) lo que representa una dificultad a la hora de decidir el tratamiento anticoagulante óptimo en algunos pacientes.

Realizamos un registro del uso de DOACs en pacientes con cáncer en nuestra población, teniendo como objetivos: describir a nuestra población con trombosis y cáncer tratados con DOACs; así como la presencia de complicaciones hemorrágicas: sangrado mayor (SM), sangrado clínicamente relevante (SCR); y trombosis recurrente.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en pacientes con trombosis y cáncer tratados con DOACs del Servicio de Hematología y Oncología de la Clínica Universitaria Reina Fabiola de Córdoba, entre enero de 2020 y junio de 2023. Se recopilaron los datos de las historias clínicas.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con cáncer activo y tromboembolismo venoso anticoagulados con DOACs (rivaroxaban y apixaban).
- Pacientes con trombosis en sitios inusuales
- Pacientes con trombosis asociada a catéter
- Pacientes con tumor cerebral primario y/o secundario.
- Pacientes cuyo tratamiento oncológico no presenta interacción farmacológica con el uso de DOACs.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento previo/o concomitante con otro tipo de anticoagulante.

Variables del estudio:

*Variables demográficas: edad, sexo.

*Variables clínicas: índice de masa corporal (IMC), clearance de creatinina (ClCr), función hepática, localización y tipo del tumor, estadio de la enfermedad oncológica, compromiso primario o secundario de SNC, localización de la trombosis, tipo de tratamiento anticoagulante, duración del tratamiento anticoagulante, dosis inicial y necesidad de cambio de dosis durante el tratamiento, presencia de hemorragia, sangrado mayor (SM) o sangrado clínicamente relevante (SCR) determinado por la *ISTH*⁽⁷⁾, y presencia de episodios de retrombosis.

Análisis estadístico:

Con los datos recopilados de las historias clínicas, se creó una base de datos de tipo Excel que se utilizó posteriormente para el procesamiento de datos. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de centralización y dispersión (media y desvío estándar), y para las variables categóricas se calcularon distribuciones absolutas y porcentuales. Se aplicó test chi-cuadrado en la correlación de variables categóricas. En todos los casos, se consideró un nivel de significancia de 0.05 (valor p 0.05). Para procesamiento de los datos, se utilizó el soft estadístico InfoStat (v.2020). Los resultados se presentaron en forma de tablas o gráficos.

Resultados

La población inicial estudiada estuvo conformada por 49 pacientes con cáncer y TEV tratados con DOACs, atendidos en el periodo comprendido entre enero de 2020 a junio de 2023 en la Clínica Universitaria Reina Fabiola de Córdoba, Servicios de Hematología y Oncología. Los pacientes con cáncer y trombosis que recibieron tratamiento con otros anticoagulantes (HBPM o antagonistas de la vitamina K) durante ese periodo de tiempo no fueron evaluados ni incluidos en el registro. El 61% de la población eran de sexo femenino (n 30/49), la edad media fue de 60 años con un rango comprendido entre los 30 y 88 años. La media del tiempo de tratamiento anticoagulante con DOACs fue de 314 días (31-1928). Con respecto al tipo de DOAC utilizado, 25 pacientes recibieron rivaroxaban y 24 pacientes recibieron apixaban.

Con respecto a la localización del tumor los sitios más frecuentes fueron mama 21% (n 10/49), pulmón 14% (n 7/49) y tracto gastrointestinal 14% (n

7/49). El resto de los tumores presentaban frecuencia de localización más bajas (ver Tabla 1) comprometían riñón, melanoma, vesícula, próstata, vejiga, páncreas, linfoma, mieloma, ginecológico (ovario, cérvix, endometrio) y SNC.

El 16 % (n 8/49) de los pacientes presentaron compromiso de SNC. Un paciente tuvo diagnóstico de glioblastoma cerebral, y 7/49 pacientes presentaron metástasis cerebrales.

El 90% de los pacientes tenían función renal conservada con un clearance de creatinina >60 ml/min al momento de inicio del tratamiento anticoagulante. Ningún paciente presentó insuficiencia hepática, la mayoría tenía Child-Pugh A y solo 1 paciente era Child-Pugh B. (Tabla 1)

En cuanto al peso, el 51% (25/49) de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad (solo el 18% de los pacientes presentaron IMC > 30), un 4 % de los pacientes (n 2/49) tenían bajo peso al momento del inicio del tratamiento anticoagulante, y algunos pacientes perdieron peso durante el transcurso de su tratamiento oncológico con necesidad de modificar la dosis de anticoagulación (n 3/49).

Con respecto al tratamiento oncológico, 12 pacientes (25 %) recibieron terapia target, 24 pacientes (50%) anticuerpos monoclonales, 27 pacientes (55%) quimioterapia tradicional, solo 2 pacientes drogas inmunomoduladores, un paciente recibió sólo tratamiento quirúrgico y 2 pacientes sumaron radioterapia a la quimioterapia convencional. De los 49 pacientes, 22 (45%) recibieron terapias combinadas con dos o más tipos de terapias antes nombradas. Se revisó la presencia de interacciones farmacológicas de los tratamientos oncológicos con DOACS antes de iniciar la terapéutica anticoagulante.

Las localizaciones diagnósticas de trombosis al momento de la inclusión fueron las siguientes por orden de mayor a menor frecuencia: tromboembolismo pulmonar (TEP), trombosis venosa profunda (TVP) proximal y distal, trombosis asociada a catéter, trombosis de sitio inusual (trombosis esplánicas) y trombosis Venosa Superficial. En algunos casos se solaparon más de una localización. (Gráfico 1) De los casos evaluados 10/49 pacientes (20%) corresponden a trombosis incidental por medio de estudios de imágenes.

Tabla 1. Características generales de la población (n 49)

| Variable | | n | % |
|--------------------|------------------|----|----|
| Sexo | Femenino | 30 | 61 |
| | Masculino | 19 | 39 |
| IMC | < 18.5 | 2 | 4 |
| | 18.5-24.9 | 22 | 45 |
| | 25-29.9 | 16 | 33 |
| | >30 | 9 | 18 |
| ClCr(ml/min) | >60 | 44 | 90 |
| | 45-59.9 | 4 | 8 |
| | 30-44.9 | 1 | 2 |
| Child-Pugh | B | 1 | 2 |
| Localización tumor | SNC | 1 | 2 |
| | Linfoma | 3 | 6 |
| | Ginecológico | 4 | 8 |
| | Gastrointestinal | 7 | 14 |
| | Pulmón | 7 | 14 |
| | Mama | 10 | 21 |
| | Otros | 17 | 35 |
| Estadío IV | | 32 | 71 |
| Metástasis SNC | | 7 | 14 |

El 28.5 % (n 14/49) de los sujetos recibió reducción de la dosis de tratamiento anticoagulante. Las mismas fueron: rotación a dosis de profilaxis por decisión médica (n 9/14), descenso de peso (n 3/14), deterioro de la función renal (n 1/14) y tumor primario de SNC con alto riesgo de sangrado por imágenes (n 1/14).

Se evaluó presencia de trombosis recurrente y/o sangrado en la subpoblación de 35 pacientes que no recibieron ajuste de dosis de DOACs (excluidos los 14 que presentaron reducción de dosis). En este grupo 7/35 pacientes (20 %) de los pacientes presentaron nuevo episodio de trombosis; 6/7 eventos fueron en territorio venoso, y un evento en territorio arterial (gráfico 2). La localización tumoral en los pacientes con trombosis recurrentes fue: mama, próstata, tracto digestivo inferior, pulmón y páncreas. Debido a la escasa población, ninguna localización tumoral

se relacionó con eventos de trombosis. Todos los pacientes con trombosis recurrente suspendieron el tratamiento con DOACS y rotaron a HBPM.

Las complicaciones hemorrágicas ocurrieron en el 8/35 (23%) de los pacientes. De este grupo, 3/8 pacientes suspendieron el tratamiento anticoagulante, y 5/8 redujeron dosis de DOACS a profilaxis post el evento hemorrágico.

3/14 pacientes (9%) presentaron sangrado mayor (hemorragia digestiva y genitorragia) con requerimiento transfusional. De éstos pacientes, 2 estaban en tratamiento con apixaban y un con rivaroxaban. 5/14 (14%) pacientes presentaron sangrado clínicamente relevante (hematuria, hemoperitoneo, metrorragia, sangrado extradural post intervención quirúrgica y mucoso pericostomía) (Gráfico 3). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el tipo de tratamiento oncológico recibido y

Gráfico 1. Localización de trombosis al inicio del tratamiento.

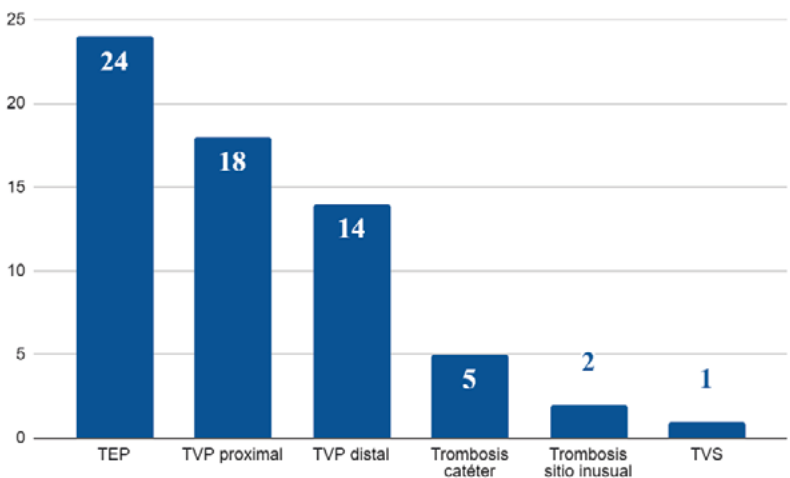
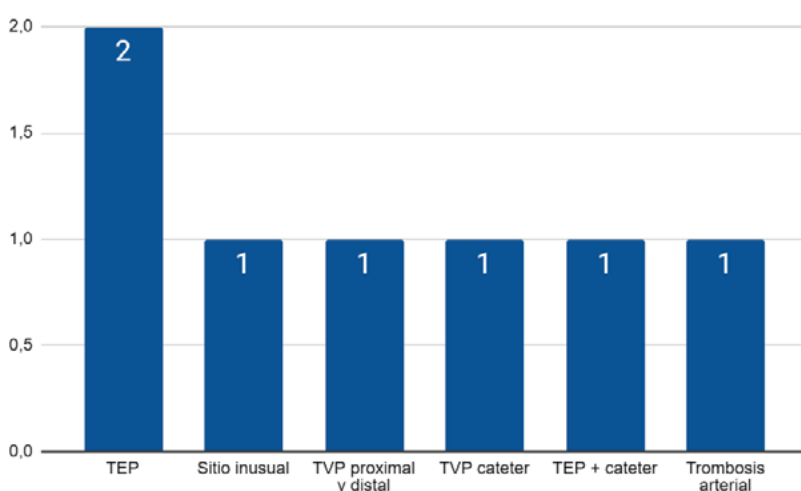


Gráfico 2. Localización de la retrombosis.



los eventos de hemorragia. Tampoco se encontró relación estadísticamente significativa entre el anticoagulante, la localización tumoral, la presencia de metástasis en SNC, el peso extremo, alteración de la función renal o hepática.

El 38,77% (en 19/49) de la población total falleció por causas no relacionadas al tratamiento anticoagulante (18 por progresión de la enfermedad y 1 por NAC severa por COVID 19). No hubo muertes en relación a eventos de trombosis ni hemorragia.

Discusión

El uso de DOACs en pacientes con trombosis y cáncer es un avance importante en términos de calidad de vida al ser una medicación vía oral, a diferencia de la HBPM. A su vez, desde el punto de vista económico el precio es más accesible para la población general. Varios estudios publicados han validado la no inferioridad de los DOACs con respecto a la HBPM en pacientes con cáncer⁽³⁻⁵⁾.

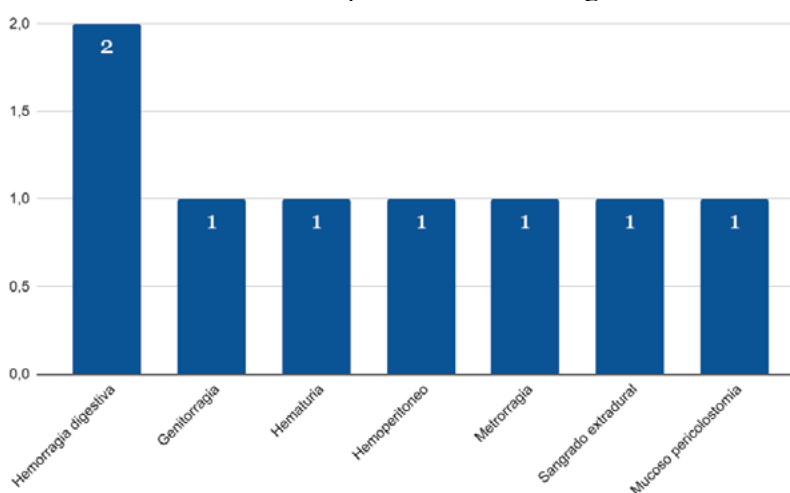
Las Guías ASCO⁽⁸⁾ y las guías ITAC 2022⁽⁹⁾ proponen como anticoagulación inicial y de mantenimiento a edoxaban, apixaban, o rivaroxaban durante al menos 6 meses, en pacientes que no presenten alto riesgo de hemorragia gastrointestinal o genitourinaria. Tres ensayos controlados aleatorios que compararon DOACs con HBPM (*CARAVAGGIO*, *CASTA-DIVA* y *CANVAS*)^(5,10,11) y 9 de 11 metanálisis⁽⁹⁾ que agrupan los resultados de *HOKUSAI*, *SELECT-D*, *ADAM-VTE* y *CARAVAGGIO* (2.894 pacientes) demostraron disminución de la recurrencia de trombosis sin aumento en los episodios de sangrado mayor. El aumento en el riesgo de hemorragia

mayor se observó en sujetos con neoplasias malignas gastrointestinales y probablemente en sujetos con neoplasias genitourinarias⁽⁸⁾.

En nuestra población la presencia de trombosis recurrente fue elevada (20%) comparada con los datos publicados. En un metaanálisis de los ensayos de Raskob y Young⁽¹²⁾, los DOACs se asociaron con un riesgo menor de TEV (RR, 0,65; IC del 95 %, 0,42 a 1,01). En un estudio que incluyó nueve metanálisis⁽¹³⁾, la recurrencia de TEV fue similar en DOACs vs HBPM (5,4 % vs 5,9 % respectivamente). La tasa mayor de trombosis recurrente en este registro podría explicarse al tratarse de una población no seleccionada y con un número muy pequeño de pacientes.

En referencia a los sangrados como complicación del tratamiento anticoagulante la bibliografía refiere un 12% de incidencia en pacientes con cáncer y toma de DOACs, mientras que la que tenemos en esta población es mayor, llegando al 23%. En el estudio que incluye un metanálisis⁽¹³⁾, se evidenció sangrado en 10,8 % HBPM vs 11 % DOACs. En el estudio *SELECT D*⁽⁴⁾, el riesgo de hemorragia no mayor clínicamente relevante fue mayor con rivaroxaban, principalmente en tumores del tracto digestivo. En el estudio *CARAVAGGIO*⁽⁵⁾, el sangrado mayor ocurrió en 3.8% del grupo apixaban vs 4% del grupo dalteparina. En nuestra población no encontramos relación significativa entre el sangrado y el DOACs utilizado. Presentamos menor SM (9 %) que SCR (14%). Las complicaciones de sangrado fueron ligeramente más frecuentes en los pacientes tratados con rivaroxaban (5 pacientes) vs apixaban

Gráfico 3. Complicaciones hemorrágicas.



(3 pacientes). El sangrado mayor en nuestros pacientes no tuvo relación con la localización tumoral, a diferencia de lo reportado.

Siete de nuestros pacientes presentaban metástasis cerebrales. Ninguno de ellos se asoció a complicaciones hemorrágicas. Esta población es de particular interés ya que no están representados adecuadamente en los trials. En la cohorte *SELECT D*⁽⁴⁾, solo se incluyeron 3 pacientes con tumores cerebrales primarios sin hemorragias informadas y no se informó el número de pacientes con metástasis cerebrales. En el estudio *HOKUSAI*⁽³⁾, 2 de 31 (6,5%) pacientes con tumores cerebrales tratados con edoxaban fueron diagnosticados con una hemorragia importante. No se proporcionaron detalles sobre la naturaleza de las hemorragias principales ni si alguna fue intracraneal. El estudio *CARAVAGGIO*⁽⁵⁾ no incluyó pacientes con tumores cerebrales.

En cuanto a el tratamiento oncológico, las probables consecuencias de las interacciones entre las diferentes drogas y los DOACs son poco conocidas. Un estudio retrospectivo de farmacovigilancia realizado por la *FDA*⁽¹⁴⁾, que investigó las reacciones adversas

en 36066 pacientes tratados con DOACs y drogas inductoras o inhibidoras de la enzimas CYP3A4; no encontraron consecuencias clínicas relevantes (sangrado o ACV), excepto con la dupla DOACS y neratinib, donde se requiere mayor información. En nuestro registro ningún paciente recibió esta última droga.

Conclusión

Los reportes en pacientes de la vida real son importantes, ya que reflejan la actividad de la práctica clínica diaria del hematólogo. El paciente con trombosis y cáncer es un desafío diario debido a la mayor tasa de re trombosis y la presencia de hemorragia o procedimientos invasivos, que obligan a reducir o suspender el tratamiento anticoagulante. En nuestra serie de casos el uso de DOACS en pacientes oncológicos se asoció a mayor tasa de recurrencia trombótica así como mayor número de complicaciones hemorrágicas. Estos resultados no son concluyentes debido al escaso número de pacientes evaluados (factor limitante).

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas

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

Bibliografía

1. Maneyro AJ. Trombosis y cáncer. Número Extraordinario XIII Congreso del Grupo CAHT. 2018; Vol 22: 311-315.
2. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010; 102 Suppl 1: S2-9.
3. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018 Feb 15;378(7):615-624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231094.
4. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: Results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 36:2017-2023, 2018
5. Agnelli G, Becattini C, Bauersachs R, et al. Apixaban versus dalteparin for the treatment of acute venous thromboembolism in patients with cancer: the Caravaggio Study. *Thromb Haemost* 2018 Sep;118(9):1668-1678.
6. Carney BJ, Uhlmann EJ, Puligandla M, et al: Intracranial hemorrhage with direct oral anticoagulants in patients with brain tumors. *J Thromb Haemost* 17:72-76, 2019
7. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, Schulman S, for the Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 2119–26
8. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update
9. Farge D, Frere C, Connors, J, y col. The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. *Lancet Oncol*. 2022; Vol 23:334–47. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.
10. 2020; 382: 1599–607. 10 Planquette B, Bertolotti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban versus dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022; 161: 781–90. 11
11. Schrag D, Uno H, Rosovsky RPG, et al. The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: the CANVAS pragmatic randomized trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2021; 39 (suppl 15): 12020 (abstr)
12. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al: Direct oral anti-coagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 173:158-163, 2019.
13. Brunetti ND, Gesuete E, De Gennaro L, et al: Direct oral anti-coagulants compared with vitamin-K inhibitors and low-molecular-weight-heparin for the prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: A meta-analysis study. *Int J Cardiol* 230:214-221, 2017.
14. Screening for clinically relevant drug-drug interactions between direct oral anticoagulants and antineoplastic agents: a pharmacovigilance approach Bang Truong 1, Lori Hornsby 2, Brent I Fox 1, Chiahung Chou 1, Jingyi Zheng 3, Jingjing Qian.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Patrones de tratamiento y resultados del mundo real en pacientes con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda que no son aptos para la quimioterapia intensiva: subanálisis de los datos del estudio CURRENT en Argentina

Real-world treatment patterns and outcomes in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy: subanalysis of CURRENT study data from Argentina

Giménez Conca A^{1*}, Cranco S², Enrico Mattos A³,
Mela Osorio MJ⁴, Antico Arciuch V⁵.

¹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

² Instituto Alexander Fleming, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

⁴ FUNDALEU, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

⁵ AbbVie Argentina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

alberto.gimenez@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 3/5/2023

Fecha aprobación: 26/12/2023



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 3: 35-45

Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: leucemia mieloide aguda, estudio CURRENT, Argentina, evidencia del mundo real.

Keywords: acute myeloid leukemia, CURRENT study, Argentina, real-world evidence.

Resumen

Introducción: históricamente, antes de la aprobación de venetoclax, los pacientes con leucemia mieloide aguda no aptos para los esquemas de quimioterapia intensiva eran tratados con agentes hipometilantes (AHM), dosis bajas de citarabina (DBC) o el mejor tratamiento de soporte (BSC). **Material y métodos:** para describir los patrones de tratamiento y los resultados clínicos en el mundo real, realizamos un subanálisis con 77 pacientes de Argentina que participaron en el estudio global CURRENT y comenzaron el tratamiento entre 2015 y 2018 (antes de la aprobación de venetoclax; fecha de cierre de datos: 31/3/2020). **Resultados:** la mediana de edad al diagnóstico fue de 75 años. La proporción

de pacientes que recibieron BSC solo fue más alta en comparación con los datos globales. La proporción relativa de pacientes con citogenética de alto riesgo fue similar entre aquellos que recibían terapias de primera línea o BSC solo; se identificaron mutaciones en el 9,4 % de los pacientes que recibían terapias de primera línea. La mediana de la supervivencia global fue de 7,36 meses para el subgrupo argentino vs. 6,2 meses para la cohorte global. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 6,31 (cohorte total), 8,05 (AHM) y 1,02 (BSC solo) meses. **Conclusión:** los resultados de los pacientes no aptos continúan siendo desfavorables, lo que reafirma la necesidad insatisfecha de nuevas terapias y esquemas combinados.

Abstract

Introduction: patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy were historically treated with hypomethylating agents (HMA), low-dose cytarabine (LDAC) or best supportive care (BSC) before venetoclax approval. **Materials and methods:** to describe real-world treatment patterns and clinical outcomes, we performed a subanalysis of 77 patients from Argentina who participated in the worldwide CURRENT study, initiating treatment between 2015 and 2018 (before venetoclax approval; cutoff: 3/31/2020). **Results:** median age at diagnosis was 75 years. Proportion of BSC-only patients was higher, compared with global data. Relative proportion of patients with high-risk cytogenetics was similar in those receiving first-line therapies or BSC-only; mutations were found in 9.4% of those patients receiving first-line therapies. Median overall survival was 7.36 months for the Argentinean subset vs. 6.2 months for the global cohort. Median progression-free survival was 6.31 (total cohort), 8.05 (HMA), and 1.02 (BSC-only) months. **Conclusion:** outcomes for unfit patients remain poor, highlighting the unmet need for new therapies and combined regimens.

Introduction

La leucemia mieloide aguda (LMA) suele afectar a la población añosa, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 67 años y una esperanza de vida considerablemente menor^(1,2). La LMA es la causa de alrededor de un tercio de todas las muertes por leucemia⁽¹⁾. La tasa de mortalidad informada es más elevada en los pacientes con LMA mayores de 65 años en comparación con los sujetos más jóvenes⁽²⁾. Las comorbilidades, la tolerabilidad inadecuada a la quimioterapia intensiva, la disfunción orgánica, un estado funcional (PS) bajo y la biología tumoral son algunos de los factores que se relacionan con desenlaces desfavorables. Estos factores impactan en la elección del tratamiento y, en gran medida, afectan la evolución de la enfermedad⁽²⁾.

