

Recomendaciones generales del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) para la valoración del mielograma y la realización del informe citológico de médula ósea

Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) recommendations for bone marrow aspirate cytological assessment and report

Sílvia Saumell Tutusaus^{1*}, Lourdes Florensa Brichs², Gemma Azaceta Reinares³, Leonor Arenillas Rocha², Leonor Senent Peris⁴, José María Raya Sánchez⁵, Esther Alonso Sanz⁶, M.ª Antonia Durán Pastor⁷, M.ª Pilar Ricard Andrés⁸, Esperanza Tuset Andújar⁹, M.ª Angelines Lemes Castellano¹⁰, Francisco José Ortuño Giner¹¹, Rosario Morales Camacho¹², Mercedes Gasior Kabat¹³, Elena Landeta Callejo¹⁴, Carolina Muñoz Novas¹⁵, Mariola Abío Calvete¹⁶, Soledad Woessner Casas², Maria Rozman Jurado¹⁷ y José T. Navarro Ferrando¹⁸

¹Servicio de Hematología, Unidad de Hematología Experimental, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ²Escuela de Citología Hematológica Soledad Woessner-Parc de Salut Mar, Laboratorio de Citología Hematológica, Patología, GRETNHE, IMIM Hospital del Mar Research Institute, Barcelona; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife; ⁶Laboratorio de Hematología, Servicio de Patología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Son Espases, Mallorca; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid; ⁹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ¹¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Cruces, Bilbao; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ¹⁷Servicio de Patología, Sección de Hematopatología, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona; ¹⁸Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. España

Resumen

El informe citológico de médula ósea debe contener la información necesaria para detallar las características morfológicas más importantes del aspirado de médula ósea. De su correcta interpretación, junto con el resto de los estudios complementarios, dependen el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes, así como su seguimiento. Se aportan unas recomendaciones de consenso para la evaluación del aspirado medular y la redacción del informe citológico de este, elaboradas por los miembros del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH). Se han aunado criterios para señalar la información indispensable y la recomendada. Las recomendaciones son el fruto de la revisión exhaustiva de trabajos publicados en la literatura y las aportaciones de los expertos del GECH. Finalmente, se propone un modelo de informe prototipo para ayudar a redactar de forma homogénea y reproducible el mielograma. Este documento es adaptable a los distintos centros hospitalarios.

Palabras clave: Médula ósea. Aspirado medular. Mielograma. Informe citológico de médula ósea.

*Correspondencia:

Sílvia Saumell Tutusaus
E-mail: ssaumell@vhio.net

Fecha de recepción: 20-09-2022

Fecha de aceptación: 09-11-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.22000008

Disponible en internet: 27-12-2022

Sangre. 2022;41(2):68-70

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

The bone marrow cytological report must contain the essential information necessary to describe the morphological characteristics of the bone marrow aspirates. Evaluation and interpretation of the bone marrow smears together with the complementary tests depend on the diagnosis and the treatment of the patients, as well as their follow-up. GECH has developed recommendations guideline for evaluating and reporting the bone marrow aspirate specimens. The essential parameters and recommended information to be reported are indicated by full consensus. The recommendations arose from exhaustive literature review, as well as from the experience of the members of GECH. Finally, we propose a helpful reporting prototype to perform a uniform and reproducible bone marrow aspirate report, which is adjustable to different hospital models.

Keywords: Bone marrow aspirate. Bone marrow report. Bone marrow cytologic examination.

Introducción

El estudio de la médula ósea representa un paso esencial en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hematológicas. La interpretación del mielograma la realizan hematólogos con una experiencia muy variable en el campo del diagnóstico citológico, lo que genera una gran diversidad en el estilo y contenido de los informes del estudio citológico de médula ósea. La falta de uniformidad conduce, en ocasiones, a la omisión de información relevante para la interpretación de los resultados, pudiendo llevar a errores en el diagnóstico hematológico y en el seguimiento del paciente. En la actualidad, debido a la gran cantidad de ensayos clínicos existentes, muchos pacientes se tratan en distintos hospitales durante el transcurso de su enfermedad. En estos pacientes la reproducibilidad del informe del mielograma entre los distintos centros es de especial importancia. Desde el Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) hemos querido aportar, a partir de nuestra propia experiencia unida a la revisión de las guías publicadas en la literatura, un documento de consenso para facilitar la realización de los informes citológicos de médula ósea. Las recomendaciones que se describen a continuación detallan los datos que deben constar en el informe, así como aquellos que es recomendable que también queden reflejados debido a que aportan información relevante para su correcta interpretación.

Recomendaciones para valorar e informar el estudio citológico de médula ósea

En primer lugar, en el informe deben constar nombre y apellidos, sexo, edad y número de historia clínica del paciente. También resulta útil nombrar al médico solicitante y el motivo de la petición. Además, deben constar los datos del procedimiento en concreto, como son la fecha de extracción de la muestra del aspirado medular, el lugar de punción, la resistencia del hueso al introducir la aguja de punción, y la cantidad y calidad de material obtenido. Se aconseja también anotar si se deriva parte del material de aspiración para otros estudios (citometría de flujo, citogenética, biología molecular, estudios

microbiológicos y otros), así como si se realiza una biopsia de médula ósea.

La valoración del frotis de sangre periférica, indispensable en el momento de la interpretación del aspirado medular, es conveniente informarla conjuntamente con el mielograma, aunque no se considera parte del informe del estudio citológico de médula ósea en sí mismo. También, como datos adicionales, es altamente recomendable hacer constar información muy importante como son algunos datos clínicos, pruebas de laboratorio (hemograma, recuento de reticulocitos) y tratamientos recibidos, como los factores de crecimiento.

La valoración citomorfológica de la médula ósea se debe efectuar a partir de extensiones realizadas con el material de la punción sin anticoagulante. Se aconseja que se examinen primero los frotis con un objetivo de bajo aumento (x10) para evaluar el grumo, la celularidad, la cantidad de megacariocitos y la detección de células no hematopoyéticas. La cantidad de celularidad medular observada se comparará con la cantidad de celularidad grasa, aunque es importante recordar que la mejor prueba para la cuantificación correcta de ambas es el examen del cilindro de biopsia de médula ósea. A continuación, se aconseja valorar con el objetivo x50 la celularidad y la morfología de los megacariocitos. Por último, se analizarán los detalles citológicos finos con el objetivo de inmersión en aceite x100.

Seguidamente se procede a realizar el mielograma, definido como la valoración cuantitativa (porcentual) y cualitativa de las células de la médula ósea. El recuento debe incluir blastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, cayados, polisegmentados neutrófilos, eosinófilos y basófilos, promonocitos, monocitos, mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y eritroblastos, siendo útil referir todos los elementos de los distintos estadios madurativos (proeritroblastos, basófilos, policromáticos y ortocromáticos). No se deben considerar dentro del recuento porcentual del mielograma los megacariocitos ni los macrófagos. Tampoco las células metastásicas, osteoblastos y osteoclastos, aunque si se observan, deben ser informados de forma descriptiva.

El recuento celular es recomendable realizarlo por lo menos en dos frotis. Se aconseja contar un mínimo de

500 células cuando se requiere obtener un porcentaje preciso de algún tipo celular y de 300 células en el resto de las ocasiones. Cuando las células atípicas están en un porcentaje muy cercano al umbral para la estratificación de la enfermedad o cuando están distribuidas muy irregularmente, se recomienda realizar un recuento superior a los habituales para reducir el margen de error.

La relación mielo/eritroide es recomendable que conste en el informe. En ella, la población mieloide incluye la serie granulopoyética neutrófila, eosinófila y basófila, así como la serie monocítica. Los blastos de aspecto mieloide deben incluirse en la población mieloide, especialmente si se encuentran en porcentaje elevado.

El recuento de blastos obtenido por observación morfológica no debe ser remplazado por el obtenido por citometría de flujo. Son métodos complementarios, pero no sustituibles.

Los comentarios descriptivos de la morfología de cada una de las líneas celulares se deben incluir siempre que sean imprescindibles para un diagnóstico concreto. En el resto de los casos suelen ser de ayuda para interpretar el mielograma, por lo que se recomienda también incluirlos en el informe. El sistema mononuclear fagocítico se debe informar de forma descriptiva cuando esté aumentado, informando del contenido y las alteraciones en su morfología. Para evaluar la presencia de hemosiderina se debe realizar la tinción de Perls. Los hallazgos como la degeneración gelatinosa, la necrosis medular, la presencia de cristales y los microorganismos intracelulares y extracelulares, entre otros, se deben informar de forma descriptiva.

El comentario final debe ser un resumen del mielograma, destacando lo más relevante a mencionar. Debe constar la cantidad de celularidad, la presencia y cuantificación proporcional de las distintas series hematopoyéticas, la presencia de rasgos dismórficos (cuando sea necesario comentarla) y el porcentaje de la célula anómala que destacar en cada caso (blastos, células plasmáticas, linfocitos). Indicar, aquí también, si se observan metástasis, histiocitos, parásitos u otros hallazgos.

Si se dispone de la información de la tinción de Perls y de los demás datos imprescindibles para el diagnóstico como hemograma, frotis de sangre periférica, otros estudios de citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, así como la de la biopsia ósea, se debería incluir de forma resumida al final del comentario del mielograma o bien efectuar un informe integrado final con los resultados de todos los estudios. Con la integración de toda la información disponible y dentro del contexto clínico del paciente, se recomienda realizar una orientación diagnóstica. El diagnóstico integrado final es recomendable consensuarlo, siempre que sea posible, con todos los especialistas que hayan realizado los diferentes estudios junto con el clínico responsable del paciente.

En el caso de que se trate de una neoplasia hematológica se seguirá la nomenclatura de la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias hematológicas y/o clasificación de consenso vigente.

Si el mielograma ha sido revisado por más de un facultativo el informe debería ser firmado por todos ellos.

Se adjunta un modelo de informe, con un ejemplo de cómo elaborar cada uno de los apartados. Cabe destacar que esta plantilla es una guía para realizar el informe del mielograma. Es un documento modificable y adaptable a los distintos centros.

Material suplementario

El material suplementario está disponible en Revista Sangre en línea (DOI: 10.24875/SANGREE.M22000008). Estos datos son proporcionados por el autor correspondiente y publicados en línea para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bain BJ. Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol*. 2001;54(9):657-63.
2. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, et al., editores. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. Nashville, TN (USA): Elsevier; 2019.
3. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC; International Council for Standardization In Hematology. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(5):349-64.
4. Sever C, Abbott CL, de Baca ME, Khoury JD, Perkins SL, Reichard KK, et al. Bone Marrow Synoptic Reporting for Hematologic Neoplasms: Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(9):932-49.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th ed. Lyon, Francia: IARC Press; 2017.
6. Woessner S, Florensa L. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*. 5.^a ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

Cambio de ibrutinib a venetoclax en la leucemia linfocítica crónica para evitar la progresión rápida de la enfermedad: un protocolo de transición basado en casos clínicos

Switching from ibrutinib to venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: a management protocol based on clinical cases avoiding rapid disease progression

Erik de Cabo López^{1*}, M.^a Jesús Vidal-Manceñido², Josefina Galende del Canto¹, Carmen Aguilera Sanz¹, Marta Megido Lahera¹, Alicia Smucler Simonovich¹, Sheila Bodelón Gago¹ y Carlos A. Cuenca Aprell¹

¹Unidad de Hematología, Hospital Universitario del Bierzo; ²Unidad de Hematología, Complejo Asistencial Universitario de León. León, España

Resumen

Introducción: Algunos pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) terminan el tratamiento con ibrutinib por toxicidad o progresión de la enfermedad (PE). El inicio de otros tratamientos puede asociarse a una rápida PE debido a la interrupción de ibrutinib. **Objetivo:** Lograr la transición de los pacientes en tratamiento con ibrutinib a regímenes basados en venetoclax mediante un protocolo que minimice el riesgo de eventos adversos. **Material y métodos:** Cuatro pacientes con LLC que progresaron y requirieron una transición fueron manejados con nuestro protocolo, que consiste en un periodo de cinco semanas de reducción de la dosis de ibrutinib y aumento de la de venetoclax. El venetoclax se inicia a 20 mg diarios con un aumento semanal hasta un máximo de 400 mg diarios y el ibrutinib se reduce durante tres semanas hasta la suspensión definitiva del tratamiento en la semana 4. Los pacientes son monitorizados para identificar el riesgo o la aparición de síndrome de lisis tumoral. **Resultados:** Todos los pacientes alcanzaron una transición exitosa, sin PE rápida ni eventos adversos. **Conclusiones:** El protocolo de transición de cinco semanas puede aplicarse exitosamente para los pacientes con LLC que requieren un cambio de ibrutinib a venetoclax.

Palabras clave: Ibrutinib. Venetoclax. Leucemia linfocítica crónica. Cambio de tratamiento. Progresión de la enfermedad.

Abstract

Background: Some patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) terminate ibrutinib treatment due to toxicity or disease progression (DP). Initiation of other treatments may be associated with a rapid DP due to ibrutinib discontinuation. **Aim:** To achieve successfully transition in patients from ibrutinib to venetoclax-based regimens through a clinical protocol that minimizes the risk for adverse outcomes. **Methods:** Four patients with CLL who progressed and required a transition were managed using our switch protocol which consists of a 5-week period during which the dose of ibrutinib was reduced and the dose of venetoclax was increased on a weekly basis. Venetoclax was initiated at 20 mg daily with a weekly escalation to a maximum of 400 mg daily and ibrutinib was decreased over a 3-week period with a definitive suspension of treatment at week 4. Patients were monitored for the risk or onset of tumor lysis syndrome. **Results:** All patients were successfully transitioned without rapid DP or adverse events commonly associated with ibrutinib discontinuation. **Conclusions:** A 5-week

*Correspondencia:

Erik de Cabo López
E-mail: erikbierzo@hotmail.com

Fecha de recepción: 01-03-2022

Fecha de aceptación: 09-11-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000005

Disponible en internet: 27-12-2022

Sangre. 2022;41(2):53-60

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

transition protocol can be successfully applied for the transition of patients with CLL requiring a switch from ibrutinib to venetoclax due to toxicity or DP.