La quimioterapia intensiva de inducción y la terapia posterior a la remisión son el estándar de atención para pacientes jóvenes con LMA. Al momento de la recolección de datos para el presente estudio, la mayoría de los pacientes no aptos para esta estrategia recibían agentes hipometilantes (AHM), dosis bajas de

citarabina (DBC) o el mejor tratamiento de soporte (*best supportive care*, BSC)^(3,4). Se informó que la mediana de la sobrevida global (SG) en los pacientes con LMA ≥ 65 años era de 10,4 meses para AHM, 6,5 meses para DBC y 3,7 meses para BSC solo⁽⁵⁾.

En América Latina, los pacientes con cáncer se enfrentan a múltiples desafíos específicos que obstaculizan el tratamiento, tales como los factores socioeconómicos, la fragmentación de los servicios de salud y el acceso a dichos servicios⁽⁶⁾. Por lo tanto, es fundamental comprender mejor las vías de tratamiento actuales para la LMA, considerando la introducción de nuevas opciones terapéuticas. En este contexto, presentamos un análisis de los datos de los participantes argentinos del estudio *Real-World Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Unfit AML Patients Receiving First Line Systemic Treatment or Best Supportive Care* (CURRENT)⁽⁷⁾, cuyo objetivo es evaluar la SG y los resultados clínicos del mundo real en pacientes con LMA que no son aptos para la quimioterapia intensiva y que reciben terapia de primera línea o BSC.

Materiales y métodos

Características del estudio CURRENT

Presentamos un análisis de los datos de los pacientes argentinos del estudio CURRENT, una revisión retrospectiva y de no intervención de las historias clínicas, en la que se obtuvieron datos de los pacientes que habían iniciado tratamiento entre enero de 2015 y diciembre de 2018 en 112 centros de todo el mundo, incluidos cuatro centros participantes de Argentina. En resumen, en el estudio CURRENT se recolectaron los datos de la SG, las características clínicas y patológicas, y los esquemas de tratamiento de los pacientes con LMA considerados como no aptos para la quimioterapia intensiva y tratados con AHM, DBC o BSC⁽⁷⁾. El seguimiento se realizó hasta el último contacto registrado o la muerte, y la recolección de datos se llevó a cabo de forma anónima. Los criterios de inclusión principales fueron edad ≥ 18 años, diagnóstico de LMA primaria o secundaria e inelegibilidad para la terapia de inducción intensiva, definida según la edad, el estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), las comorbilidades, las guías locales o la práctica institucional. Los criterios de exclusión principales fueron un diagnóstico de LMA no confirmado, la

presencia de leucemia promielocítica aguda y la administración de terapia de primera línea en un estudio clínico.

Criterios de valoración

El criterio de valoración primario del estudio CURRENT fue la SG desde el diagnóstico en pacientes con LMA. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), las tasas de respuesta completa (RC), la RC con recuperación hematológica incompleta [RCi] y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT).

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de las variables numéricas según las medidas de tendencia central y dispersión, y de las variables categóricas en términos de frecuencia relativa y absoluta. Se realizaron comparaciones entre los datos globales y locales. El método de Kaplan-Meier fue utilizado para estimar el tiempo transcurrido hasta la medición de los resultados. La fecha de cierre de datos para este análisis fue el 31 de marzo de 2020.

Resultados

Datos demográficos y de LMA

Los datos globales de CURRENT incluyeron a 1762 pacientes, de los cuales 1310 tenían datos disponibles de la terapia de primera línea⁽⁷⁾. Se recolectaron los datos de 77 pacientes de Argentina. La mediana de edad del subgrupo argentino fue de 75 años (rango, 54-88 años). En la Tabla 1 se detallan los principales datos demográficos. En la Tabla 2 se incluyen las características de la LMA. En los subgrupos que recibieron terapia de primera línea (68,8%) y BSC solo (31,2%), la mediana de edad al diagnóstico fue de 74 y 75 años, respectivamente, lo que se asemeja considerablemente a los datos de la cohorte global. La proporción de pacientes que recibieron BSC solo fue mayor en comparación con los datos globales (25,6%). Las probabilidades de un PS ECOG ≤ 1 fueron mayores entre los pacientes que recibían terapia de primera línea que en los pacientes que recibían BSC solo (32,1% vs. 4,2%, respectivamente).

Los datos del perfil molecular estaban disponibles en 42 (79,2%) pacientes tratados con terapia de primera línea y 20 (83,3%) pacientes tratados con BSC solo. La proporción relativa de pacientes con citogenética de alto riesgo fue similar en ambos subgru-

pos; no obstante, se hallaron mutaciones en el 9,4% de los pacientes que recibían terapia de primera línea, mientras que casi la totalidad de los pacientes del subgrupo que recibió BSC solo no habían sido estudiados para mutaciones. La mayoría de los pacientes no tenían datos disponibles sobre mutaciones (Tabla 3).

Criterio de valoración primario

La mediana de SG en la cohorte argentina fue de 7,36 meses (IC 95%, 3,6-11,1; estimación de Kaplan-Meier), ligeramente mayor que la mediana de 6,2 meses (IC 95%, 5,7-7,0) en la cohorte global. En los pacientes con LMA que recibían terapia de primera línea, la SG (IC 95%) fue de 11,18 meses (8,7-12,9) con los AHM (n = 47), 14,43 meses (1,3-21,0) con otras terapias (n = 6) y 1,89 meses (1,0-3,1) con BSC solo (n = 24) (p < 0,001 para BSC vs AHM y los restantes tratamientos, prueba de *log-rank*). Las otras terapias incluían régimen combinado con citarabina, aclarubicina y factor estimulante de colonias de granulocitos, gemtuzumab ozogamicina, inhibidores de FLT3, encitabina o venetoclax. En la Figura 1 se encuentran detalladas las comparaciones con la cohorte global.

Criterios de valoración secundarios

En Argentina, la mediana (IC 95%) de SLP desde el diagnóstico de la LMA fue de 6,31 meses (3,5-7,2); cuando se estratificó según el tratamiento, la mediana de SLP fue de 8,05 meses (6,7-10,6) en los pacientes tratados con AHM (n = 47), 15,45 meses (1,1-19,6) en los pacientes que recibieron otra terapia de primera línea (n = 6) y 1,02 meses (0,5-2,4) en los pacientes que recibieron BSC solo (p < 0,001 para BSC vs AHM y los restantes tratamientos, prueba de *log-rank*). En la Figura 2 se muestran las curvas de Kaplan-Meier. La mediana del TFT (IC 95%) fue de 7,07 meses (5,4-11,3), 14,81 meses (1,0-18,7) y 1,64 meses (1,0-2,4) en los pacientes que recibían AHM (n = 47), otras terapias sistémicas (n = 6) o BSC solo (n = 24), respectivamente (p < 0,001 para BSC vs AHM y los restantes tratamientos, prueba de *log-rank*). El 26,4% de los pacientes que recibieron terapia de primera línea alcanzaron una RC o RCi similar a la tasa global del 21%. La mediana (rango) del tiempo hasta la mejor respuesta en la cohorte argentina que recibía terapia de primera línea fue de 134,5 días (0-700,0). La mediana (rango) de la duración de la respuesta (RC, RCi) fue de 271,0 días (87,0-642,0) para la cohorte local.

Cincuenta y tres pacientes (68,8% [IC 95%, 57,3%-78,9%]) recibieron una terapia de primera línea, que consistía principalmente en azacitidina (90,6%), decitabina (5,7%) e inhibidores de FLT3 (3,8%). En el 1,9% de los pacientes se indicaron esquemas de combinación. Al momento del cierre de datos, se había administrado una mediana de 7,5 ciclos de tratamiento (rango, 1-30). La mediana del tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento

fue de 11,5 días (rango, 0-98). Entre los pacientes argentinos que recibieron terapia de primera línea, el 79,2% (IC 95%, 65,9-89,2) debió ser hospitalizado al menos una vez; los motivos principales incluyeron infecciones (55,9%), transfusiones (30,5%), progresión o recaída (28,8%), administración del tratamiento (23,7%) u otros eventos relacionados con LMA (3,4%). La mediana de la duración de la hospitalización fue de 12 días (rango, 3-96).

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes argentinos del estudio CURRENT

| Variable | Terapia de primera línea (n = 53) | | BSC (n = 24) | |
|--|-----------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| | n (%) | IC 95% | n (%) | IC 95% |
| Sexo | | | | |
| Hombre | 29 (54,7) | 40,4–68,4 | 12 (50,0) | 29,1–70,9 |
| Mujer | 24 (45,3) | 31,6–59,6 | 12 (50,0) | 29,1–70,9 |
| Edad al diagnóstico, años | | | | |
| ≤75 | 28 (52,8) | 36,6–66,7 | 13 (54,2) | 32,8–74,4 |
| >75 | 25 (47,2) | 33,3–61,4 | 11 (45,8) | 25,6–67,2 |
| Mediana (rango) ^a | 74 (54-87) | - | 75 (65-88) | - |
| Estado funcional ECOG | | | | |
| 0 | 3 (5,7) | 1,2–15,7 | 0 (0,0) | - |
| 1 | 14 (26,4) | 15,3–40,3 | 1 (4,2) | 0,0–21,1 |
| 2 | 17 (32,1) | 19,9–46,3 | 5 (20,8) | 7,1–42,2 |
| 3 | 12 (22,6) | 12,3–36,2 | 12 (50,0) | 29,1–70,9 |
| 4 | 2 (3,8) | 0,0–13,0 | 6 (25,0) | 9,8–46,7 |
| Desconocido | 5 (9,4) | - | 0 (0,0) | - |
| Comorbilidades^b | | | | |
| Infarto de miocardio | 4 (7,5) | 2,1–18,2 | 2 (8,3) | 1,0–27,0 |
| Enfermedad coronaria | 3 (5,7) | 1,2–15,7 | 7 (29,2) | 12,8–51,1 |
| Insuficiencia cardíaca | 9 (17,0) | 8,1–29,8 | 6 (25,0) | 9,8–46,7 |
| Arritmias | 4 (7,5) | 2,1–18,2 | 3 (12,5) | 2,7–32,4 |
| Enfermedad pulmonar restrictiva o EPOC | 7 (13,2) | 5,5–25,3 | 5 (20,8) | 7,1–42,2 |
| Transaminasas elevadas | 0 (0,0) | - | 1 (4,2) | 0,0–21,1 |
| ERC estadio ≥3 | 1 (1,9) | 0,0–10,1 | 0 | - |
| Otro | 23 (43,4) | 29,8–57,7 | 10 (41,7) | 22,1–63,4 |
| Desconocido | 10 (18,9) | - | 0 (0,0) | - |
| Ninguno | 9 (17,0) | 8,1–29,8 | 0 (0,0) | - |

^a Se excluye a los pacientes de 90 años o más, ya que su edad no fue especificada durante la recolección de datos debido a que se consideró que eran datos identificables.

^b Es posible que los porcentajes sumen más de 100%, ya que se permitió la selección múltiple.

BSC = mejor tratamiento de soporte; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC = enfermedad renal crónica.

Tabla 2. Datos histológicos de la LMA de los pacientes argentinos del estudio CURRENT

| Tipo de LMA | Terapia de primera línea (n = 53) | | BSC (n = 24) | |
|--|--------------------------------------|------------|--------------|-----------|
| | n (%) | IC 95% | n (%) | IC 95% |
| Tipo de LMA según la FAB | | | | |
| LMA indiferenciada M0 | 1 (1,9) | 0,0–10,1 | 3 (12,5) | 2,7–32,4 |
| LMA sin maduración M1 | 10 (18,9) | 9,4–32,0 | 4 (16,7) | 4,7–37,4 |
| LMA con maduración M2 | 8 (15,1) | 6,7–27,8 | 2 (8,3) | 1,0–27,0 |
| LMM aguda M4 | 6 (11,3) | 4,3–23,0 | 2 (8,3) | 1,0–27,0 |
| LMoA M5 | 8 (15,1) | 6,7–27,6 | 6 (25,0) | 9,8–46,7 |
| Leucemia megacariocítica aguda M6 | 1 (1,9) | 0,0–10,1 | 0 (0,0) | – |
| Desconocido | 19 (35,8) | – | 7 (29,2) | – |
| Tipo de LMA según la OMS 2016 | | | | |
| Con anomalías genéticas recurrentes ^a | 1 (1,9) | 0,0–10,1 | 0 | – |
| Con mutación en <i>NPM1</i> | 1 (100) | 2,5–100,0 | 0 | – |
| Con cambios relacionados con mielo-displasia | 18 (34,0) | 21,5–48,3 | 8 (33,3) | 15,6–55,3 |
| Neoplasia mieloide relacionada con la terapia | 1 (1,9) | 0,0–10,1 | 0 (0,0) | – |
| LMA no especificada | 13 (24,5) | 13,8–38,3 | 7 (29,2) | 12,6–51,1 |
| Desconocido | 20 (37,7) | – | 9 (37,5) | – |
| LMA secundaria | | | | |
| Sí ^a | 24 (45,3) | 31,6–59,6 | 12 (50,0) | 29,1–70,9 |
| No | 25 (47,2) | 33,3–61,4 | 9 (37,5) | 18,8–59,4 |
| Desconocido | 4 (7,5) | – | 3 (12,5) | – |
| Tipo de LMA secundaria^b | | | | |
| SMD | 16 (66,7) | 44,7–84,4 | 11 (91,7) | 61,5–99,8 |
| Terapia previa con DBC para SMD | | | | |
| No | 16 (100,0) | 79,4–100,0 | 10 (90,9) | 58,7–99,8 |
| Desconocido | 0 (0,0) | – | 1 (9,1) | – |
| LMM crónica | 2 (8,3) | 1,0–27,0 | 0 (0,0) | – |
| Neoplasias mieloproliferativas | 5 (20,8) | 7,1–42,2 | 0 (0,0) | – |
| LMA relacionada con la terapia | 1 (4,2) | 0,0–21,1 | 1 (8,3) | 0,2–38,5 |
| Uso previo de AHM^b | | | | |
| Sí | 4 (16,7) | 4,7–37,4 | 3 (25,0) | 5,5–57,2 |
| No | 20 (83,3) | 62,6–95,3 | 8 (66,7) | 34,9–90,1 |
| Desconocido | 0 (0,0) | – | 1 (8,3) | – |

AHM = agentes hipometilantes; BSC = mejor tratamiento de soporte; DBC = dosis bajas de citarabina; FAB = Clasificación francesa-americana-británica; LMA = leucemia mieloide aguda; LMB: leucemia mieloblástica; LMM: leucemia mielomonocítica; LMoA: leucemia monocítica aguda; *NPM1* = gen de la nucleofosmina 1; OMS = Organización Mundial de la Salud; SMD = síndromes mielodisplásicos.

^a Número usado como denominador para las siguientes subcategorías.

^b El denominador es el número de pacientes con LMA secundaria.

Tabla 3. Datos citogenéticos de los pacientes argentinos del estudio CURRENT

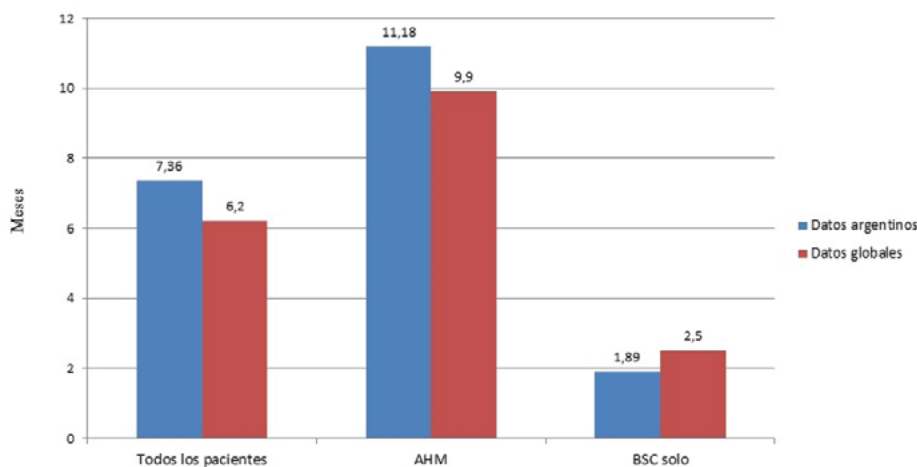
| Datos citogenéticos | Terapia de primera línea (n = 53) | | BSC (n = 24) | |
|----------------------------------|--------------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| | n (%) | IC 95% | n (%) | IC 95% |
| Nivel de riesgo | | | | |
| Favorable | 2 (3,8) | 0,0–13,0 | 1 (4,2) | 0,0–21,1 |
| Intermedio | 28 (52,8) | 38,6–66,7 | 14 (58,3) | 36,6–77,9 |
| Desfavorable | 12 (22,6) | 12,3–36,2 | 5 (20,8) | 7,1–42,2 |
| Desconocido | 11 (20,8) | – | 4 (16,7) | – |
| Mutación^a | | | | |
| Cualquiera ^b | 5 (9,4) | 3,1–20,7 | 0 (0,0) | – |
| FLT3 ^{ITD} ^b | 4 (80,0) | 28,4–99,5 | 0 (0,0) | – |
| Desconocido | 4 (80,0) | – | 0 (0,0) | – |
| JAK2 | 1 (20,0) | 0,5–71,6 | 0 | – |
| NPM1 | 1 (20,0) | 0,5–71,6 | 0 | – |
| Ninguno | 18 (34,0) | 21,5–48,3 | 12 (50,0) | 29,1–70,9 |
| Desconocido | 30 (56,6) | – | 12 (50,0) | – |

BSC = mejor tratamiento de soporte; JAK2 = quinasa Janus 2; NPM1 = gen de la nucleofosmina 1.

^a Es posible que los porcentajes sumen más de 100%, ya que se permitió la selección múltiple.

^b Número utilizado como denominador para las siguientes subcategorías.

Figura 1. Comparación de las medianas de SG según el tratamiento. Los datos están expresados en meses. AHM = agente hipometilante; BSC = mejor tratamiento de soporte.

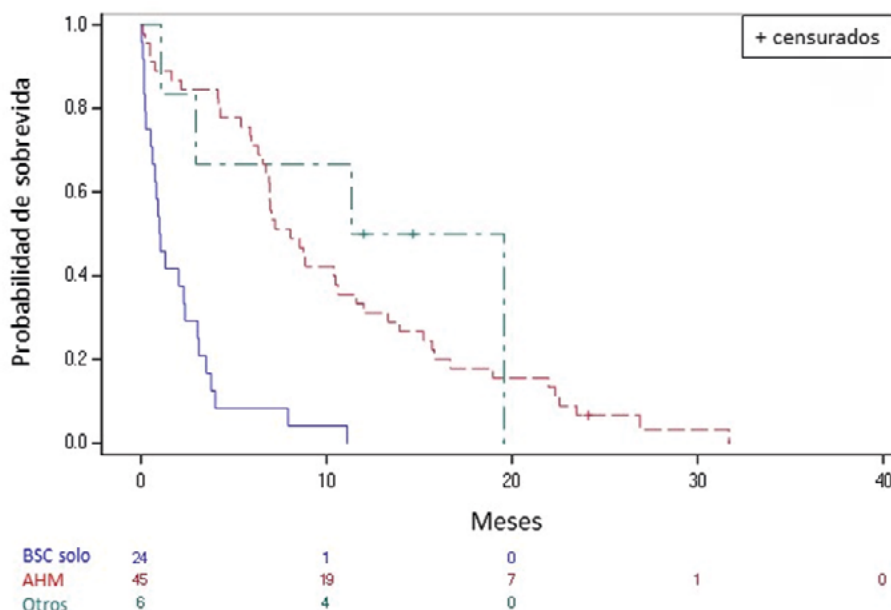


Veinticuatro pacientes (31,2% [IC 95%, 21,1–42,7]) recibieron BSC solo, que consistía principalmente en transfusiones a demanda (70,8%), analgésicos (41,7%), apoyo nutricional (20,8%) y manejo de infecciones (41,7%). Entre los pacientes que recibieron BSC solo, el 91,7% requirió al menos una hospitalización (IC 95%, 73%–99%); la mayoría de ellos necesitaron una sola hospitalización (95,5%).

Los eventos que llevaron a la hospitalización se relacionaron principalmente con recaídas o progresión (64%), infecciones (32%), transfusiones (8%) y la administración del tratamiento (4%). La mediana de la duración de la hospitalización fue de 13 días (rango, 3–64).

Se indicaron antifúngicos en el 18,9% (IC 95%, 9,4–32,0) de los pacientes que recibían terapia de

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la SLP (meses), estratificadas por tratamiento de primera línea. AHM = agente hipometilante; BSC = mejor tratamiento de soporte.



primera línea y en el 8,3% (IC 95%, 1,0–27%) de los participantes que recibían BSC solo. En ambos subgrupos, la indicación principal fue profilaxis (70% y 50%, respectivamente); en la mayoría de los casos, la vía de administración fue oral. Los datos de la duración del tratamiento antifúngico o la profilaxis no estaban disponibles en la mayoría de los pacientes. Se indicaron factores de crecimiento en el 34% de los pacientes que recibían terapia de primera línea, la mayoría como profilaxis, durante una mediana de 4,5 días. En la Tabla 4 se mencionan otros hallazgos relevantes relacionados con el tratamiento.