Keywords: Ibrutinib. Venetoclax. Chronic lymphocytic leukemia. Treatment switching. Disease progression.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se caracteriza por una progresiva acumulación de linfocitos maduros en sangre periférica, médula ósea y tejido linfático¹. Su incidencia anual es de 4.2 casos por cada 100,000 habitantes². Su curso clínico es heterogéneo, desde una enfermedad indolente relativamente estable hasta formas más agresivas, asociándose estas últimas a una menor esperanza de vida³.

Los pacientes empiezan el tratamiento después de cursar síntomas de enfermedad activa. El tratamiento suele consistir en regímenes combinados de quimioterapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como fludarabina + ciclofosfamida + rituximab (FCR) o clorambucilo + obinutuzumab². Más recientemente, antagonistas de los receptores de linfocitos B tales como el ibrutinib, el idelalisib e inhibidores de la proteína linfoma de células B-2 (BCL-2) como el venetoclax se han incorporado al arsenal de medicamentos transformando el panorama terapéutico de pacientes con LLC^{4,5}.

Aunque el ibrutinib se administra indefinidamente, la remisión completa es rara. A pesar de la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) asociadas al ibrutinib comparado con regímenes quimioinmunoterapéuticos tradicionales descritas en los ensayos clínicos, los estudios del mundo real con seguimientos largos revelan que una alta proporción de pacientes abandona el tratamiento (hasta el 30%), principalmente por la toxicidad o avance de la enfermedad (AE) asociados⁴. Además, los resultados de pacientes con AE durante el tratamiento con ibrutinib son malos⁶ y la persistencia de la enfermedad aumenta la posibilidad de desarrollar resistencia farmacológica⁷. En consecuencia, estos pacientes precisan estrategias de tratamiento alternativas con cambios por las toxicidades o AE que sobrevienen durante el tratamiento con ibrutinib⁶. El principal reto asociado a la interrupción del tratamiento con ibrutinib es el posible avance rápido de la enfermedad incluido un empeoramiento súbito de los síntomas constitucionales⁶.

En la actualidad, son pocos los datos que existen como para poder determinar cuál es la mejor estrategia para pacientes que precisan pasar de ibrutinib a venetoclax. No obstante, los estudios fase II realizados

hasta la fecha demuestran que la administración concomitante de estos dos agentes es viable con un buen perfil de eficacia e incluso con la erradicación de la enfermedad residual^{8,9}. Ante estas observaciones, se ha desarrollado un protocolo para pasar a los pacientes de ibrutinib a venetoclax mediante un periodo de tratamiento concomitante. Se presenta, a continuación, el protocolo basado en nuestra propia experiencia clínica de una transición, con éxito, de pacientes con LLC.

Métodos

Tras observar un AE abrupto en el paciente n.º 1 después de interrumpir la administración de ibrutinib e iniciar el tratamiento con venetoclax como en la práctica clínica actual, se diseñó un protocolo de transición para implementarse en el manejo de la LLC y así evitar los eventos adversos que sobrevienen al cambiar el ibrutinib a lo largo de un periodo de tratamiento concomitante (Fig. 1). En primer lugar, se evaluó a los pacientes en riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral (SLT). El alto riesgo de desarrollar SLT se definió como nódulos linfáticos > 10 cm o > 5 cm con > 25.000 linfocitos/mm³ o niveles de depuración de creatinina < 80 ml/min. Los pacientes en riesgo alto de desarrollar SLT son hospitalizados y se someten a un periodo de hidratación con alopurinol (300 mg/24 horas) de 48 horas de duración antes de iniciar el tratamiento con venetoclax. El cambio de ibrutinib a venetoclax se logra tras un periodo de tratamiento de cinco semanas durante el cual se reduce la dosis de ibrutinib y se aumenta la de venetoclax semanalmente. El posible inicio del SLT se monitoriza en todos los pacientes por medio de una muestra de sangre en función del riesgo de desarrollar SLT: los pacientes de riesgo medio-bajo son monitorizados los días 1 y 8 (6 y 8 horas después de recibir la dosis), 2 y 7 y, semanalmente, hasta la 5.ª semana; los de riesgo alto los días 1 y 8 (4, 8, 12 y 24 horas después de recibir la dosis), los días 2 y 7 y en subsiguientes subidas de la dosis, antes de dichas subidas y 6-8 y 24 horas después de recibir la dosis¹⁰.

Se optó por una dosis inicial de 20 mg/día de venetoclax hasta un máximo de 400 mg/día, tal y como describen anteriores ensayos clínicos que evaluaron la administración concomitante de ibrutinib y venetoclax¹¹.

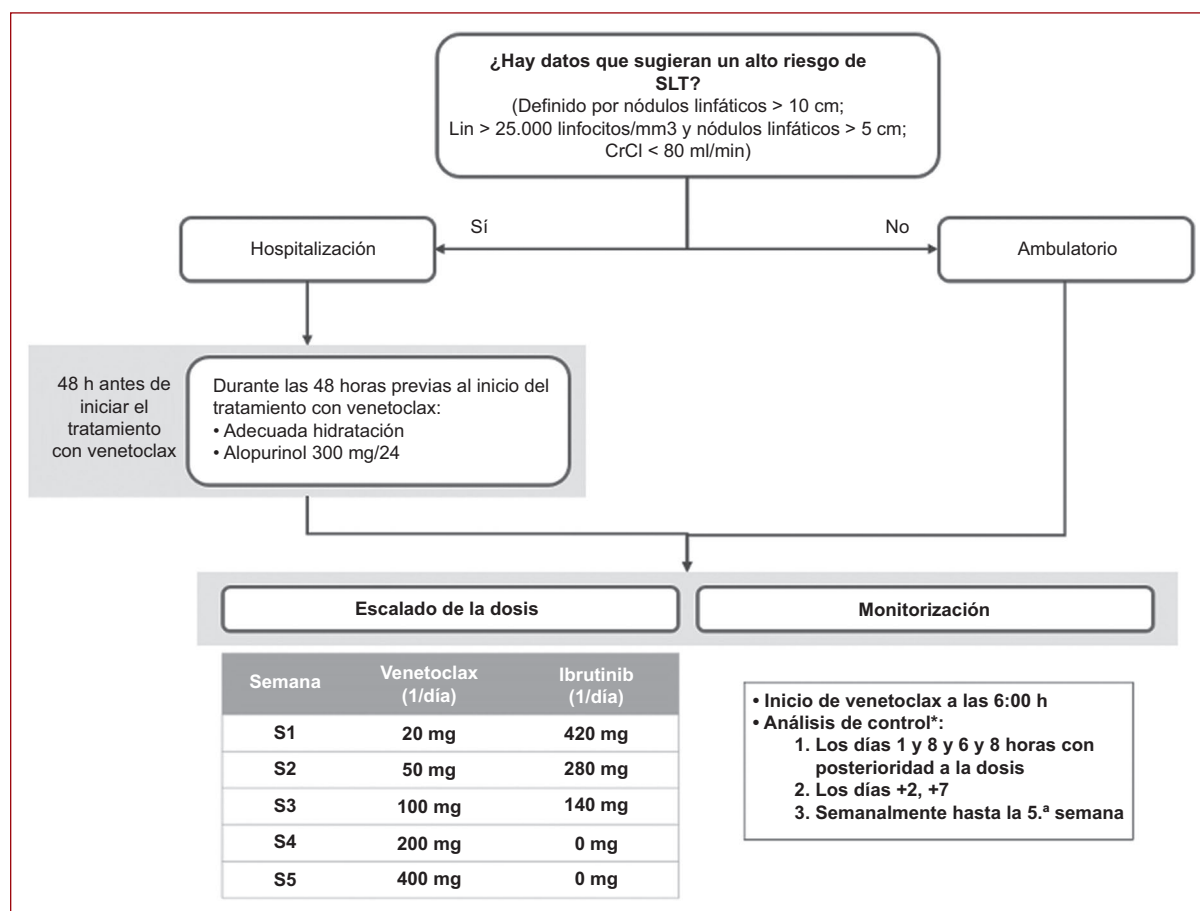


Figura 1. Protocolo para la transición de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) de ibrutinib a venetoclax.

*En caso de riesgo alto de desarrollar SLT, se deben realizar análisis de control los días 1 y 8 (4, 8, 12 y 24 horas después de recibir la dosis), 2 y 7 y en subsiguientes subidas de la dosis, antes de dichas subidas y 6-8 y 24 horas después de la dosis.

CrCl: depuración de creatinina; Lin: linfocitos; SLT: síndrome de lisis tumoral.

Se rebajó la dosis de ibrutinib durante tres semanas con la suspensión definitiva del tratamiento durante la 4.ª semana.

La efectividad del protocolo se ha probado en cuatro pacientes adultos con LLC que necesitaban cambiar a ibrutinib.

Resultados

Paciente n.º 1

La paciente n.º 1 fue una mujer de 60 años diagnosticada de LLC en diciembre de 2012 (estadio A en la clasificación de Binet). La paciente tenía un hermano diagnosticado de LLC que había recibido un trasplante alogénico de un donante no emparentado.

En septiembre de 2016, el estadio A había avanzado a estadio C con un estudio citogenético que reveló que

la paciente presentaba delección 17p y 13q. Se inició tratamiento con ibrutinib, que se toleró bien, reduciéndose la sudoración nocturna y alcanzando una respuesta parcial. En octubre de 2017 su recuento linfocitario alcanzó niveles normales ($4.3 \times 10^9/l$). Se detectó AE en diciembre de 2018 con reaparición de sudoración y un tiempo de duplicación de los linfocitos < 6 meses que obligó a pasar a la paciente a venetoclax.

La transición se realizó inicialmente según la práctica clínica previo al diseño del protocolo. En el momento del cambio a venetoclax (enero de 2019) el recuento linfocitario de la paciente era $> 25 \times 10^9/ml$. Se valoró el riesgo intermedio de la paciente para la aparición de SLT y fue hospitalizada durante 48 horas para ser hidratada con alopurinol (300 mg/24 horas) previo a la retirada del ibrutinib y al inicio de venetoclax 20 mg, el día después de suspender el ibrutinib. Como no hubo

indicio alguno de SLT los días 1 o 2 a tratamiento con venetoclax 20 mg, la paciente fue dada de alta.

El 5.º día a tratamiento con venetoclax 20 mg acudió a urgencias con un cuadro de malestar general, vómitos y adenopatías supraclaviculares, sugestivo de EA abrupta. Fue rehospitalizada y el ibrutinib reintroducido concomitantemente junto al venetoclax, tal y como define nuestro protocolo de transición. La transición se completó en febrero de 2019. Las valoraciones hematológicas realizadas durante el protocolo de transición de cinco semanas se muestran en la [tabla 1](#).

La paciente pasó con éxito de ibrutinib a venetoclax y sigue viva tras el trasplante alogénico realizado de un donante no emparentado.

Paciente n.º 2

La paciente n.º 2 fue una mujer de 81 años diagnosticada inicialmente de LLC, en septiembre de 2012 (estadio B en la clasificación de Binet). Ya había recibido tratamiento con anterioridad para su LLC con R-CVP (rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona) (2013), R-bendamustina-rituximab (2015) y rituximab-4 (2016).

Se valoró el riesgo alto de esta paciente para la aparición del SLT y fue hospitalizada durante un periodo de 48 horas para recibir hidratación con alopurinol previo al inicio de la transición de un fármaco a otro. Su estancia hospitalaria tuvo una duración de tres días. El protocolo de transición se inició en junio de 2019. En la actualidad, la paciente continúa en tratamiento con venetoclax con una LLC bien controlada ([Tabla 1](#)).

Paciente n.º 3

El paciente n.º 3 fue un varón de 49 años diagnosticado de LLC en 2004 (estadio Rai 0, Binet A). Había recibido tratamiento previo múltiple contra la LLC con fludarabina (2007), rituximab (2008), rituximab + ciclofosfamida (2010), rituximab + fludarabina (2012), FCR (2012), rituximab + clorambucilo (2015) y bendamustina (2016). Inició tratamiento con ibrutinib en 2016 tras AE que requirió pasar a venetoclax en agosto de 2019. En aquel momento, el estadio clínico del paciente era Rai II, Binet B. Presentaba crecimiento de nódulos linfáticos en todas las áreas de hasta 4 x 6 cm, gen *IGHV* no mutado, delección 11q y mutación del gen *TP53* (VAF 17%).

Se consideró un paciente de alto riesgo de aparición de SLT, razón por la cual fue hospitalizado durante 48 horas para recibir hidratación con alopurinol previa al inicio del protocolo de transición en septiembre de

2019, permaneciendo tres días en el hospital. En este paciente se rebajó la dosis de ibrutinib a lo largo de cuatro semanas, a razón de tres cápsulas en la semana 1, dos cápsulas en las semanas 2 y 3, una cápsula en la 4.ª semana hasta la suspensión definitiva del fármaco en la 5.ª semana. La decisión de ampliar el periodo de reducción de la dosis de ibrutinib se tomó porque el paciente tenía una alta carga tumoral por lo que corría riesgo alto de SLT y AE con la retirada del ibrutinib. El protocolo de transición se inició en septiembre de 2019, con resultado de remisión clínica completa tras la administración de venetoclax ([Tabla 1](#)).

Paciente n.º 4

El paciente n.º 4 fue un varón de 77 años diagnosticado inicialmente de LLC (estadio Rai 0/Binet A). Recibió tratamiento con FCR (2010) e inició terapia con ibrutinib en 2016. La detección de AE obligó a pasar a venetoclax en septiembre de 2020, momento en el que el paciente pasó a estadio Rai II/Binet A, sin mutación de los genes *IGHV* y *TP53*, con un 10% de las células con trisomía del cromosoma 12 y pérdida de una copia del gen *ATM*.

El paciente n.º 4 fue considerado de alto riesgo de SLT, razón por la cual fue hospitalizado durante 48 horas para recibir hidratación con alopurinol previa al inicio del protocolo de transición. En este caso, dicho protocolo se inició en septiembre de 2020, pasándose al régimen de Murano (venetoclax + rituximab). Una semana después de alcanzar la dosis completa de venetoclax, se incorporó rituximab al régimen de tratamiento. El paciente sigue vivo a base de venetoclax + rituximab y tiene su LLC bajo control ([Tabla 1](#)).

Discusión

Se desarrolló un protocolo para la transición segura y eficaz de pacientes con LLC que precisaron pasar de un régimen de ibrutinib a uno de venetoclax para reducir la toxicidad o el AE. La aplicación de nuestro protocolo de transición en cuatro pacientes que pasaron de ibrutinib a venetoclax vino a confirmar la viabilidad de este abordaje. Los cuatro pacientes hicieron una transición exitosa sin avance rápido de la LLC ni ninguno de los resultados adversos que suelen estar asociados a la interrupción del ibrutinib, así como tampoco la aparición del SLT. Durante el corto periodo de tiempo en tratamiento concomitante, el régimen fue bien tolerado por los cuatro pacientes, así como el venetoclax una vez se hubo alcanzado la monoterapia.

Tabla 1. Casos clínicos de las series de pacientes n.º 1, 2, 3 y 4

Caso clínico	Avance de la enfermedad-inmediatamente antes de la administración de venetoclax		Aplicación del protocolo							
			Semana 1 Venetoclax 20 mg+ibrutinib 420 mg				Semana 2 Venetoclax 50 mg+ibrutinib 280 mg	Semana 3 Venetoclax 100 mg+ibrutinib 140 mg	Semana 4 Venetoclax 200 mg+interrupción del ibrutinib	Semana 5 Venetoclax 400 mg†
			Análisis hematológicos					Monitorización semanal		
Fecha	Estadio y síntomas	Análisis hematológicos	Día + 1	Día + 2	Día + 7	Día + 8	Monitorización semanal			
Paciente n.º 1*	Septiembre 2016	Estadio C en la clasificación de Binet Avance de la LLC-IPI 10 (sin mutación, p53 al 85%, gen <i>TP53</i> mutado ex 8)	Hb g/dl	13.0	12.3	12.7	13.1	12.8	14.2	13.5
			Leu/l	57.7 x 10 ⁹	76 x 10 ⁹	26.1 x 10 ⁹	14.1 x 10 ⁹	3.8 x 10 ⁹	5.8 x 10 ⁹	6.5 x 10 ⁹
			Lin/l	52.5 x 10 ⁹	71.9 x 10 ⁹	23.5 x 10 ⁹	1.9 x 10 ⁹	1.3 x 10 ⁹	2.1 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁹
			Neu/l	4.6 x 10 ⁹	2.6 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁹	1.9 x 10 ⁹	1.3 x 10 ⁹	2.8 x 10 ⁹	3.5 x 10 ⁹
			Pla/l	103 x 10 ⁹	85 x 10 ⁹	82 x 10 ⁹	97 x 10 ⁹	11 x 10 ⁹	10.3 x 10 ⁹	10.2 x 10 ⁹
			LDH UI/l	1.214	1.093	348	315	220	216	390
			Hb g/dl	13.3	12.9	13.2	13.0	12.9	12.8	13.3
Paciente n.º 2	Junio 2019	Estadio B en la clasificación de Binet, asintomático (gen <i>TP53</i> no mutado; estado no mutado del gen <i>IGHV</i> ; FISH: mutación del gen <i>ATM</i>)	Leu/l	29.8 x 10 ⁹	21.8 x 10 ⁹	20.2 x 10 ⁹	14.6 x 10 ⁹	9 x 10 ⁹	5.3 x 10 ⁹	5.5 x 10 ⁹
			Lin/l	26.4 x 10 ⁹	18.3 x 10 ⁹	16.4 x 10 ⁹	11.4 x 10 ⁹	6.4 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹
			Neu/l	2.9 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	2.6 x 10 ⁹	2.1 x 10 ⁹	1.8 x 10 ⁹	2.2 x 10 ⁹
			Pla/l	111 x 10 ⁹	94 x 10 ⁹	120 x 10 ⁹	108 x 10 ⁹	120 x 10 ⁹	119 x 10 ⁹	132 x 10 ⁹
			LDH UI/l	331	NC	328	NC	285	163	184
			Hb g/dl	14.0	12.9	14.5	14.5	13.7	13.8	13.8
			Leu/l	8.2 x 10 ⁹	6.2 x 10 ⁹	5 x 10 ⁹	50 x 10 ⁹	3.8 x 10 ⁹	3.3 x 10 ⁹	2.6 x 10 ⁹
Paciente n.º 3	Agosto 2019	Estadio: Rai II/Binet B-Gen <i>IGHV</i> no mutado; FISH: mutación del gen <i>ATM</i> ; gen <i>TP53</i> mutado (VAF 17%)	Lin/l	5.99 x 10 ⁹	3.82 x 10 ⁹	2.79 x 10 ⁹	2.9 x 10 ⁹	1.96 x 10 ⁹	1.63 x 10 ⁹	1.16 x 10 ⁹
			Neu/l	1.84 x 10 ⁹	1.93 x 10 ⁹	1.61 x 10 ⁹	1.7 x 10 ⁹	1.27 x 10 ⁹	1.28 x 10 ⁹	1.02 x 10 ⁹
			Pla/l	218 x 10 ⁹	192 x 10 ⁹	222 x 10 ⁹	230 x 10 ⁹	214 x 10 ⁹	212 x 10 ⁹	203 x 10 ⁹
			LDH UI/l	NC	NC	NC	NC	NC	139	127

(Continúa)

Tabla 1. Casos clínicos de las series de pacientes n.º 1, 2, 3 y 4 (continuación)

Caso clínico	Avance de la enfermedad-inmediatamente antes de la administración de venetoclax			Aplicación del protocolo											
				Semana 1 Venetoclax 20 mg+ibrutinib 420 mg				Semana 2 Venetoclax 50 mg+ibrutinib 280 mg	Semana 3 Venetoclax 100 mg+ibrutinib 140 mg	Semana 4 Venetoclax 200 mg+interrupción del ibrutinib	Semana 5 Venetoclax 400 mg [†]				
				Análisis hematológicos											
Fecha			Estadio y síntomas			Análisis hematológicos			Monitorización semanal						
Paciente n.º 4	Septiembre 2020	Estadio: Rai II/Binet A, con una puntuación en el IPI de 4 (gen <i>TP53</i> no mutado; FISH: mutación del gen <i>ATM</i> ; trisomía del cromosoma 12 en el 12% de las células)	Hb g/dl	12.8	Día + 1	10.8	Día + 2	10.3	Día + 7	10.4	Día + 8	11.3	11.2 <td>11.8</td> <td>9.5</td>	11.8	9.5
			Leu/l	258.2 x 10 ⁹	191.9 x 10 ⁹	184.8 x 10 ⁹	128.2 x 10 ⁹	87.9 x 10 ⁹	55.3 x 10 ⁹	40.1 x 10 ⁹	19.8 x 10 ⁹				
			Lin/l	246.8 x 10 ⁹	184.8 x 10 ⁹	176.7 x 10 ⁹	123.7 x 10 ⁹	84.2 x 10 ⁹	52.2 x 10 ⁹	37.3 x 10 ⁹	9.2 x 10 ⁹				
			Neu/l	5.8 x 10 ⁹	3.7 x 10 ⁹	4.3 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹	2.7 x 10 ⁹	2.3 x 10 ⁹	2.1 x 10 ⁹	1.5 x 10 ⁹				
			Pla/l	111 x 10 ⁹	94 x 10 ⁹	70 x 10 ⁹	65 x 10 ⁹	68 x 10 ⁹	72 x 10 ⁹	84 x 10 ⁹	59 x 10 ⁹				
			LDH U/l/l	961	811	696	643	590	916	1.114	1.471				

*Paciente n.º 1: los síntomas de avance de la enfermedad obligaron a cambiar a venetoclax, lo cual, inicialmente, se llevó a cabo según la práctica clínica, antes de diseñar el protocolo y requirió la reintroducción de ibrutinib por avance abrupto de la enfermedad. Tras la reintroducción del ibrutinib, se inició el protocolo de transición.
¹Paciente n.º 3: se amplió el período de reducción de la dosis de ibrutinib porque el paciente presentaba una carga tumoral alta y porque el riesgo de desarrollar el SLT y avance de la enfermedad seguía siendo alto. Se mantuvo una dosis de ibrutinib 280 mg durante la 4.ª semana, suspendiéndose el ibrutinib durante la 5.ª semana.
Hb: hemoglobina; UI: unidades internacionales; LDH: lactato deshidrogenasa; Leu: leucocitos; Lin: linfocitos; LLC: leucemia linfocítica crónica; NC: No consta; Pla: plaquetas; Vn: valor normal.

La ausencia de una marcada toxicidad hematológica y extrahematológica durante el periodo de solapamiento farmacológico coincide con los resultados de estudios clínicos sobre el uso combinado de ibrutinib e venetoclax que no detectaron una mayor toxicidad^{12,13}. De hecho, la administración previa de ibrutinib redujo del riesgo de SLT en pacientes de alto riesgo basal¹³.

La experiencia con estos cuatro pacientes pone de manifiesto la flexibilidad del abordaje que puede adaptarse a cada situación clínica con la posibilidad de ampliar el periodo de reducción de dosis del ibrutinib en pacientes con una carga tumoral alta, tal y como ocurrió con el paciente n.º 3, minimizando así el riesgo de rebote agresivo o aparición del SLT y, también, la posibilidad de implementar el protocolo de transición a otros regímenes de tratamiento basados en venetoclax, tal y como fue el caso del paciente n.º 4, en quien se añadió rituximab a venetoclax después a la finalización del protocolo.

El presente protocolo propone la hospitalización de pacientes de riesgo alto de SLT para hidratarlos y administrarles alopurinol 48 horas antes de empezar el tratamiento con venetoclax, tal y como consta en la hoja informativa de este fármaco¹⁰. No obstante, en pacientes de riesgo medio se opta por la administración de profilaxis ambulatoria para reducir tanto el gasto como el uso de recursos sanitarios y mejorar la calidad de vida del paciente, lo cual, una vez más, muestra lo flexible que es nuestro protocolo¹⁰. En este caso, la hospitalización se propuso para todos los pacientes para aumentar esta nueva seguridad del protocolo, puesto que no se había definido con anterioridad.

Dentro del ámbito de estos casos clínicos, el estado de mutación del gen *TP53* fue descrito en todos los pacientes, no presentando los pacientes n.º 2 y 4 mutación del gen *TP53* en el momento del AE. Así pues, los casos descritos no pueden establecer una relación causal clara entre la mutación del gen *TP53* y el avance rápido de la enfermedad. A pesar de haberse descrito que la pérdida del *TP53* predispone a los pacientes a recaídas, algunos estudios han identificado que el tamaño del clon de la pérdida del *TP53* podría reducirse durante el AE si bien el clon del *BTM* mutante lo aumenta¹⁴. En nuestros casos clínicos, no se determinaron las mutaciones de resistencia de los genes *BTK* ni *PLCG2* por medio de análisis moleculares de las células de la LLC. No obstante, un reciente caso clínico de pacientes que pasaron de ibrutinib a venetoclax durante un periodo de dos semanas de tratamiento solapado logró identificar dos patrones distintos de

transición tras interrumpir el ibrutinib. Se observó una carga alta de mutaciones en los genes *BTK* y *PLCG2* solo en pacientes con patrones favorables de transición, si bien la mayoría de las células de la LLC de pacientes con avance rápido de la enfermedad tras la transición carecían de mutaciones de los genes *BTK* o *PLCG2* y, probablemente, progresaron mediante mecanismos de resistencias que nada tenían que ver con la vía de señalización del *BTK*. Por eso retirar la inhibición del *BTG* podría ser especialmente perjudicial si las células de la LLC avanzan por mecanismos externos al eje del *BTK*¹⁵. Aunque este no fue el objetivo de nuestro trabajo, sugiere que seguir investigando el papel que juegan estos mecanismos de resistencia puede ayudarnos a diseñar estrategias de transición.

Ante la actual falta de información para guiar el manejo de pacientes que interrumpen el tratamiento con ibrutinib, los exitosos resultados de los pacientes que se sometieron a este protocolo de transición vinieron a confirmar que esta nueva herramienta podría ayudarnos a mejorar el manejo de estos pacientes y reducir significativamente el riesgo de recidiva agresiva de la enfermedad. A efectos de la presente serie de casos, nos hemos centrado en el paso al venetoclax porque es una opción viable para pacientes con AE durante el tratamiento con ibrutinib, sobre todo en aquellos con mutaciones en la región 17p o en el gen *TP53*^{1,2,16}. Este protocolo es también de aplicación a pacientes que han de pasar de tomar antagonistas de los receptores de linfocitos C como idelalisib o acalabrutinib a tomar venetoclax.

Conclusiones

En resumen, se desarrolló y demostró la utilidad clínica de un protocolo para gestionar la transición de pacientes con LLC que hubieron de pasar de ibrutinib a venetoclax por problemas de toxicidad o por el AE.

Reconocimientos

Es nuestro deseo agradecer todo el apoyo editorial y colaboración para la redacción de este manuscrito brindados por la Dra. Tracey Lonergan y por todo el equipo de Adelphi Targis.

Financiación

La redacción médica de este manuscrito está financiada por AbbVie en el contexto de un contrato de servicios.