Discusión

En este análisis de los datos argentinos del mundo real pertenecientes al estudio CURRENT, los resultados clínicos de la terapia de primera línea en pacientes con LMA no aptos para la quimioterapia intensiva aún son insatisfactorios. La mediana de la SG fue de 7,36 meses en todo el subgrupo argentino y de 1,89 meses para aquéllos que recibían BSC solo, es decir, ligeramente más baja en comparación con los datos globales de CURRENT⁽⁷⁾. La mediana de la SG entre los participantes tratados con AHM fue apenas más alta (11,18 meses) en comparación con los datos globales (9,86 meses). Se reconoce como limitación la imposibilidad de comparar con pruebas estadísticas los resultados de SG locales y globales

para una mejor interpretación de estas diferencias. Si bien los datos disponibles sobre la LMA en América Latina son limitados, nuestros resultados evidenciaron los desenlaces desfavorables y coinciden con los hallazgos de estudios previos realizados en otras regiones. En un estudio del mundo real, retrospectivo, multicéntrico, realizado por Labrador *et al*, 626 pacientes con LMA fueron tratados con azacitidina o decitabina, y mostraron tasas de respuestas similares en ambos grupos (RC 18% vs. 23%; RC/RCi 20,5% vs. 25%; tasa de respuesta global 32% vs. 39,5%, respectivamente). La mediana de la SG también fue similar en ambos grupos de tratamiento⁽⁸⁾. Es característica la menor proporción de mutaciones de bajo riesgo (por ejemplo, las que involucran al factor de unión nuclear [CBF] y las mutaciones aisladas del gen de la nucleofosmina 1 [NPM1] en pacientes añosos con LMA, a diferencia del aumento en la proporción de mutaciones y cariotipos desfavorables⁽³⁾. Las comorbilidades, un PS ECOG pobre y los antecedentes de enfermedades hematológicas (especialmente la leucemia relacionada con la quimioterapia), junto con la edad avanzada, se asocian con un peor pronóstico⁽⁹⁾. Las guías actuales de Argentina y de la *National Comprehensive Cancer Network* recomiendan el uso de terapias basadas en venetoclax en sujetos con LMA considerados no aptos para el tratamiento de inducción de la remisión

Tabla 4. Resumen de resultados adicionales

| Resultados de la terapia | Terapia de primera línea (n = 53) | | BSC (n = 24) | |
|---|--------------------------------------|-----------|--------------|------------|
| | n (%) | IC 95% | n (%) | IC 95% |
| Tratamiento en curso | | | | |
| Sí | 3 (5,7) | 1,2–15,7 | 0 (0,0) | – |
| No | 50 (94,3) | 84,3–98,8 | 24 (100,0) | 85,8–100,0 |
| Duración, días | | | | |
| N | 47 | | 23 | |
| Mediana (rango) | 214 (1-1161) | | 50 (3-338) | |
| Desconocido, n (%) | 3 (6,0) | | 1 (4,2) | |
| Causa de discontinuación^a | | | | |
| Progresión | 40 (80,0) | 66,3–90,0 | 13 (54,2) | 32,8–74,4 |
| Toxicidad | 3 (6,0) | 1,3–16,5 | 0 (0,0) | – |
| Deterioro del PS | 10 (20,0) | 10,0–33,7 | 4 (16,7) | 4,7–37,4 |
| Económico/seguro | 0 (0,0) | – | 1 (4,2) | 0,0–21,1 |
| Muerte | 10 (20,0) | 10,0–33,7 | 15 (62,5) | 40,6–81,2 |
| Desconocido | 0 | – | 1 (4,2) | – |
| Fracaso del tratamiento^b | | | | |
| Sí | 50 (94,3) | 84,3–98,8 | 23 (95,8) | 78,9–100,0 |
| Desconocido | 3 (5,7) | – | 1 (4,2) | – |
| Tiempo hasta el fracaso, días | | | | |
| n | 47 | | 23 | |
| Mediana (rango) | 214 (0-1161) | | 50 (3-338) | |
| Desconocido, n (%) | 3 (6,0) | | 0 (0,0) | |
| Antibióticos o antivirales | | | | |
| Sí ^a | 41 (77,4) | 63,8–87,7 | 15 (62,5) | 40,6–81,2 |
| Uso como profilaxis | 12 (29,3) | 16,1–45,5 | 2 (13,3) | 1,7–40,5 |
| Uso curativo | 38 (92,7) | 80,1–98,5 | 14 (93,3) | 68,1–99,8 |
| Motivo desconocido | 0 (0,0) | – | 1 (6,7) | – |
| Vía de administración | | | | |
| Oral | 19 (46,3) | 30,7–62,6 | 4 (26,7) | 7,8–55,1 |
| Parenteral | 37 (90,2) | 76,9–97,3 | 13 (86,7) | 59,5–98,3 |
| Días con antibiótico/antiviral | | | | |
| N | 27 | 13 | | |
| Mediana (rango) | 15 (3-480) | 7 (3-240) | | |
| Desconocido, n (%) | 14 (34,1) | 2 (13,3) | | |
| No | 11 (14,5) | 7,5–24,4 | 9 (25,7) | 12,5–43,3 |
| Desconocido | 1 (1,3) | – | 2 (5,7) | – |
| Antifúngicos | | | | |
| Sí ^a | 10 (18,9) | 9,4–32,0 | 2 (8,3) | 1,0–27,0 |
| Uso como profilaxis | 7 (70,0) | 34,8–93,3 | 1 (50,0) | 1,3–98,7 |
| Uso curativo | 7 (70,0) | 34,8–93,3 | 1 (50,0) | 1,3–98,7 |
| Vía de administración | | | | |
| Oral | 8 (80,0) | 44,4–97,5 | 1 (50,0) | 1,3–98,7 |
| Parenteral | 5 (50,0) | 18,7–81,3 | 1 (50,0) | 1,3–98,7 |

| Días con antifúngico | | | | |
|---|------------|------------|-------------|------------|
| N | 2 | - | 2 | - |
| Mediana (rango) | 8,5 (7-10) | - | 122 (4-240) | - |
| Desconocido, n (%) | 8 (80,0) | - | 0 | - |
| Factores de crecimiento | | | | |
| Sí ^c | 18 (34,0) | 21,5-48,3 | 3 (12,5) | 2,7-32,4 |
| Uso como profilaxis ^a | 15 (83,3) | 58,6-96,4 | 3 (100,0) | 29,2-100,0 |
| Uso curativo ^a | 9 (50,0) | 26,0-74,0 | 1 (33,3) | 0,8-90,6 |
| Vía de administración | | | | |
| Oral | 0 (0,0) | - | 1 (33,3) | 0,8-90,6 |
| Parenteral | 18 (100,0) | 81,5-100,0 | 3 (100,0) | 29,2-100,0 |
| Días con factores de crecimiento^d | | | | |
| N | 2 | 0 | | |
| Mediana (rango) | 4,5 (4-5) | - | | |
| Desconocido, n (%) | 16 (88,9) | 3 (100,0) | | |
| No | 35 (66,0) | 51,7-78,5 | 20 (83,3) | 62,5-95,3 |
| Desconocido | 0 | - | 1 (4,2) | - |

^a Es posible que los porcentajes sumen más de 100%, ya que se permitió la selección múltiple.

^b El fracaso del tratamiento se definió como su discontinuación por razones que incluyen progresión de la enfermedad, muerte, deterioro del estado funcional, toxicidad y decisión del paciente o del médico.

^c Número utilizado como denominador para las siguientes subcategorías.

^d Los datos representan el total de días con factores de crecimiento durante esta línea de tratamiento, independientemente de si se suspendió y se reanudó el tratamiento una o más veces.

intensivo^(9,10), que puede estratificarse dependiendo de la presencia de mutaciones accionables (*IDH1*, *IDH2*, *FLT3*)⁽³⁾. Se destaca que venetoclax no se encontraba ampliamente disponible cuando se obtuvieron los datos del estudio CURRENT.

El tratamiento de consolidación para los pacientes no aptos se basa en la respuesta a la terapia de inducción (RC/RCi vs. sin respuesta), el PS actualizado, la toxicidad residual eventual y las comorbilidades. En nuestra cohorte argentina, la proporción de casos con un perfil citogenético de riesgo alto fue similar entre los pacientes que recibían terapia de primera línea (22,6%) o BSC solo (20,8%). El 56,6% y 50% de los pacientes, respectivamente, no contaban con datos moleculares, probablemente debido a que se trata de datos procedentes de la práctica clínica real. Esta cuestión impide analizar e interpretar estos resultados en detalle.

Las estrategias de BSC en pacientes con LMA incluyen la administración de hemoderivados, cuando fuera necesario, el uso de factores de crecimiento,

cuidados paliativos y la citorreducción con hidroxiurea^(3,10). Como se informó en los datos globales de CURRENT, el pronóstico de estos pacientes continúa siendo adverso. La proporción elevada de participantes tratados con BSC en Argentina podría explicarse por factores demográficos, económicos y de acceso a la salud a nivel local.

La profilaxis con azoles durante el tratamiento de inducción en pacientes con LMA ha reducido las tasas de mortalidad y, en la actualidad, es el estándar de atención para aquéllos que reciben esquemas de tratamiento asociados con una mielosupresión prolongada⁽¹²⁾. Cabe destacar que, antes de venetoclax, la mayoría de los pacientes de nuestra cohorte no recibían profilaxis con antifúngicos. Los pacientes tratados con terapia de primera línea recibieron estos medicamentos durante una mediana de 8,5 días; sólo dos sujetos del subgrupo de BSC utilizaban antifúngicos, por lo que no fue posible realizar un análisis formal. Es de suma importancia considerar estos datos del mundo real, ya que los azoles inhiben

la glicoproteína P y el citocromo P450 3A4, que están involucrados en el metabolismo y el transporte de venetoclax. Estas interacciones farmacocinéticas conforman la base de la recomendación en torno a la reducción significativa de las dosis de venetoclax en pacientes que reciben antifúngicos⁽¹²⁾. En conclusión, de acuerdo con los datos del mundo

real del estudio CURRENT, la evolución de los pacientes de Argentina con LMA tratados con terapia de primera línea y no aptos para recibir quimioterapia intensiva continúa siendo desfavorable, con tasas bajas de SG y SLP. Por lo tanto, destacamos la gran necesidad insatisfecha de nuevas terapias y esquemas combinados para pacientes con LMA.

Financiación: AbbVie financió este estudio y participó en el diseño, la investigación, el análisis, la recolección y la interpretación de los datos, así como en la revisión y la aprobación de la publicación. Los autores no recibieron honorarios o pagos por su participación. AbbVie también financió el apoyo a la redacción médica.

Agradecimientos: AbbVie y los autores agradecen a todos los investigadores y a los pacientes que participaron en este estudio clínico. El apoyo a la redacción médica fue proporcionado por Leonardo Gilardi de Agencia Médica y financiado por AbbVie.

Contribución de los autores: todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

Conflictos de interés: Valeria Antico Arciuch declara ser empleada de laboratorio Abbvie Argentina. Alberto Gimenez Conca declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Pfizer por concepto de conferencias en las que ha participado. María José Mela Osorio declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y Novartis por conferencias en las que ha participado y por parte de Astellas por consultorías. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

References

1. American Cancer Society [Internet]. Key Statistics for Acute Myeloid Leukemia. [citado el 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: cancer.org/cancer/acute-myeloid-leukemia/about/key-statistics.html
2. Palmieri R, Paterno G, De Bellis E y col. Therapeutic Choice in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Matter of Fitness. *Cancers*. 2020; 12(1):120.
3. National Comprehensive Cancer Network Guidelines [Internet]. Acute Myeloid Leukemia, version 1.2022 [citado el 18 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129(4):424-447.
5. Dombret H, Seymour JF, Butrym A y col. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015; 126(3):291-299.
6. Ballesteros-Ramírez R, Quijano S, Solano J et al. Influence of Dose Intensity in Consolidation with HI-DAC and Other Clinical and Biological Parameters in the Survival of AML. *J Cancer Epidemiol*. 2020; 2020:8021095.
7. Miyamoto T, Sanford D, Tomuleasa C et al. Real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients with AML unfit for first-line intensive chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2022; 63(4): 928-938.
8. Labrador J, Martínez-Cuadrón D, de la Fuente A et al. Azacitidine vs. Decitabine in Unfit Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients: Results from the PETHEMA Registry. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(9):2342.
9. Sociedad Argentina de Hematología [Internet]. Acute Leukemias, 2019 [citado el 18 de octubre de 2022]. Disponible en: http://www.sah.org.ar/docs/2019/Leucemias_Agudas.pdf
10. National Comprehensive Cancer Network Guidelines [Internet]. Acute Myeloid Leukemia, version 3.2022 [citado el 13 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
11. Sociedad Chilena de Hematología [Internet]. Myeloblastic Leukemias, 2017 [citado el 19 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.sochihem.cl/bases/arch1730.pdf>
12. Rausch CR, DiNardo CD, Maiti A et al. Venetoclax Dosing in Combination with Antifungal Agents: Real World Experience in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 2640.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Evaluación de la hemostasia y heparinización de pacientes neonatos menores a 5 kg de peso sometidos a cirugía cardiovascular con pruebas viscoelásticas y pruebas de coagulación convencionales



ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluation of hemostasis and heparinization of neonatal patients weighing less than 5 kg undergoing cardiovascular surgery with viscoelastic and conventional laboratory tests

López MS¹, Rossi PI², Vainstein TJ², Barrera LH¹, Martinuzzo ME¹

¹ Sección de Hematología y Hemostasia, Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

² Servicio de Anestesiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.

lopezmarinasol@gmail.com

Fecha recepción: 23/7/2023

Fecha aprobación: 28/12/2023

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 3: 46-56
Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: actividad anti factor Xa, tromboelastometría, cirugía cardíaca pediátrica.

Keywords: anti-factor Xa activity, thromboelastometry, pediatric cardiac surgery.

Resumen

Introducción

El manejo correcto de la heparinización, la monitorización de la hemostasia y los signos de coagulopatía constituyen desafíos importantes durante la cirugía cardiovascular (CCV) en neonatos.

Objetivos

Evaluar el monitoreo de la hemostasia y heparinización de pacientes neonatos con peso <5 Kg sometidos a CCV con pruebas viscoelásticas (PV) y pruebas convencionales (PC).

Metodología

Estudio retrospectivo de un único centro en donde se incluyeron neonatos consecutivos sometidos a

CCV (octubre 2020 a septiembre 2021).

Etapas de la cirugía: basal (B), circulación extracorpórea (CEC) y post protamina (PostProt).

PV: tromboelastómetro ROTEM® delta (Werfen).

PC: TP % actividad (TP%), APTT, fibrinógeno, tiempo de trombina (TT), recuento de plaquetas (PLT), antitrombina (AT) y actividad antifactor Xa (AntiXa) analizados inmediatamente post heparinización (PostHep), en CEC y PostProt. Medición de PC en coagulómetro ACL TOP con reactivos de Werfen.

PLT: HemoCell DXH800 (Beckman Coulter).

ACT: realizado mediante el uso del equipo ACT Plus (Medtronic) en quirófano para guiar la heparinización.

Estadística: programa SPSS 23. Resultados expresados en mediana y rango intercuartilo (RIC).

Resultados

Pacientes: 32 (24 varones). Edad: 19 (6-25) días; peso: 3380 (3082-3785) gramos.

Los CT (tiempo de coagulación) y CFT (tiempo de formación del coágulo) de EXTEM, INTEM, FIBTEM y HEPTEM se prolongaron significativamente y A5, A10, MCF (firmezas) fueron menores en CEC comparados con B y PostProt ($p < 0,001$). Los TP% fueron menores y APTT mayores en PostProt comparados con B. CEC presentó los menores PLT.

AT en B: 0,56 (RIC 0.46-0.68) UI/mL, ningún paciente recibió suplementos de AT.

La mediana de AntiXa fue 6,8 (5,4-7,9) y 5,3 (4,1-6,9) en PostHep y CEC, respectivamente.

PostProt antiXa 0.1 (0.03-0.33), 9/32 > 0.2 U/mL. AntiXa correlacionó significativamente con EXTEM CT y ACT en CEC, hallándose AntiXa > 6 U/mL 10/32 pacientes, pero sólo con TT en PostProt. Sin embargo, PostProt ACT correlacionó con TP%, APTT, INTEM y HEPTEM CT y la relación HEPTEMCT/INTEMCT.

La mediana (RIC) de sangrado postquirúrgico a las 12 h fue de 50 (28-91) mL correlacionando significativamente sólo con antiXa y TT en PostProt, y adicionalmente con la heparina total infundida.

Conclusiones

El control de la antiXa permitiría una mejor heparinización durante la cirugía y estimación de la heparina residual en PostProt, que correlacionó con un mayor sangrado, no detectada por PC (excepto por prolongaciones moderadas de TT), CT de PV o ACT. Esta estrategia podría ser de utilidad para evitar excesos en la cantidad de heparina infundida que se asociarían a mayores sangrados.

Abstract

Introduction

Correct management of heparinization, hemostasis and signs of coagulopathy are challenging in neonates undergoing cardiovascular surgery (CVS).

Aim

To evaluate hemostasis and heparinization monitoring of neonatal patients weighing < 5 kg undergoing CVS with viscoelastic (VT) and conventional laboratory (CL) tests.

Methodology

Single center retrospective study that included consecutive neonates undergoing CVS (October-2020 to September-2021) were included.

Surgery stages: basal (B), extracorporeal circulation (ECC) and post protamine (PostProt).

VT: ROTEM® delta thromboelastometry (Instrumentation Laboratory, IL).

CL: PT % activity (PT%), APTT, fibrinogen, thrombin time (TT), platelet count (PLT), antithrombin (AT) and antifactor Xa activity (AntiXa) analyzed immediately post heparinization (PostHep), in ECC and PostProt. CL measurement in ACL TOP coagulometer with Werfen reagents.

PLT: HemoCell DXH800 (Beckman Coulter).

ACT: performed by using ACT Plus (Medtronic) in the operating room to guide heparinization.

Results were expressed as median (interquartile range, IQR).

Statistics: SPSS 23 software.

Results

Patients: 32 (24 men). Age: 19(6-25) days; weight: 3380 (3082-3785) grams.

CT (clotting time) and CFT (clot formation time) of EXTEM, INTEM, FIBTEM and HEPTEM were significantly prolonged and A5, A10, MCF (firmness) were lower in ECC compared to B and PostProt ($p < 0.001$). PT% were lower and APTT higher in PostProt compared to B. ECC presented the lowest PLT.

AT in B: 0.56 (IQR: 0.46-0.68) IU/mL, no patient received AT supplements.

Median AntiXa was 6.8 (5.4-7.9) and 5.3 (4.1-6.9) in PostHep and ECC, respectively.

PostProt antiXa 0.1(0.03-0.33), 9/32 > 0.2 U/mL. AntiXa correlated significantly with EXTEM CT and ACT in ECC, with AntiXa > 6 U/mL being found in 10/32 patients, but only with TT in PostProt. However, PostProt ACT correlated with PT%, APTT, INTEM and HEPTEM CT and the HEPTEMCT/INTEMCT ratio.

The median of postoperative bleeding at 12 hours was 50 (28-91) mL, significantly correlating only with antiXa, and TT in PostProt, and additionally with the total heparin infused.

Conclusions

The control of antiXa would allow a better heparinization during surgery and estimation of residual heparin in PostProt, which correlated with increased bleeding, not detected by PC (except for moderate prolongations of TT), CT of PV or ACT. This strategy could be useful to avoid excesses in the amount of heparin infused that would be associated with increased bleeding.

Introduction

Los procedimientos quirúrgicos complejos en niños están frecuentemente asociados con una gran pérdida de sangre por kilogramo de peso corporal, lo que resulta en requerimientos transfusionales^(1,2) mayores, pudiendo llevar al desarrollo de una coagulopatía por dilución. Por lo tanto, detectar tempranamente signos de coagulopatía es tanto un desafío como un tema de importancia para los anestesiólogos pediátricos⁽¹⁾.

Al comparar niños y adultos con neonatos, éstos últimos presentan un riesgo mayor de sangrado durante y luego de las técnicas de *bypass* cardiopulmonar (CPB), y ese mayor sangrado luego de la cirugía cardiovascular (CCV) está relacionado con la necesidad de diálisis postoperatoria, el uso de membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), mayores estadías hospitalarias y mortalidad. Un sangrado excesivo luego del CPB puede ser causado por una coagulopatía y una hemostasia quirúrgica insuficiente, siendo la heparinización y la hemodilución a través del circuito, la exposición de la sangre a una superficie artificial, la hipotermia, entre otros, los mecanismos que contribuyen a dicho sangrado⁽³⁾. Además, en este tipo de pacientes existe influencia de diversos factores, como un sistema de coagulación y endotelial inmaduro. Es por eso que la trombocitopenia y la hipofibrinogenemia durante circulación extracorpórea (CEC) contribuyen al sangrado perioperatorio en pacientes pediátricos⁽⁴⁾.

Las pruebas viscoelásticas (PV) como la tromboelastometría rotacional (ROTEM®) se presentan como una opción atractiva para monitorear la coagulación de niños pequeños, ya que se requiere un menor volumen de muestra, sumado a la rapidez en la obtención de resultados⁽⁵⁾, y diversos autores han demostrado que el uso de la tromboelastografía (TEG) en pacientes pediátricos sometidos a cirugías cardíacas complejas reduce las transfusiones perioperatorias y

mejora los resultados (*outcome*) de los niños⁽³⁾.

Sin embargo, el monitoreo y la corrección mediante transfusiones de las posibles alteraciones hemostáticas que pueden aparecer durante una CCV en estos pacientes debido a los sucesos relatados anteriormente, no son los únicos desafíos presentes.

Aquellos pacientes pediátricos que deben someterse a ciertas cirugías cardiovasculares pueden presentar un riesgo alto de trombosis y, frecuentemente, se encuentran anticoagulados con heparina no fraccionada (HNF)^(6,7) antes y después de la cirugía para prevenir o tratar eventos tromboembólicos, siendo el sangrado una complicación importante de dicha anticoagulación durante el postoperatorio temprano, sumado a que el monitoreo de la anticoagulación con HNF representa *per se* un desafío adicional⁽⁶⁾. Los efectos de la anticoagulación con HNF difieren relativamente en los niños con respecto a los adultos, ya que los primeros pueden presentar diferentes niveles de antitrombina (AT) y la farmacocinética de la HNF puede ser diferente⁽⁷⁾. A pesar de todo esto, la anticoagulación con HNF sigue siendo el método anticoagulante de preferencia durante un CPB⁽⁸⁾. Existen diferentes pruebas que se pueden utilizar para monitorear la anticoagulación con heparina, como son el tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT), tiempo de coagulación activado (ACT) y la actividad anti factor X activado (antiXa). En el caso del APTT y el ACT, se postula que pueden no ser confiables en neonatos. Usar, por ejemplo, APTT en combinación con el antiXa parece ser una buena opción, y se ha demostrado que el ACT tiene pobre correlación con otras metodologías para medir la concentración de heparina. Además, un ACT elevado puede ser reflejo de otros defectos hemostáticos que no se deban al efecto de la heparinización⁽⁹⁾. Por otro lado, se postula que la correlación entre antiXa y APTT es particularmente pobre en pacientes menores a un año de edad, debido a que éstos presentan niveles más bajos de AT. Esto lleva a que el uso de antiXa para el monitoreo de la heparinización pueda llevar a mayores dosis de heparina requeridas que generarían APTT más prolongados, mientras que el seguimiento con APTT llevaría menores dosis de heparina administradas y niveles de antiXa subterapéuticos⁽⁶⁾, traducándose en una baja concordancia entre la dosis de HNF, el APTT y la antiXa⁽¹⁰⁾. Sin embargo, los autores, no encontraron en su estudio que la discrepancia entre los valores

de APTT y antiXa correlacionen con los niveles de AT⁽⁶⁾.

Si bien es entendible que en este tipo de pacientes pueda existir una correlación menor de este tipo de pruebas con la dosificación de HNF, Guervil y col. concluyen en su trabajo retrospectivo estudiando a pacientes en un rango de edad de entre 18-89 años que el monitoreo de dicha anticoagulación con antiXa, en comparación con el APTT, alcanza una anticoagulación terapéutica más rápida, mantiene los valores dentro del rango por más tiempo y requiere menos cantidad de ajustes en la dosis en la repetición de ensayos de medición⁽¹¹⁾.

Debido a todo lo detallado anteriormente, y a la poca experiencia en el uso de la medición de antiXa para dosis altas de heparina como las usadas durante la CEC, entre el sector de Hemostasia del Laboratorio Central y el Servicio de Anestesiología se planteó el objetivo de evaluar el monitoreo hemostático y de la heparinización de la población de pacientes neonatales con un peso menor a 5 kg que deben ser sometidos a CCV a través de un protocolo diseñado a tal efecto.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de un único centro en donde se analizaron 32 pacientes consecutivos, de los cuales 24 son varones, con una media de edad de 19 días (rango: 6-25 días) y una media de peso de 3380 gramos (rango: 3082-3785 gramos) entre octubre 2020 y septiembre 2021 que fueron sometidos a CCV.

Las cirugías predominantes fueron: cirugías correctivas (tronco arterioso, tetralogía de Fallot, canal auriculoventricular, entre otros), cirugía de coartación aórtica, operación de Norwood Sano, cierre de comunicación interauricular, cirugía de Jatene y septectomía auricular.