AbbVie no participó en el proceso de selección de los autores para su participación en el manuscrito. Tampoco se hizo ningún pago a los autores para el desarrollo de este manuscrito. Los autores tuvieron control total sobre el contenido del manuscrito, el cual refleja sus opiniones. AbbVie no revisó la precisión científica del borrador definitivo del manuscrito, así como tampoco la metodología, recopilación de datos, análisis ni redacción de este.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y al consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. NCCN Guidelines. JNCCN, Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2022 [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2022 [acceso: 10 mayo 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32:23-33.
3. González-Gascón Marín I, Hernández-Sánchez M, Rodríguez-Vicente AE, Sanzo C, Aventín A, Puiggros A, et al. A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol*. 2015;34:84-92.
4. Hampel PJ, Ding W, Call TG, Rabe KG, Kenderian SS, Witzig TE, et al. Parikh, Rapid disease progression following discontinuation of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 2019;60:2712-9.
5. Medina A, Ramírez A, Hernández JA, Loscertales J, de Serna J, Andreu R, et al. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico [Internet]. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/445-documentos/guias/123336-guia-nacional-de-leucemia-linfatica-cronica-y-linfoma-linfocitico>
6. Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2017;129:1270-4.
7. Jain P, Keating M, Wierda W, Estrov Z, Ferrajoli A, Jain N, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood*. 2015;125:2062-7.
8. Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, Muñoz-Vicente S, Yates FJ, Bishop R, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study. *J Clin Oncol*. 2019;37:2722-9.
9. Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL. *N Engl J Med*. 2019;380:2095-103.
10. European Medicines Agency. Product Information: venclyxto [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_en.pdf
11. Ibrutinib Plus venetoclax in subjects with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) (CAPTIVATE) [Internet]. U.S. National Library of Medicine, ClinicalTrials; 2019. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02910583>
12. Wierda WG, Allan JN, Siddiqi T, Kipps TJ, Opat S, Tedeschi A, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *J Clin Oncol*. 2021;39:3853-65.
13. Tam CS, Allan CS, Siddiqi T, Kipps TJ, Jacobs RW, Opat S, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood*. 2022;139:3278-89.
14. Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, Galanina N, Sukhanova M, Venkataraman G, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv*. 2017;1:715.
15. Ferrarini I, Gandini F, Zapparoli E, Rigo A. Two distinct clinical patterns of ibrutinib-to-venetoclax transition in relapsed chronic lymphocytic leukemia patients. *Curr Oncol*. 2022;29:2792-7.
16. Woyach JA, Furman RR. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib. *N Engl J Med*. 2014;370:2286-94.

Complicaciones trombóticas de la terapia antineoplásica en pacientes oncohematológicos. Quimioterapia y tromboembolismo

Thrombotic complications of antineoplastic therapy in oncohematological patients. Chemotherapy and thromboembolism

José A. Páramo^{1*}, María Marcos-Jubilar¹, Carolina Guillén² y Ramón Lecumberri¹

¹Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España; ²Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, España. España

Resumen

Los pacientes con neoplasias oncohematológicas tienen un riesgo elevado de procesos trombóticos venosos y arteriales, que pueden aumentar en relación con el tratamiento antineoplásico administrado. Diversos agentes quimioterápicos y otras estrategias de terapias avanzadas en cáncer se han asociado con un incremento del riesgo de ambos tipos de trombosis por mecanismos aún no muy bien conocidos, si bien se ha descrito que los agentes antineoplásicos pueden inducir daño endotelial, aumento de factores procoagulantes, descenso de anticoagulantes naturales y activación plaquetaria, afectando, por tanto, numerosos componentes del mecanismo hemostático. El conocimiento de los procesos asociados con trombosis puede favorecer el desarrollo de estrategias encaminadas a mitigar dicho riesgo.

Palabra clave: Tromboembolismo. Trombosis venosa. Trombosis arterial. Cáncer. Quimioterapia.

Abstract

Patients with oncohematologic malignancies have an increased risk of venous and arterial thrombotic events, which can be enhanced due to several treatment-related factors. Chemotherapeutic drugs and other cancer therapy strategies have been associated with an increased risk of thrombosis. In most cases the mechanism by which these agents induce thrombosis is poorly understood, but it may involve endothelium damage, increase procoagulants, decrease anticoagulants and platelet activation, thus leading to an activation of the whole haemostatic system. A better understanding of the mechanisms associated with thrombosis will enable treatment strategies to reduce this risk.

Keywords: Thromboembolism. Venous thrombosis. Arterial thrombosis. Cancer. Chemotherapy.

Introducción

El cáncer, además de suponer una causa importante de mortalidad mundial, se asocia con altas tasas de trombosis comparado con la población general, la cual supone un factor pronóstico adicional desfavorable. La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa

(ETE) y arterial en pacientes con cáncer oscila entre un 5-20% y 2-5% respectivamente. Los componentes de la clásica tríada de Virchow siguen siendo de utilidad para explicar los principales mecanismos de trombosis en estos pacientes (Fig. 1).

El riesgo trombótico asociado al cáncer en general y a los procesos oncohematológicos en particular está

*Correspondencia:

José A. Páramo
E-mail: japaramo@unav.es

Fecha de recepción: 21-12-2021

Fecha de aceptación: 29-04-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.21000007

Disponible en internet: 27-12-2022

Sangre. 2022;41(2):61-67

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

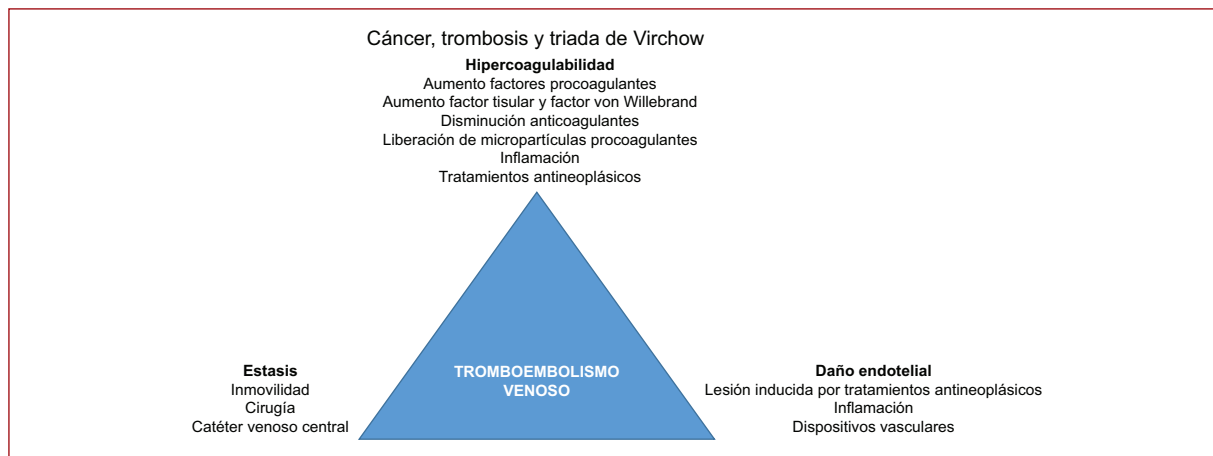


Figura 1. Tríada de Virchow para explicar la patogenia de la trombosis asociada con cáncer y tratamientos antineoplásicos.

relacionado con factores específicos del tumor, factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el tratamiento^{1,2}. La localización del tumor primario es un factor importante, ya que, por ejemplo, los tumores de páncreas, cerebro y gastrointestinales se asocian con alto riesgo, mientras que este es inferior en los de mama o próstata. Si nos centramos en los tumores hematológicos, el riesgo trombótico supera al riesgo hemorrágico en todos los tumores excepto en la leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda (LLA) y síndrome mielodisplásico³. Otro factor que contribuye al riesgo trombótico es el estadio tumoral avanzado en relación con los tumores localizados. Finalmente, factores relacionados con el tratamiento, incluyendo hospitalización, radiación, intervenciones quirúrgicas, catéter venoso central y agentes antineoplásicos incrementan el riesgo⁴. Si bien los agentes quimioterápicos son eficaces en el control de la capacidad replicativa del tumor, también pueden ejercer otros efectos citotóxicos sobre las células no malignas, como las endoteliales, favoreciendo los procesos trombóticos. Es importante señalar que en numerosas ocasiones los pacientes reciben diferentes combinaciones de agentes antineoplásicos.

Los mecanismos por los que los agentes quimioterápicos y otras estrategias antineoplásicas inducen trombosis no son bien conocidos, pero incluyen el daño endotelial, incremento de factores procoagulantes, descenso de anticoagulantes naturales y activación plaquetaria, entre otros (Tabla 1).

En esta revisión se analiza la evidencia clínica de la asociación entre diversos agentes antineoplásicos de uso clínico y el riesgo trombótico y se discuten los mecanismos potenciales de los diferentes fármacos,

Tabla 1. Mecanismos potenciales de trombosis asociados con el tratamiento del cáncer

- Citotoxicidad endotelial: disfunción/activación
- Estimulación monocitaria e inducción de factor tisular
- Reducción de la actividad anticoagulante
- Activación plaquetaria

con énfasis en los más utilizados en pacientes oncohematológicos (Tabla 2)⁴.

Metodología

Se ha realizado una búsqueda en PubMed con el término “thrombosis AND malignancy”, seleccionando revisiones sistemáticas o metaanálisis.

Antraciclinas

Se trata de una familia de agentes quimioterápicos citotóxicos que interrumpen la unión del ADN a la enzima topoisomerasa durante la replicación induciendo apoptosis celular. En un estudio fase III en pacientes con mieloma múltiple se encontró que la doxorubicina se asociaba con un 16% de incidencia de tromboembolia venosa (ETEV)⁵. Desde un punto de vista de mecanismos, estudios *in vitro* demostraron que la doxorubicina y la epirubicina incrementaron la expresión celular de factor tisular (FT) en células endoteliales al inducir la exposición de fosfatidilserina. También se ha observado aumento de FT en líneas monocíticas tras exposición a antraciclinas⁶.

Tabla 2. Fármacos y estrategias asociadas con trombosis en pacientes hematológicos

Fármaco	Mecanismo de acción	Frecuencia de trombosis
Antraciclinas	Aumento de FT, complejos trombina-antitrombina y dímero D Activación plaquetaria en ratones	16%
Platinos	Aumento del FT, factor von Willebrand, complejo trombina-antitrombina, dímero D y activación plaquetaria	11.6%
L-asparaginasa	Descenso de antitrombina, proteína C y S Aumento de FT, complejos trombina-antitrombina y dímero D	5.2% (pediatría) 10-16% adultos
IMiD Talidomida Lenalidomida Pomalidomida	Hiperreactividad plaquetaria, aumento de selectina P y agregados plaqueta/monocito	10-34% 75/19% (adiro) 17% (sin adiro)
Inhibidores de la tirosinacinas ITK 2 generación BTK (ibrutinib)	Activación plaquetaria y endotelial, aumento del factor von Willebrand	8.8-11% 1.7%

FT: factor tisular; IMiD: inmunomoduladores.

Además, el tratamiento con doxorubicina se ha asociado con aumento de complejos trombina-antitrombina y dímero D⁷. A nivel experimental, la doxorubicina indujo activación plaquetaria en ratones y aumentó la trombosis en un modelo de trombosis por ligadura de vena cava inferior. Es interesante señalar que antiagregantes plaquetarios, como aspirina y clopidogrel, y el inhibidor de trombina hirudina, redujeron el tamaño del trombo en este modelo⁸; sin embargo no fue así con heparina.

Agentes derivados de platino

Los regímenes quimioterápicos conteniendo cisplatino incrementan el riesgo de ETEV. Los resultados del estudio *Vienna Cancer and thrombosis*, que incluye pacientes con linfoma, sugieren un aumento del riesgo de trombosis independiente del tipo de tumor y dímero D⁹. Por el contrario, los estudios que han empleado carboplatino y oxaliplatino no mostraron una incidencia superior de eventos trombóticos. El mecanismo por el que cisplatino aumenta el riesgo no se ha establecido, pero se ha sugerido un incremento de la actividad del FT, así como liberación de vesículas procoagulantes por diversos tipos celulares, en particular plaquetas. También se ha observado aumento del factor von Willebrand, complejos trombina-antitrombina, dímero D y activación plaquetaria¹⁰.

Antagonistas de pirimidina

la L-asparaginasa cataliza la hidrólisis de asparagina y se emplea fundamentalmente como agente terapéutico en el tratamiento de la LLA. En un metaanálisis

de estudios prospectivos en población pediátrica la tasa de eventos trombóticos fue del 5,2%¹¹, habiéndose descrito en adultos tasas similares, si bien en un estudio multicéntrico se describió una incidencia del 10% en adultos tratados con L-asparaginasa¹². En un estudio prospectivo reciente en adultos la incidencia de ETEV fue del 16% a pesar del suplemento con concentrados de antitrombina¹³. Un dato interesante es la localización atípica de la trombosis, afectando el territorio venoso cerebral con mayor frecuencia¹⁴. La L-asparaginasa induce un estado procoagulante, con alteración del balance entre factores procoagulantes y anticoagulantes, ya que se han descrito descenso de factores de coagulación como IX, X, protrombina y fibrinógeno, pero también disminución de anticoagulantes naturales, como antitrombina y proteínas C y S, así como hipofibrinogenemia. La reducción de los niveles de anticoagulantes naturales induce un estado procoagulante transitorio. Además, la L-asparaginasa se asocia con aumento de la concentración plasmática de FT, complejos trombina-antitrombina y dímero D¹⁵. Dentro de los anticoagulantes naturales que se ven disminuidos por la acción de la L-asparaginasa destaca la antitrombina, pudiendo disminuir hasta un 59% respecto a sus niveles basales y produciéndose su recuperación tras dos semanas de la suspensión del tratamiento. Dicho déficit puede deberse a una menor síntesis hepática de ésta sin afectar a los niveles de antitrombina antigénica y actividad de la antitrombina ya circulante¹⁵. Hasta el momento no está claro el papel de la suplementación de antitrombina en estos pacientes, si bien las guías actuales de práctica clínica

recomiendan su monitorización y suplementación en caso de que los niveles de antitrombina descendan del 50-60% con el objetivo de mantener unos niveles en torno al 80-120%¹⁶.

Agentes inmunomoduladores

Diversos estudios clínicos han demostrado que pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida presentan un 5-10% de incremento del riesgo de ETEV, comparados con la población general¹⁷ y dicha incidencia se eleva hasta el 20% en los que reciben simultáneamente tratamiento con dexametasona, como se demostró en un metaanálisis¹⁸. La segunda generación de agentes inmunomoduladores también se asocia con un riesgo elevado de ETEV. En pacientes recibiendo lenalidomida y dexametasona la tasa de ETEV fue del 26% en un estudio¹⁹ y en un metaanálisis de estudios aleatorizados el tratamiento con lenalidomida se asoció con 2.5 veces mayor riesgo de ETEV²⁰. Por otra parte, en un estudio fase III con pomalidomida la frecuencia de ETEV fue del 2.7%, a pesar del tratamiento trombo profiláctico que recibían los pacientes²¹.

El mecanismo por el que la talidomida y otros inmunomoduladores empleados en mieloma múltiple incrementan el riesgo de trombosis no se ha establecido con precisión. Se ha demostrado hiperreactividad plaquetaria, aumento de selectina P y agregados plaqueta/monocitos en pacientes tratados con talidomida, así como apoptosis de células endoteliales²².

Inhibidores de tirosinacinasas

Son agentes antineoplásicos de gran utilidad en pacientes con leucemia mieloide crónica Philadelphia positiva que inhiben la región tirosinacinasas del gen *BCR-ABL* (ITK). El imatinib fue el primer fármaco desarrollado de esta familia seguida por otros, como dasatinib, nilotinib, ponatinib y bosutinib. Si bien la primera generación de estos fármacos (imatinib) no se asoció con un riesgo elevado de TEV, metaanálisis de estudios aleatorizados han demostrado que la segunda generación de ITK (nilotinib, dasatinib y bosutinib) conlleva un incremento significativo de eventos trombóticos en comparación con imatinib (5.8 vs. 1.04%; *odds ratio*: 3.26)²³. De ellos el ponatinib es el que parece mostrar un mayor potencial protrombótico no solo en el territorio venoso, sino sobre todo a nivel arterial. En una revisión sistemática y un estudio en fase II con ponatinib, la frecuencia de estas complicaciones fue

del 8.8% a los 11 meses y hasta del 55% a los 60 meses^{24,25}.

A nivel experimental se ha observado que la administración de nilotinib y ponatinib incrementó la formación de trombos arteriales en ratones, con aumento del factor von Willebrand. La activación plaquetaria y endotelial parecen los principales mecanismos implicados en la aparición de trombosis arteriales en pacientes tratados con ponatinib, habiéndose observado que induce un incremento de la adhesión plaquetaria al colágeno²⁴⁻²⁶.

El ibrutinib es un inhibidor de la tirosinacinasas de Bruton que se emplea en el tratamiento de diversos síndromes linfoproliferativos. Se ha reportado una incidencia anual de trombosis en 1.7/100 pacientes; de las trombosis venosas el 87% fueron pulmonares, que se presentaron a los 7.5 meses de iniciar el tratamiento, y de las trombosis arteriales la mayoría fueron accidentes cerebrovasculares (37.5%), que se presentaron a los 27 meses de iniciar el tratamiento²⁷.

Quizá la complicación más relevante asociada con este fármaco sea la fibrilación auricular, con una incidencia 120 veces superior a las de pacientes oncológicos que no recibieron este fármaco²⁸.

Inhibidores checkpoint

Son agentes que se dirigen contra PD-1 (muerte celular programada) o su ligando PD-L1. Se han aprobado seis agentes (atezolizumab, avelumab, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab), cuyos efectos adversos se han asociado con procesos infecciosos y efectos inmunológicos. Si bien un estudio retrospectivo reciente indica una incidencia acumulada de eventos trombóticos venosos y arteriales del 12.9 y 0.6% respectivamente tras un seguimiento de 8.5 meses²⁹, en estudios aleatorizados no se ha observado que estos agentes incrementen significativamente el riesgo de eventos trombóticos³⁰.

Células CART

Se han descrito complicaciones hemorrágicas y trombóticas asociadas al tratamiento con células CART (*chimeric antigen receptor therapies*) en pacientes con linfoma, mieloma múltiple y LLA B. En un estudio retrospectivo en 127 pacientes que recibieron axi-cel o un anticuerpo biespecífico contra CD19/CD22 se observó una incidencia de trombosis del 6.3% en los tres primeros meses desde el tratamiento³¹ y similares resultados se describieron en otro trabajo en pacientes

con linfoma y mieloma múltiple³². En un metaanálisis de pacientes con linfoma que recibieron tratamiento con células CART, la tasa de eventos trombóticos fue del 6.5%³³. Los pacientes que desarrollan un síndrome de liberación de citocinas presentan de forma más frecuente coagulopatía e hipofibrinogenemia, que puede producir hemorragia requiriendo tratamiento sustitutivo³⁴, pero también trombosis³⁵.

Los pacientes que reciben CART suelen presentar otros factores de riesgo trombótico concomitantes, tales como enfermedad avanzada, medicaciones protrombóticas, hospitalización, infección y catéter venoso central.

Otros antineoplásicos

Aunque no empleados tan frecuentemente en pacientes hematológicos, se han descrito diversas complicaciones trombóticas asociadas a una gran variedad de agentes antineoplásicos empleados en tumores sólidos, como tamoxifeno, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular e inhibidores del ciclo celular, entre otros⁴.

En cuanto al tratamiento con corticosteroides se ha descrito el incremento del riesgo trombótico por su acción como activadores directos de la coagulación incrementando la síntesis y liberación de factor von Willebrand, además de su efecto inhibitorio sobre la fibrinólisis al aumentar el inhibidor del activador del plasminógeno¹⁵. En pacientes con mieloma múltiple dicho riesgo se incrementa en esquemas de polifarmacia; así, con esquemas que usan de forma combinada talidomida y dexametasona el riesgo de tromboembolia es ocho veces mayor respecto a la monoterapia²⁹.

Riesgo trombótico asociado a los tratamientos de soporte en pacientes oncohematológicos

El empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos como eritropoyetina (EPO) y factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF) o granulocítico-monocíticas (GM-CSF) se ha asociado con una incidencia variable de complicaciones trombóticas.

La EPO, empleada en el tratamiento de la anemia secundaria de diversos procesos oncológicos y asociada a la enfermedad renal crónica, permite una reducción de los requerimientos de transfusiones sanguíneas. El uso de la EPO se ha asociado con un mayor número de eventos de carácter trombótico (*hazard ratio*: 1.4; intervalo de confianza del 95%: 1.06-1.96) en pacientes

oncológicos, si bien no existen datos tan concluyentes en patología hematológica. Entre los mecanismos implicados se encuentran el aumento de la agregabilidad plaquetaria y disminución de proteínas C y S³⁶. El G-CSF y el GM-CSF se utilizan comúnmente para tratar la neutropenia en pacientes con tumores sólidos o enfermedades oncohematológicas para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas, pero han sido asociados con un incremento del riesgo de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos. En una revisión realizada en tumores sólidos y neoplasias hematológicas se observaron complicaciones trombóticas, tanto arteriales como venosas, con una incidencia del 4.2% para quienes recibían GM-CSF y del 1.2% para G-CSF³⁷.

Tromboprofilaxis

Existe controversia sobre el papel de la tromboprofilaxis primaria en pacientes no hospitalizados con cáncer. Las guías clínicas más recientes no recomiendan realizar tromboprofilaxis de manera sistemática en todos los casos, si bien puede considerarse en aquellos sujetos con alto riesgo (por ejemplo *score* de Khorana ≥ 2)^{2,38,39}. Si bien la utilidad de la escala Khorana es clara en paciente oncológico, en paciente hematológico infraestima el riesgo^{3,40}. Por ello en la actualidad se están elaborando distintas escalas que predigan de forma más precisa el riesgo trombótico en pacientes hematológicos, entre las que destacan la escala IMPEDE-VTE para mieloma o Thromboly para linfoma. La única recomendación uniforme de tromboprofilaxis es para pacientes con mieloma múltiple recibiendo esquemas basados en talidomida o lenalidomida en los que se recomienda ácido acetilsalicílico para los sujetos de bajo riesgo y heparina de bajo peso molecular en los de riesgo alto⁴¹⁻⁴³. Guías recientes en pacientes con LLA tratados con asparaginasa sugieren realizar tromboprofilaxis al menos durante la inducción y a lo largo del tratamiento en aquellos pacientes de alto riesgo trombótico¹⁶.

Con la irrupción de los anticoagulantes orales directos (ACOD) existen opciones adicionales de tromboprofilaxis en estos pacientes. Dos grandes estudios aleatorizados, *Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in High-risk ambulatory Cancer patients* (AVERT) y *Rivaroxaban for Thromboprophylaxis in High-Risk ambulatory patients with cancer* (CASSINI) han investigado el papel de la profilaxis en sujetos con *scores* de Khorana ≥ 2 . Ambos estudios sugieren un posible beneficio de la tromboprofilaxis primaria con ACOD en pacientes seleccionados con *scores* de Khorana ≥ 2 ^{44,45}.

Conclusiones

Si bien el tipo y extensión del cáncer suponen la principal causa del elevado riesgo trombótico, diversos agentes antineoplásicos empleados frecuentemente en pacientes oncohematológicos incrementan significativamente dicho riesgo. En general estos fármacos inducen una mayor tasa de eventos trombóticos en territorio venoso en comparación con trombosis arterial, y dicho riesgo varía en relación con el tipo de agente administrado, siendo superior en los que reciben poliquimioterapia. Los nuevos agentes y terapias avanzadas desarrolladas recientemente tampoco están exentas de complicaciones trombóticas. Los mecanismos trombogénicos involucrados no se conocen con precisión, por lo que se precisan estudios que analicen los factores trombogénicos asociados a la terapia antineoplásica para establecer recomendaciones sobre la tromboprofilaxis óptima en estos pacientes.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Falanga A, Schieppati F, Russo L. Mechanisms of thrombosis in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2019;179:11-36.
2. Páramo JA, Marcos Jubilar M, Lecumberri R. Impact of the mutation profile on thrombotic risk in cancer patients. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222(2):93-9.
3. Horowitz NA, Brenner B. Thrombosis in hematological malignancies: mechanisms and implications. *Thromb Res*. 2020;191:S58-S62.
4. Grover SP, Hisada YM, Kasthuri RS, Reeves B, Mackman N. Cancer therapy-associated thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41:1291-305.
5. Zangari M, Siegel E, Barlogie B, Anaissie E, Sagafifar F, Fassas A, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood*. 2002;100:1068-71.
6. Swystun LL, Shin LY, Beaudin S, Liaw PC. Chemotherapeutic agents doxorubicin and epirubicin induce a procoagulant phenotype on endothelial cells and blood monocytes. *J Thromb Hemost*. 2009;7:619-26.
7. Weitz IC, Israel VK, Waisman JR, Presant CA, Rochanda L, Liebman HA. Chemotherapy-induced activation of hemostasis: effect of a low molecular weight heparin (dalteparin sodium) on plasma markers of hemostatic activation. *Thromb Haemost*. 2002;88:213-20.
8. Bernat A, Herbert JM. Effect of various drugs on adriamycin-enhanced venous thrombosis in the rat: importance of PAF. *Thromb Res*. 1994;75:91-7.
9. Moik F, van Es N, Posch F, Di Nisio M, Fuereder T, Preusser M, et al. Gemcitabine and platinum-based agents for the prediction of cancer-associated venous thromboembolism: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2493.
10. Tully CM, Apolo AB, Zabor EC, Regazzi AM, Ostrovnaya I, Furberg HF, et al. The high incidence of vascular thromboembolic events with metastatic or unresectable urothelial cancer treated with platinum chemotherapy agents. *Cancer*. 2016;122:712-21.
11. Caruso V, Iacovello L, di Castelnuovo A, Storti S, Mariani G, De Gaetano G, et al. Thrombotic complications in childhood acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis of 17 prospective studies comprising 1752 pediatric patients. *Blood*. 2006;108:2216-22.
12. Law MN, van der Holt B, Middeldorp S, Meijers JC, Cornelissen JJ, Biemond BJ. Venous thromboembolism in adult patients treated for acute lymphoblastic leukemia: Effect of fresh frozen plasma supplementation. *Thromb Haemost*. 2013;109:633-42.
13. Orvain C, Balsat M, Tavernier E, Marolleau JP, Pabs T, Chevallier P, et al. Thromboembolism prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma treated in the GRAAL-2005 study. *Blood*. 2020;136:328-38.
14. Klaassen ILM, Lauw MN, Fiocco M, van der Sluis IM, Pieters R, Middeldorp S, et al. Venous thromboembolism in a large cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: risk factors and effect on prognosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:234-41.
15. Truelove E, Fielding AK, Hunt BJ. The coagulopathy and thrombotic risk associated with L-asparaginase treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2013;27:553-59.
16. Zwicker JI, Wang TF, DeAngelo DJ, Lauw MN, Connors JM, Falanga A, et al. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2020;18:278-84.
17. Srkalovic G, Cameron M, Ribicki L, Deitcher SR, Kattke-Marchant K, Husein MA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma are associated with an increased incidence of veno-thromboembolic disease. *Cancer*. 2004;101:558-66.
18. El Accaoui RN, Shamseddeen WA, Tahler AT. Thalidomide and thrombosis. A meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2007;97:1031-36.
19. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2133-42.
20. Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e64354.
21. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma MM-003: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1055-66.
22. Robak M, Trelinski J, Chojnowski K. Hemostatic changes after 1 month of thalidomide and dexamethasone therapy in patients with multiple myeloma. *Med Oncol*. 2012;29:3574-80.
23. Douxfils J, Hahguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2:625-32.
24. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, Le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393-404.
25. Steegman JL, Zamorano JL, Páramo JA, Hernández-Boluda JC, Pérez R, García-Gutiérrez V, et al. Cardiovascular risk management recommendations for patients with chronic myeloid leukemia who are candidates for ponatinib: Multidisciplinary Delphi analysis. *Ann Hematol Oncol*. 2021;8(7):1354.
26. Hamadi A, Grigg AP, Dobie G, Burbury KL, Schwarzer AP, Kwa FA, et al. Ponatinib tyrosine kinase inhibitor induces a thromboinflammatory response. *Thromb Haemost*. 2019;119:1112-23.
27. Kander EM, Zhao Q, Bhat SA, Hirsch J, Byrd JC, Ooka L, et al. Venous and arterial thrombosis in patients with hematological malignancy during treatment with ibrutinib. *Br J Haematol*. 2019;187:399-402.
28. Brown JR, Moshlehi J, O'Brien S, Ghia P, Hillmen P, Cumbolista F, et al. Characterization of atrial fibrillation adverse events reported in ibrutinib randomized controlled registration trials. *Haematologica*. 2017;102:1796-805.
29. Moik F, Chan WE, Wiedemann S, Hoeller C, Tuchmann F, Aretin MB, et al. Incidence, risk factors and outcomes of venous and arterial thromboembolism in immune checkpoint inhibitor therapy. *Blood*. 2021;137:1669-78.
30. Solinas C, Saba L, Sganzerla P, Petrelli F. Venous and arterial thromboembolic events with immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Thromb Res*. 2020;196:444-53.