Durante la cirugía se llevó a cabo el protocolo institucional habitual de pedido de PV para CCV, en donde se separó a la cirugía en tres etapas: basal (B), previo a la administración de heparina y la conexión a CEC, intra bomba (IB), estando el paciente heparinizado y conectado a CEC, y post protamina (PostPro), luego de la reversión de la heparina con protamina y la desconexión de CEC. Para minimizar el riesgo de sangrado en ese momento es necesario corregir las alteraciones producidas por la cirugía y la conexión a CEC. Todos los pacientes reciben

antifibrinolíticos durante todo el intraoperatorio, y luego de la desconexión se transfunden plaquetas y se reponen factores de la coagulación si se considera necesario. La reposición de factores se realiza administrando fibrinógeno, concentrado de factores de complejo protrombínico o crioprecipitados. Durante estas etapas se solicitó estudio de tromboelastometría rotacional ROTEM[®]. Este protocolo fue ligeramente modificado para este tipo de pacientes en concordancia entre el Servicio de Anestesiología y el sector de Hemostasia del Laboratorio Central, solicitando distintos ensayos adicionales en cada una de las etapas y algunos entre etapas quirúrgicas, los cuales se detallan a continuación.

En etapa B se adicionaron pruebas convencionales (PC) habituales, tiempo de protrombina (TP), APTT, dosaje de fibrinógeno, tiempo de trombina (TT), hematocrito, recuento plaquetario y la medición de antitrombina (AT).

Previo a la etapa IB, se solicitó la medición de la actividad anti factor Xa (AntiXa) correspondiente a una subetapa denominada post heparinización (PostHep). Durante el IB, se solicitó otro AntiXa (AntiXa-IB), y en la etapa PostPro, además de las PC, se adicionó el pedido de un tercer AntiXa (AntiXa-PostPro).

Las técnicas y reactivos utilizados fueron los siguientes:

1. PC:

- TP: técnica coagulométrica utilizando como reactivo tromboplastina de cerebro de conejo *PT-Fibrinogen HS Plus* (Instrumentation Laboratory, Werfen). Resultados expresados en % de actividad (%ACT).
- APTT: técnica coagulométrica utilizando como reactivo *APTT-SP* (Instrumentation Laboratory, Werfen).
- Dosaje de fibrinógeno: técnica coagulométrica utilizando como reactivo *Fibrinogen-C* (Instrumentation Laboratory, Werfen), expresando los resultados en mg/dL.
- TT: técnica coagulométrica utilizando trombina bovina (cálcica) de 3 U/mL *HemosIL Thrombin Time* (Instrumentation Laboratory, Werfen)
- AT: técnica cromogénica basada en la inhibición de FXa, *HemosIL Liquid Antithrombin* (Instrumentation Laboratory, Werfen).

Los controles de calidad utilizados para estas pruebas fueron: *Normal C. Assayed*, como control

de calidad normal, y Low Abnormal C. Assayed, como control de calidad patológico (Instrumentation Laboratory, Werfen).

- AntiXa: técnica cromogénica con reactivo Liquid AntiXa que contiene FXa en exceso y un sustrato cromogénico específico para FXa (Instrumentation Laboratory, Werfen). La curva de calibración utilizada para medir la actividad antiXa es una curva híbrida, tanto para heparina no fraccionada como para heparina de bajo peso molecular, creada utilizando calibradores *Heparin Calibrators* (Instrumentation Laboratory, Werfen). Los controles de calidad utilizados para esta prueba fueron *High Heparin Control*, como nivel alto de heparinemia, y *Low Heparin Control*, como nivel bajo de heparinemia (Instrumentation Laboratory, Werfen).

En las etapas PostHep e IB, donde la concentración plasmática de heparina es superior al límite de linealidad de la curva de calibración (2 U antiXa/mL), se realizó una dilución 1/3 o superior de la muestra en *pool* de plasma normal previo al análisis para poder obtener un valor dentro de límites de linealidad. El valor obtenido fue, luego, multiplicado por el factor de dilución para poder ser informado.

2. PV: se utilizó el tromboelastómetro ROTEM® *delta* (Instrumentation Laboratory, IL). Como controles de calidad se utilizaron el Rotrol N (control normal) y el Rotrol P (control patológico) para equipos ROTEM® *delta* (Instrumentation Laboratory, IL). Los parámetros que se analizaron fueron los siguientes: tiempo de coagulación (*coagulation time*, CT) y la relación HEPTEMCT/INTEMCT para evaluar presencia de HNF en la muestra, tiempo de formación del coágulo (*clot formation time*, CFT), amplitudes a los 5 y 10 minutos (A5, A10) y firmeza máxima del coágulo (*maximum clot firmness*, MCF), máxima lisis (*maximum lysis*, ML) y PLTEM (diferencia entre las A5 y A10 del FIBTEM vs las del EXTEM). Los valores de referencia para neonatos fueron adoptados de la literatura⁽¹²⁾.

Las PC de hemostasia así como el dosaje de AT y AntiXa, fueron realizadas en el coagulómetro foto óptico de la familia ACL TOP (Instrumentation Laboratory, Werfen). El hematocrito y recuento plaquetario se realizaron en el contador hematológico HemoCell DXH800 (Beckman Coulter).

Desde el quirófano se realizó la medición de ACT

mediante el uso del equipo ACT Plus de Medtronic. Evaluación estadística: Se llevó a cabo con el programa SPSS 23 y los resultados fueron expresados como mediana con rango intercuartilo. Se consideró significación estadística cuando la $p < 0.05$. Las correlaciones fueron realizadas con el test Spearman Rank. Consideraciones éticas: debido a que se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se analizaron los datos de manera anónima y que no se analizaron resultados de carácter "sensible", no se firmaron consentimientos informados por parte de los familiares de los pacientes involucrados.

Resultados

Al evaluar los CT se obtuvieron diferencias significativas ($p < 0,001$) para el ensayo EXTEM, cuando se compararon el CT obtenido en la etapa B versus IB y versus PostProt (Figura 1). Sin embargo, si bien el CT de EXTEM IB fue superior al de la etapa PostProt, la diferencia no alcanzó significación estadística (Figura 1A), aunque estadísticamente sí fue más prolongado en el ensayo HEPTEM (Figura 2A). En cuanto al CFT, éste fue significativamente diferente cuando se compararon todas las etapas entre sí, tanto del ensayo EXTEM como del HEPTEM (Figuras 1A y 2A) siendo más prolongado en la IB.

En el caso de los parámetros de amplitud, A5, A10 y MCF, se obtuvieron diferencias significativas cuando se los comparó en las distintas etapas de la cirugía tanto para los ensayos EXTEM (figura 1B), FIBTEM (Figura 1C) y HEPTEM (Figura 2B). En todos los casos cada una de dichas amplitudes fueron menores en la etapa IB con respecto a las etapas B y PostProt (Figuras 1 y 2). Además, se realizó la evaluación de los resultados de ML obtenidos en los ensayos EXTEM y HEPTEM para las distintas etapas, obteniéndose diferencias significativas entre los diferentes momentos quirúrgicos, siendo la etapa IB la que presentó resultados de ML menores (Figuras 1B y 2B). Sin embargo, cabe aclarar que los valores de ML obtenidos durante las fases quirúrgicas siempre se encontraron por debajo del valor de corte (15%) postulado por el fabricante y validado localmente en la validación analítica del equipo.

En el caso de las PC (TP, APTT, recuento plaquetario y hematocrito), los resultados obtenidos fueron significativamente diferentes cuando se comparó los obtenidos en la etapa B versus los de la PostProt. Los TP (%ACT) fueron menores y los APTT más

prolongados en la etapa PostProt con respecto a la B (Figura 3A). El recuento plaquetario varió significativamente a lo largo de la cirugía, obteniéndose los valores más bajos en la etapa IB y, en menor medida, en la etapa PostProt comparándolos con la etapa B. Lo mismo se evidenció cuando se evaluaron los valores de PLTEM (diferencia en amplitud entre EXTEM y FIBTEM) obteniéndose una correlación excelente entre el mismo y los recuentos plaquetarios (r Spearman 0.887, $p < 0.001$) (Figura 4). Por último, no se observaron diferencias significativas en el hematocrito (datos no mostrados).

Con respecto a los niveles de AT, la media de valores obtenidos en la etapa B fue de 0.56 (0.46-0.68) U/mL, hallándose sólo 6 pacientes con valores inferiores a 0.4 UI/mL. Se destaca que ninguno de los pacientes en el presente análisis recibió suplementos de AT.

En la tabla 1 se muestra un resumen de las correlaciones entre CT de PV, PC, Anti Xa y ACT evaluadas para las distintas etapas quirúrgicas. Sólo en la etapa IB, la actividad antiXa correlacionó con el CT del EXTEM (r 0.493, $p = 0.008$), ya que el 83% de aquellos con Anti Xa IB > 3.0 presentaban CT de EXTEM prolongados.

Figura 1. Evolución de los parámetros de los trazados tromboelastométricos durante las distintas etapas de las CCV evaluadas. **A)** CT y CFT del EXTEM. **B)** A5, MCF y ML del EXTEM. **C)** A5, A10 y MCF del FIBTEM.

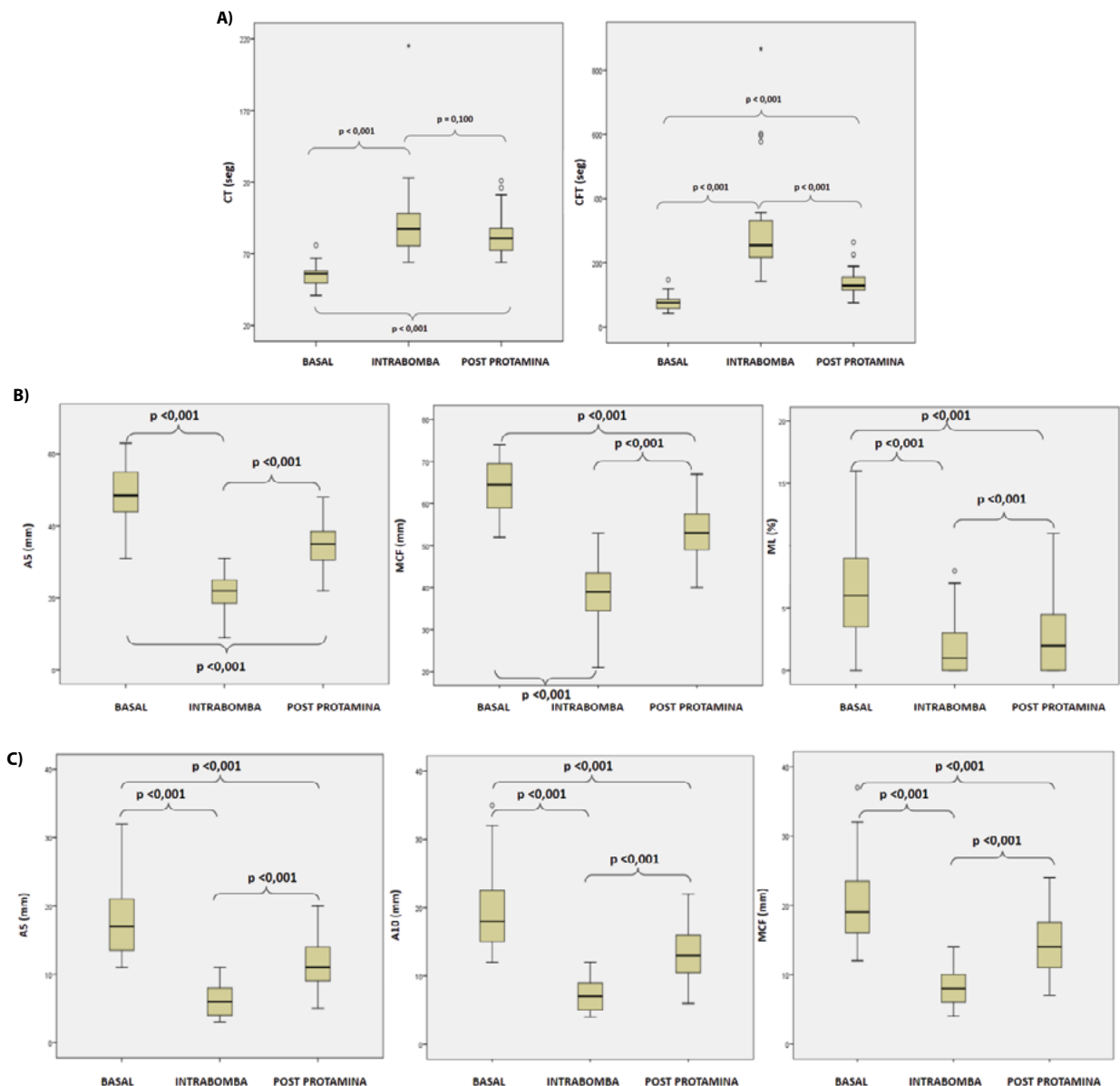


Figura 2. Evolución de los parámetros de los trazados tromboelastométricos durante las etapas intrabomba y post protamina de las CCV evaluadas. **A)** CT y CFT del HEPTEM. **B)** A5, MCF y ML del HEPTEM.

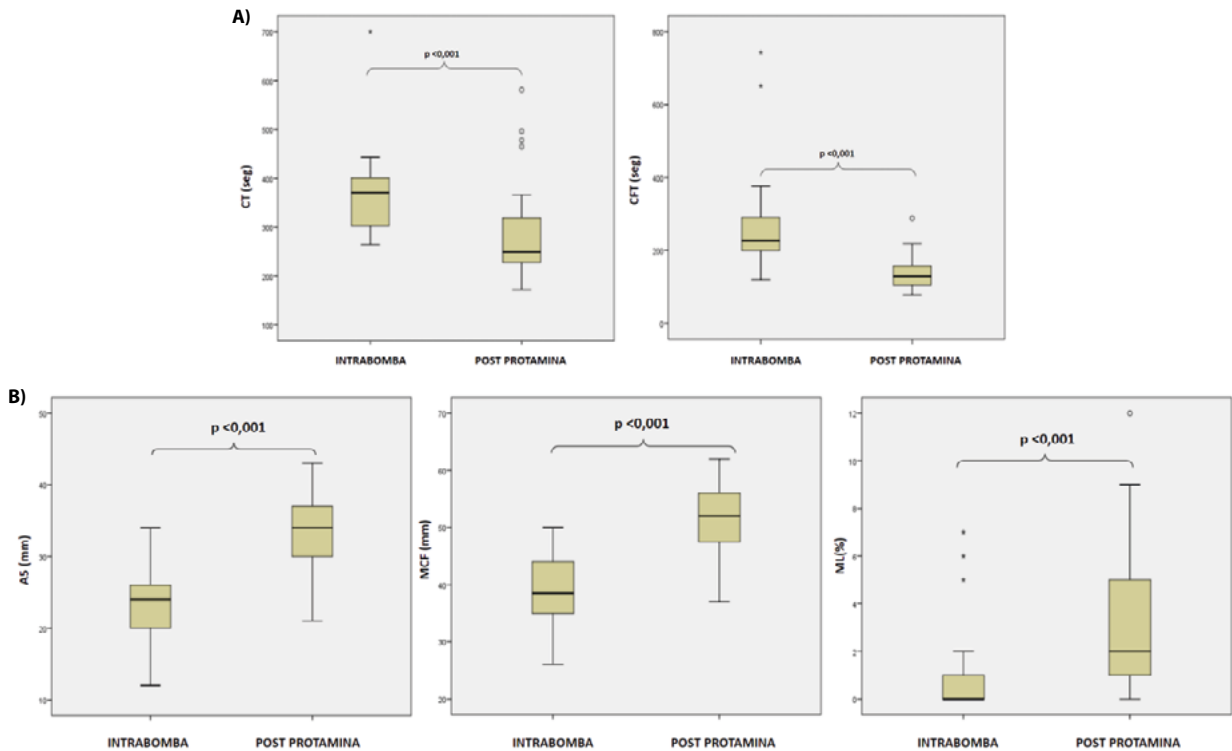
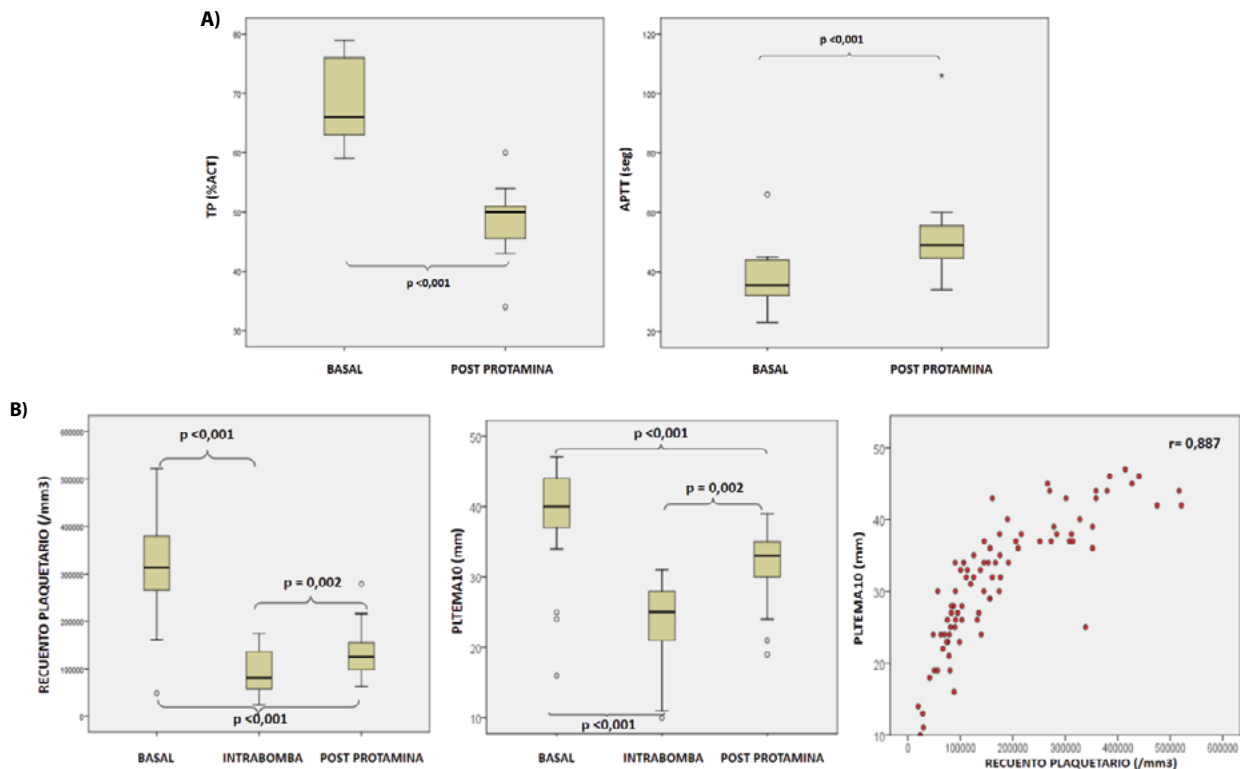


Figura 3. **A)** Evolución de las pruebas convencionales TP y APTT durante las etapas basal y post protamina de las CCV evaluadas. **B)** Evolución del recuento plaquetario, PLTEM durante las distintas etapas de las CCV evaluadas, y correlación en recuento plaquetario y PLTEM.



En la etapa PostProt, no se obtuvo correlación significativa de la antiXa con APTT y ni con el CT de INTEM o la razón HEPTEMCT/INTEMCT, sin embargo, sí la hubo con el TT evaluando la totalidad de las muestras (Tabla 1). No obstante, al evaluar los 12 pacientes con antiXa PostProt ≥ 0.2 UI/mL tanto el CT INTEM (r Spearman 0.609, $p=0.035$) como la razón HEPTEMCT/INTEMCT ($r=-0.585$, $p=0.046$) correlacionaron con la antiXa, pero no así el APTT o el ACT. Ante un AntiXa > 0.4 U, los APTT y los CT de INTEM fueron más elevados y las razones HEPTEMCT/INTEMCT inferiores a 0.8. Cabe remarcar que hubo 3 pacientes que presentaron razones HEPTEMCT/INTEMCT marcadamente superiores a 1 con actividad anti FXa cercanas a 0. Entre 10 muestras en esta etapa con antiXa $\geq 0,2$ UI/mL, 7 presentaron tiempo de trombina < 30 seg para un rango de referencia entre 13-19 seg, con niveles de fibrinógeno inferiores a 150 mg/dL en sólo 2 de ellas.

Al evaluar el efecto que tiene la presencia de heparina sobre los CT de los ensayos EXTEM e INTEM se hallaron pacientes que, aún ante concentraciones bajas de heparina (antiXa $<0,4$ UI/mL), los CT de ambos ensayos se encontraron prolongados y correlacionando entre sí (r Spearman 0.531, $p=0.008$), lo que indica que dicha prolongación no es debido a un efecto provocado por la heparina sino a un estado coagulopático del paciente, mientras que hubo pacientes que presentaron dicho estado sumado al efecto anticoagulante de la heparina con antiXa mayor a 0.4 UI/mL.

En la tabla 2 se evaluaron los CT de PV, PC, anti Xa y ACT en relación al volumen de sangrado postquirúrgico y su correlación con la concentración total

de heparina administrada.

La mediana (RIC) de sangrado postquirúrgico a las 12 h fue de 50 mL con un rango entre 28-91 mL. Dicho sangrado correlacionó significativamente sólo con el nivel de antiXa y el valor de TT de la etapa PostProt, pero no con TP, APTT o parámetros de PV. Adicionalmente, el nivel de sangrado correlacionó con la heparina total infundida, es decir cuanto mayor fue la cantidad total de heparina infundida durante la cirugía, mayor era el volumen de sangrado luego de la misma medido a las 12 horas.

Discusión

Si bien nuestra institución no es un hospital pediátrico, una parte de las CCV realizadas son pediátricas, y dentro de éstas, muchas son realizadas en neonatos. Es por esta razón que, junto con los anestesiólogos involucrados en CCV pediátrica y neonatal, se consensuó realizar un protocolo del manejo hemostático de estos pacientes un poco más detallado, tanto en la solicitud de pruebas de laboratorio convencionales como de tromboelastometría rotacional.

La cirugía cardíaca pediátrica está asociada a sangrado y a requerimientos transfusionales sustanciales, debido a diversos factores fisiológicos como peso, edad gestacional, inmadurez del sistema hemostático así como también factores patológicos, como el diagnóstico morfológico y el grado de cianosis entre otros y, por último, factores quirúrgicos, como el grado de hemodilución y de alteraciones hemostáticas inducidas por el uso y la duración de CEC, sumado a la complejidad del procedimiento quirúrgico⁽²⁾.