31. Johnsrud AJ, Craig J, Baird JH, Spiegel JY, Muffly L, Zehnder JL, et al. Incidence and risk factors associated with bleeding and thrombosis following chimeric antigen receptor T cell therapy. *Blood Adv.* 2021;5(21):4465-75.
32. Parks AL, Kambhampati S, Fakhri B, Andreadis C, Gray L, Wong SW, et al. Incidence, management and outcomes of arterial and venous thrombosis after chimeric antigen receptor modified T cells for B cell lymphoma and multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 2021;4:1003-6.
33. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CART-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma: a metaanalysis. *Mol Clin Oncol.* 2020;4:33.
34. Buechner J, Grupp SA, Hiramatsu H, Teachey DT, Rives S, Laetsch TW, et al. Practical guidelines for monitoring and management of coagulopathy following tisagenlecleucel CAR T-cell therapy. *Blood Adv.* 2021;5:593-601.
35. Wang J, Doran J. The many faces of cytokine release syndrome-related coagulopathy. *Clin Hematol.* 2021;3:3-12.
36. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. Thrombotic complication of erythropoiesis-stimulating agents. *Sem Thromb Hemost.* 2010;36:573-49.
37. Barbui T, Finazzi G, Grassi A, Marchioli P. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factor-a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1996;75:368-71.
38. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2020;38:496-520.
39. Gonzalez-Porras JR, Mateo J, Gonzalez-Calle V, Marco P, Garcia-Gutierrez V, Reverter JC, et al. Prevention of venous thromboembolism in hematologic neoplasms: an expert consensus from SEHH-SETH. *Clin Transl Oncol.* 2022;24(5):770-83.
40. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, Di Nisio M, Bossuyt PM, Guman N, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica.* 2019;104:1277-87.
41. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2014;32:587-600.
42. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastritis E, et al. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100:1254-66.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease [Internet]. National Comprehensive Cancer Network [consultado: 12 diciembre 2019]. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
44. Carrier M, Abou-Nassar K, Allick R, Tagalakakis V, Shivakumar S, Schattner A, et al. Apixaban to prevent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:711-19.
45. Khorana AA, Soff GA, Kakkar AK, Vadhan-Raj S, Riess H, Wun T, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in high-risk ambulatory patients with cancer. *N Engl J Med.* 2019;380:720-28.

Recomendaciones generales del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) para la valoración del mielograma y la realización del informe citológico de médula ósea

Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) recommendations for bone marrow aspirate cytological assessment and report

Sílvia Saumell Tutusaus^{1*}, Lourdes Florensa Brichs², Gemma Azaceta Reinares³, Leonor Arenillas Rocha², Leonor Senent Peris⁴, José María Raya Sánchez⁵, Esther Alonso Sanz⁶, M.ª Antonia Durán Pastor⁷, M.ª Pilar Ricard Andrés⁸, Esperanza Tuset Andújar⁹, M.ª Angelines Lemes Castellano¹⁰, Francisco José Ortuño Giner¹¹, Rosario Morales Camacho¹², Mercedes Gasior Kabat¹³, Elena Landeta Callejo¹⁴, Carolina Muñoz Novas¹⁵, Mariola Abío Calvete¹⁶, Soledad Woessner Casas², Maria Rozman Jurado¹⁷ y José T. Navarro Ferrando¹⁸

¹Servicio de Hematología, Unidad de Hematología Experimental, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona; ²Escuela de Citología Hematológica Soledad Woessner-Parc de Salut Mar, Laboratorio de Citología Hematológica, Patología, GRETNHE, IMIM Hospital del Mar Research Institute, Barcelona; ³Servicio de Hematología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia; ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife; ⁶Laboratorio de Hematología, Servicio de Patología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Son Espases, Mallorca; ⁸Servicio de Hematología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid; ⁹Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Girona; ¹⁰Servicio de Hematología, Hospital Dr Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ¹¹Servicio de Hematología y Oncología Médica, Hospital Universitario Morales Meseguer, Universidad de Murcia, IMIB-Arrixaca, Murcia; ¹²Servicio de Hematología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla; ¹³Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid; ¹⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Cruces, Bilbao; ¹⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid; ¹⁶Servicio de Hematología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo; ¹⁷Servicio de Patología, Sección de Hematopatología, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona; ¹⁸Servicio de Hematología, Institut Català d'Oncologia-Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona. España

Resumen

El informe citológico de médula ósea debe contener la información necesaria para detallar las características morfológicas más importantes del aspirado de médula ósea. De su correcta interpretación, junto con el resto de los estudios complementarios, dependen el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes, así como su seguimiento. Se aportan unas recomendaciones de consenso para la evaluación del aspirado medular y la redacción del informe citológico de este, elaboradas por los miembros del Grupo Español de Citología Hematológica (GECH). Se han aunado criterios para señalar la información indispensable y la recomendada. Las recomendaciones son el fruto de la revisión exhaustiva de trabajos publicados en la literatura y las aportaciones de los expertos del GECH. Finalmente, se propone un modelo de informe prototipo para ayudar a redactar de forma homogénea y reproducible el mielograma. Este documento es adaptable a los distintos centros hospitalarios.

Palabras clave: Médula ósea. Aspirado medular. Mielograma. Informe citológico de médula ósea.

*Correspondencia:

Sílvia Saumell Tutusaus
E-mail: ssaumell@vhio.net

Fecha de recepción: 20-09-2022

Fecha de aceptación: 09-11-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.22000008

Disponible en internet: 27-12-2022

Sangre. 2022;41(2):68-70

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

The bone marrow cytological report must contain the essential information necessary to describe the morphological characteristics of the bone marrow aspirates. Evaluation and interpretation of the bone marrow smears together with the complementary tests depend on the diagnosis and the treatment of the patients, as well as their follow-up. GECH has developed recommendations guideline for evaluating and reporting the bone marrow aspirate specimens. The essential parameters and recommended information to be reported are indicated by full consensus. The recommendations arose from exhaustive literature review, as well as from the experience of the members of GECH. Finally, we propose a helpful reporting prototype to perform a uniform and reproducible bone marrow aspirate report, which is adjustable to different hospital models.

Keywords: Bone marrow aspirate. Bone marrow report. Bone marrow cytologic examination.

Introducción

El estudio de la médula ósea representa un paso esencial en el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades hematológicas. La interpretación del mielograma la realizan hematólogos con una experiencia muy variable en el campo del diagnóstico citológico, lo que genera una gran diversidad en el estilo y contenido de los informes del estudio citológico de médula ósea. La falta de uniformidad conduce, en ocasiones, a la omisión de información relevante para la interpretación de los resultados, pudiendo llevar a errores en el diagnóstico hematológico y en el seguimiento del paciente. En la actualidad, debido a la gran cantidad de ensayos clínicos existentes, muchos pacientes se tratan en distintos hospitales durante el transcurso de su enfermedad. En estos pacientes la reproducibilidad del informe del mielograma entre los distintos centros es de especial importancia. Desde el Grupo Español de Citología Hematológica (GECH) hemos querido aportar, a partir de nuestra propia experiencia unida a la revisión de las guías publicadas en la literatura, un documento de consenso para facilitar la realización de los informes citológicos de médula ósea. Las recomendaciones que se describen a continuación detallan los datos que deben constar en el informe, así como aquellos que es recomendable que también queden reflejados debido a que aportan información relevante para su correcta interpretación.

Recomendaciones para valorar e informar el estudio citológico de médula ósea

En primer lugar, en el informe deben constar nombre y apellidos, sexo, edad y número de historia clínica del paciente. También resulta útil nombrar al médico solicitante y el motivo de la petición. Además, deben constar los datos del procedimiento en concreto, como son la fecha de extracción de la muestra del aspirado medular, el lugar de punción, la resistencia del hueso al introducir la aguja de punción, y la cantidad y calidad de material obtenido. Se aconseja también anotar si se deriva parte del material de aspiración para otros estudios (citometría de flujo, citogenética, biología molecular, estudios

microbiológicos y otros), así como si se realiza una biopsia de médula ósea.

La valoración del frotis de sangre periférica, indispensable en el momento de la interpretación del aspirado medular, es conveniente informarla conjuntamente con el mielograma, aunque no se considera parte del informe del estudio citológico de médula ósea en sí mismo. También, como datos adicionales, es altamente recomendable hacer constar información muy importante como son algunos datos clínicos, pruebas de laboratorio (hemograma, recuento de reticulocitos) y tratamientos recibidos, como los factores de crecimiento.

La valoración citomorfológica de la médula ósea se debe efectuar a partir de extensiones realizadas con el material de la punción sin anticoagulante. Se aconseja que se examinen primero los frotis con un objetivo de bajo aumento (x10) para evaluar el grumo, la celularidad, la cantidad de megacariocitos y la detección de células no hematopoyéticas. La cantidad de celularidad medular observada se comparará con la cantidad de celularidad grasa, aunque es importante recordar que la mejor prueba para la cuantificación correcta de ambas es el examen del cilindro de biopsia de médula ósea. A continuación, se aconseja valorar con el objetivo x50 la celularidad y la morfología de los megacariocitos. Por último, se analizarán los detalles citológicos finos con el objetivo de inmersión en aceite x100.

Seguidamente se procede a realizar el mielograma, definido como la valoración cuantitativa (porcentual) y cualitativa de las células de la médula ósea. El recuento debe incluir blastos, promielocitos, mielocitos, metamielocitos, cayados, polisegmentados neutrófilos, eosinófilos y basófilos, promonocitos, monocitos, mastocitos, linfocitos, células plasmáticas y eritroblastos, siendo útil referir todos los elementos de los distintos estadios madurativos (proeritroblastos, basófilos, policromáticos y ortocromáticos). No se deben considerar dentro del recuento porcentual del mielograma los megacariocitos ni los macrófagos. Tampoco las células metastásicas, osteoblastos y osteoclastos, aunque si se observan, deben ser informados de forma descriptiva.

El recuento celular es recomendable realizarlo por lo menos en dos frotis. Se aconseja contar un mínimo de

500 células cuando se requiere obtener un porcentaje preciso de algún tipo celular y de 300 células en el resto de las ocasiones. Cuando las células atípicas están en un porcentaje muy cercano al umbral para la estratificación de la enfermedad o cuando están distribuidas muy irregularmente, se recomienda realizar un recuento superior a los habituales para reducir el margen de error.

La relación mielo/eritroide es recomendable que conste en el informe. En ella, la población mieloide incluye la serie granulopoyética neutrófila, eosinófila y basófila, así como la serie monocítica. Los blastos de aspecto mieloide deben incluirse en la población mieloide, especialmente si se encuentran en porcentaje elevado.

El recuento de blastos obtenido por observación morfológica no debe ser remplazado por el obtenido por citometría de flujo. Son métodos complementarios, pero no sustituibles.

Los comentarios descriptivos de la morfología de cada una de las líneas celulares se deben incluir siempre que sean imprescindibles para un diagnóstico concreto. En el resto de los casos suelen ser de ayuda para interpretar el mielograma, por lo que se recomienda también incluirlos en el informe. El sistema mononuclear fagocítico se debe informar de forma descriptiva cuando esté aumentado, informando del contenido y las alteraciones en su morfología. Para evaluar la presencia de hemosiderina se debe realizar la tinción de Perls. Los hallazgos como la degeneración gelatinosa, la necrosis medular, la presencia de cristales y los microorganismos intracelulares y extracelulares, entre otros, se deben informar de forma descriptiva.

El comentario final debe ser un resumen del mielograma, destacando lo más relevante a mencionar. Debe constar la cantidad de celularidad, la presencia y cuantificación proporcional de las distintas series hematopoyéticas, la presencia de rasgos dismórficos (cuando sea necesario comentarla) y el porcentaje de la célula anómala que destacar en cada caso (blastos, células plasmáticas, linfocitos). Indicar, aquí también, si se observan metástasis, histiocitos, parásitos u otros hallazgos.

Si se dispone de la información de la tinción de Perls y de los demás datos imprescindibles para el diagnóstico como hemograma, frotis de sangre periférica, otros estudios de citoquímica, inmunofenotipo, citogenética y biología molecular, así como la de la biopsia ósea, se debería incluir de forma resumida al final del comentario del mielograma o bien efectuar un informe integrado final con los resultados de todos los estudios. Con la integración de toda la información disponible y dentro del contexto clínico del paciente, se recomienda realizar una orientación diagnóstica. El diagnóstico integrado final es recomendable consensuarlo, siempre que sea posible, con todos los especialistas que hayan realizado los diferentes estudios junto con el clínico responsable del paciente.

En el caso de que se trate de una neoplasia hematológica se seguirá la nomenclatura de la última clasificación de la Organización Mundial de la Salud para las neoplasias hematológicas y/o clasificación de consenso vigente.

Si el mielograma ha sido revisado por más de un facultativo el informe debería ser firmado por todos ellos.

Se adjunta un modelo de informe, con un ejemplo de cómo elaborar cada uno de los apartados. Cabe destacar que esta plantilla es una guía para realizar el informe del mielograma. Es un documento modificable y adaptable a los distintos centros.

Material suplementario

El material suplementario está disponible en Revista Sangre en línea (DOI: 10.24875/SANGREE.M22000008). Estos datos son proporcionados por el autor correspondiente y publicados en línea para beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad exclusiva de los autores.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguna.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Bain BJ. Bone marrow aspiration. *J Clin Pathol*. 2001;54(9):657-63.
2. Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means RT, List AF, et al., editores. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 14th ed. Nashville, TN (USA): Elsevier; 2019.
3. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC; International Council for Standardization In Hematology. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int J Lab Hematol*. 2008;30(5):349-64.
4. Sever C, Abbott CL, de Baca ME, Khoury JD, Perkins SL, Reichard KK, et al. Bone Marrow Synoptic Reporting for Hematologic Neoplasms: Guideline From the College of American Pathologists Pathology and Laboratory Quality Center. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(9):932-49.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Revised 4th ed. Lyon, Francia: IARC Press; 2017.
6. Woessner S, Florensa L. *La citología óptica en el diagnóstico hematológico*. 5.^a ed. Madrid: Acción Médica y Fundación Española de Hematología y Hemoterapia; 2006.

El síndrome TEMPI. Evolución y respuesta al tratamiento con bortezomib y daratumumab

The TEMPI syndrome. Evolution and response to bortezomib and daratumumab treatment

Guillermo Martín Núñez*, Rosa M. López López, María A. Fernández Galán y Emilia Pardal de la Mano

Servicio de Hematología Hospital Virgen del Puerto Plasencia

Resumen

El síndrome TEMPI se considera una neoplasia de células plasmáticas con síndrome paraneoplásico asociado que genera un conjunto de manifestaciones que lo definen: telangiectasias, eritrocitosis con elevada eritropoyetina, gammopatía monoclonal, acúmulo de líquido perirrenal y shunt intrapulmonar. Su etiopatogenia parece debida al efecto de la paraproteína. Responde bastante bien al bortezomib y al daratumumab, fármacos empleados en el caso que presentamos. Es un proceso raro que con frecuencia no es tenido en cuenta, lo que retrasa el diagnóstico, por lo que es importante la difusión de casos para que de su conocimiento pueda considerarse en el diagnóstico diferencial de alguno de los síntomas que lo definen.

Palabras clave: Síndrome TEMPI. Telangiectasias. Eritrocitosis. Bortezomib. Daratumumab. Gammopatía monoclonal. Shunt intrapulmonar.

Abstract

TEMPI syndrome is considered a plasma cell neoplasm with associated paraneoplastic syndrome that generates a set of symptoms that define it: telangiectasias, erythrocytosis with elevated erythropoietin, monoclonal gammopathy, accumulation of perinephric fluid and intrapulmonary shunting. Its etiopathogenesis seem to be due to the effect of the paraprotein. It responds quite well to bortezomib and daratumumab, drugs used in the case that we present. It is a rare process that is often not taken into account, which delays the diagnosis, so it is important to communicate cases so that their knowledge can be considered in the differential diagnosis of some of the symptoms that define it.

Keywords: TEMPI syndrome. Telangiectasias. Erythrocytosis. Bortezomib. Daratumumab. Monoclonal gammopathy. Intrapulmonary shunting.

Introducción

Las causas de eritrocitosis secundarias adquiridas son múltiples y a ellas se ha incorporado un síndrome descrito por Sykes en 2011¹ que se caracteriza por un

conjunto de síntomas cuyas iniciales en inglés forman el acrónimo TEMPI (telangiectasias, eritrocitosis con aumento de eritropoyetina [EPO], gammopatía monoclonal, derrame perirrenal y *shunt* intrapulmonar). Desde entonces hasta la fecha se han descrito menos

*Correspondencia:

Guillermo Martín Núñez:
E-mail: gmartinn@telefonica.net

Fecha de recepción: 18-03-2022

Fecha de aprobación: 18-03-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.22000004

Disponible en internet: 27-12-2022

Sangre. 2022;41(2):71-76

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2022 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

de 30 casos², cuyo estudio ayuda al conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos, poniendo de manifiesto la importancia del componente monoclonal como desencadenante del cuadro^{3,4}. La respuesta a los fármacos que disminuyen el clon de células plasmáticas responsables de la paraproteína monoclonal, como daratumumab, el inhibidor del proteosoma bortezomib y la lenalidomida apoyan esta hipótesis. Por ello, el síndrome TEMPI se considera una neoplasia de células plasmáticas con síndrome paraneoplásico asociado, incluida en la clasificación de tumores de tejido hematopoyético y linfóide de la WHO-HAEM5 (5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours)⁵. La mayor incidencia se observa en la edad media de la vida y no tiene preferencia por sexos. Los criterios clínicos para el diagnóstico están bien establecidos⁶, pero en ocasiones se retrasa al confundirse con otros procesos como policitemia vera (PV)⁷. El pronóstico ha mejorado con el abordaje terapéutico precoz de los fármacos referidos anteriormente⁸⁻¹⁰ o el trasplante de progenitores hematopoyéticos¹¹, lográndose buenas respuestas en general. Algunos pacientes no evolucionan tan bien^{12,13} y otros requieren aporte de O₂ al persistir el *shunt* intrapulmonar y la eritrocitosis, que parecen responder más lentamente. Presentamos un nuevo caso, el primero diagnosticado en España, su estudio, tratamiento, la respuesta alcanzada y la evolución tras cuatro años de seguimiento.

Caso clínico

Varón de 57 años no fumador diagnosticado 16 años antes en otro centro de PV, fue tratado con flebotomías e hidroxycarbamida (HU) desde tres años antes de acudir a nuestro hospital en abril de 2018. Tras el diagnóstico de PV le aparecieron telangiectasias que fueron incrementándose lentamente en estos años. Como antecedentes de interés destacaban hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, hipoacusia bilateral, epilepsia en tratamiento con levetiracetam y adenoma tubulovelloso de colon extirpado meses antes de acudir a la primera consulta. En la anamnesis el paciente estaba asintomático, sin disnea ni ortopnea. En la exploración: ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, destacando las telangiectasias en cara, lengua y parte superior del tórax (Fig. 1). La auscultación cardiorrespiratoria fue normal, no se palpaban adenopatías ni visceromegalias. La evaluación analítica y su evolución se exponen en la tabla 1. Con los resultados obtenidos se descartó el diagnóstico de



Figura 1. Telangiectasias en la cara y parte superior de tronco, al diagnóstico en las dos fotografías superiores y su situación actual después del tratamiento en las inferiores.

PV (EPO muy elevada [6.125 mU/ml], *JAK2* y *MPL* no mutados) y se inició la búsqueda de otras causas de eritrocitosis secundarias adquiridas. La gasometría arterial fue normal, con una saturación arterial de O₂ del 98.5%, p50 de 25.4 mmHg, no se detectó carboxihemoglobina ni metahemoglobina. Las proteínas totales fueron normales, mostrando una banda monoclonal IgG K de 0.19 g/dl en el proteinograma. La proteinuria fue negativa. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) fue normal (33.6 pg/ml, *n* < 128.9 pg/ml). Las pruebas de imagen (radiografía de tórax, ecografía y tomografía computarizada abdominal) fueron normales con ausencia de líquido perirrenal. El aspirado y la biopsia de médula ósea (MO) era normocelular, con moderada hiperplasia roja con algunos rasgos displásicos y un 14% de células plasmáticas monoclonales Kappa, algunas binucleadas y en acúmulos. El resto de series fueron normales, con ausencia de hierro en depósitos y de sideroblastos (Fig. 2). En el ecocardiograma-contraste con suero salino agitado se confirmó la presencia de un *shunt* extracardiaco significativo. La prueba de esfuerzo mostró acidosis láctica durante el ejercicio extenuante con desaturación e hipoxemia.

Con el diagnóstico de síndrome TEMPI se inició tratamiento con bortezomib subcutáneo a la dosis de 1.3 mg/m², dos veces a la semana, días 1, 4, 8, 11 en ciclos de 21 días. Se administraron cinco ciclos y se redujo la dosis por neuropatía durante los dos ciclos siguientes. Por esta complicación se suspendió definitivamente en octubre 2018 a pesar de observarse una respuesta positiva, con disminución de telangiectasias, descenso de los valores de EPO y de la paraproteína.

Tabla 1. Algunos datos analíticos basales y su evolución en relación con el esquema de tratamiento descrito en el texto. Hemoglobina (Hb), hematocrito (Htc), volumen corpuscular medio (VCM), eritropoyetina (EPO) (N: 4.3-29 mU/ml), lácticodehidrogenasa (LDH) (N: 135-225 U/L), bilirrubina total (BT), bilirrubina directa (BD), haptoglobina (Hp) (N: 34-200 mg/dl), componente monoclonal (CM), g/L (gramos/litro), fl (fentolitro), mU (miliunidades), mL (mililitro)

Variables	Basal (abril 2018)	Inicio Bortezomib (junio 2018)	4º ciclo Bortezomib Suspensión HU (agosto 2018)	Inicio Daratumumab (noviembre 2018)	8ª Semana Daratumumab (enero 2019)	Ultimo Control (julio 2022)
Hb g/L	191	177	174	176	177	194
Htc (L/L)	0.57	0.52	0.56	0.58	0.59	0.59
VCM (fl)	122	124	105	77	83	92
EPO (mU/ml)	6.126		1.358	409	40	19
LDH (U/L)	409	366	262	235	203	203
BT (BD) (mg/dl)	1.82 (0.51)	2.05 (0.6)				1.1 (0.2)
Hp (mg/dl)	< 30	< 30				30
CM IgGK (g/dl)	0.19	0.17	0.08	0.06	0	0

La HU se mantuvo hasta el 4.º ciclo de bortezomib para evitar un posible rebrote de la eritrocitosis, luego fue definitivamente suspendida. En noviembre de 2018 se inició daratumumab (16 mg/kg semanal) durante ocho semanas, espaciándose el tiempo de infusión a cada dos semanas hasta la decimosexta dosis. Desde entonces y hasta el momento actual ha seguido recibiendo una dosis mensual. El tratamiento con daratumumab ha sido muy bien tolerado y se ha consolidado la desaparición de las telangiectasias (Fig. 1) y de la paraproteína, así como la disminución hasta normalizarse de los valores de EPO, si bien el *shunt* pulmonar persiste y las cifras de hemoglobina y hematocrito permanecen elevados. No se ha podido descartar apnea del sueño hasta el momento por problemas técnicos consecuencias de la pandemia de COVID-19. Se inició oxigenoterapia para intentar revertir la eritrocitosis, pero la colaboración del paciente no ha sido adecuada, por tanto no hemos podido confirmar una posible respuesta.

Discusión

Parece cada vez más aceptado que la discrasia de células plasmáticas está en el origen del síndrome TEMPI, falta concretar la diana sobre la que actúa esta inmunoglobulina monoclonal para generar a la vez un incremento de producción de EPO, proliferación de determinados vasos cutáneos y pulmonares y, en algunos casos, producir derrame perirrenal. La paraproteína

sintetizada en el síndrome TEMPI podría actuar de una forma similar a como lo hacen algunos fármacos inhibidores de la actividad catalítica de las prolil hidroxilasas (PHD) utilizados para tratar la anemia de la enfermedad renal crónica¹⁴, o como ocurre en las eritrocitosis congénitas que afectan a los genes *PHD2* o *VHL* (von Hippel-Lindau), cuyo defecto bloquea la degradación de factor inducido por hipoxia (HIF)¹⁵. La interferencia con los mecanismos reguladores de los HIF dentro de las células, entre otras las renales, podría generar su incremento, la traslocación al núcleo celular, el estímulo de la expresión de los genes que regula, y como consecuencia aumento de la síntesis de EPO y otras citocinas generadoras de eritrocitosis y angiogénesis cutánea y pulmonar (Fig. 3)^{3,16}. La fisiopatología de la angiogénesis en este síndrome no está muy clara, pero probablemente se realice por alguna vía diferente a la del incremento de VEGF, cuyos valores en este caso, como en otros, fueron normales en la determinación basal^{17,18}, lo que por otra parte descartaría un síndrome POEMS.

Nuestro paciente no ha desarrollado hasta la fecha derrame perirrenal, fenómeno que suele aparecer en el TEMPI. Es posible que el tratamiento con HU pueda haber influido en su ausencia, tal como se ha observado en algún paciente cuyo derrame mejoró con este fármaco¹⁹. La respuesta a bortezomib y daratumumab ha sido buena. Sin embargo, la persistencia de eritrocitosis con desaparición del componente monoclonal obliga a pensar en otras causas que la mantengan en

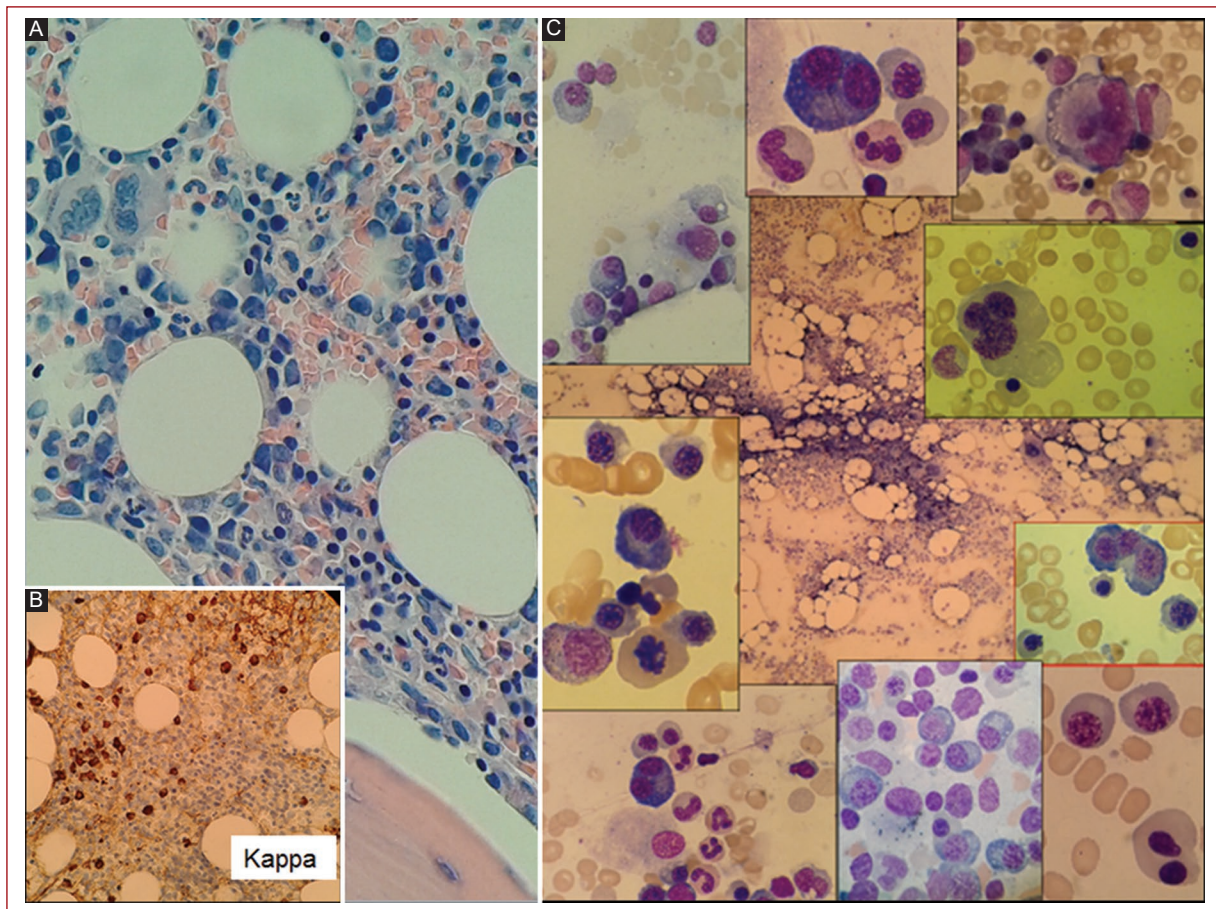


Figura 2. **A:** composición fotográfica con algunos detalles morfológicos del estudio de la MO. **B:** biopsia teñida con hematoxilina eosina (HE) x20 con detalle de células plasmáticas monoclonales Kappa. **C:** aspirado medular teñido con Wright. Fondo a x20 con diferentes detalles morfológicos de esta a x100.

ausencia de la paraproteína, como podría ser la persistencia del *shunt* intrapulmonar y/o un síndrome de apnea del sueño. El efecto de este *shunt* se incrementaría transitoriamente por la hipoxia nocturna y/o sumado a un posible cuadro de apnea del sueño que todavía no ha sido descartado. En la prueba de esfuerzo inicial el paciente sí presentó disnea y desaturación significativa, por lo que pensamos que el *shunt* pulmonar al persistir podría tener su efecto sobre la clínica actual del paciente. Los hallazgos del estudio de la MO en el síndrome TEMPI han sido descritos como inespecíficos²⁰. En nuestro caso destacaban los rasgos displásicos en la serie roja, lo que podría explicar la macrocitosis en sangre periférica, sin carencias vitamínicas, sin embargo los hematíes normalizaron su volumen a lo largo del tratamiento y de la suspensión de HU, que también podría haber contribuido a esta normalización (Tabla 1), por ello no se consideró imprescindible repetir el aspirado medular para comprobarlo. Es probable que la ausencia de

hierro en los depósitos medulares fuese debida a las flebotomías realizadas previamente y al adenoma vellosa de colon. Los datos bioquímicos de disminución de haptoglobina e incremento de lactato deshidrogenasa que se observó al diagnóstico, simulando un leve componente hemolítico intravascular y que se ha normalizado con el tratamiento, no tienen una explicación fácil pero podrían estar relacionados con un cuadro de hipermetabolismo o aborto medular.

El proceso diagnóstico de una eritrocitosis siempre debe realizarse de una forma reglada sobre la base de una buena historia clínica²¹, con lo que se logrará que cada vez sean menos los casos idiopáticos, se eviten errores que lleven a tratamientos inadecuados y se retrase el uso de fármacos que pueden ser eficaces, como los utilizados en nuestro paciente. El diagnóstico precoz de este síndrome y no demorar el tratamiento, probablemente evitará el desarrollo de alteraciones vasculares especialmente pulmonares, que tardan en desaparecer una vez establecidas.

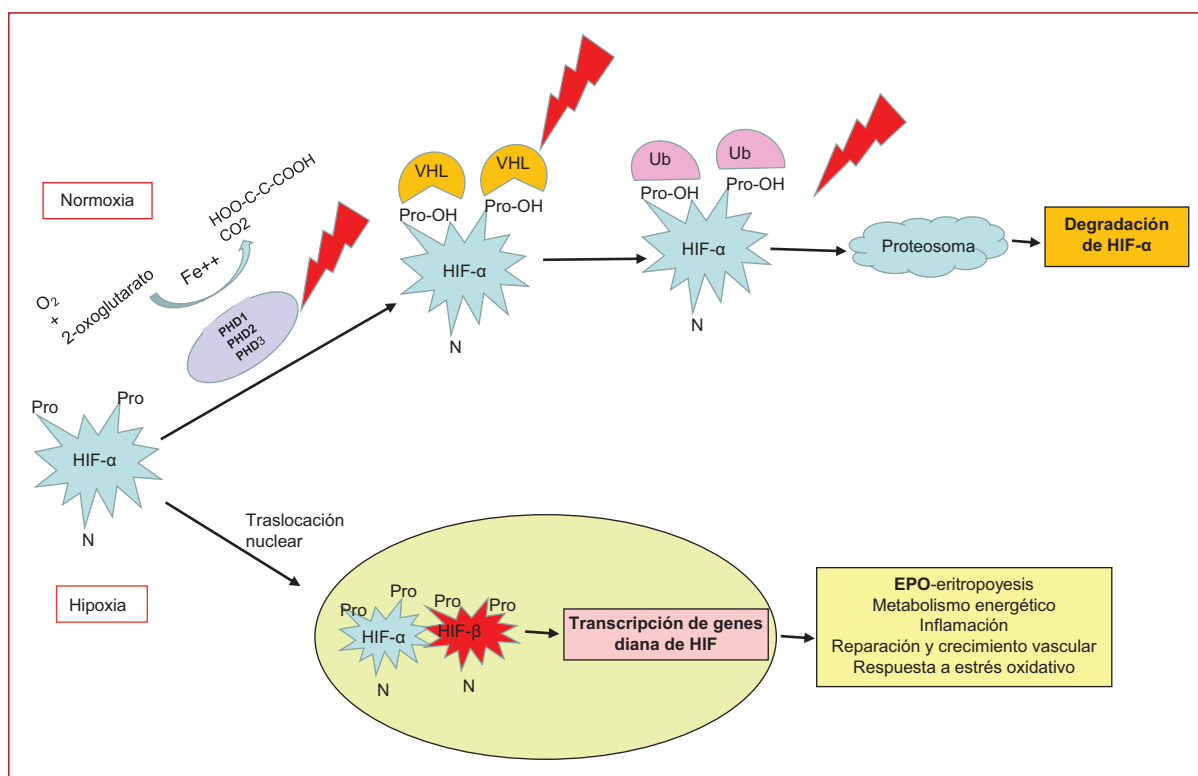


Figura 3. Esquema de la vía del factor Inducido por la hipoxia (HIF) y posibles lugares de bloqueo de la paraproteína en el síndrome TEMPI. El HIF- α se produce continuamente en la célula, pero en situaciones de normoxia es degradado rápidamente. Esta degradación se realiza en el proteosoma y está mediada por el complejo VHL (von Hippel-Lindau)-E3 ubiquitina ligasa (Ub), para lo que se requiere su prolil hidroxilación, realizada por las prolil hidroxilasas PHD1, PHD2 y PHD3. Las PHD son dioxigenasas que utilizan oxígeno molecular (O_2) y 2-oxoglutarato, en una reacción que requiere hierro (Fe^{2+})^{3,13}. En situaciones de hipoxia se reduce la actividad catalítica de las PHD, lo que conlleva una acumulación celular de HIF- α y su posterior traslocación nuclear. En el núcleo se forman heterodímeros con HIF- β , e incrementa la transcripción de genes regulados por HIF, los cuales participan en múltiples procesos biológicos, como la eritropoyesis, el metabolismo energético celular, la inflamación, la reparación endotelial y vascular, etc. Con la flecha quebrada roja señalamos los hipotéticos lugares de acción de la paraproteína que impediría la degradación proteosómica de HIF.

Definir la diana sobre la que podría actuar la paraproteína en el síndrome TEMPI consolidaría los conocimientos sobre el control de la degradación de HIF, pudiendo considerar el uso de anticuerpos monoclonales similares como arma terapéutica en situaciones donde se requiera un incremento de la síntesis de EPO.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Sykes DB, Schroyens W, O'Connel. The TEMPI síndrome a novel multisystem disease. *N Engl J Med.* 2011;365(5):475-477.
2. Xu J, Liu W, Fan F, Zhang B, et al. TEMPI Syndrome: Update on Clinical Features, Management, and Pathogenesis. *Front. Endocrinol.* 2022;13:886961. doi: 10.3389/fendo.2022.886961
3. Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control. *Blood.* 2013;122(7):1122-1128.

4. Kan S. The role of hypoxia-inducible factor-1 alpha in TEMPI Syndrome. *NDTPlus*. 2011;4(6):454-5. doi: 10.1093/ndtplus/sfr143
5. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD et al The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36:1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
6. Sykes DB, O'Connell C, Schroyens W. The TEMPI síndrome. *Blood*. 2020;135 (15):1199-1203.
7. Ruan Y, Zhao X, Pan M. Diffuse telangiectasia: A clue to the TEMPI síndrome. *JAAD Case Reports*. 2021;10:99-101. doi: 10.1016/j.jdc.2021.02.022
8. Schroyens W, O'Connell C, Sykes DB Complete and partial responses of the TEMPI syndrome to Bortezomib. *N Engl J Med*. 2012;367:23,778-780.
9. Sykes DB, Schroyens W. Complete responses in the TEMPI syndrome after treatment with Daratumumab. *N Engl J Med* 2018;378(23):2240-42.
10. Liang SH, Yeh SP. Relapsed multiple myeloma as TEMPI syndrome with good response to salvage lenalidomide and dexamethasone. *Ann Hematol*. 2019; 98:2447-2450. <https://doi.org/10.1007/s00277-019-03761-4>
11. Kenderian SS, Rosado FG, Sykes DB, Hoyer JD, Lacy MQ. Long-term complete clinical and hematological responses of the TEMPI syndrome after autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2015;29(12):2414-6. doi: 10.1038/leu.2015.298
12. Lor M, Cheng M, Liang B, MD Cheng. TEMPI síndrome with progressive telangiectasias associated with pulmonary deterioration. *JAMA Dermatology*. 2020; 156(12):1379-80.
13. Diral E, Perfetti P, D'Alberti D, Gambacorti-Passerini C, et al. A fatal case of TEMPI syndrome, refractory to proteasome inhibitors and autologous stem cell transplantation. *Leuk Res*. 2020;97:106441. doi: 10.1016/j.leukres.2020.106441
14. Haase VH. Hypoxia-inducible factor–prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney International Supplements* 2021;11: 8–25. doi.org/10.1016/j.kisu.2020.12.002
15. Lappin TR, Lee FS. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis. *Blood Rev*. 2019;37:100590. Doi: 10.1016/j.blre.2019.100590
16. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012; 148(3):399-408. doi:10.1016/j.cell.2012.01.021
17. Pascart T, Herbaux Ch, Lemaire A, Soncin F, et al. Coexistence of rheumatoid arthritis and TEMPI syndrome: New insight in microangiogenic-related diseases. *Joint Bone Spine*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.06.011>
18. Shizuku T, Matsui K, Yagi S, Iwabuchi S. The first case of TEMPI síndrome in Japan. *Intern Med*. 2020;59: 1741-1744. doi:10.2169/internalmedicine.3547-19
19. Khan J, Sykes DB. Case report: a 37-year-old male with telangiectasias, polycythemia vera, perinephric fluid collections, and intrapulmonary shunting. *BMC Hematol*. 2014;14(1):11. doi: 10.1186/2052-1839-14-11
20. Rosado FG, Oliveira JL, Sohani R, Schroyens W et al. Bone marrow findings of the newly described TEMPI syndrome: when erythrocytosis and plasma cell dyscrasia coexist. *Modern Pathology*. 2015;28:367-372; doi:10.1038/modpathol.2014.117
21. McMullin MF Investigation and management of erythrocytosis. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016;11:342-347. Doi 10.1007/s11899-016-0334-1