Tabla 1. Resumen de las correlaciones entre CT de PV, PC, Anti Xa y ACT evaluadas para las distintas etapas quirúrgicas. NS: no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Significancia: $p<0,05$).

| PV | Basal | | Intrabomba | | | | Post protamina | | | | | | | | | |
|----------------------|----------|-------|------------|-------|-------|--------|----------------|--------|-----------|--------|------------------------|------|--------|-------|--------|--------|
| | CT INTEM | | CT EXTEM | | ACT | | CT INTEM | | CT HEPTEM | | Razón HEPTEMCT/INTEMCT | | ANTIXa | | ACT | |
| Correlación Spearman | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| APTT | 0,558 | 0,005 | | | | | 0,734 | <0,001 | 0,678 | <0,001 | -0,396 | 0,05 | | | 0,715 | <0,001 |
| TT | | | | | | | | | | | | | 0,554 | 0,006 | | |
| TP | | | | | | | | | | | | | | | -0,675 | 0,002 |
| AntiXa | | | 0,493 | 0,008 | 0,572 | <0,001 | 0,212 | NS | | | -0,238 | NS | | | -0,115 | NS |
| ACT | 0,499 | 0,007 | | | | | 0,689 | <0,001 | 0,512 | 0,013 | -0,322 | NS | | | | |

Tabla 2. Correlación de la cantidad de heparina administrada y del sangrado postquirúrgico con los CT de PV, PC, Anti Xa y ACT. NS: no se encuentran diferencias estadísticamente significativas (Significancia: $p < 0,05$).

| | AntiXa CEC | | AntiXa post protamina | | APTT post protamina | | TT post protamina | | TP | | Fibrinógeno | | Recuento plaquetario | | ACT post protamina | | CT INTEM post protamina | | Razón HEP-TEMCT /IN-TEMCT | | Sangrado POSTQX (12 h) | |
|------------------------|------------|----|-----------------------|--------|---------------------|----|-------------------|-------|-------|----|-------------|----|----------------------|-------|--------------------|----|-------------------------|----|---------------------------|----|------------------------|--------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Heparina total en CEC | 0,081 | NS | 0,222 | 0,043 | 0,118 | NS | 0,392 | 0,097 | | | | | | | -0,088 | NS | 0,044 | NS | -0,232 | NS | 0,459 | <0,001 |
| Sangrado PostQX (12 h) | 0,266 | NS | 0,416 | <0,001 | -0,034 | NS | 0,452 | 0,06 | 0,323 | NS | -0,292 | NS | -0,418 | 0,075 | -0,27 | NS | 0,086 | NS | -0,124 | NS | | |

Debido a que estos pacientes presentan un sistema de coagulación todavía inmaduro al momento de la cirugía, es esperable obtener tiempos de coagulación tanto en PC o PV prolongados. Focalizando en los resultados obtenidos a partir del análisis de las muestras de estos pacientes con la tromboelastometría rotacional, existen diferencias significativas en los CT de los distintos ensayos realizados, en particular del EXTEM, cuando se comparan las diferentes etapas quirúrgicas, siendo el más prolongado, el medido durante la etapa IB. Es durante esta etapa en donde el paciente es colocado en CEC y sometido a una gran hemodilución, y ésta última puede ser muy marcada en este tipo de pacientes de bajo peso corporal, convirtiéndose en uno de los factores que predisponen a una coagulopatía debido a la adición de cristaloides junto con la pérdida de sangre⁽²⁾.

De manera similar a los CT, las amplitudes (firmeza del coágulo formado) a distintos tiempos también se vieron afectadas a lo largo de la intervención quirúrgica. Las más disminuidas fueron las obtenidas nuevamente durante la etapa IB. Debido a que durante esta etapa no se pueden realizar PC como TP, APTT y dosaje de fibrinógeno por la elevada concentración de heparina que se utiliza durante esa fase, no se pudo llevar a cabo una correlación entre dichas pruebas con la tromboelastometría rotacional. Las PC se encontraron alteradas, observándose disminución del TP y prolongación del APTT, en la etapa PostProt con respecto a la B. Esto se puede atribuir al grado de consumo y sangrado que sufrió el paciente durante la cirugía con CEC, lo que lleva al consumo de diferentes factores procoagulantes y de fibrinógeno.

Uno de los desafíos que se presentan a la hora de realizar una CCV pediátrica y más aún neonatal, es la anticoagulación que se le realiza al paciente para colocarlo en CEC, debido a todos los factores anteriormente descritos. Es por esta razón que se adicionó al protocolo de monitoreo el AntiXa. Este dosaje fue realizado en distintos momentos de la cirugía: post heparinización inmediata (PostHep), IB y PostProt. Cabe aclarar que durante la PostHep sólo se realizó el antiXa, pero no hubo solicitud de PV ni PC.

El reactivo EXTEM tiene en su composición un inhibidor de heparina hasta 5 UI/mL (unidades sulfato de protamina que equivaldrían a 7.5 u 8 U anti Xa), por lo que, hasta esa concentración, la heparina no debería afectar el CT de este ensayo, convirtiéndolo en uno de mucha utilidad durante la etapa IB a diferencia del INTEM, el cual presenta una gran sensibilidad a la presencia de dicho anticoagulante. En el presente estudio, cuanto mayor fue la antiXa, en muchos casos sobrepasando el nivel de inhibición que presenta el EXTEM, mayor era el grado de prolongación del CT. Por otro lado, hemos encontrado que, durante la etapa PostProt, cuanto mayor era la antiXa, mayor era la prolongación del APTT y menor la razón HEPTEMCT/INTEMCT, lo cual es esperable debido a la sensibilidad del APTT así como la del INTEM a la heparina, siendo dicha prolongación del CT corregida en el HEPTEM, el cual presenta un inhibidor de heparina hasta 10 UI/mL. Uno de los análisis más relevantes o interesantes en este trabajo fue evaluar el efecto de la heparina sobre el CT del EXTEM y del INTEM cuando se compara el grado de prolongación de uno versus el otro. Pudimos ver que aún a concentraciones bajas

de heparina (antiXa $<0,4$ UI/mL), las cuales fueron medidas durante la etapa PostProt, una gran cantidad de CT tanto del EXTEM como del INTEM se encontraban prolongados. Este hallazgo da la pauta de que dichas prolongaciones no se deben a un exceso de heparina sino a la probable falta de factores procoagulantes, situación fisiológica en este tipo de pacientes que, además, se ve agravado por la misma cirugía. Esta sospecha se puede confirmar mediante la realización de los ensayos INTEM y HEPTM, ya que, al calcular la razón HEPTMCT/INTEMCT, si la misma es $>0,8$ indica ausencia de HNF.

En el caso del EXTEM, el hecho de saber que el reactivo presenta un inhibidor de heparina hasta una determinada concentración es de utilidad a la hora de determinar si la prolongación de su CT es debida o no a la presencia de ese anticoagulante. Un número bajo fueron los pacientes que presentaron en la etapa PostProt valores de antiXa $>0,4$ UI/mL. En estos casos se puede hipotetizar que ellos presentaban un efecto de heparina residual sumado a una coagulopatía, ya que el grado de prolongación del CT en ambos ensayos superaba lo esperado para atribuirlo sólo a un efecto de heparina, sobre todo en el EXTEM.

Un hallazgo llamativo fue que, en la etapa PostProt, si bien los niveles de antiXa de ciertas muestras eran bajos pero no despreciables ($>0,2$ UantiXa/mL), los tiempos de trombina obtenidos presentaban una prolongación en menor magnitud a la esperada para ese nivel de antiXa debida HNF, siendo la mayoría tiempos ligeramente prolongados. Además, esa actividad anti Xa residual no correlacionó ni con APTT o ACT. Ello hace pensar que probablemente esa actividad anti Xa obtenida luego de la reversión con protamina, puede tratarse de especies de heparina de menor peso molecular presentes en la HNF infundida, las cuales son sólo parcialmente revertidas por protamina. Esto explicaría que sean detectadas en el ensayo antiXa, pero en menor medida por el TT, es decir que se trate de especies que presenten una actividad anti FXa superior a una actividad antitrombina. Esta observación del poco reflejo de la actividad anti Xa medida al efecto sobre TT, APTT o ACT, podría también estar, al menos, parcialmente asociada a lo reportado por Newall y col⁽¹³⁾ sobre una mayor actividad anti FXa comparada con anti FIIa observada en pacientes menores de 1 año de edad post bolo de HNF, presentando una relación

cercana a 2 a los 15-20 min de la infusión, y disminuyendo a una relación de 1.0 a las 2 horas.

Considerando que esa actividad anti Xa residual en el PostProt correlacionó con la cantidad total de heparina infundida y con el volumen de sangrado postoperatorio inmediato, es probable que la determinación de antiXa sea de ayuda a la hora de monitorear de una forma más precisa tanto la heparinización como su reversión, lo cual conlleva un mayor desafío en pacientes neonatos debido a una farmacocinética más compleja que en el resto de la población. Tener a disposición este ensayo, y combinándolo con PV y PC, representaría una estrategia a la hora de evitar un mayor sangrado.

Con respecto al presente trabajo podemos destacar como fortaleza el análisis minucioso de todos los parámetros de los ensayos realizados del protocolo previo y de las prácticas agregadas, así como la medición de antiXa en 3 o 4 etapas, y del HEPTM en la etapa IB, que permiten una mejor comprensión de los mecanismos que están involucrados y afectados en la CCV de neonatos. Como principal debilidad, debemos hacer referencia al número de pacientes evaluados a la hora de llegar a conclusiones definitivas que, si bien es bastante alto dado el tipo particular de pacientes incluidos, es bajo en términos estadísticos, sumado al diseño observacional retrospectivo del estudio, que no evaluó cambio de conductas en los procedimientos de heparinización en quirófano.

Conclusión

Debido a que se trata de pacientes más complejos de abordar quirúrgicamente por ser neonatos que presentan tamaño y peso corporal mucho más bajos que el resto de la población, la utilización de PV y su correcta interpretación en las diferentes etapas quirúrgicas con el agregado de pruebas adicionales como la medida de antiXa, pueden ayudar en el monitoreo hemostático durante la cirugía. Destacar que, en la etapa IB, una prolongación de CT del EXTEM a concentraciones de antiXa superiores a 7-8 UI/mL, que superan la capacidad inhibitoria de heparina presente en el reactivo y, en la etapa PostPro, que el nivel de antiXa residual se correlaciona positivamente con el nivel de sangrado, hacen de dichas pruebas herramientas de gran utilidad.

El control de la antiXa le permitió al grupo médico tratante llevar un mejor registro de la anticoagulación

con heparina durante la CEC y, a partir de esta información, continuar con este protocolo con el fin de evitar excesos en la cantidad de heparina infundida, que podría asociarse a mayores sangrados.

Contribución de los autores: Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas.

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

References

1. Haas T, Spielmann N, Mauch J et al. Comparison of thromboelastometry (ROTEM®) with standard plas-matic coagulation testing in paediatric surgery. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(1):36-41.
2. Cholette JM, Faraoni D, Goobie SM et al. Patient Blood Management in Pediatric Cardiac Surgery: A Review. *Anesth Analg*. 2018 Oct;127(4):1002-1016.
3. Dennhardt N, Sümpelmann R, Horke A et al. Prevention of postoperative bleeding after complex pediatric cardiac surgery by early administration of fibrinogen, prothrombin complex and platelets: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2020 Dec 18;20(1):302.
4. Scott JP, Niebler RA, Stuth EAE et al. Rotational Thromboelastometry Rapidly Predicts Thrombocytopenia and Hypofibrinogenemia During Neonatal Cardiopulmonary Bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018 Jul;9(4):424-433.
5. Oswald E, Stalzer B, Heitz E et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *Br J Anaesth*. 2010 Dec;105(6):827-35.
6. Oladunjoye OO, Sleeper LA, Nair AG et al. Partial thromboplastin time is more predictive of bleeding than anti-Xa levels in heparinized pediatric patients after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jul;156(1):332-340.e1.
7. Vorisek CN, Sleeper LA, Piekarski B et al. High-dose heparin is associated with higher bleeding and thrombosis rates in pediatric patients following cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Oct;158(4):1199-1206.
8. Thom KE, Hanslik A, Male C. Anticoagulation in children undergoing cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Oct;37(7):826-33.
9. Arnold PD. Coagulation and the surgical neonate. *Paediatr Anaesth*. 2014 Jan;24(1):89-97.
10. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B et al. A clinically significant incidence of bleeding in critically ill children receiving therapeutic doses of unfractionated heparin: a prospective cohort study. *Haematologica*. 2007 Feb;92(2):244-7.
11. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG et al. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother*. 2011 Jul;45(7-8):861-8.
12. Theodoraki M, Sokou R, Valsami S et al. Reference values of thrombolastometry parameters in healthy term neonates. *Children (Basel)* [Internet]. 2020;7(12):259.
13. Newall F, Ignjatovic V, Johnston L et al. Age is a determinant factor for measures of concentration and effect in children requiring unfractionated heparin. *Thromb Haemost*. 2010;103:1085-1090.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Leucemia mieloide crónica: ¿Es posible la remisión libre de tratamiento fuera de ensayos clínicos?

Chronic Myeloid leukemia:
Is treatment-free remission possible outside of clinical trials?

Pavlovsky C^{id}, Tannuri R.K.^{id}

FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina.

cpavlovsky@fundaleu.org.ar

Fecha recepción: 3/12/2023

Fecha aprobación: 21/12/2023



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 3: 57-65
Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: LMC,
Discontinuación,
Mundo Real.

Keywords: CML,
TFR,
Real World.

Resumen

La obtención de respuestas moleculares profundas para considerar la discontinuación de tratamiento, es hoy uno de los objetivos en leucemia mieloide crónica (LMC). El beneficio se asocia no solo a la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, sino también al impacto de independizarse de un tratamiento crónico y sus secuelas tardías. Del total de pacientes con LMC, un grupo muy selecto logrará permanecer de por vida sin tratamiento, ya que un 30% de los pacientes podrán cumplir criterios para discontinuar y de ellos el 50% presentará recurrencia de la enfermedad.

A pesar de que numerosos protocolos de investigación han demostrado que la discontinuación es posible y segura en pacientes que han obtenido respuestas moleculares profundas y sostenidas, los

mismos no reflejan cohortes de la vida real y sus resultados no son aplicables a todos los pacientes. La condición ideal para llevar a cabo la discontinuación en nuestra región, es bajo un protocolo de investigación, sin embargo, ciertas condiciones empujan a realizarlo fuera del mismo. Las condiciones irremplazables a considerar al momento de discontinuar el tratamiento en la práctica clínica son: asegurar la realización de un monitoreo molecular en escala internacional, seriado post discontinuación adaptado a las recomendaciones o guías publicadas. Asegurar que se cumplan todos los criterios recomendados para discontinuar sin riesgos. Dedicar tiempo para explicar al paciente los pros y contras de la discontinuación. Aunque el monitoreo molecular secuencial es crítico para detectar pacientes con recaída, la predicción de la precisión continúa siendo un desafío.

Pocos datos hay en la actualidad respecto al posible papel contribuyente del sistema inmunológico en pacientes que logran una respuesta molecular profunda con inhibidores de tirosina quinasa (ITQ).

El alto costo de los ITQ, su tratamiento prolongado y el aumento de la sobrevida con el consiguiente incremento de la prevalencia de la enfermedad, tienen un alto impacto financiero. En nuestra región, es imposible hablar de discontinuar el tratamiento en LMC, si no se considera al monitoreo molecular como la principal herramienta que se debería garantizar al paciente desde su diagnóstico, seguimiento y post discontinuación. Considerar el redireccionamiento de los recursos ahorrados al tratamiento para cubrir esta necesidad insatisfecha, es hoy un tema no resuelto en Argentina.

Abstract

Obtaining deep molecular responses to consider treatment discontinuation is today one of the objectives in chronic myeloid leukemia (CML). The benefit is associated not only with improvement in patients quality of life, but also with the impact of becoming independent from a chronic treatment and its late adverse events. Of the total number of patients with CML, a very select group will be able to remain in treatment free remission (TFR). Only 30% of patients will be able to meet the criteria for discontinuation and of them, 50% will present a recurrence of the disease.

Although clinical trials have demonstrated that discontinuation is possible and safe in patients who have obtained deep and sustained molecular responses, they do not reflect real-life cohorts and their results are not applicable to all patients. The ideal condition to carry out discontinuation in our region is under a research protocol, however, certain conditions push it to be carried out outside of it. The irreplaceable conditions to consider when discontinuing treatment in clinical practice are: ensuring the performance of serial post-discontinuation molecular monitoring on an international scale adapted to published recommendations or guidelines. Ensure that all recommended criteria are met for safe discontinuation. Take time to explain the patient the pros and cons of discontinuation. Although sequential molecular monitoring is critical for detecting patients with relapse, prediction accuracy remains

a challenge. There is currently little data regarding the possible contributing role of the immune system in patients who achieve a deep molecular response with tyrosine kinase inhibitors (TKI).

The high cost of TKIs, their prolonged treatment and the increase in patients survival with the consequent increase in the prevalence of the disease, have a high financial impact. In our region, it is impossible to talk about discontinuing treatment in CML if molecular monitoring is not considered as the main tool that should be guaranteed to the patient from diagnosis, follow-up and post-discontinuation. Considering the redirection of saved resources to treatment to cover this unmet need is today an unresolved issue in Argentina.

Introducción

El pronóstico y expectativa de vida de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) ha mejorado inmensamente con los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ), logrando una sobrevida cercana a la de la población general. Entre un 15%-20% de las leucemias del adulto corresponden a LMC¹. Ocurren de 1 a 2 casos cada 100.000 personas por año². Debido al éxito del tratamiento con ITQ la mortalidad se redujo globalmente, por lo tanto, la prevalencia va aumentando a lo largo de los años. Esto debe ser considerado al implementar estrategias en salud, futuros estudios clínicos y al intentar discontinuar el tratamiento. Una proyección anticipada sobre la prevalencia de la LMC para el año 2050, estima más de 180.000 LMC en países como Estados Unidos³. En Argentina no contamos con datos para inferir este número aún. Teniendo en cuenta el tratamiento prolongado que reciben estos pacientes, se presentan nuevos desafíos en el manejo de esta enfermedad para reducir los eventos adversos, el alto impacto económico y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento con ITQ se asocia a altas tasas de respuesta, sin embargo, se observa un impacto en la calidad de vida de los pacientes a consecuencia de los eventos adversos producidos por el mismo. Tanto los eventos severos como aquellos no severos pero que persisten en el tiempo, impactarán indirectamente en la obtención de respuestas óptimas, ya que en la mayoría de los casos hay interrupciones transitorias del tratamiento. Esto repercute no solo

en el paciente individual sino también en el gasto en el sistema de salud. Si mencionamos que 30% de los pacientes con LMC podrán cumplir criterios para discontinuar y de ellos el 50% presentará recurrencia de la enfermedad, en la realidad un grupo muy selecto logrará permanecer de por vida sin tratamiento. Uno de los mayores logros de estos tratamientos es la posibilidad de obtener respuestas óptimas como son la respuesta molecular mayor (RMM) y la respuesta molecular profunda (RMP)⁴. Definimos RMM a una reducción de transcritos BCR-ABL de al menos 3 log: BCR::ABL <0.1% estandarizado en escala internacional, obtenerla es el primer objetivo hacia un resultado favorable en sobrevida libre de progresión y sobrevida global. La RMP se define por la reducción en la carga leucémica de 4 log (RM 4.0), 4.5 log (RM 4.5) y 5 log (RM 5.0). A pesar de que se considera a ambas respuestas como óptimas, hay una gran diferencia entre ambas, ya que solo la persistencia en el tiempo de RMP es la única que nos diferenciará a aquellos pacientes que cumplen con criterios para discontinuar el tratamiento. Obtener una RMP es un objetivo de tratamiento, que si persiste en el tiempo embarcaría al paciente en el camino posible de la discontinuación. No alcanzar una RMP no se considera una falla al tratamiento con ITQ ni una respuesta subóptima. Por lo tanto, es determinante clarificar que no se recomienda rotar tratamientos con ITQ, con el objetivo de perseguir la RMP. En la práctica, se recomienda seguir las guías de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), ya que describen claramente, la necesidad de cambio de tratamiento ante una falla si no se logran los objetivos de respuesta.

A pesar de la evolución favorable con los ITQ, todavía no se ha logrado erradicar a la célula madre leucémica, por tal motivo, las recomendaciones para discontinuar el tratamiento deben llevarse a cabo bajo estrictos controles clínicos y moleculares. Las recomendaciones internacionales como European Leukemia Net (ELN)⁵, de Latinoamérica como Latin American Leukemia Net (LALNET)⁶ y Nacionales SAH 2023⁷ describen los criterios para llevar a cabo una discontinuación segura minimizando el riesgo. La condición ideal para llevar a cabo la discontinuación, es bajo un protocolo de investigación, sin embargo, ciertas condiciones empujan a realizarlo fuera del mismo. Para ello se deberán considerar

como mínimo ciertas condiciones para proteger al paciente.

A pesar de que numerosos protocolos de investigación han demostrado que la discontinuación es posible en pacientes que han obtenido respuestas moleculares profundas y sostenidas, los mismos no reflejan cohortes de la vida real y sus resultados no son aplicables a todos los pacientes, planteando varios interrogantes respecto a la adaptación de este objetivo en la práctica clínica.

Los estudios publicados sobre discontinuación de tratamiento han demostrado que los ITQ pueden discontinuarse de manera segura pero solo en un selecto grupo de pacientes podrá alcanzar RMP⁸. Diversos protocolos internacionales como STIM⁹ o EURO-SKI¹⁰ describieron que aproximadamente un 40%-60% de los pacientes que discontinúan el tratamiento, logra mantener la RMP a 2 años, presentándose una recurrencia de la enfermedad principalmente dentro de los primeros 6 meses, no obstante estos pacientes logran recuperar la RMP con la reintroducción del tratamiento.

En el estudio francés A-STIM¹¹, la pérdida de RMM (BCR::ABL¹⁵ >0.1%) una única vez, fue condición para reinicio de tratamiento, la tasa de RLT fue de 61% a 3 años y 46% a 7 años. La mediana de seguimiento fue de 6.5 años, 14% presentaron recurrencia molecular (RecM) luego de 2 años. La duración del tratamiento con ITQ y la duración de RM4 se asociaron con una tasa más alta de remisión libre de tratamiento (RLT) a los 7 años en el análisis multivariado. El riesgo de Sokal y el ITQ usado previamente (IM versus ITQ de segunda generación (2G) no influyeron en la tasa de RLT. Posterior a 2 años, la tasa de RecM tardía fue del 18% y se produjo en los pacientes con fluctuaciones persistentes en su PCR. Fueron aquellos con una RLT con valores fluctuantes de enfermedad residual mínima por debajo del umbral de RMM (al menos 2 mediciones consecutivas >0,0032% y/o pérdida de RM4 en al menos 1 ocasión), estos pacientes fueron categorizados como casos con remisión molecular fluctuante (FlucRM). Todos los demás pacientes se clasificaron como no FlucRM. Usando esta definición, el 55% de los pacientes tenían FlucRM, mientras que el 45% no. Los 9 pacientes con recaídas tardías tenían remisiones moleculares inestables. El aumento de los valores de enfermedad mínima residual (EMR) fue lento en los

pacientes que experimentaron RecM tardía en comparación con aquellos que experimentaron RecM temprana. Las probabilidades de permanecer en RLT a largo plazo para pacientes con FlucRM versus pacientes sin FlucRM fueron del 100% y 65,4% (IC del 95%, 42,3-81), respectivamente ($P = 0,003$). Estos datos refuerzan la importancia del seguimiento molecular mandatorio en pacientes en RLT.

En el análisis del estudio francés EURO SKI¹², 755 pacientes con LMC discontinuaron ITQ, con una mediana de 27 meses. La sobrevida libre de recaída molecular fue de 61% a 6 meses y 50% a 24 meses. 49% perdieron RMM post discontinuación, 1% muertes por causas no relacionadas a la LMC, 2% reiniciaron tratamientos en RMM. 2 pacientes presentaron pérdidas de RMM a pesar de reiniciar ITQ. La duración de tratamiento y obtención de RMP más prolongadas se asociaron a una mayor probabilidad de mantener una RMM a 6 meses.

El estudio Argentino AST-2018, en el análisis de 46 pacientes con LMC, mostró una tasa de RLT de 65% a 24 meses. Todos reiniciaron el mismo ITK previo a la interrupción, el 100% (15/15) recuperó RMM, mediana de tiempo de 2,8 meses (rango 1-7,7). Ningún paciente presentó progresión o muerte. En el seguimiento extendido con una mediana de 47 meses, se observaron 2 nuevas recaídas, reforzando la necesidad de un monitoreo molecular continuo a lo largo de toda la vida del paciente.

El monitoreo molecular: ABC para el manejo de la LMC en esta era

Alcanzar los objetivos en LMC requiere de un monitoreo cuidadoso y estricto de la enfermedad. El estudio observacional europeo SIMPLICITY^{13,14}, describe la evolución de 1242 pacientes con LMC en fase crónica en tratamiento con ITQ en 1ra línea en la práctica clínica con el objetivo de entender el comportamiento y evolución de esta población tratada fuera de estudios clínicos. El 81% presentaban comorbilidades, sin embargo, la elección del tratamiento se basó en la eficacia futura. El monitoreo genético y molecular fue realizado en 36% de los pacientes a 3 meses, 82% a 6 meses y 95% a 12 meses, a 5% no se le realizó monitoreo. El monitoreo se llevó a cabo mayormente en centros académicos comparado con la práctica habitual. Se observó una mediana de 2 pruebas citogenéticas y 2 moleculares por año en un periodo de 3 años. Demostrando que

durante el 1er año de tratamiento el monitoreo de la respuesta clínica no se realizó según las recomendaciones o guías de LMC. Este estudio describe que las recomendaciones de ELN y National Comprehensive Cancer Network (NCCN), no se reflejaban en la práctica habitual, impactando en la tasa de progresión de enfermedad y muertes. La ausencia del monitoreo molecular temprano durante el 1er año de tratamiento, entendiendo como tal a la realización de estudios moleculares cada 3 meses hasta lograr respuestas profundas, podría ser sinónimo de realizar un tratamiento a ciegas. El seguimiento de la cinética molecular es una guía de la evolución del transcripto BCR::ABL en el tiempo, que permite determinar falla al tratamiento y cambio del mismo.

Asimismo, realizar estudios moleculares cada 6 meses en pacientes que han logrado RMP, permitirá considerarlos para futuros estudios de discontinuación. Por lo tanto, en la actualidad, si no se cumple un monitoreo molecular en los tiempos adecuados, no se podrá asegurar la respuesta apropiada al tratamiento, y por ende un cambio en el mismo de ser necesario, con alto impacto en la evolución del paciente.

Monitoreo de respuesta en la vida real

Las guías o recomendaciones publicadas sobre discontinuación de tratamiento están basadas en datos de estudios clínicos, sin embargo, la evidencia de la vida real debería también ser evaluada para optimizar y validar estas recomendaciones.

Uno de los principales desafíos en la práctica de rutina es cumplir con un monitoreo molecular óptimo. Los datos obtenidos de gran cantidad de pacientes tratados en la práctica habitual, fuera de un estudio clínico, son extremadamente útiles para optimizar tratamiento. Esto se refleja en el análisis del estudio observacional con intención de tratar realizado en pacientes con LMC en Francia¹⁵. A 4 años de seguimiento, la incidencia acumulada de RMM, RM 4.0, RM 4.5, RM 5.0 fue 77,3%, 49,3%, 30,2% y 18,6% respectivamente. El análisis de cada subgrupo confirmó mayor eficacia de ITK 2G para alcanzar RMP. En el análisis multivariado el score de alto riesgo (ELTS) y la respuesta molecular a 6 meses se relacionaron al riesgo de no alcanzar RM 4.5 y RM 5.0 basados en el nivel de transcriptos BCR::ABL IS. El 30% de los pacientes analizados reunían los criterios para discontinuar el ITQ (>5 años en ITQ y RMP en los últimos

2 años), pero solo 38% suspendieron el tratamiento. De estos pacientes, 31.5% presentaron recurrencia de enfermedad, 52% de ellos antes de los 6 meses de discontinuación, 24% en el segundo semestre, 14% durante el 2do año y 10% posterior a los 24 meses. El análisis multivariado identificó las variables como edad y duración de tiempo en ITQ como factores predictores que se correlacionan positivamente con mantener la remisión libre de tratamiento. Recaídas tardías > 6 meses, fueron más frecuentes en pacientes con el transcrito e14a2 BCR::ABL (b3a2). Los pacientes que discontinuaron ITQ, antes de los 5 años de tratamiento presentaron mayor tasa de recaídas (52.6% vs 26%; $p=0.040$). La incidencia acumulada de RMM, RM 4.0, RM 4.5, RM 5.0 confirmó una cinética de respuesta más rápida con ITK 2G. Respetar las recomendaciones o guías publicadas ayuda a dirigir la decisión de la discontinuación con cautela.

¿Es posible cumplir con un monitoreo molecular continuo y ordenado en pacientes que discontinúan tratamiento?

La respuesta cambia drásticamente según el lugar del mundo en que hacemos esta pregunta. ¿Como afrontan este desafío los países con menos recursos? El Registro Sueco, colectó datos retrospectivos sobre pacientes que habían discontinuado el ITQ en la práctica de rutina¹⁶. De los 584 pacientes en fase crónica incluidos en el registro, 128 (23%) discontinuaron el ITQ por alcanzar una RMP, y 107 (20%) por otras causas con una mediana de seguimiento de 9 años. De los pacientes en RMP, 49% reiniciaron el ITQ (38 pacientes dentro de un estudio clínico y 90 fuera de él). De los pacientes que discontinuaron tratamiento, a 24 meses 41% tuvieron que reiniciarlo.

La población de pacientes con una duración de tratamiento previo > 5 años desde el diagnóstico y una duración > a 3 años de la RM 4.0 previo a la discontinuación presentaron más baja probabilidad de reinicio de tratamiento.

Este registro afianza la importancia del monitoreo molecular continuo estandarizado en escala internacional y el reinicio inmediato del tratamiento luego de la pérdida de RMM para que la discontinuación sea segura y exitosa. No pudiendo descartar diferencias en el monitoreo molecular fuera o dentro de estudios clínicos, observando un monitoreo

más escaso y que posiblemente llevó a un informe tardío de la recaída molecular.

Países de altos ingresos como Suecia, consideran que la discontinuación del ITQ en LMC es posible y factible en la práctica de rutina siendo tan exitoso como dentro de un protocolo. Esto no sucede en países bajos y medianos ingresos, ya que hay múltiples desafíos a resolver.

La condición ideal para llevar a cabo la discontinuación en nuestra región, es bajo un protocolo de investigación, sin embargo, ciertas condiciones empujan a realizarlo fuera del mismo. (Guías SAH 2023). Para ello se deben considerar las siguientes condiciones mínimas para proteger al paciente, sin las cuales proponer una discontinuación es imposible y riesgosa ya que no se ha logrado erradicar a la célula madre leucémica.

Condición 1: Asegurar que se pueda realizar el monitoreo molecular seriado post discontinuación

La cuantificación del transcrito BCR::ABL es fundamental para el seguimiento molecular de los pacientes. Para poder afirmar que el paciente continúa en RMM, primero debo asegurar el monitoreo molecular seriado que deberá realizarse mensualmente los primeros 6 meses, y luego cada 2-3 meses indefinidamente. Si se confirma pérdida de RMM, se debe reinstaurar inmediatamente el ITQ y continuar realizando estudios moleculares cada 2-3 meses hasta volver a alcanzar RMP.

El monitoreo frecuente, como describen las recomendaciones luego de la discontinuación no ha sido aceptado completamente por las autoridades sanitarias, obras sociales o servicios de salud. Esto motiva al médico a evitar discontinuar por carecer de medios para un monitoreo seguro o por el contrario decide discontinuar sin el monitoreo molecular indicado con gran riesgo para el paciente por carecer de la herramienta de alerta para el reinicio del tratamiento.

Condición 2: Asegurar que el monitoreo molecular se realice en un laboratorio estandarizado en escala internacional.

El monitoreo molecular mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) para medir los niveles de transcritos BCR::ABL es un método, preciso y sensible para monitorear la dinámica de la enfermedad residual a

lo largo del tiempo. Para permitir la evaluación de la respuesta molecular profunda generalmente definida como RM4 o más profunda (independientemente de si se detecta BCR::ABL1 o no), es importante que los laboratorios utilicen pruebas que puedan detectar RM4.5 en la mayoría de las muestras clínicas. Para las pruebas desarrolladas en el laboratorio, es necesario revalidar el factor de conversión (FC) a veces anualmente. La revalidación del FC se puede realizar mediante el intercambio de muestras con un laboratorio de referencia, reactivos secundarios calibrados o utilizando muestras almacenadas con valores IS conocidos. Los laboratorios con ensayos

inestables tienden a tener un desempeño deficiente, con FC que a menudo no logran validar. Además de centrarse en maximizar la estabilidad del ensayo, es importante garantizar que tanto BCR::ABL1 como el gen de referencia elegido se amplifiquen con eficiencias comparables. Las diferencias en la eficiencia de la amplificación de qPCR pueden dar como resultado una distorsión de la carga de enfermedad estimada tanto en niveles altos como bajos.

Condición 3: Asegurar que se cumplan todos los criterios recomendados para discontinuar sin riesgos.

Tabla 1. Criterios para discontinuar ITK en pacientes con LMC

| | LALNET | SAH 2021 | ELN |
|--|---|--|--|
| Fase al diagnóstico | Crónica | Crónica | Crónica |
| Tipo de Transcrito | b3a2(e14a2) o b2a2(e13a2). Isoforma típica de la proteína 210 | b3a2(e14a2) o b2a2(e13a2). Isoforma típica de la proteína 210 | b3a2(e14a2) or b2a2(e13a2). Isoforma típica de la proteína 210 |
| Riesgo Sokal | Alto riesgo: deben ser informados del mayor riesgo de recaída molecular. Requiere atención especial | | |
| Falla | Solo 2da línea debido a intolerancia | No falla previa | No falla a 1ra línea |
| Tratamiento con ITK | >5 años con ITK | >5 años con ITK | >4 años ITK 2G > 5 años ITK 1G |
| Profundidad de RMP | RM4.5 | RM4.5 | RM 4.0(>3 años) RM 4.5 (> 2 años) |
| Duración RM | >2 años | RM4.5 >2 años | >2 años si RM4.0 >3 años si RM4.0 >2 años si RM4.5 |
| Monitoreo molecular en la etapa de TFR | Mes1-6 mensual Mes 6-12 cada 2-3 meses Cada 3 meses siempre | Mes1-6 mensual Mes 6-12 cada 2-3 meses Cada 3 meses indefinido | Mes1-6 mensual Mes 6-12 cada 2 meses Cada 3 meses siempre |
| Reinicio de ITK | Pérdida de RMM | Pérdida de RMM (>0.1%) | Pérdida de RMM |
| Otros aspectos | Resultados a las 2-3 semanas Consideraciones Psicosociales Aspectos farmacoeconomicos Síndrome de abstinencia al ITK | | Resultados rápidos Comunicación Motivación Acuerdo del paciente a concurrir más seguido al centro |

Condición 4: Asegurar tiempo para explicar al paciente los pros y contras de la discontinuación

Evaluar el perfil psicológico y social de cada paciente para poder determinar si será factible llevar a cabo la discontinuación. El riesgo de recurrencia de la enfermedad se debe explicar claramente, ya que se suspende el tratamiento, pero NO el monitoreo molecular. Entendiendo la importancia de realizar el monitoreo molecular en tiempo evitará que saltee estudios y tenga mayor control de su enfermedad.

Si bien cumpliendo estrictamente los criterios descritos anteriormente, la suspensión del tratamiento se considera segura y se tiende a alentar a los pacientes que reúnen dichos criterios a suspenderlo, es importante destacar que pese a ser extremadamente infrecuentes, existen casos de crisis blásticas en pacientes que se encontraban en RLT, y es importante comentar este hecho a los pacientes antes de la suspensión. Cabe destacar que el riesgo es muy bajo, teniendo en cuenta que solo contamos con aislados reportes de casos^{17,18} un único caso en el seguimiento extendido del estudio A-STIM¹⁹, y que estudios con gran número de pacientes como el EURO-SKI no han observado progresiones. Las escasas muertes reportadas en estudios de RLT no están relacionadas a la LMC. Si bien es difícil de estimar, según una carta al editor, el riesgo de crisis blástica en pacientes en RLT es de 0,1%, si bien se considera que puede ser aún menor si el monitoreo molecular es adecuado a lo largo del tiempo.

Esta consideración puede hacer que algunos pacientes no quieran discontinuar, considerando que se encuentran hace varios años con un tratamiento crónico, con buena calidad de vida y un pronóstico excelente.

Mecanismos subyacentes a la remisión libre de tratamiento

Aunque el monitoreo molecular secuencial es crítico para detectar pacientes con recaída, la predicción de la precisión continúa siendo un desafío.

Pocos datos hay en la actualidad respecto al posible papel contribuyente del sistema inmunológico en pacientes que logran una respuesta molecular profunda con ITQ. Las células madre leucémica (LSCs) inactivas y autorrenovables se han visto implicadas en la refractariedad y la progresión de la enfermedad. LSCs pueden permanecer, aun con enfermedad

residual indetectable, a pesar de que los métodos moleculares actuales informan niveles de indetectabilidad en el nivel de transcritos durante la RLT. Por este motivo se debe continuar monitorizando molecularmente.

Tanto INMUNOSTIM²⁰ como EURO-SKI demostraron que un mayor recuento de células NK circulantes (especialmente CD56dim) está relacionado con una mayor posibilidad de éxito de RLT. Otro estudio reportó que no solo el número sino el equilibrio activación-supresión de las células NK juega un papel en la RLT. El estudio Argentino AST, evaluó citoquinas en plasma de 46 pacientes que habían discontinuado el ITQ con el objetivo de identificar biomarcadores plasmáticos predictores para RLT²¹. Los resultados sugieren la presencia de un mecanismo para la inmunomodulación asociada a ITQ diferentes de los de la LSCs. Parecen jugar un rol a favor de la proliferación de LSCs, especialmente IL-6, identificada como un mediador para la activación de STAT-3.

Consideraciones fármaco económicas de la discontinuación de ITQ

Teniendo en cuenta el alto costo de los ITQ, el tratamiento prologando que afrontan estos pacientes y el aumento de la sobrevida con el consiguiente incremento de la prevalencia de la enfermedad, el tratamiento de la LMC genera un alto impacto económico tanto para los pacientes como para el sistema de salud.

Este nuevo objetivo de tratamiento en LMC, que involucra la discontinuación de tratamiento se ha asociado con un ahorro sustancial para el tratamiento de esta enfermedad. El estudio EUROSKI que incluyó 755 pacientes, estimó un ahorro de 22 millones de euros para un seguimiento de 27 meses. Un estudio brasileño sobre fármaco economía estimó que el ahorro durante 29 años sería de US\$ 1.540.340,00 basado en la discontinuación de 19 pacientes. El estudio Argentino²² AST realizó un análisis económico de los 46 pacientes ingresados en la primera etapa, siendo el ahorro económico total durante los 24 meses del estudio de US\$ 3.052.227, teniendo en cuenta tanto a los pacientes que lograron una RLT prolongada como a los que experimentaron recaída molecular. Estos análisis económicos en distintos países, demuestran el gran impacto financiero

positivo que se produce con la discontinuación del ITQ. Esto debería ayudar a que la realización de estudios moleculares, tanto para seguimiento de la LMC como post suspensión de tratamiento, puedan ser una realidad en nuestro país para que la discontinuación se realice en forma segura fuera de estudios clínicos.

Hasta hoy, el monitoreo molecular no está garantizado para cada paciente post discontinuación en la mayoría de los hospitales públicos, por lo tanto estos pacientes no tendrán nunca la posibilidad de discontinuar el ITQ de manera segura.

Conclusiones

La obtención de respuestas moleculares profundas para considerar la discontinuación de tratamiento, es hoy uno de los objetivos en LMC. El beneficio se asocia no solo a la mejoría en la calidad de vida de los pacientes que presentan disminución de los eventos adversos relacionados a los ITQ, sino también al impacto de independizarse de un tratamiento crónico y sus secuelas tardías. Si bien no es un objetivo principal, el impacto financiero cobra gran importancia, más aún si tenemos en cuenta la realidad económica de nuestro país y la posibilidad de redirigir los recursos ahorrados al tratamiento y monitoreo de nuevos pacientes.

Múltiples factores clínicos e inmunológicos, se relacionan con el éxito de la discontinuación.

Basados en los resultados de los estudios mencionados, el concepto de RLT es hoy una realidad para los pacientes con LMC. Se ha demostrado que es posible y seguro bajo estricto control como son los protocolos de investigación.

Decidir discontinuar el tratamiento en LMC para evaluar una RLT en la práctica clínica, solo podría considerarse ante el cumplimiento de estrictas condiciones como son asegurar el monitoreo molecular post discontinuación de por vida cada 3-4 meses y la entrega sin demoras del ITQ. Nuestro sistema sanitario pareciera no estar preparado para garantizar este beneficio, me refiero al monitoreo molecular pre y post discontinuación, tampoco se han analizado los costos de tratamiento y el ahorro del mismo. Estos datos de gran valor podrían colaborar a la decisión de asegurar estudios moleculares cada 3-6 meses en todos los pacientes con LMC, seleccionando aquellos que logran RMP, si es de preferencia del paciente, podría discontinuar el tratamiento. Beneficiándose el paciente en primer lugar y el sistema de salud como consecuencia, pudiendo destinar recursos a cubrir estos tratamientos sin demora en sus entregas e imposibilidad de lograr RMP persistentes a futuro.

Declaración de conflictos de interés: Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS, Pint Pharma y Janssen por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69:7-34. doi:10.3322/caac.21551.
2. Ross DM, Hughes Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer.* 2011;105: 1684-1692. doi:10.1038/bjc.2011.450.
3. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer.* 2012;118: 3123-3127. doi:10.1002/cncr.26679.
4. White HE, Salmon M, Albano FT et al. Standardization of molecular monitoring of CML: results and recommendations from the European treatment and outcome study. *Leukemia.* 2022; 36(7): 1834-1842. doi: 10.1038/s41375-022-01607-z
5. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020;34(4): 966-984.
6. Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of LALNET expert panel. *Blood Adv.* 2021 Dec 14;5(23): 4855-4863.
7. Guías de diagnóstico y tratamiento en leucemia

- mieloide crónica. Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2023.
8. Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2022 Jul;97(7):856-864. doi: 10.1002/ajh.26550.
 9. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*. 2010;11: 1029–1035. doi:10.1016/S1470-2045(10)70233-3.
 10. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6): 747-757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
 11. Rousselot P, Loiseau C, Delord M et al. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. *Blood Adv* 2020 Jul 14;4(13):3034-3040. doi: 10.1182/bloodadvances.2020001772.
 12. Susanne Saussele, Johan Richter, Joelle Guilhot, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018 Jun;19(6): 747-757. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30192-X.
 13. Goldberg SL, Cortes J, Gambacorti- Passerini C et al. First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase-chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *Am J Hematol*. 2017; 92: 1214-23.
 14. Gambacorti- Passerini C, Chen C, Davis C et al. Treatment patterns and clinical outcomes of tyrosine kinase inhibitors in chronic-phase CML in clinical practice: 3-year European SIMPLICITY data. *Eur J Haematol* 2021; 106: 82-89.
 15. Saugues S, Lambert C, Daguene E, et al. Real World therapeutic response and tyrosine kinase inhibitor discontinuation in chronic phase- chronic myeloid leukemia: data from the French observatory. *Annals of Hematol* 2022; 101:2241–2255
 16. Flygt H, Sandin F, Dahlen T, et al. Successful tyrosine kinase inhibitor discontinuation outside clinical trials- data from the population-based Swedish chronic myeloid leukemia registry. *Bjh* 2021; 915-921.
 17. Avenoso, D., Milojkovic, D., Clark, J., et al. Lymphoid blast crisis after prolonged treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia after tyrosine kinase inhibitor de-escalation during the COVID-19 pandemic. *EJHaem*,2022, 3(1), 215-217.
 18. Miao, Y. R., Liu, W., Zhong, Z., et al. Case report: multi-Omics analysis and CAR-T treatment of a chronic myeloid leukemia blast crisis case 5 years after the discontinuation of TKI. *Frontiers in Oncology* 2021, 11, 739-871.
 19. Etienne, G., Guilhot, J., Rea, D., et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2017, 35(3), 298-305.
 20. Rea D, Henry G, Khaznadar Z, et al. Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. *Haematol* 2017 Volume 102(8): 1368-1377.
 21. Pavlovsky C, Vasconcelos Cordoba B, Sanchez M.B, et al. Elevated plasma levels of IL-6 and MCP-1 selectively identify CML patients who better sustain molecular remission after TKI withdrawal. *J Hematol Oncol*. 2023 Apr 29;16(1):43.
 22. Tannuri RK, Pavlovsky MA, Moiraghi B et al. Economic Impact Analysis of Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukemia Patients in AST-Argentina Stop Trial. Poster John Goldmann Conference, ESH CML, Mandelieu, Oct 2022.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Quilotórax en pacientes con linfoma: a propósito de 2 casos clínicos. Revisión bibliográfica

Chylothorax in patients with lymphoma:
about 2 clinical cases. Bibliographic review.

Morales-Taborda J.C.¹, Montoya-Castillo M.², Duque-Restrepo D.¹,
Ramírez Atehórtua N.A.³

¹ Residente de Medicina Interna Universidad Cooperativa de Colombia.
Medellín, Colombia

² Médica epidemióloga, residente de Medicina Interna Universidad Cooperativa
de Colombia. Medellín, Colombia

³ Médica general Universidad CES. Medellín, Colombia

marimontoya13@gmail.com

Fecha recepción: 15/7/2023

Fecha aprobación: 1/12/2023



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 3: 66-71

Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: linfoma,
derrame pleural,
quilotórax,
quimioterapia,
radioterapia.

Keywords: lymphoma,
pleural effusion,
chylothorax,
chemotherapy,
radiotherapy.

Resumen

El quilotórax es una condición médica caracterizada por la acumulación de quilo dentro de la cavidad pleural. El quilo es un líquido lechoso compuesto de linfa y grasas emulsionadas que normalmente se transporta a través del sistema linfático. El quilotórax ocurre cuando hay una interrupción o daño en el conducto torácico u otros vasos linfáticos, lo que provoca una fuga de quilo al espacio pleural. Las causas más comunes del quilotórax incluyen los linfomas, seguido del carcinoma broncogénico y los traumatismos. El diagnóstico se obtiene mediante toracocentesis y la determinación de las concentraciones de triglicéridos y colesterol en el líquido pleural. Se presenta el reporte de 2 casos clínicos

de pacientes diagnosticados con linfoma B difuso de células grandes fenotipo post centro germinal y con linfoma de células del manto, quienes recibieron tratamiento con quimioterapia protocolo R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, clorhidrato de doxorubicina (hidroxidaunorrubicina), sulfato de vincristina (Oncovin) y prednisona). Durante el seguimiento oncológico presentaron como complicación derrame pleural. En ambos casos el derrame pleural fue drenado y las pruebas bioquímicas del líquido pleural confirmaron el diagnóstico de quilotórax. En ambos casos los pacientes mejoraron con nutrición parenteral y quimioterapia, sin llegar a requerir procedimientos quirúrgicos o intervenciones por radiología intervencionista.

Abstract

Chylothorax is a medical condition characterized by the accumulation of chyle within the pleural cavity. Chyle is a milky fluid composed of lymph and emulsified fats that is normally transported through the lymphatic system. Chylothorax occurs when there is disruption or damage to the thoracic duct or other lymphatic vessels, causing chyle to leak into the pleural space. The most common causes of chylothorax include lymphomas, followed by bronchogenic carcinoma and trauma. Diagnosis is obtained by thoracentesis and determination of triglyceride and cholesterol concentrations in pleural fluid. We report 2 clinical cases of patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma post-germinal center phenotype and mantle cell lymphoma, who received treatment with chemotherapy protocol R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride (hydroxydaunorubicin), vincristine sulfate (Oncovin), and prednisone). During oncological follow-up they presented pleural effusion as a complication. In both cases the pleural effusion was drained and biochemical tests of the pleural fluid confirmed the diagnosis of chylothorax. In both cases the patients improved with parenteral nutrition and chemotherapy, without requiring surgical procedures or interventions by interventional radiology

Introducción

El quilo es un fluido corporal de aspecto lechoso, conformado por linfa y grasas emulsionadas que provienen del intestino delgado y son absorbidas por los vasos linfáticos. El quilotórax se da cuando el quilo ingresa al espacio pleural, por interrupción o bloqueo del conducto torácico. Es una complicación de los linfomas de Hodgkin y no Hodgkin de cualquier tipo y grado histológico^(1,2). Comúnmente se convierte en un problema crónico cuyo tratamiento va a ser el del linfoma subyacente. En el caso de los pacientes con linfomas, el quilotórax confiere un mal pronóstico, principalmente por graves deficiencias nutricionales⁽³⁾.

Cerca del 50-60% de los casos de derrames pleurales quilosos se manifiestan en el lado derecho del tórax. La presentación clínica es variable, pudiéndose encontrar pacientes asintomáticos, con tos improductiva y/o con disnea. Dado que el quilo no irrita las superficies pleurales, sólo en raras ocasiones se observa fiebre y dolor pleurítico⁽⁴⁾.

El diagnóstico de un quilotórax se realiza mediante la combinación de evaluación clínica, estudios de imagen y análisis de líquido pleural. Los criterios bioquímicos del líquido pleural que confirman el diagnóstico de quilotórax son: triglicéridos >110 mg/dl, relación: triglicéridos líquido pleural/sérico: >1 y relación: colesterol-líquido pleural/sérico: <1^(5,6).

Caso clínico 1

Se presenta el caso clínico de un paciente de 46 años, residente en zona rural de Antioquia, quien consultó a un hospital de alta complejidad. Antecedente de linfoma B difuso de células grandes fenotipo post centro germinal estadio IVBX de Ann Arbor, dado por compromiso mediastinal, axilar y pulmonar, sin infiltración por linfoma de la médula ósea, índice pronóstico internacional revisado para linfoma difuso de células B grandes (R-IPI, por sus siglas en inglés) 2 puntos, clasificándolo como de buen pronóstico, para lo cual recibió tratamiento citorreductor con esteroides, quimioterapia protocolo R-CHOP 6 ciclos y 2 ciclos solo con rituximab. Durante el seguimiento por Hematología se documentó una masa mediastinal y pulmonar, por lo que se llevó a cirugía por videotoracoscopia para toma de biopsia, la cual fue benigna. Reingresó 15 días después por presencia de fiebre, disnea y tos seca ocasional. Se realizó tomografía computarizada de tórax contrastada en la cual se encontró un empiema pleural derecho y derrame pleural izquierdo leve. Por lo anterior, se llevó a cirugía donde se encontró extenso empiema pleural derecho, con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS). Se dejó con sonda a tórax derecho y tratamiento antibiótico. Sin embargo, durante el período de vigilancia médica comenzó con débito de sonda a tórax de aspecto lechoso 200 cc/24 h, por lo cual se realizó examen de triglicéridos en líquido pleural: 4280 mg/dl confirmando el diagnóstico de quilotórax. En la tabla 1 se reportan otras características del líquido pleural. Se realizó tratamiento con nutrición parenteral total durante 6 días logrando, de esta manera, el retiro de la sonda a tórax. Durante el seguimiento médico no ha presentado nuevos derrames pleurales ni quilotórax.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 56 años, con antecedente de linfoma de células del manto, estadio IVBX Ann

Arbor, dado por compromiso medular y supra e infradiaphragmático, índice de pronóstico internacional del linfoma de células del manto (MIPI, por sus siglas en inglés) alto riesgo, laparotomía exploratoria por apendicitis complicada y peritonitis, con reporte de patología del apéndice de neoplasia linfoide compatible con linfoma. Consultó a hospital de alta complejidad por cuadro clínico de 20 días de evolución consistente en dolor abdominal tipo cólico, distensión abdominal y paro de flatos, por lo que se diagnosticó obstrucción intestinal. Se realizó tratamiento con sonda nasogástrica. Adicionalmente se inició tratamiento oncológico: prefase con dexametasona y protocolo R-CHOP. Sin embargo, presentó como complicación síndrome de lisis tumoral, neumonía multilobar, bacteriemia por *Staphylococcus haemolyticus* y falla ventilatoria. Requirió vigilancia en Unidad de Cuidados Intensivos, intubación orotraqueal, ventilación mecánica invasiva durante 10 días. Se adicionó al tratamiento médico rasburicasa, líquidos endovenosos, antibiótico de amplio espectro y nutrición parenteral total. En controles imagenológicos posteriores se encontró derrame pleural derecho, para el cual se realizó tratamiento con toracentesis, obteniéndose salida

de líquido de aspecto lechoso, 2990 cc/24h. Se realizaron estudios encontrando triglicéridos en líquido pleural 1306 mg/dl, confirmándose el diagnóstico de quilotórax. En la tabla 1 se reportan otras características del líquido pleural. Se ajustó fórmula nutricional parenteral y se realizó segundo ciclo de quimioterapia R-CHOP. Posteriormente se logró retirar sonda nasogástrica, sondas a tórax y el paciente fue dado de alta.

Discusión

La malignidad es la principal causa de quilotórax no traumático. La mayoría de los casos de quilotórax asociado a malignidad ocurren en pacientes con enfermedad avanzada. Las neoplasias más comunes que se han asociado a quilotórax incluyen: linfomas (11-37% de los quilotórax), cáncer de pulmón, cáncer de mediastino, leucemia linfocítica crónica, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, cáncer metastásico y linfangioleiomiomatosis⁽⁷⁾. También existen otras causas de quilotórax no traumático como tuberculosis, filariasis, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico y cirrosis⁽⁸⁾. En la tabla 2 se agrupan otras etiologías no traumáticas de quilotórax.

Cuando se tenga simultáneamente ascitis quílosa

Tabla 1. Paraclínicos de los pacientes.

| | Caso clínico 1 | Caso clínico 2 |
|---|----------------|----------------|
| Proteínas totales en suero | 5.80 g/dl | 4.8 g/dl |
| Proteínas totales en líquido pleural | - | 2.3 g/dl |
| Colesterol total en líquido pleural | 152 mg/dl | 93 mg/dl |
| Colesterol total sérico | 205 mg/dl | - |
| Aspecto | Lechoso | Lechoso |
| Triglicéridos en líquido pleural | 4288 mg/dl | 1306 mg/dl |
| Triglicéridos séricos | 193 mg/dl | - |
| LDL sérico | 118.8 mg/dl | - |

Tabla 2. Etiologías no traumáticas del quilotórax.

| Malignidad | Trastorno linfático | Misceláneas |
|--|--|--|
| Linfoma Leucemia Cáncer de pulmón Tumor mediastinal Sarcoma de Kaposi Mieloma | Linfangioleiomiomatosis Linfangiectasias Linfangioma Linfangiomas | Trombosis de la vena cava superior Mediastinitis fibrosante Síndrome de la uña amarilla Síndrome de Gorham-Stout Sarcoidosis |
| Infecioso | | Ascitis quílosa |
| Tuberculosis Filariasis | | Cirrosis Síndrome nefrótico Insuficiencia cardíaca congestiva |

y derrame pleural, se debe pensar en un trastorno sistémico o en un proceso primario abdominal. Al igual que otros trastornos que involucran acumulaciones de líquido en la cavidad pleural y peritoneal, se postula que los derrames pleurales quilosos resultan de la migración transdiafragmática del líquido o de la obstrucción del conducto torácico debido al aumento de la presión venosa portal. Se ha observado la aparición de estos derrames en contextos como cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones, enfermedades quirúrgicas, neoplasias malignas, trastornos linfáticos y cicatrices postquirúrgicas^(4,9-11). En la tabla 2 se agrupan otras etiologías no traumáticas de quilotórax.

Dentro de la fisiopatología del quilotórax se han descrito 3 mecanismos por los cuales el quilo entra a la cavidad pleural. En primera instancia, el aumento de la presión a nivel del conducto torácico puede provocar un flujo retrógrado del quilo a través de los vasos linfáticos de la pleura parietal hacia la cavidad pleural. En segundo lugar, se ha encontrado ruptura del conducto torácico por infiltración del linfoma. El tercer mecanismo involucrado es la producción excesiva de linfa o transferencia de quilo a través del diafragma desde el abdomen⁽¹²⁾.

Las pruebas diagnósticas iniciales para los pacientes con sospecha de quilotórax incluyen el análisis del líquido pleural para niveles de triglicéridos y colesterol. Además de recuento celular, niveles de glucosa, nivel de lactato deshidrogenasa (LDH), niveles de proteínas, citología y cultivos microbiológicos⁽¹³⁾.

En el caso de los quilotórax, el líquido pleural es típicamente exudativo con un recuento alto de linfocitos (>70%), niveles de glucosa normal, y un nivel de colesterol <200 mg/dl. Se ha descrito quilotórax de tipo transudativo en pacientes con amiloidosis, cirrosis, síndrome nefrótico, síndrome de vena cava superior, insuficiencia cardíaca y ascitis quilosa⁽¹⁴⁾.

Siempre es importante corroborar el diagnóstico bioquímico de quilotórax, ya que el aspecto lechoso del líquido pleural también se puede dar por derrame pleural de colesterol (colesterol total en líquido pleural >200 mg/dl, relación colesterol/triglicéridos en líquido pleural >1, nivel de triglicéridos en líquido pleural <110 mg/dL) y empiema⁽¹⁵⁾.

Los pacientes que están en ayunas o en un estado posoperatorio en el momento de la toma de muestras de líquido pleural pueden no mostrar la apariencia

lechosa clásica, pero aun así cumplir los criterios de quilotórax⁽¹⁶⁾. Cuando los triglicéridos del líquido pleural están entre 50-110 mg/dl, existe incertidumbre diagnóstica y se debe considerar la medición de quilomicrones en el líquido pleural mediante electroforesis de lipoproteínas, lo cual es patognomónico de quilotórax⁽¹⁷⁾.

Se propone un algoritmo diagnóstico muy práctico en la figura 1.

El tratamiento de los quilotórax puede ser conservador (médico), mediante una intervención quirúrgica o mediante radiología intervencionista, o una combinación de los anteriores⁽¹⁸⁾. Un enfoque basado en cambios en la dieta consiste en dar dieta rica en carbohidratos, alta en proteínas y triglicéridos de cadena media. También se ha utilizado la nutrición parenteral total con reposo intestinal⁽¹⁹⁾.

El tratamiento del quilotórax puede incluir el uso de octreótida o somatostatina. La somatostatina es una hormona endógena, mientras que la octreótida es un análogo sintético de la somatostatina que tiene un efecto prolongado. Estas opciones farmacológicas ayudan a reducir el flujo linfático y pueden administrarse por vía intravenosa o subcutánea. Se cree que su mecanismo de acción implica la disminución de la absorción intestinal de grasas, la reducción de la concentración de triglicéridos en el conducto torácico y la disminución del flujo sanguíneo en el área esplácnica^(20,21).

Otra opción terapéutica está dada por la radioterapia, principalmente en el grupo de pacientes con quilotórax que no responden a quimioterapia⁽²²⁾. Se cree que la radioterapia puede inducir una respuesta inflamatoria que oblitera el conducto torácico roto⁽²³⁾.

En este reporte de casos vale la pena destacar que ambos pacientes mejoraron con el tratamiento nutricional y con la quimioterapia, evitando así intervenciones quirúrgicas. En el caso del primer paciente, el hecho de que desarrolló el quilotórax después de haber recibido tratamiento quirúrgico puede estar relacionado con lesión quirúrgica del conducto torácico⁽²⁴⁾.

En la tabla 3 se exponen otras opciones de tratamiento para el quilotórax y el tiempo aproximado hasta la mejoría del quilotórax.

En la figura 1 se propone un algoritmo diagnóstico en los pacientes con quilotórax.

Conclusiones

La decisión sobre la mejor opción terapéutica del quilotórax debe tomarse de forma individual. Se debe tener presente que, en el caso de tumores sensibles a la quimioterapia, la primera opción debe ser

ésta. En caso de persistencia del quilotórax se debe realizar radioterapia o intervenciones quirúrgicas. También es importante destacar el papel de la terapia nutricional en este grupo de pacientes.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico para quilotórax.

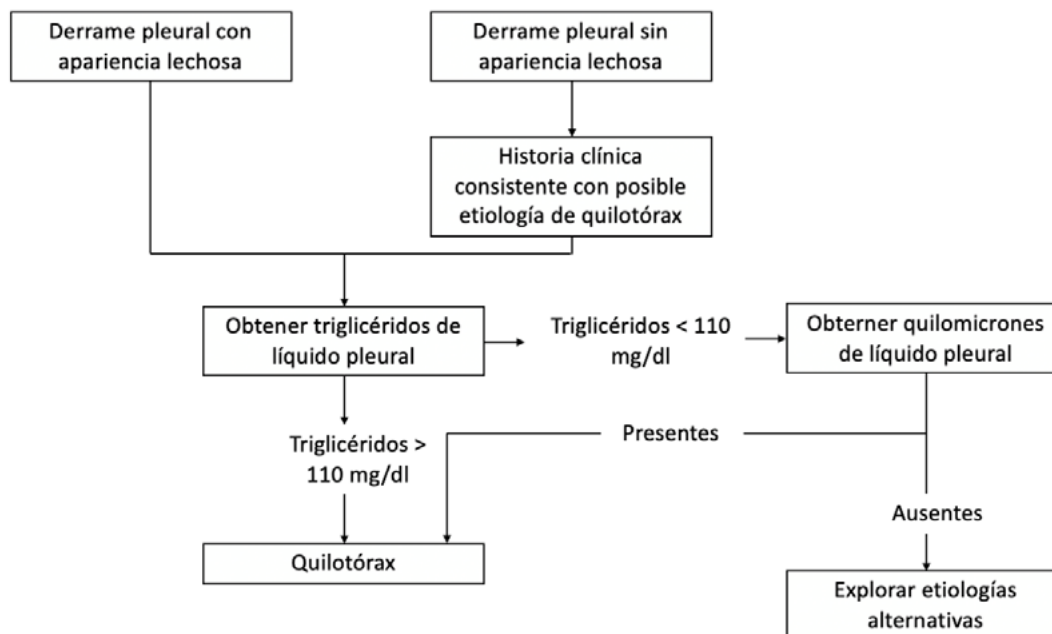


Tabla 3. Opciones terapéuticas para quilotórax reportadas en la literatura.

| Opciones terapéuticas | Tiempo aproximado hasta mejoría del quilotórax |
|--|--|
| Intervención quirúrgica: - Pleurodesis mecánica o química - Pleurectomía - Reparación o ligadura del conducto torácico - Anastomosis linfo-venosa - Derivación pleuroperitoneal | Poco después de la intervención |
| Quimioterapia | Después de 3-8 ciclos de quimioterapia |
| Recuperación espontánea | No especificado |
| Radioterapia | Después de 20.4 y 18 Gy, respectivamente |
| Octreótida-somatostatina | 72 h hasta 38 días después de la terapia |
| Pleurodesis toracoscópica con talco | 4 días después de la intervención |
| Embolización percutánea o interrupción del conducto torácico | Poco después de la intervención |

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

Bibliografía

- Admire K, Cirino-Marciano M. Chylothorax as the Initial Manifestation of Follicular Lymphoma. *Ann Intern Med Clin Cases*. 2023;2(6):e220790.
- Krūmiņa A, Auziņa D, Legzdiņa A, Lejniece S. Chylothorax: A Tangled Road to Definitive Diagnosis of Non-Hodgkin Lymphoma. *Am J Case Rep [Internet]*. 8 de junio de 2023 [citado 30 de noviembre de 2023];24. Disponible en: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/939098>
- Cholet C, Delalandre C, Monnier-Cholley L, Le Pimpec-Barthes F, El Mouhadi S, Arrivé L. Nontraumatic Chylothorax: Nonenhanced MR Lymphography. *Radiographics*. 2020;40(6):1554-73.
- Riley LE, Ataya A. Clinical approach and review of causes of a chylothorax. *Respir Med*. 2019;157:7-13.
- Skouras V, Kalomenidis I. Chylothorax: diagnostic approach: *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(4):387-93.
- Ur Rehman K, Sivakumar P. Non-traumatic chylothorax: diagnostic and therapeutic strategies. *Breathe*. 2022;18(2):210163.
- Mas IB. Análisis de una serie médica de quilotórax y pseudoquilotórax en el H.U. San Juan de Alicante: estudio de 25 años.
- Barillas S, Rodas A, Ardebol J, Martí JL. Nontraumatic chylothorax secondary to lymphoma and filariasis. *J Surg Case Rep*. 2020;2020(9):rjaa309.
- Villena V, De Pablo A, Martín-Escribano P. Chylothorax and chylous ascites due to heart failure. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1235-6.
- Romero S, Martín C, Hernández L, Verdu J, Trigo C, Pérez-Mateo M, et al. Chylothorax in Cirrhosis of the Liver. *Chest*. 1998;114(1):154-9.
- Lin WY, Lin GM, Wu CC. Coexistence of non-communicated chylothorax and chylous ascites in nephrotic syndrome. *Nephrol Carlton Vic*. 2009;14:700.
- Nadolski G. Nontraumatic Chylothorax: Diagnostic Algorithm and Treatment Options. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2016;19(4):286-90.
- Janjetovic S, Janning M, Daukeva L, Bokemeyer C, Fiedler W. Chylothorax in a Patient with Hodgkin's Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Tumori J*. 2013;99(3):e96-9.
- O'Callaghan AM, Mead GM. Chylothorax in lymphoma: Mechanisms and management. *Ann Oncol*. 1995;6(6):603-7.
- Braun CM, Ryu JH. Chylothorax and Pseudochylothorax. *Clin Chest Med*. 2021;42(4):667-75.
- Staats BA, Ellefson RD, Budahn LL, Dines DE, Prakash UB, Offord K. The lipoprotein profile of chylous and nonchylous pleural effusions. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(11):700-4.
- Gibbons SM, Ahmed F. Chylothorax diagnosis: can the clinical chemistry laboratory do more? *Ann Clin Biochem*. 2015;52(1):173-6.
- McGrath EE, Blades Z, Anderson PB. Chylothorax: Aetiology, diagnosis and therapeutic options. *Respir Med*. 2010;104(1):1-8.
- Sriram K, Meguid RA, Meguid MM. Nutritional support in adults with chyle leaks. *Nutrition*. 2016;32(2):281-6.
- Kalomenidis I. Octreotide and chylothorax: *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(4):264-7.
- Esme H. The use of octreotide in the treatment of chylothorax. *J Contemp Med*. 31 de 2019;9(4):432-5.
- Pospiskova J, Smolej L, Belada D, Simkovic M, Motyckova M, Sykorova A, et al. Experiences in the treatment of refractory chylothorax associated with lymphoproliferative disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):9.
- Sahin F. A case of chylothorax due to diffuse large B-Cell lymphoma. *Integr Cancer Sci Ther [Internet]*. 2021 [citado 27 de noviembre de 2023];8(3). Disponible en: <https://www.oatext.com/a-case-of-chylothorax-due-to-diffuse-large-b-cell-lymphoma.php>
- Paul S, Altorki N, Port J, Stiles B, Lee P. Surgical Management of Chylothorax. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(04):226-8.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Tumor de tejidos blandos como presentación atípica de linfoma de Burkitt esporádico.

Reporte de caso

Soft tissue tumor as an atypical presentation of sporadic Burkitt's lymphoma. A case report.

Araúz-Valdés E¹, Fernández-Castañeda L¹, D'Orcy E²

¹ Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Panamá, Panamá.

² Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Panamá, Panamá.

edwinarauz18@hotmail.com

Fecha recepción: 15/7/2023

Fecha aprobación: 15/12/2023



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 3: 72-75

Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: linfoma de Burkitt, tejidos blandos, tumor.

Keywords: Burkitt's lymphoma, soft tissue, tumor.

Resumen

El linfoma de Burkitt es un linfoma de células B altamente agresivo. En adultos, la variante esporádica es poco frecuente, y su manifestación usualmente es en vísceras abdominales. La presentación clínica en tejidos blandos es extremadamente rara, con pocos casos reportados en la literatura. Son tumores agresivos por su alto índice de proliferación, siendo el síndrome de lisis tumoral espontánea una de las complicaciones metabólicas más frecuentes.

Presentamos el caso de un varón de 57 años sin antecedentes personales patológicos que debuta con masa de rápido crecimiento en región inguinal derecha que desarrolla síndrome de lisis tumoral espontáneo previo al tratamiento.

Abstract

Burkitt's lymphoma is a highly aggressive B-cell lymphoma. In adults, the sporadic variant is rare, and its manifestation is usually in abdominal viscera. Clinical presentation in soft tissue is extremely rare,

with few cases reported in the literature. They are aggressive tumors due to their rapid proliferation, with spontaneous tumor lysis syndrome being one of the most frequent metabolic complications.

We present the case of a 57-year-old male without medical history with a rapidly growing mass in the right inguinal region who develops sporadic tumor lysis syndrome before treatment.

Introduction

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin (LNH) de células B caracterizado por rápido crecimiento y manifestaciones en múltiples sistemas. Representa menos del 5% de todos los linfomas en el adulto y se clasifica en tres entidades clínicas: endémica, esporádica y asociada a inmunodeficiencia. La variante esporádica representa menos del 1% de los LNH en la población adulta, y está asociado en un 20% al virus de Epstein Barr. El abdomen es el sitio anatómico más afectado, particularmente la región ileocecal. Su presentación en tejidos blandos

es extremadamente rara. Debido a su alto índice de proliferación presenta alta mortalidad; sin embargo, al ser tratado de manera oportuna la tasa de supervivencia es favorable^(1,2).

Caso clínico

Varón de 57 años que acude por aumento progresivo de volumen de miembro inferior derecho a nivel proximal, asociado a parestesia y claudicación intermitente de dos semanas de evolución. Posteriormente, desarrolla ictericia de tegumentos por lo que acude a atención médica.

Sin antecedentes personales patológicos y no patológicos.

Al examen físico presenta ictericia generalizada. Se palpa lesión pétreo, tipo masa, de aproximadamente 20 cm en región inguinal derecha, adherida a planos profundos y asociada a piel de naranja, edema escrotal y de miembro inferior ipsilateral.

A su ingreso sin alteración en el hemograma y función renal. Laboratorios con serología viral para VIH y Epstein Barr negativo.

Se realiza tomografía computada de tejidos blando en la que se observa gran lesión con realce homogéneo del contraste que se extiende desde la región inguinal hasta la región anterior medial del muslo derecho proximal, asociado a cambios inflamatorios en tejidos blandos, de 20.2 x 10.5 x 15.2 cm en sus ejes longitudinal, antero posterior y transverso (Figuras 1 y 2).

Se realiza biopsia por aguja gruesa por Radiología Intervencionista con resultado de patología (Figura 3) donde se observa patrón en cielo estrellado y linfocitos monótonos, de tamaño intermedio, con cromatina homogénea y nucléolos diminutos (A); positivas para expresión de CD20 y MYC (B y C respectivamente); con índice de proliferación elevado (ki-67) de 100% (D) y coexpresión de CD10 y BCL6 y negativos para BCL2, que sustenta el diagnóstico de linfoma de Burkitt.

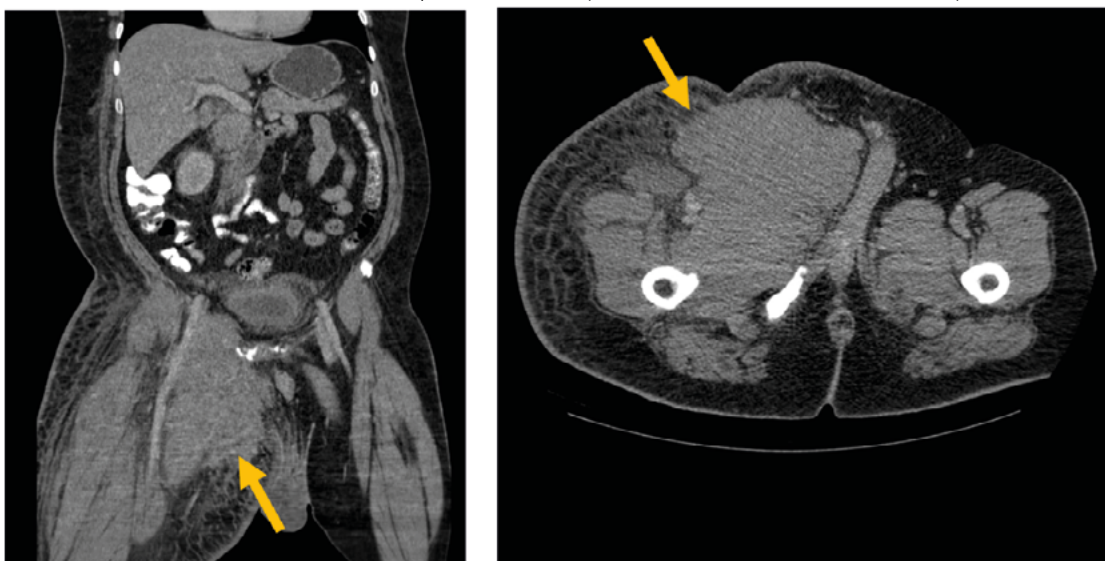
Posteriormente presenta aumento de azoados, hiperuricemia, hiperfosfatemia e hipercalemia, sugestivo de síndrome de lisis tumoral espontáneo. Se inició manejo con hidratación; sin embargo, por mayor deterioro se ofrece terapia de reemplazo renal. Nuestra institución no cuenta con rasburicasa, el tratamiento de elección. Con evolución tórpida, requiriendo soporte ventilatorio y hemodinámico. Fallece a las 24 horas.

Discusión

El linfoma de Burkitt es un linfoma no Hodgkin de células B que se caracteriza por ser agresivo y de rápida replicación. Descrito por primera vez por el médico irlandés Denis P. Burkitt en una población pediátrica de Uganda⁽¹⁾.

Se divide en tres variantes: endémica, relacionada a inmunodeficiencia y esporádica. La variante endémica se caracteriza por su presencia en zonas en-

Figuras 1 y 2. TC de tejidos blandos. Gran lesión sólida con realce homogéneo del contraste que se extiende desde la región inguinal hasta la región anterior medial del muslo derecho proximal, asociado a cambios inflamatorios en tejidos blandos (señalados con flechas amarillas).



démicas de malaria, más relacionada a *Plasmodium falciparum*. Es común en la población pediátrica, afectando mandíbula, órbita o abdomen, siendo la afección del sistema nervioso central menor al 10%⁽¹⁾. La incidencia de la variable relacionada a la inmunodeficiencia es mayor en poblaciones entre 40 a 45 años. Se atribuye a 40% de los linfomas relacionados a la infección del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)^(1,2).

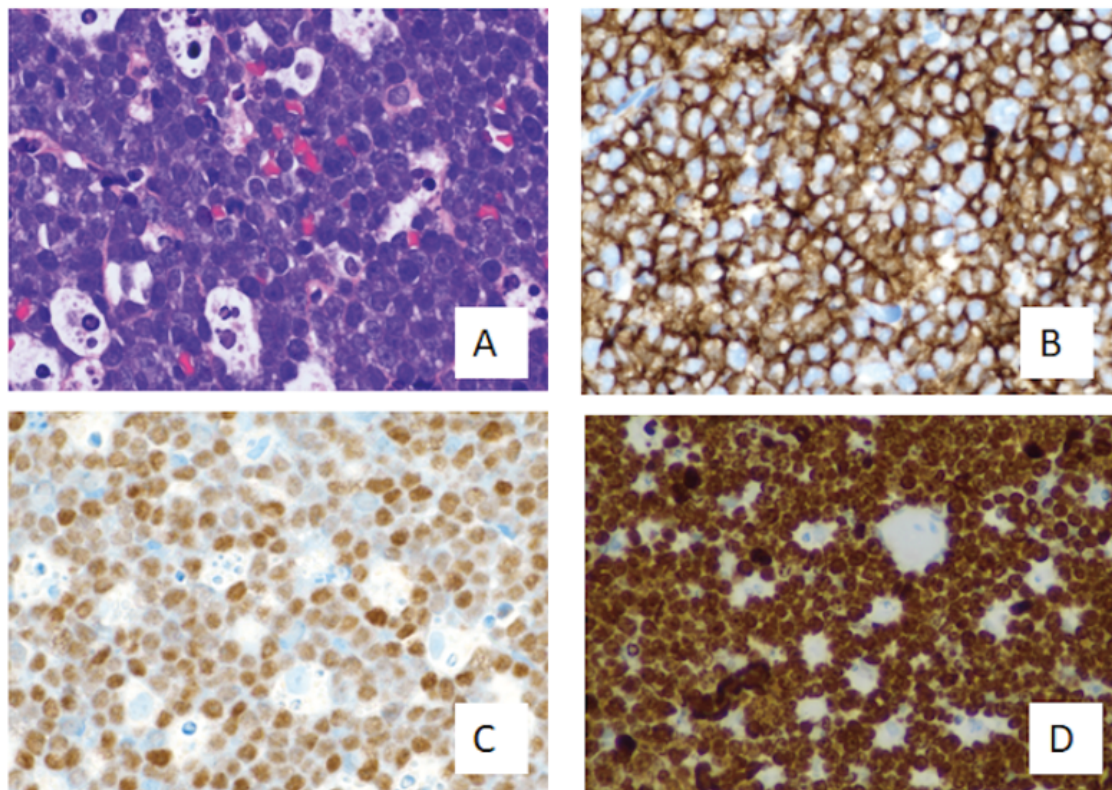
La variante esporádica tiene una presentación binodal, con alta incidencia a los 10 años y otra entre los 40 a 75 años. Los adultos varones son hasta 4 veces más afectados, sin predisposición racial o étnica. La principal localización de la variante esporádica es abdominal hasta un 80%, manifestándose con náuseas, vómitos, dolor, distensión abdominal y sangrado digestivo⁽²⁾. Presenta afección al SNC del 20% y se asocia al virus de Epstein Barr hasta un 20%⁽¹⁾. A pesar de que se ha descrito la afección del sistema musculoesquelético por LNH, la afección de tejidos blandos por el linfoma de Burkitt es extremadamente rara, con pocos reportes de caso publicados^(3,5). En

este caso se observó una gran masa sólida a expensas de tejidos blandos que abarcaba el muslo derecho, sin compromiso intrabdominal.

Su presentación clínica es inespecífica; sin embargo, los síntomas más comunes son dolor asociado a la aparición de un tumor de rápido crecimiento⁽⁴⁾. Éste se disemina rápidamente a ganglios linfáticos, sistema nervioso central y médula ósea. Al momento de su diagnóstico, la mayoría de los casos se encuentran en estadios avanzados (III y IV)⁽³⁾.

La presentación patológica es similar en las tres variantes. La traslocación del *MYC* del cromosoma 8 al 14 t(8;14) es importante para la distinción del linfoma de Burkitt de otros linfomas de células B de alto grado y se encuentra presente en el 70-80% de los casos^(1,5). Otras traslocaciones reportadas en menor porcentaje incluyen t(2;8) en aproximadamente 15% que involucra el gen de la cadena ligera kappa y t(8;22) en 5% relacionado a la cadena ligera lambda⁽⁶⁾. La biopsia es distintiva por su presentación en cielo estrellado que representa el patrón de macrófagos que han ingerido restos celulares apoptóticos⁽¹⁾,

Figura 3. Biopsia por aguja gruesa. Patrón en cielo estrellado y linfocitos monótonos, de tamaño intermedio, con cromatina homogénea y nucleólos diminutos (A); positivas para CD20 (B) y *MYC* (C); ki-67 de 100% (D) y coexpresión de CD10, *BCL6*, negativos para *BCL2*, que sugieren Linfoma Burkitt



como lo mostramos en la figura 3A. Otras neoplasias hematolinfoides que expresan este patrón son el linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células B de alto grado, linfoma plasmablastico, linfoma de células grandes B ALK +, linfomas de células del manto (variantes agresivas) y leucemia/linfoma linfoblástico de células B o T⁽⁷⁾.

Debido a la alta replicación tumoral, es común la presentación de síndrome de lisis tumoral espontáneo, que representa una emergencia oncometabólica que genera daños a órgano blanco debido a la muerte masiva de las células tumorales, como ocurrió en este caso. Sus manifestaciones son dependientes de la alteración hidroelectrolítica consecuente^(1,2,5). Al ser identificada la urgencia se debe iniciar tratamiento temprano con hidratación intensa y alopurinol previo al inicio de quimioterapia; además se debe agregar rasburicasa como tratamiento profiláctico para la hiperuricemia⁽¹⁾; sin embargo, en nuestro medio no contamos con dicho medicamento.

El tratamiento inicia con dosis bajas de corticoides y posteriormente el régimen de quimioterapia

conformado por etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab (R-DA-EPOCH) y se inicia según estratificación de riesgo, tomando en cuenta estadio de la enfermedad, estado funcional, niveles de LDH y tamaño del tumor^(1,2). La supervivencia puede llegar hasta 80% de obtener el diagnóstico temprano y así brindar tratamiento oportuno; así mismo, al retrasar tratamiento la mortalidad aumenta en estos casos⁽⁵⁾.

Conclusión

La afección de tejidos blandos en miembros inferiores por linfoma de Burkitt es una manifestación extremadamente rara y atípica de la enfermedad. Su variante esporádica es infrecuente en adultos y queda en evidencia con este caso el pobre pronóstico que representa, incluso con el diagnóstico oportuno. Su alto índice de proliferación lleva a complicaciones metabólicas, como el síndrome de lisis tumoral espontáneo, aumentando de manera considerable la mortalidad. Es de nuestro conocimiento que este caso sería el primero reportado en nuestra región.

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

References

1. Roschewski M, Staud L, Wilson W. Burkitt's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(12):1111–22.
2. Saleh K, Michot JM, Camara-Clayette V, Vassetsky Y, Ribrag V. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep*. 2020 Mar 6;22(4):33.
3. García-Barredo R, Fernández Echevarri M, del Riego M, et al. Soft tissue Burkitt's lymphoma: radiological findings. *European Radiology*. 1998;8(9):1654–1656.
4. Mechtoune M, et al. Pathological fracture of the knee revealing Burkitt lymphoma: a case report. *PAMJ Clinical Medicine*. 2021;5(81). <https://doi.org/10.11604/pamj-cm.2021.5.81.28830>
5. Mirrakhimov, Aibek E. Tumor Lysis Syndrome: A Clinical Review. *World Journal of Critical Care Medicine*. 2015; 4(2):130.
6. Kiefer T, Schüler F, Knopp A, et al. A human Burkitt's lymphoma cell line carrying t(8;22) and t(14;18) translocations. *Ann Hematol*. 2007;86(11):821-830.
7. Dy-Ledesma JL, Khoury JD, Agbay RL et al. Starry Sky Pattern in Hematopoietic Neoplasms: A Review of Pathophysiology and Differential Diagnosis. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(6):343-355.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Trombocitopenia Amegacariocítica Adquirida secundaria a la ingesta de *Saw Palmetto* ¿Casualidad o causalidad?

Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia secondary to the ingestion of Saw Palmetto. Coincidence or causality?

Chiang H.¹, González-Guzmán M. C.²

¹ Unidad de Hematología, Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca, Ecuador.

² Unidad de Reumatología, Hospital "José Carrasco Arteaga", Cuenca, Ecuador.

jhonjoy3@hotmail.com

Fecha recepción: 28/5/2023

Fecha aprobación: 20/12/2023



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA

Volumen 27 n° 3: 76-78

Septiembre - Diciembre 2023

Palabras claves: trombocitopenia,
Saw Palmetto.

Keywords: thrombocytopenia,
Saw Palmetto.

Resumen

El *Saw Palmetto* es un producto natural procesado de la planta *Serenoa repens*, de uso medicinal en pacientes con hiperplasia prostática benigna (HPB), sin aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), pero avalado en algunos países de la Unión Europea.

Presentamos el caso de un paciente con trombocitopenia amegacariocítica adquirida secundaria al consumo de *Saw Palmetto*, con manejo terapéutico inicial con corticoides e inmunoglobulinas por presunción clínica de trombocitopenia inmune (PTI).

Abstract

Saw Palmetto (sabal) is a natural product processed from the *Serenoa repens* plant, for medicinal use in patients with benign prostatic hyperplasia, not approved by the FDA, but endorsed in some countries of the European Union.

We present the case of a patient with acquired amegakaryocytic thrombocytopenia with a history of *Saw Palmetto* intake, with a preliminary clinical impression of immune thrombocytopenia.

Introduction

La trombocitopenia amegacariocítica adquirida (TAA) es un trastorno hematológico caracterizado por trombocitopenia, producto de la ausencia o disminución de megacariocitos en la médula ósea (< 1 megacariocitos/10 campos de gran aumento); con morfología y maduración conservada de las otras series hematopoyéticas. La prevalencia es desconocida, al ser diagnosticados erróneamente de PTI en la mayoría de los casos.

La TAA es idiopática o relacionada a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Still del adulto, fascitis eosinofílica), infecciones virales (hepatitis C, Epstein-Barr, citomegalovirus, parvovirus B19), tumores sólidos (Ej: timoma), fármacos y toxinas⁽¹⁻⁵⁾.

Caso clínico

En mayo del 2018 un hombre de 65 años acudió a la emergencia por epistaxis recurrente. Tenía antecedentes de diabetes tipo 2 y de HPB, con la toma de metformina (comprimidos de 850 mg/día) desde hace tres años, y automedicación de *Saw Palmetto*

(cápsulas de 500 mg/día) desde hace un mes. Al examen físico, se evidenció petequias en ambas extremidades inferiores.

Los exámenes de laboratorio mostraron un hemograma con leucocitos: 8.8 (4.0- 10.0×10⁹/L), hemoglobina: 12.3 g/L (120-160 g/L), plaquetas: 5,000×10⁶/L. En el perfil bioquímico resaltó: glucosa 254 mg/dl, HbA1C 13.5%, AST/GOT 84 (0-41 U/l), ALT/GPT 88 (0-41 U/L), CPK 421 (32-294U/L), con normalidad del resto de parámetros de laboratorio (coagulación, frotis de sangre periférica, perfil renal, perfil hepático, serología hepatitis B, serología hepatitis C, HIV, perfil autoinmunidad, marcadores tumorales, antígeno de *Helicobacter pylori* en heces), y sin hallazgos relevantes en los estudios complementarios (radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía axial computada de todo el cuerpo). Dada la emergencia del cuadro, se administró dexametasona (40 mg IV/día intravenoso por cuatro días), y luego recibió inmunoglobulinas (0.4 gramos/Kg/día intravenoso por cinco días), sin incremento de los recuentos plaquetarios. A la par se estableció el retiro del herbolario.

Basados en la evolución ineficaz del cuadro, se procedió a una biopsia de médula ósea, en la que se objetivó una celularidad hematopoyética del 60%, con tejido adiposo que comprendía el 40% del volumen de los espacios medulares (relación mieloide-eritroide 3:1), megacariocitos de <0-1 por espacio intertrabecular (inmunohistoquímica con factor

VIII), tinción de reticulina normal, sin signos de displasia ni de agregados linfoides (Figura 1).

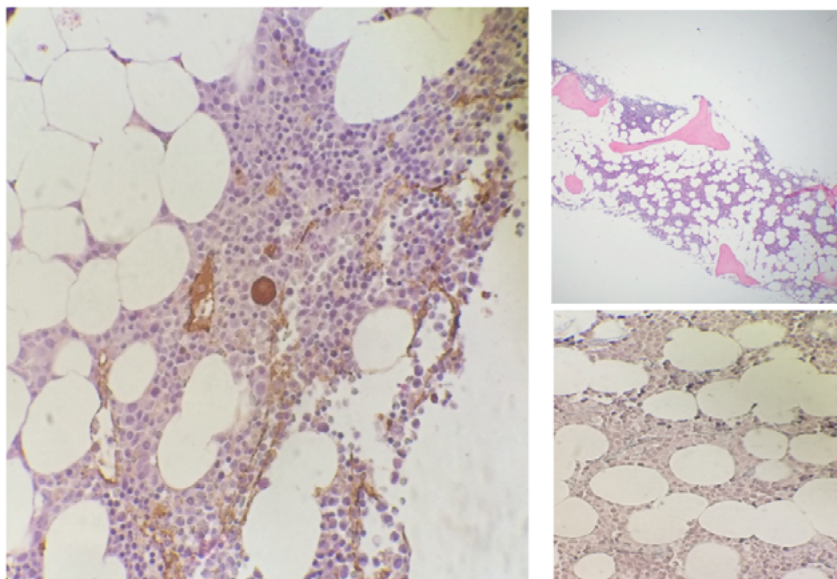
El diagnóstico de TAA se estableció por la biopsia de médula ósea, por lo que se prescribió globulina antitimocítica equina (15-20 mg/Kg/día IV durante siete días) conjuntamente con ciclosporina (125 mg-x-100 mg con niveles en sangre periférica promedio entre 100-400 ng/ml) por el lapso de dos años. Durante su evolución, mantuvo requerimientos de aféresis de plaquetas quincenales en los primeros seis meses, con posterior independencia transfusional y recuperación de los recuentos plaquetarios (>100.000×10⁶/L) aproximadamente al año de tratamiento. Asimismo, se regularizaron los niveles de CPK y de transaminasas.

Discusión

La mayoría de hipótesis relacionadas con la etiopatogenia de la TAA se asocian con mecanismos autoinmunes: inhibición celular mediada por linfocitos T clonales (linfocitos activados por supresores T, linfocitos granulares grandes de células T), megacariocitos y, posiblemente, por monocitos, generación de anticuerpos frente la trombopoyetina (TPO) o el receptor de TPO (cMpl), así como activación macrofágica y de las células *natural killer*^(1,4-7).

Diferenciar clínicamente TAA y PTI es desafiante, al carecer de criterios diagnósticos. En el caso presentado, se administró corticoides e inmunoglobulinas por la presunción clínica de PTI.

Figura 1. Megacariocitos de <0-1 por espacio intertrabecular, tinción de reticulina normal, sin signos de displasia ni agregados linfoides.



En la TAA, pueden agregarse paulatinamente otras citopenias y progresar a una aplasia medular^(1-3,8). Se recomienda verificar la biopsia de médula ósea en su totalidad, debido a la existencia de focos de hematopoyesis activa al igual que la infiltración por células T. Quizás pruebas complementarias, como la dosificación de los niveles de trombopoyetina, nos clarifiquen de mejor manera el diagnóstico diferencial. Se generan niveles incrementados en TAA y dentro de la normalidad en PTI. En nuestro medio no disponemos de esta prueba.

El tratamiento de TAA no se encuentra estandarizado, y la evidencia se basa en reportes de casos. Con respuesta a ciclosporina, globulina antitrombocítica, romiplostim, eltrombopag, avatrombopag, danazol, y refractariedad a corticoides e inmunoglobulinas, concretamente si la etiopatogenia está ligada a anticuerpos anti-c-Mpl^(1,2,4-6).

Contribución de los autores: Héctor Chiang aprobación de la versión final del manuscrito, revisión de literatura crítica, recolección de datos, participación intelectual en el diagnóstico y manejo terapéutico del caso. María del Carmen González-Guzmán aprobación de la versión final del manuscrito, revisión de literatura crítica, recolección de datos.

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

References

1. Levy I., Laor R., Jiries N, Bejar J, Polliack A, Tadmor T. Amegakaryocytic Thrombocytopenia and Subsequent Aplastic Anemia Associated with Apparent Epstein-Barr Virus Infection. *Acta Haematol.* 2018;139:7-11.
2. Roeser A, Moulis G, Ebbo M, Terrou L, Poullot E, Lioger B y col. Characteristics, management and outcome of acquired amegakaryocytic thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2022 May 10.
3. Simkins A, Maiti A, Short N, Jain N, Popat U, Patel K y col. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia and red cell aplasia in a patient with thymoma progressing to aplastic anemia successfully treated with allogenic stem cell transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2019 Jun;12(2):115-118.
4. Suyama T, Hagihara M, Kubota N, Osamura Y, Shinaka Y, Miyao N. Acquired amegakaryocytic thrombocytopenia after durvalumab administration. *Journal of Clinical and Experimental Hematopathology.* 2021;61(1):53-57.
5. Tu X, Xue A, Wu S, Jim M, Zhao P, Zhang H. Case Report: Successful Avatrombopag Treatment for Two Cases of Anti-PD-1 Antibody-Induced Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenia. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 27;12:795884.
6. Pardo de la Mano E, Martín-Sánchez G, López López RM, Fernández Galán MA, González Hurtado JA, Martín Nuñez G. Successful Treatment of Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenia (AAT) with Cyclosporine and Eltrombopag: A Case Report. *J Hematol Blood Disord.* 2018; 4(1):101.
7. Roy AM, Konda M, Sidarous G, Atwal S, Schichman S, Kunthur A. Acquired Amegakaryocytic Thrombocytopenia Misdiagnosed as Immune Thrombocytopenia: A Case Report. *Perm J.* 2020;24:19.203.
8. Dragani M, Andreani G, Familiari U, Marci V, Rege-Cambrin G. Pure red cell aplasia and amegakaryocytic thrombocytopenia in thymoma: The uncharted territory. *Clin Case Rep.* 2020 Mar 17;8(4):598-601.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Las tablas y leyendas de las figuras deben ir en páginas separadas del texto principal y se incluirán en el texto en la ubicación que corresponda.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.

- Autores/as:

- En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
- Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:

"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."

Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerarse como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

- En español e inglés.
- Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:
 - En español e inglés.
 - Cantidad: entre 3 y 5.
 - Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. Las tablas deberán presentarse en hojas individuales, confeccionadas en forma clara. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990020232207>

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normalizada y la toma de decisión médica.](#) [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.

La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica:** Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés:

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista. El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Imágenes:

Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética

Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del [Comité de Ética de las Publicaciones](#) (Committee on Publication Ethics - COPE).

Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.

No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.

Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

Modelos animales

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.

The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. Tables and figure legends must go on separate pages from the main text in the appropriate places.

The articles arrangement should be as follows:

1. a) Cover: It will include the following items:

- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.

- Authors:

- The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
- Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

City, country of origin, and e-mail of the responsible author.

Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:

"The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved."

Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

- Both in Spanish and English.
- Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
- Length: up to 400 words.

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.
- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:** It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:** They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables must appear on separate pages. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page.

Include the DOI, if applicable.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990020232207>

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) **The History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología. The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

- 1) Employee
- 2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar