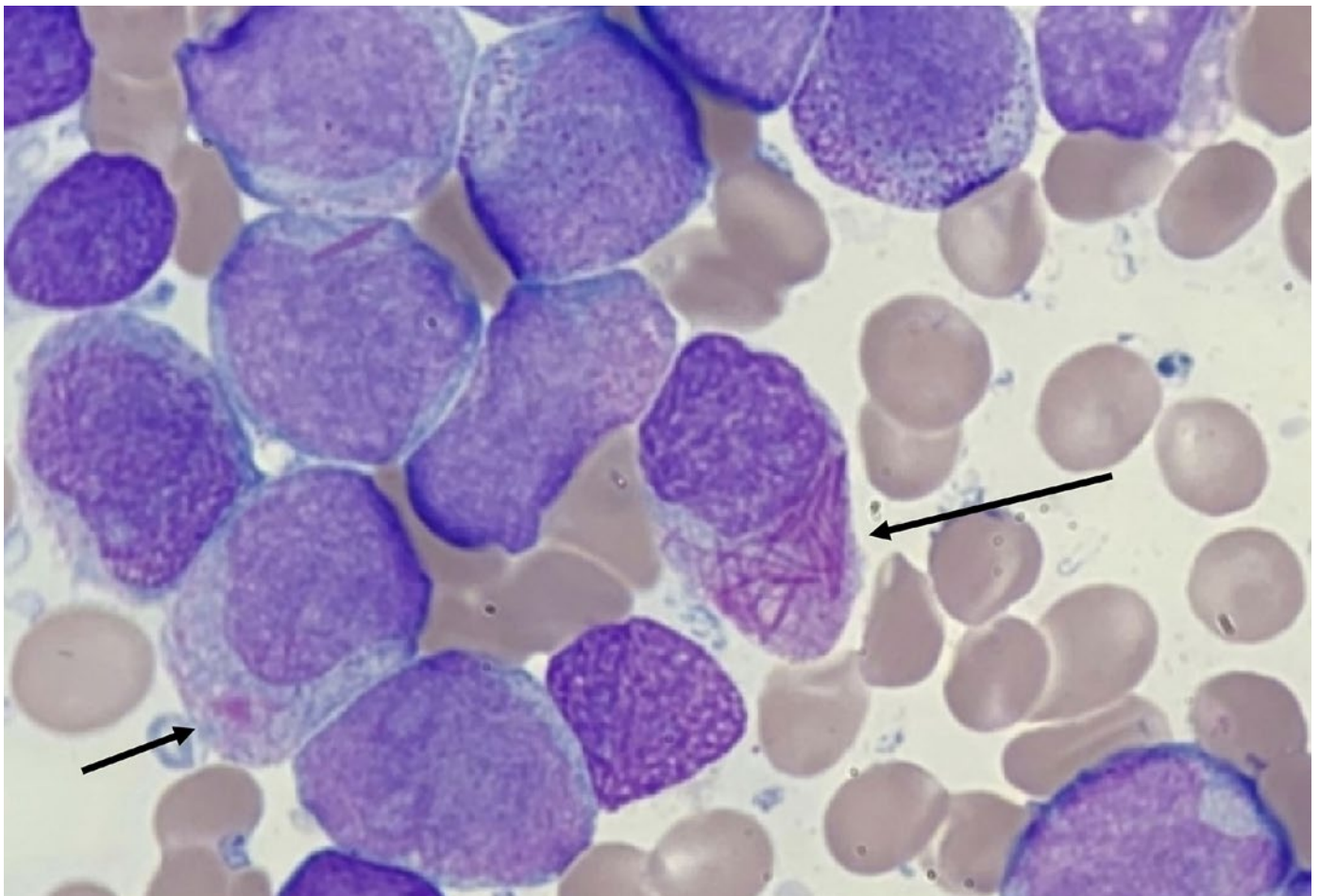

SANGRE

Trabajos en Hematología y Terapia Celular

Volumen 41, Número 1, Julio-Septiembre 2022 | www.revistasangre.com

ISSN: 0036-4355



Sociedad Española de
Hematología y Hemoterapia



PERMANYER
www.permanyer.com

COMITÉ EDITORIAL

Editor Jefe

Ramón García Sanz

Coeditor

Joaquín Sánchez García

EDITORES ASOCIADOS

Hematopoyesis

Carmen García Insausti
Dirección Médica, SEHH, Madrid, España

Eritropatología

Fernando Ataulfo González Fernández
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico San Carlos,
Madrid, España

Terapia celular

Fermín Sánchez-Guijo Martín
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de
Salamanca, Salamanca, España

Medicina transfusional

Cristina Arbona Castaño
Dirección, Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana,
Valencia, España

Neoplasias mieloproliferativas

Juan Carlos Hernández Boluda
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínico Universitario de
Valencia, Valencia, España

Leucemia aguda mieloide

Pau Montesinos Fernández
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario La Fe,
Valencia, España

Síndromes mielodisplásicos

María Díez Campelo
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario de
Salamanca, Salamanca, España

Síndromes linfoproliferativos

Antonio Salar Silvestre
Servicio de Hematología Clínica, Hospital Del Mar, Barcelona, España

Linfomas

Armando López-Guillermo
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínica I Provincia,
Barcelona, España

Leucemia aguda linfóide

Albert Oriol Roca Figuera
Unidad de Investigación Clínica de Hematología y Oncología, Instituto
Catalá d'Oncología en el Hospital Germans Triás i Pujol de Badalona,
Badalona, España

Gammopatías monoclonales

Javier De la Rubia Comos
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario y
Politécnico La Fe, Valencia, España

Transplante de progenitores

Anna Sureda Balari
Servicio de Hematología Clínica, Institut Catalá D'Oncologia, Hospital
Duran I Reynals, L'Hospitalet, España

Hematología pediátrica

Antonio Pérez Martínez
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Inmunología y EICR

José Antonio Pérez Simón
Servicio Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Virgen del
Rocío, Sevilla, España

Hemostasia

Victor Jiménez Yuste
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Trombosis

José Antonio Páramo Fernández
Servicio Hematología y Hemoterapia, Clínica Universitaria de Navarra,
Pamplona, España

SECCIONES ESPECIALES

SANGRE Podcasts

SANGRE Comments

Collections



Imagen de cubierta:

Leucemia aguda promielocítica t(15;17)(q22;q12);(PML-RARA).

Variante hipogranular

Imagen del Atlas del Grupo Español de Citología Hematológica <https://atlas.gechem.org>

Esther Zato Hernández y Ana Torres Tienza

Sección de Citología, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España

Médula ósea: presencia de blastos de núcleo de contorno irregular, cromatina laxa, algunos con nucleolo visible, citoplasma con granulación fina, en alguno reforzada y en escasos en astillas. Se observa un blasto (flecha corta) en el que la granulación forma una zona globulosa azurófila y un promielocito anómalo con abundantes astillas dispuestas en manojo (flecha larga).

Información clínica: varón de 27 años, con clínica de infección urinaria.

Información biológica:

- Hemograma: hematíes $3,95 \times 10^{12}/l$, hemoglobina 131 g/l, hematocrito 0,35, volumen corpuscular medio 88,70 fl, leucocitos $23 \times 10^9/l$ (10% segmentados, 12% linfocitos, 16% promielocitos atípicos y 62% blastos) y plaquetas $22 \times 10^9/l$. Coagulopatía con actividad de protrombina 48%, fibrinógeno 0,69 g/l y dímeros D > 20.000 mg/l.
- Mielograma: celularidad global muy aumentada, con 82% de blastos, la mayoría de ellos con núcleos irregulares, en ocasiones con signo del «hachazo» y cromatina laxa con 2-3 nucleolos visibles. En la mayoría de los elementos se observa granulación azurófila fina, y en ocasiones astillas. Una minoría de los blastos tienen características de promielocitos atípicos.

Inmunofenotipo de los blastos: CD34-/+ , CD117+ , cMPO+ , HLA-DR- , CD38 heterogéneo débil, CD13+ , CD33+ , CD15- , CD64+ , CD123+débil.

Citogenética:

- Cariotipo: 46,XY,add(8)(q21),t(15;17)(q22;q12)[12]/46,XY[4]. Con la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) se confirmó un reordenamiento PML::RARA.
- Biología molecular: por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) cuantitativa también se demostró la fusión PML::RARA, con el subtipo bcr3.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<https://publisher.revistasangre.permanyer.com>



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 0036-4355

Ref.: 6737AM211

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

La revista SANGRE es el órgano oficial de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2022. Publicado por Permanyer.

Me resulta muy grato escribir estas líneas para dar la bienvenida a la reedición de la revista SANGRE, que renace con la pretensión de volver a ser el principal medio de expresión de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, uno en el que poder aportar los consensos de los grupos cooperativos, comunicar las noticias científicas más relevantes de nuestra especialidad, difundir proyectos y lanzar convocatorias y, por supuesto, publicar toda la ciencia que nuestros socios puedan generar y quieran publicar en español. En el pasado, SANGRE dejó de publicarse por su falta de relevancia, por su escaso factor de impacto, diluyéndose en otras alternativas en las que los hematólogos españoles podíamos publicar. Pero ello condujo a la carencia de un medio que permitiera publicar aspectos menos accesibles a la revisión por pares como las editoriales, los debates de grupos, las noticias de la sociedad o, simplemente, los resúmenes de las comunicaciones y el programa educacional del congreso anual.

Con todo, los hematólogos españoles podemos publicar en las mejores revistas gracias a nuestra capacidad, tanto individual como colectiva. Es algo que se ha hecho sistemáticamente en revistas extranjeras, en inglés. Ello hace que continuamente nos cuestionemos si el español se ha convertido en una lengua muerta para la ciencia. No lo creemos. Si así fuera no tendría ningún sentido seguir con las actuales clases de medicina, las sesiones en lengua no inglesa o el desarrollo del congreso en español. Además, especialidades cercanas han acertado al continuar con sus revistas en español, logrando un factor de impacto que para sí quisieran muchas de las revistas extranjeras en las que los hematólogos seguimos publicando. Un par de ejemplos: la Revista Española de Cardiología (IF: 4,753) o Archivos de Bronconeumología (IF: 4,872). Y lo han conseguido de forma simple y accesible: publicando sus revisiones y originales en los dos idiomas,

inglés y castellano, con el objetivo de conseguir la máxima difusión.

Y así nace el actual proyecto de SANGRE, cuyo primer número ya está disponible (<https://www.revistasangre.com/>). Y lo hace con una buena representación de la hematología actual: un artículo sobre factores de riesgo cardiovascular en leucemia mieloide crónica, dos artículos de hemostasia y trombosis, uno más básico y otro más clínico, un consenso sobre estudios moleculares en patología neoplásica mieloide y un estudio sobre el impacto de la COVID-19 en los servicios de transfusión. Esto demuestra la apuesta de la revista por una hematología integral, que cubra la mayor parte de nuestra especialidad.

Los objetivos de la revista son inicialmente modestos: cuatro números anuales con 1-2 revisiones y 3-4 originales cada número, aparte de editoriales, noticias, cartas al editor y otros escritos que puedan tener cabida en una revista científica. Los artículos se podrán remitir en inglés o en castellano, según la preferencia del autor, pero todos serán traducidos a la lengua alternativa para dar respuesta a ese objetivo de máxima difusión que arriba hemos avanzado. Por motivos financieros, la revista será por ahora exclusivamente online, por página web, descargable en PDF, aunque en el futuro se evaluarán otras alternativas: aplicación, App móvil, descargable por e-mail, papel...

Ya estamos trabajando en el 2.º número, que verá la luz en septiembre u octubre, seguramente con las comunicaciones del congreso. Esperamos vuestros artículos confiando en que entre todos seamos capaces de alcanzar un buen objetivo de impacto, y sin costes editoriales para los autores. Seguro que muchos grupos tienen datos interesantes que todavía no han encontrado acomodo editorial y tienen que elegir aún el medio de publicación. Ahora es posible pensar en SANGRE como una revista interesante y con la

Fecha de recepción: 18-05-2022

Fecha de aceptación: 23-05-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000004

Disponible en internet: 16-06-2022

Sangre. 2022;41(1):1-2

www.revistasangre.com

facilidad que da el poder publicar en español de forma gratuita. Os animo a todos a enviar trabajos a SANGRE para conseguir de ella un medio de expresión cercano y de impacto.

Espero que este proyecto os agrade y que casi todos podamos participar en él con el mismo entusiasmo con el que lo hacemos los miembros del comité editorial.
Un saludo,



Ramón García-Sanz
Editor de SANGRE



Joaquín Sánchez
Coeditor de SANGRE

Prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular subclínica y sintomática en una cohorte nacional de pacientes con leucemia mieloide crónica

Prevalence of cardiovascular risk factors, target organ damage, and subclinical and symptomatic cardiovascular disease in a national population of patients with chronic myeloid leukemia

Ricardo Roa-Chamorro^{1,*}, José M. Puerta-Puerta², Lucía Torres-Quintero³, Pablo González-Bustos¹, Fernando Jaén-Águila¹ y Juan D. Mediavilla-García¹

¹Departamento de Medicina Interna, Unidad de Riesgo Vascular; ²Departamento de Hematología; ³Departamento de Cardiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

Resumen

Introducción: Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) han mejorado el pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC). Sin embargo, los ITC se han relacionado con un incremento en los eventos cardiovasculares que se producen fundamentalmente en pacientes que ya presentaban factores de riesgo cardiovascular (FRCV). **Material y métodos:** Estudio observacional, descriptivo y transversal de pacientes con LMC en tratamiento con ITC. Se estudió la prevalencia de FRCV, lesión de órgano diana y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) subclínica y sintomática. **Resultados:** Se reclutaron 73 pacientes. El 63,01% eran varones con una mediana de edad de 56 años (intervalo intercuartílico [IQR]: 45-67,50). El 47,95% presentó hipertensión arterial (HTA), el 17,33% diabetes mellitus, el 40,79% dislipidemia, el 50,68% sobrepeso, el 26,03% obesidad y el 21,92% eran fumadores. El 19,20% presentaron microalbuminuria, el 8,20% hipertrofia ventricular izquierda y el 19,18% enfermedad renal crónica. El 32,90% tuvieron valores elevados de proteína C reactiva ultrasensible y el 26% valores de velocidad onda de pulso elevados. Un 11,07% tuvieron ECVA. Los pacientes tratados con nilotinib tuvieron mayor prevalencia de dislipidemia, tabaquismo, enfermedad arterial periférica y ECVA. **Conclusiones:** La prevalencia de FRCV es mayor a la descrita en población general española. Los pacientes tratados con nilotinib presentaron mayor prevalencia de HTA no controlada, dislipidemia, tabaquismo, enfermedad arterial periférica y ECVA establecida que los pacientes tratados con imatinib y dasatinib.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica. Inhibidores de la tirosina cinasa. Enfermedad cardiovascular.

Abstract

Introduction: Treatment of chronic myeloid leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has improved the life expectancy of these patients. However, TKIs have been related to an increase in cardiovascular events. These occur especially in patients who already had cardiovascular risk factors (CVRF). **Material and methods:** An observational cross-sectional study of patients with CML under treatment with TKI was conducted. The prevalence of CVRF, target organ damage and subclinical and symptomatic atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) was studied. **Results:** 73 patients were included.

Correspondencia:

*Ricardo Roa Chamorro
Email: ricardoroa@gmail.com

Fecha de recepción: 02-02-2022
Fecha de aceptación: 30-03-2022
DOI: 10.24875/SANGRE.22000002

Disponible en internet: 16-06-2022
Sangre. 2022;41(1):3-10
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/>).

63.01% were male. The median age was 56 years (IQR 45 – 67,50). 47.95% had high blood pressure, 17.33% diabetes mellitus, 40.79% dyslipidemia, 50.68% overweight, 26.03 obesity and 21.92% were smokers. 19.20% presented microalbuminuria, 8.20% left ventricular hypertrophy and 19.18% chronic kidney disease. 32.90% had high values of hsCRP and 26% high values of pulse wave velocity. 11.07% had ASCVD. Patients treated with nilotinib had a higher prevalence of dyslipidemia, smoking, peripheral arterial disease, and ASCVD. **Conclusions:** The prevalence of CVRF was higher than that described in the general Spanish population. Patients treated with nilotinib had a higher prevalence of uncontrolled hypertension, dyslipidemia, smoking, peripheral arterial disease, and established atherosclerotic cardiovascular disease than patients treated with imatinib and dasatinib.

Keywords: Chronic myeloid leukemia. Tirosin kinase inhibitors. Cardiovascular disease.

Introducción

La leucemia mieloide crónica (LMC) experimentó una revolución tras la introducción de los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) BCR-ABL1 en 2001¹⁻³. Actualmente, el pronóstico de estos pacientes es similar al de población general, de su misma edad y sexo⁴.

El incremento en la esperanza de vida se ha visto acompañado de un aumento de incidencia de enfermedad cardiovascular (ECV), suma de dos factores: la presencia previa de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y los efectos secundarios los ITC⁵⁻⁷. Esto es debido a que estos fármacos no producen una inhibición selectiva de la tirosina cinasa BCR-ABL1, sino que actúan también sobre otras tirosina cinasas que participan en la fisiología cardiovascular. Estas incluyen al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 1 a 3, TIE-2, receptor alfa y beta derivado del crecimiento de plaquetas, y receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1 a 4, entre otras^{8,9}.

De esta manera, cada ITC produce unos efectos cardiovasculares específicos. Imatinib¹⁰ y bosutinib¹¹ presentan un perfil cardiovascular neutro. Dasatinib¹² se ha relacionado con derrame pleural y pericárdico, así como con hipertensión pulmonar. Nilotinib favorece el desarrollo de dislipidemia y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), especialmente enfermedad arterial periférica (EAP)¹³. Existe un aumento de incidencia de hipertensión arterial (HTA), ECVA y enfermedad tromboembólica en los pacientes tratados con ponatinib¹⁴.

La mayoría de los eventos cardiovasculares se desarrollan en pacientes que ya presentaban FRCV. Por este motivo, la evaluación cardiovascular previa al inicio del tratamiento con ITC se hace necesaria para disminuir la probabilidad de desarrollar eventos cardiovasculares¹³. Sin embargo, el diagnóstico de FRCV se hace muchas veces insuficiente, ya que podemos omitir estados preclínicos de ECV. Debemos entender que existe un continuo desde la presencia de FRCV hasta el desarrollo de ECV, y que puede diagnosticarse de

forma preclínica para evitar el desarrollo de complicaciones. La arteriosclerosis es un proceso inflamatorio patológico y progresivo que sucede a lo largo de años, favorecido por los diferentes FRCV. En los estadios iniciales puede pasar desapercibida (la ECVA subclínica), pero a largo plazo produce la mayoría de los casos de cardiopatía isquémica, ictus isquémico y arteriopatía, tanto aórtica como periférica¹⁵⁻¹⁷. La lesión de órgano diana (LOD) se define como los cambios estructurales o funcionales en las arterias u órganos terminales (corazón, vasos sanguíneos, cerebro, ojos y riñón) causados por los FRCV, como pueden ser la hipertensión o la diabetes *mellitus*. Es un marcador de ECV preclínica o asintomática e indican un mayor riesgo de desarrollar ECV. Algunos tipos de LOD, especialmente en estadios iniciales, son reversibles¹⁸.

La LOD y la ECVA subclínica son conceptos ampliamente conocidos y utilizados en población general en el diagnóstico y control de la ECV. Nos ayudan a valorar el riesgo real de desarrollar una complicación cardiovascular y son modificadores del RCV. Sin embargo, hasta ahora no han sido usados de forma sistemática en pacientes con enfermedades neoplásicas. La cardio-onco-hematología, una nueva especialidad relativamente joven, se ha centrado especialmente en el daño producido en el corazón por los agentes quimioterápicos, inmunomoduladores y nuevas terapias dirigidas. Sin embargo, hasta el momento no se ha prestado especial atención al daño orgánico producido por los FRCV y estos tratamientos¹⁹. Se desconoce la frecuencia de FRCV, LOD, ECVA subclínica y sintomática en población con LMC en España. Presentamos, bajo nuestro conocimiento, el primer trabajo donde se analiza su frecuencia en una cohorte de pacientes con LMC en tratamiento con ITC en España.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo y transversal de pacientes diagnosticados de LMC en tratamiento activo

con ITC correspondientes al área sanitaria del Hospital Virgen de las Nieves de Granada. Se recogieron los datos entre mayo de 2018 y mayo de 2019. De los 74 pacientes diagnosticados de LMC, 73 aceptaron participar en el estudio. La prescripción de los ITC por el hematólogo, previa a la valoración en la consulta de RCV, se hizo siguiendo la práctica habitual con base en los siguientes criterios: en pacientes de edad avanzada o pacientes con una esperanza de vida corta, pacientes pluripatológicos o muy polimedicados, la primera elección para los ITC fue imatinib. En pacientes jóvenes o con grandes deseos de interrumpir el tratamiento en el futuro, la primera opción fue un ITC de segunda generación. La elección entre un ITC de segunda generación u otro en primera línea se basó en las comorbilidades del paciente. Se evitó el uso de nilotinib en pacientes con eventos CV establecidos o múltiples FRCV. Dasatinib se evitó en pacientes con antecedentes de derrame pleural o retención manifiesta de líquidos. Hasta la fecha, el uso de bosutinib en primera línea para la LMC en España no estaba autorizado.

La información sobre la prevalencia de FRCV clásicos y ECV antes de iniciar el tratamiento con ITC se realizó revisando la historia clínica del paciente, mientras que los datos sobre FRCV y ECV en el momento del estudio fueron recogidos y analizados directamente por el investigador principal durante la valoración del paciente.

El diagnóstico de ECVA subclínica se basó en la medición de valores basales de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) (valores patológicos $> 5 \mu\text{g/l}$) y velocidad onda de pulso (VOP) superior a los valores correspondientes por edad y sexo (en la medida indirecta de la VOP se utilizó el sistema validado Mobil-O-Graph). La LOD se definió de la siguiente manera: hipertrofia ventricular izquierda (HVI) según criterios electrocardiográficos de Sokolow-Lyon y Cornell (suma del voltaje de onda R en V5-V6 + onda S en V1 $> 35 \text{ mm}$) o el criterio de voltaje de Cornell (suma de onda R en aVL+ onda S en V3 $> 20 \text{ mm}$ en mujeres o $> 28 \text{ mm}$ en varones); lesión renal definida como microalbuminuria (dos mediciones de orina fresca con índice albúmina/creatinina entre 30 y 300 mg/g) o filtrado glomerular medido por fórmula CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) con valores entre 45 y 60 ml/min/1,73 m². La presión arterial se midió en consulta según las recomendaciones de la última guía de HTA²⁰ con el dispositivo Omron M3 IT-HEM7131U-E²¹ y mediante la realización de monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) utilizando el sistema

oscilométrico modelo SpaceLabs 90207 (SpaceLabs Inc, EE.UU.)²², que también sirvió para el diagnóstico de HTA enmascarada, de bata blanca y para conocer el control de presión arterial.

Este estudio fue autorizado por el Comité Ético Asistencial de la Provincia de Granada (código 5c07f325e14f4a852ee4d0047025daf9baaa41c7).

Resultados

La mediana de edad de los pacientes fue 56 años (intervalo intercuartílico [IQR]: 45-67,50). El 63,01% fueron varones. Treinta y nueve pacientes fueron tratados en primera línea con imatinib 400 mg una dosis diaria, 24 con nilotinib 300 mg dos veces al día y 10 con dasatinib 100 mg diarios. Dieciséis pacientes requirieron cambio a una segunda línea de tratamiento (nueve nilotinib 300 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, siete dasatinib) y uno a tercera línea con dasatinib. La duración del tratamiento tuvo una mediana de 60 meses (IQR: 32-116,50), con mayor duración para los pacientes tratados con imatinib (mediana: 94 meses; IQR: 32-94) que para nilotinib (mediana: 47 meses; IQR: 18-62,50) y dasatinib (mediana: 33,50 meses; IQR: 19,50-49,00). La prevalencia de los FRCV antes de comenzar el tratamiento con ITC y en el momento de la evaluación se recoge en la **tabla 1**.

En el momento de la evaluación de los pacientes, el 47,90% de los pacientes eran hipertensos, con una media de presión arterial sistólica de $137,44 \pm 19,92 \text{ mmHg}$ y presión arterial diastólica $81,15 \pm 10,09 \text{ mmHg}$. Todos los pacientes menos uno se realizaron MAPA de 24 horas. Solamente el 28,60% de los sujetos hipertensos presentaban adecuado control de presión arterial según MAPA. Los factores relacionados con presión arterial no controlada fueron la edad, sobrepeso, dislipidemia, VOP, ECV establecida y riesgo cardiovascular alto/muy alto, de forma estadísticamente significativa. No se observó relación entre el tratamiento con ITC e HTA, aunque sí una tendencia estadística con nilotinib.

La prevalencia de LOD, ECVA subclínica y ECVA sintomática se recoge en la **tabla 2**. Todos los eventos de ECVA se produjeron después de iniciar el tratamiento con ITC. Se analizó la prevalencia de biomarcadores de ECVA subclínica y de LOD en los grupos de riesgo cardiovascular según SCORE²³. Aunque la prevalencia de biomarcadores de ECVA subclínica y LOD fue mayor en los grupos de mayor RCV, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Casi un 50% de los pacientes con RCV bajo presentaron

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la población con leucemia mieloide crónica (LMC) y tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC). Se recogen los datos de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) al diagnóstico de LMC y en el momento de la evaluación del estudio. En el momento del diagnóstico de LMC no se recogieron datos sobre consumo de alcohol patológico, sobrepeso y obesidad. Se realiza comparativa estadística entre los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib)

FRCV	Al diagnóstico LMC				En tratamiento con ITC			
	Total pob. LMC	Imatinib + dasatinib	Nilotinib	p	Total pob. LMC	Imatinib + dasatinib	Nilotinib	p
	73 (%)	35 (%)	22 (%)		73 (%)	35 (%)	22 (%)	
Hipertensión	20 (27,40)	4 (11,4)	2 (9,1)	1	35 (47,95)	13 (37,10)	13 (59,10)	0,105
Diabetes mellitus	10 (13,70)	3 (8,6)	1 (4,5)	1	13 (17,33)	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Dislipidemia	16 (21,90)	5 (14,3)	3 (13,6)	1	40 (40,79)	12 (13,40)	15 (68,20)	0,013
Fumador activo	16 (21,90)	7 (20,0)	12 (54,5)	0,010	16 (21,92)	4 (11,40)	10 (45,50)	0,004
Consumo de alcohol	-	-	-	-	11 (15,07)	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Sobrepeso	-	-	-	-	37 (50,68)	17,80 (46,80)	12 (54,50)	0,661
Obesidad	-	-	-	-	19 (26,03)	9 (25,70)	5 (22,70)	0,799

Pob.: población.

ECVA subclínica y LOD. La distribución de LOD y ECVA subclínica según el RCV de los pacientes se recoge en la [tabla 3](#).

Para el estudio de los efectos cardiovasculares de los ITC, se escogió solo a los pacientes que habían sido tratados en monoterapia con ITC a lo largo de su historia oncológica y se dividieron en dos grupos: sujetos tratados con imatinib y dasatinib y sujetos tratados únicamente con nilotinib. Se observó que en este último grupo los pacientes tenían mayor prevalencia de dislipidemia, tabaquismo, EAP y ECVA. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la presencia de LOD o ECVA subclínica. Sí se observó un mayor porcentaje de HTA no controlada según MAPA ([Tablas 4-6](#)).

Discusión

Con el desarrollo de las distintas generaciones de los ITC, la LMC ha cambiado totalmente su pronóstico, evolucionando desde una enfermedad fatal en pocos meses hasta convertirse en una patología crónica, con una esperanza de vida similar a la de la población general⁴. El incremento de supervivencia se ha visto

acompañado de un aumento de incidencia de ECVA, producido por la presencia de FRCV y efectos tóxicos cardiometabólicos de los propios ITC^{5,6}. Estos últimos pueden explicarse debido a que la inhibición de la tirosina cinasa BCR-ABL1 no es selectiva, por lo que pueden actuar sobre otras cinasas, incluyendo algunas que participan sobre la biología vascular.

En la elección de los ITC es necesario conocer el perfil hematológico y cardiometabólico de los pacientes. De esta manera se reducirá la probabilidad de desarrollar efectos secundarios. Es conocido que la mayoría de los eventos cardiovasculares se producen en pacientes que ya presentaban FRCV o alto/muy alto riesgo cardiovascular. El análisis a largo plazo del ensayo ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-newly diagnosed patients*) reveló que el cálculo del RCV por el SCORE de Framingham predecía el desarrollo de ECV durante el tratamiento con nilotinib^{24,25}. Sin embargo, la valoración habitual de estos pacientes, enfocadas en la presencia de FRCV, puede ser en muchos casos insuficiente e infravalorar el verdadero riesgo de ECVA.

En población general, los pacientes de riesgo bajo e intermedio en la puntuación de la escala de Framingham

Tabla 2. Prevalencia de lesión de órgano diana, biomarcadores de riesgo de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular en la población en tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (ITC). Se recogen número total de pacientes y porcentaje

Ítem	Sujetos (%)
Microalbuminuria (30-300 mg/g)	14 (19,20)
HVI	6 (8,20)
Enfermedad renal crónica (FG CKD-EPI < 60 ml/min)	14 (19,18)
PCR patológica (> 5 mg/l)	24 (32,90)
VOP patológica	19 (26,00)
Ictus isquémico	3 (4,10)
Cardiopatía isquémica	3 (4,10)
Enfermedad arterial periférica	6 (8,22)
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica	11 (11,07)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; FG: filtrado glomerular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; PCR: proteína C reactiva; VOP: velocidad onda de pulso.

Tabla 3. Prevalencia de lesión de órgano diana y/o enfermedad cardiovascular subclínica aterosclerótica distribuida por riesgo cardiovascular (RCV) (SCORE)

	RCV bajo 29 (50,9%)	RCV moderado 11 (19,3)	RCV alto/ muy alto 17 (29,8)	p
ECVA/LOD no	15 (51,7)	5 (45,5)	5 (29,4)	0,336
ECVA/LOD sí	14 (48,3)	6 (54,5)	12 (70,6)	

ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; LOD: lesión de órgano diana.

o SCORE se benefician especialmente de una valoración de ECVA subclínica y LOD, ya que puede reclasificar el RCV de estos pacientes y evitar subestimar el verdadero riesgo de presentar una ECV²⁶. Nosotros consideramos que en los sujetos con LMC y tratamiento con ITC, además de la afectación cardiológica, se debería realizar una exhaustiva valoración de la ECVA subclínica y de LOD, que incluyera la valoración arterial central y periférica y renal. En nuestra experiencia, deben solicitarse en todos los pacientes pruebas como análisis de sangre que incluyan una bioquímica completa y orina con albuminuria, electrocardiograma, radiografía de tórax e índice tobillo-brazo, así como un cálculo del riesgo cardiovascular. Otras pruebas como la VOP y el ecocardiograma pueden ser

Tabla 4. Distribución de factores de riesgo cardiovascular según grupos de tratamiento. La valoración del control de presión arterial se realizó mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) 24 horas

	Imatinib + dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
Sexo (varón)	24 (68,60)	13 (59,10)	0,465
Edad, mediana (IQR)	60 (46,00-76,00)	56,50 (45,00-65,25)	0,451
Hipertensión arterial	13 (37,10)	13 (59,10)	0,105
HTA no controlada	7 (20,00%)	10 (45,50%)	0,041*
Diabetes <i>mellitus</i>	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286
Dislipidemia	12 (34,30)	15 (68,20)	0,013*
Sobrepeso	17 (48,60)	12 (54,50)	0,661
Obesidad	9 (25,70)	5 (22,70)	0,799
Tabaquismo	4 (11,40)	10 (45,50)	0,004*
Alcohol	4 (11,40)	5 (22,70)	0,286

*Resultados estadísticamente significativos.

HTA: hipertensión arterial; IQR: intervalo intercuartílico.

Tabla 5. Distribución de lesión de órgano diana y biomarcadores de riesgo de aterosclerosis según grupos de tratamiento

	Imatinib + dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
PCR patológica	9 (25,70)	8 (36,40)	0,392
Microalbuminuria	8 (22,90)	3 (13,60)	0,502
ERC (FG CKD-EPI < 60 ml/min)	6 (17,01)	3 (13,60)	1
HVI	3 (8,60)	2 (9,10)	1
ITB patológica	7 (20,00)	6 (27,30)	0,524
VOP patológica	9 (25,70)	7 (31,80)	0,618

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; ITB: índice tobillo brazo; PCR: proteína C reactiva; VOP: velocidad onda de pulso.

muy útiles para un diagnóstico más preciso de aterosclerosis subclínica e hipertrofia ventricular en determinadas situaciones.

Podemos comparar nuestros hallazgos sobre prevalencia de FRCV, ECV subclínica, LOD y ECVA con los

Tabla 6. Distribución de enfermedad cardiovascular según grupos de tratamiento

	Imatinib + dasatinib 35 (%)	Nilotinib 22 (%)	p
Cardiopatía isquémica	1 (2,90)	2 (9,10)	0,553
Ictus	0 (0)	3 (13,60)	0,053
EAP	0 (0)	4 (18,20)	0,019*
ECVA establecida	1 (2,90)	7 (31,80)	0,004*
RCV			0,131
Bajo	21 (60,00)	8 (36,40)	
Moderado	4 (11,40)	7 (31,80)	
Alto/muy alto	10 (28,60)	7 (31,80)	

*Resultados estadísticamente significativos.

EAP: enfermedad arterial periférica; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; RCV: riesgo cardiovascular.

resultados de los trabajos más significativos en población general española y con otros estudios con pacientes con LMC de características similares en cuanto a edad, sexo y duración del tratamiento²⁷⁻²⁹. Para comparar el efecto del tratamiento con ITC sobre la salud cardiovascular en nuestra población, se seleccionaron solo los pacientes que fueron tratados con un solo ITC durante su historia oncológica y se hicieron dos grupos: pacientes con imatinib y dasatinib y pacientes con nilotinib. El primero, con un perfil cardiovascular más neutro; el segundo, en el que se han descrito mayor incidencia de efectos secundarios cardiovasculares.

En nuestro estudio, la prevalencia de HTA (47,95%), diabetes *mellitus* (17,33%) y sobrepeso (50,68%) fue superior a la media nacional (42,60, 13,80 y 39,30%, respectivamente)³⁰⁻³². Con respecto al resto de FRCV clásicos, la prevalencia de dislipidemia es menor a la descrita en población general española (40,79% en nuestra cohorte, respecto al 50,68% descrito en el estudio ENRICA), mientras que las prevalencias de obesidad (26% en nuestra población, 22,90% descrito en el estudio nacional di@betes) y tabaquismo (21,92% en nuestra población y 23% recogido en el último informe de tabaquismo del Instituto Nacional de Estadística) son similares en ambas poblaciones^{31,33}. Con respecto a otras poblaciones con LMC como la descrita por Coutinho²⁷, con una edad y porcentaje de sexo masculino similar, la prevalencia de dislipidemia (40,79%) y tabaquismo (21,92%) fue mayor en nuestro caso, con resultados similares en HTA y diabetes.

Al comparar los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib), los pacientes tratados con nilotinib presentaron mayor prevalencia de dislipidemia y tabaquismo que el grupo formado por imatinib y dasatinib ($p = 0,013$ y $p = 0,004$). No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de FRCV antes de iniciar el tratamiento con ITC entre los grupos de tratamiento (imatinib + dasatinib vs. nilotinib).

Además del conocido efecto que tiene el tabaco sobre los lípidos, sabemos que hasta el 50% de los pacientes tratados con nilotinib desarrollan dislipidemia²⁹, aunque el mecanismo no es bien conocido. Se ha especulado con que el nilotinib podría, en algunos casos, aumentar las cifras de colesterol vinculado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de forma secundaria al incremento en la concentración de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), mediado por la inhibición de mTORC1. Estos cambios se producen de forma precoz al inicio del tratamiento, en los primeros 12 meses, y se mantienen durante el tratamiento³⁴⁻³⁶.

En cuanto a la LOD, el 8,20% de nuestros pacientes presentaron HVI y el 19,20% microalbuminuria. El 26% tuvieron valores elevados de VOP y el 32,90% valores elevados de PCRus. No existen datos sobre otras poblaciones con LMC donde se hayan medido estos valores, pero pensamos que remarcan el estado inflamatorio aterosclerótico de estos pacientes. La PCRus se encontró elevada en todos los subgrupos analizados de pacientes con LMC. En nuestro estudio hemos encontrado que casi el 50% de los sujetos con RCV bajo presentaban ECVA subclínica y LOD. Estos resultados nos hacen plantear la hipótesis sobre si la búsqueda de ECVA subclínica y LOD debería incluirse en la valoración habitual de los pacientes con LMC y tratamiento con ITC, y si sería necesario intensificar tratamiento en este grupo (p. ej., medidas higiénico-dietéticas, objetivos más estrictos de c-LDL, etc.).

El 11,07% de nuestra población tenía ECVA establecida: un 4,10% cardiopatía isquémica e ictus isquémico y un 8,22% EAP. Los pacientes tratados con nilotinib tuvieron mayor probabilidad de presentar EAP y ECVA establecida que aquellos tratados con imatinib y dasatinib, lo que reafirma nuestro conocimiento sobre la capacidad de nilotinib para desarrollar ECVA y, especialmente, EAP. En España, el estudio observacional multicéntrico SIMETAP³⁷, con más de 6.000 pacientes, determinó que el 9,20% de los sujetos presentaban ECVA (4,80% enfermedad coronaria, 3,80% ECV y 2,30% EAP). Con respecto al estudio de Coutinho²⁷,

nuestro porcentaje es menor, ya que su grupo describió un 18,70% de pacientes con ECV al iniciar el estudio y un 33% tras cinco años de tratamiento con ITC. Aunque en este estudio no se especifica el ITC con el que fueron tratados los pacientes, creemos que el alto porcentaje de ECV es debido a que incluyeron ECVA (cardiopatía isquémica, ictus y EAP, pero también aterosclerosis de cualquier localización y grado) y ECV no aterosclerótica (principalmente insuficiencia cardíaca). Otros estudios como el de Breccia²⁸ señalaron una incidencia de ECVA del 8,5%. En este punto vuelve a tomar gran importancia la selección previa de ITC según el perfil cardiovascular de cada paciente, ya que disminuye la probabilidad futura de desarrollar ECVA.

Aunque en nuestro estudio la selección inicial del tratamiento con ITC está basada en los antecedentes personales, tanto hematológicos como cardiovasculares, con el fin de disminuir la probabilidad de efectos adversos a medio y largo plazo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la prevalencia de FRCV en los grupos de tratamiento, salvo en la prevalencia de tabaquismo.

Somos conscientes de las limitaciones en nuestro trabajo. Se trata de un estudio observacional no controlado y, al ser una enfermedad infrecuente, el tamaño de muestra es pequeño. Además, el diagnóstico de los FRCV y ECVA por un médico no especialista en la ECV pudo estar infraestimado, lo que podría reflejarse en la frecuencia de FRCV previos al inicio de tratamiento con ITC.

Conclusión

La frecuencia de HTA, diabetes, sobrepeso y ECVA en nuestra población fue superior a la media nacional. En el grupo de pacientes tratados con nilotinib, la prevalencia de EAP y ECVA fue mayor que en el de los sujetos tratados con imatinib y dasatinib.

Aunque el diseño del estudio solo permite plantear hipótesis, nuestros resultados y el conocimiento que tenemos en población general nos recuerdan que la detección de ECV subclínica y LOD nos ayudan a seleccionar una parte de la población sobre la que ser más estrictos en el control de los FRCV, ya que estos sujetos presentan mayor riesgo de ECVA. Por este motivo, sería importante incorporar en los protocolos de evaluación de los pacientes que vayan a iniciar tratamiento con ITC, o bien ya lo estén tomando, pruebas que detección de ECVA subclínica y LOD, ya que podrían evitar el desarrollo de ECV. Las estrategias terapéuticas que seguir en esta población incluirían

dietas saludables (bajo nivel de grasas saturadas, ricas en fibra, fruta y verdura, entre otros), prescripción de ejercicio físico, abandono de hábitos tóxicos, niveles más estrictos de colesterol o glucemia, etc.

Los resultados de nuestro trabajo nos animan a continuar en esta línea inexplorada, dado que se ha demostrado que un estricto control de los FRCV mejora el pronóstico de los pacientes con LMC tratados con ITC.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

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 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. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM-L. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
3. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, Drapkin BJ, Chen Y-B, Neuberger DS, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer*. 2013;119(14):2620-9.
4. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353-60.
5. Kim TD, Rea D, Schwarz M, Grille P, Nicolini FE, Rosti G, et al. Peripheral artery occlusive disease in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or imatinib. *Leukemia*. 2013;27(6):1316-21.
6. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, Bixby D, Mauro MJ, Flinn I, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2012;367(22):2075-88.
7. Cortes J, Mauro M, Steegmann JL, Saglio G, Malhotra R, Ukrepec JA, et al. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: Data from the FDA Adverse Event Reporting System: BCR-ABL Inhibitor Safety Signals in the FDA AERS. *Am J Hematol*. 2015;90(4):E66-72.

8. Moslehi JJ. Cardiovascular toxic effects of targeted cancer therapies. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1457-67.
9. Rix U, Hantschel O, Dürnberger G, Remsing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV, et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood*. 2007;110(12):4055-63.
10. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC, Nogueras-González GM, Verstovsek S, Garcia-Manero G, et al. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. *Blood Adv*. 2019;3(6):851-61.
11. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, Navarra M, Salvo F. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: An analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database (FAERS). *Cancers*. 2020;12(4):826.
12. Suh KJ, Lee JY, Shin D-Y, Koh Y, Bang S-M, Yoon S-S, et al. Analysis of adverse events associated with dasatinib and nilotinib treatments in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients outside clinical trials. *Int J Hematol*. 2017;106(2):229-39.
13. Chai-Adisaksopha C, Lam W, Hillis C. Major arterial events in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a meta-analysis. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(6):1300-10.
14. Singh AP, Umbarkar P, Tousif S, Lal H. Cardiotoxicity of the BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors: Emphasis on ponatinib. *Int J Cardiol*. 2020;316:214-21.
15. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat M-L, Caligiuri G, Daemen MJAP, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3013-20, 3020a-3020d.
16. Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184-95.
17. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505-11.
18. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1444-55.
19. López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis A, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al. Cardio-Onco-Hematology in Clinical Practice. Position Paper and Recommendations. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)*. 2017;70(6):474-86.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-4.
21. Takahashi H, Yoshika M, Yokoi T. Validation of home blood pressure-monitoring devices, Omron HEM-1020 and Omron i-Q132 (HEM-1010-E), according to the European Society of Hypertension International Protocol. *Blood Press Monit*. 2011;16(4):203-7.
22. Kollias A, Xilomenos A, Protogerou A, Dimakakos E, Stergiou GS. Automated determination of the ankle-brachial index using an oscillometric blood pressure monitor: validation vs. Doppler measurement and cardiovascular risk factor profile. *Hypertens Res*. 2011;34(7):825-30.
23. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(10):939.e1-939.e87.
24. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
25. Aghel N, Lipton JH, Atenafu EG, Kim DDH, Delgado DH. Cardiovascular events after exposure to nilotinib in chronic myeloid leukemia: Long-term follow-up. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):870-878.e1.
26. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-337.
27. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated cardiovascular disease risk in patients with chronic myelogenous leukemia seen in community-based oncology practices in the United States. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(10):676-83.
28. Breccia M, Colafigli G, Molica M, Alimena G. Cardiovascular risk assessments in chronic myeloid leukemia allow identification of patients at high risk of cardiovascular events during treatment with nilotinib. *Am J Hematol*. 2015;90(5):E100-1.
29. Rea D, Mirault T, Cluzeau T, Gautier J-F, Guilhot F, Dombret H, et al. Early onset hypercholesterolemia induced by the 2nd-generation tyrosine kinase inhibitor nilotinib in patients with chronic phase-chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(7):1197-203.
30. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):572-8.
31. Soriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
32. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. *Obes Rev*. 2012;13(4):388-92.
33. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69(6):579-87.
34. López-Sendón J, Castro A, Dalmau R. Una historia resumida. La inhibición de la PCSK9 y su desarrollo clínico. *Rev Esp Cardiol*. 2017;17:10-5.
35. Abumiya M, Akamine Y, Sato S, Takahashi S, Yoshioka T, Kameoka Y, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and nilotinib plasma concentrations on nilotinib-induced hypercholesterolaemia in patients with chronic myeloid leukaemia. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(2):382-7.
36. Sicuranza A, Ferrigno I, Abruzzese E, Iurlo A, Galimberti S, Gozzini A, et al. Pro-inflammatory and pro-oxidative changes during nilotinib treatment in CML patients: Results of a prospective multicenter front-line TKIs study (KIARO Study). *Front Oncol*. 2022;12:835563.
37. Ruiz-García A, Arranz-Martínez E, García-Álvarez JC, Morales-Cobos LE, García-Fernández ME, de la Peña-Antón N, Martín Calle MC, Díez Pérez MC, Montero Costa A, Palacios Martínez D, García Villasar MP, García Granada MAD, Lorenzo Borda MS, Cique Herráinz JA, Marañón Henrich N, Zarzuelo Martín N, Baltuille Alier MDC, Casaseca Calvo TF, Arribas Álvaro P, Macho Del Barrio AI, Moreno Fernández JC, Ribot Catalá C, Capitán Caldas M, Ciria de Pablo C, Sanz Velasco C, Simonaggio Stancampiano P, Vargas-Machuca Cabañero C, Sarriá Sánchez MT, Gómez Díaz E, Sanz Pozo B, Rodríguez de Mingo E, Cabello Igual MP, Rico Pérez MR, Migueláñez Valero A, Alcaraz Bethencourt A, Zafra Urango C, Chao Escuer P, Redondo de Pedro S, Escamilla Guijarro N, López Uriarte B, Rivera Teijido M; en nombre del Grupo de investigación del Estudio SIMETAP. Population and methodology of the SIMETAP study: Prevalence of cardiovascular risk factors, cardiovascular diseases, and related metabolic diseases. *Clin Investig Arterioscler*. 2018 Sep-Oct;30(5):197-208. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2018.04.006. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29980384.

Ictus, embolia sistémica y sangrado mayor en pacientes con tromboembolismo venoso durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Resultados del estudio EVENTHO

Stroke, systemic embolism, and major bleeding in patients with venous thromboembolism during vitamin K antagonist treatment. Results from the EVENTHO study

Olga Gavín-Sebastián^{1*}, Vanessa Roldán², Pilar Llamas-Sillero³, Amparo Santamaría⁴, Daniel Arum⁵ y Susana Fernández-de-Cabo⁵

Servicio de Hematología, ¹Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; ²Hospital General Universitario Morales Meseguer, Murcia; ³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid; ⁴Hospitales Universitarios Vinalopó y Torrevieja, Alicante; ⁵Departamento Médico, Pfizer España, Madrid. España

Resumen

Introducción: El tromboembolismo venoso (TEV) causa una alta morbimortalidad. El tratamiento anticoagulante a largo plazo se requiere para prevenir el TEV recurrente. **Objetivo:** Describir el tratamiento clínico de pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K (AVK) que padecen TEV, evolución de ictus/embolia sistémica (ES) y de sangrados mayores, y las acciones que se toman después. **Métodos:** Estudio observacional retrospectivo en España en pacientes adultos con TEV en tratamiento con AVK durante 2016. **Resultados:** De 59 pacientes, 21 sufrieron ictus/ES y 38 sangrado mayor. El RTA medio fue 89,1 y 58,7, y la media del último INR fue 2,2 y 2,4 (ictus/ES vs sangrado mayor); 28,6% y 29,0% de los pacientes tenían INR en RTA al ingreso. Hubo un control adecuado del RTA (89,5% vs 41,7%). La interrupción de AVK fue mayor en sangrado mayor y la terapia puente con heparina y el cambio de tratamiento en ictus/ES. Situación más frecuente tras alta hospitalaria: secuelas neurológicas. **Conclusiones:** Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con TEV que sufrieron ictus/ES o sangrado mayor tenían INR en RTA al ingreso; la mayoría requirieron hospitalización. Los pacientes con sangrado mayor tuvieron peor control del RTA y fueron más propensos a interrumpir el tratamiento anticoagulante.

Palabras clave: Tromboembolismo venoso. Antagonista de la vitamina K. Anticoagulación oral.

Abstract

Background: Venous thromboembolism (VTE) causes a high morbidity and mortality. The long-term anticoagulant therapy is required for preventing recurrent VTE. **Objective:** The objective of the study was to describe the clinical management of Vitamin K antagonist (VKA)-treated patients suffering from VTE, stroke/systemic embolism (SE) and major bleeding evolution, and the actions taken after them. **Methods:** This was an observational, retrospective study in Spain in adult VTE patients receiving VKA treatment during 2016. **Results:** Of 59 patients, 21 suffered a stroke/SE and 38 a major bleeding. Mean RTA was 89.1 and 58.7 and mean last international normalized ratio (INR) was 2.2 and 2.4 (stroke/SE vs. major bleeding); 28.6%

Correspondencia:

*Olga Gavín Sebastián
E-mail: ogavin@hotmail.es

Fecha de recepción: 05-11-2021

Fecha de aceptación: 09-02-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000001

Disponible en internet: 16-06-2022

Sangre. 2022;41(1):11-18

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/>).

and 29.0% of patients had INR at admission in RTA. Adequate RTA control was reported (89.5% vs. 41.7%). VKA discontinuation was higher in major bleeding and bridging therapy with heparin and treatment change was higher in stroke/SE. Most common situation after hospital discharge: neurological sequelae. **Conclusions:** Approximately 1 in 3 VTE patients suffering a stroke/SE or major bleeding had INR in RTA at admission; most patients required hospitalization. Patients with major bleeding had worst RTA control and were most likely to discontinue anticoagulant treatment.

Keywords: Venous thromboembolism. Vitamin K antagonist. Oral anticoagulation.

Introducción

El tromboembolismo venoso (TEV) es una de las enfermedades cardiovasculares más frecuentes que incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP). El TEV es una entidad clínica frecuente, con una incidencia anual en la población general de 1/1000 habitantes.¹⁻³ El trombo venoso se forma principalmente a nivel de las válvulas venosas, donde la sangre tiende a estancarse. La TVP se produce cuando se forma un coágulo de sangre en una vena profunda. Estos coágulos suelen formarse en el tercio inferior de las piernas, en los muslos o en la pelvis. Sin embargo, algunos o todos los trombos pueden llegar a desprenderse y viajar por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, causando embolias pulmonares. Aproximadamente el 50-60% de las TVP desarrollan una EP (sintomática y asintomática). Además, la incidencia del TEV aumenta con la edad, incrementándose hasta 5/1000 habitantes en la población mayor de 70 años.⁴

El TEV es un problema sanitario que causa una elevada morbilidad, mortalidad y un considerable consumo de recursos económicos.⁵ Los pacientes con TEV requieren un tratamiento anticoagulante a largo plazo para la prevención de TEV recurrentes y del síndrome posttrombótico (SPT), que puede provocar importantes edemas en las piernas y úlceras de difícil tratamiento, que suelen ser incapacitantes.⁶

El tratamiento anticoagulante con antagonistas de la vitamina K (AVK) como la warfarina y el acenocumarol sigue siendo el principal tratamiento médico del TEV. Aunque el tratamiento convencional con AVK es eficaz y barato tiene muchas desventajas como un estrecho rango terapéutico (cociente internacional normalizado [INR] entre 2 y 3), una frecuente monitorización de laboratorio y los subsiguientes ajustes de dosis y las interacciones con la vitamina K de la dieta y numerosos fármacos.⁷ Además, se ha comprobado que los fármacos AVK están relacionados con múltiples ingresos hospitalarios debidos a eventos hemorrágicos.⁸ De hecho, un INR inferior o superior a los niveles

terapéuticos recomendados se asocia a un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas.⁹

El beneficio de los AVK a la hora de minimizar el riesgo de ictus/embolismos sistémicos (ES) y de mortalidad depende del tiempo que el paciente permanezca en el rango terapéutico adecuado (RTA). Varios estudios han confirmado la relación que existe entre un RTA más bajo (<65%) y un aumento de las hemorragias vasculares y graves en pacientes tratados con AVK.^{10,11} También se ha demostrado que un control subóptimo de la anticoagulación con AVK puede estar asociado a un mayor riesgo de SPT en pacientes con TEV.¹² Recientemente, varios estudios publicados en España han abordado el uso de AVK para el manejo de la anticoagulación.¹³⁻¹⁵ Sin embargo, en España, todavía no hay evidencias sobre las características y el tratamiento de los pacientes tratados con AVK que han sufrido un ictus/ES o una hemorragia mayor y que son tratados en unidades de anticoagulación, a pesar de la importancia de este tema en sus inicios y en el seguimiento de la anticoagulación oral.

Por ello, el objetivo del presente estudio fue describir el tratamiento clínico de pacientes con TEV que sufrieron un ictus/ES y una hemorragia mayor en las unidades de anticoagulación españolas a pesar de recibir tratamiento con VKA.

Métodos

Diseño del estudio

EVENTHO fue un estudio post-autorización, observacional y multicéntrico realizado en 22 unidades de anticoagulación españolas. El estudio incluyó a pacientes adultos (≥ 18 años) que habían sufrido un ictus/ES o una hemorragia mayor durante 2016 mientras estaban siendo tratados con AVK (acenocumarol o warfarina) y con un estado de coagulación (INR) entre 2 y 3. Entre marzo de 2018 y enero de 2019, se inscribieron en el estudio pacientes que habían sufrido un ictus/ES o una hemorragia mayor en 2016.

Los datos sociodemográficos, los relacionados con los TEV, los AVK y el control de la anticoagulación

antes de la hemorragia mayor y el ictus/ES, así como todos aquellos datos relacionados con los eventos fueron recogidos retrospectivamente a partir de las historias clínicas, puesto que todos los datos recogidos fueron anteriores al episodio (ictus/ES o hemorragia mayor) que dio lugar al estudio y, por lo tanto, previos a la inclusión de los pacientes en el estudio. Para evaluar el control del INR de los pacientes, se calculó el RTA en los 6 meses anteriores mediante el método descrito por Rosendaal et al.¹⁶

El estudio fue revisado y aprobado por el comité ético del Hospital Fundación Jiménez Díaz (Madrid, España). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inscripción.

Tamaño de la muestra

Debido al diseño descriptivo del estudio, no fue necesario calcular formalmente el tamaño de la muestra. Inicialmente se estimó un tamaño de la muestra de 2.948 pacientes, pero finalmente, debido a las dificultades para completar el reclutamiento e incluir a los pacientes en el estudio, el reclutamiento hubo de ser interrumpido cuando ya se habían incluido en el estudio 659 pacientes. Un total de 655 de los 659 pacientes eran evaluables, entre ellos 585 pacientes con FA¹⁷ y 59 con TEV (muestra del estudio aquí descrita).

Análisis estadístico

El análisis completo incluyó a todos los pacientes inscritos de quienes se tenía información completa a partir de sus cuestionarios. En el estudio se incluyó un análisis descriptivo de las variables. Se describieron las distribuciones de las frecuencias absolutas (n) y relativas (%) de las variables cualitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar [DE], mediana, mínimo y máximo) de las variables cuantitativas con DE.

Se compararon las características clínicas entre los pacientes con ictus/ES y con hemorragia mayor. En muestras independientes, las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, mientras que las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de X^2 , la prueba exacta de Fisher o la prueba de razón de verosimilitud, según el caso. Para estudiar la asociación de datos emparejados, se utilizó la prueba t de Student o la prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas. Para las variables cualitativas, se realizó la prueba de

Mc-Nemar o la prueba de los signos. Todos los análisis se realizaron con SAS Enterprise Guide versión 7.1.

Resultados

Características demográficas y clínicas de los pacientes con TEV

Entre marzo de 2018 y enero de 2019 se inscribieron un total de 70 pacientes con TEV tratados con AVK, de los cuales 11 pacientes sufrían tanto fibrilación auricular como TEV y 59 solo TEV. De estos 59 pacientes con TEV sin tenían fibrilación auricular, 21 pacientes informaron de un ictus/ES y 38 pacientes de hemorragias mayores. Durante estos eventos, la mayoría de los pacientes fueron tratados con acenocumarol (97,7%) y ninguno de ellos dijo haber sufrido más de un ictus/ES o más de una hemorragia mayor. De los pacientes que declararon un ictus/ES, el 52,4% de estos se debieron a ictus isquémicos. En el caso de los pacientes que refirieron hemorragias mayores, el 44,7% fue de presentación digestiva (datos no mostrados).

Como se muestra en la **Tabla 1**, la mediana (T1, T3) de edad de la población del estudio al inicio del mismo era de 77,4 años (66,8 - 85,7). Más de la mitad de la población eran hombres (54,2%), y el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de TEV era de 2,9 años (0,7 - 5,8). La mayoría de los pacientes informaron de un tromboembolismo pulmonar (45,8%) como el tipo más común de TEV, y la mayoría de los pacientes informaron de un TEV no provocado (40,0%). La interrupción temporal del tratamiento (mediana de 9,5 días [2,0 - 38,5]) durante los últimos 6 meses antes de la hemorragia mayor o el ictus/ES se notificó en 5 (8,5%) pacientes, debido a una intervención quirúrgica en 1 de ellos (20%). Los datos detallados de cada subpoblación (ictus/ES y hemorragia mayor) se muestran en la **Tabla 1**.

Control de la anticoagulación

La media (IC95%) del último INR en la población total (n = 59) fue de 2,3 (2,1 - 2,6). La mitad de los pacientes (50,9%) estaba en rango terapéutico con una media de INR de 3,7 (2,6 - 4,0), y ligeramente superior en los pacientes que sufrieron hemorragias mayores (3,5 [2,7 - 4,4]). Un total de 28,8% de la población estudiada se encontraba dentro del rango de INR 2 - 3. Según el algoritmo de Rosendaal et al, el número de pacientes dentro del rango terapéutico, así como con RTA controlado (RTA > 65%), era significativamente mayor en

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Total de pacientes con TEV (n = 59)	Ictus/ES (n = 21)	Hemorragias mayores (n = 38)
Edad (años), media (T1, T3)	77,4 (66,8-85,7)	77,1 (66,6-84,4)	77,6 (69,2-85,7)
Sexo, Masculino	32 (54,2%)	11 (52,4%)	21 (55,3%)
Tiempo desde del diagnóstico (años), mediana (T1, T3)	2,9 (0,7-7,4)	2,4 (0,5-5,8)	3,1 (0,8-7,6)
		p = 0,4713	
Tipo de TEV			
TVP	19 (32,2%)	6 (28,6%)	13 (34,2%)
TEP	27 (45,8%)	9 (42,9%)	18 (47,4%)
TVP*TEP	13 (20,3%)	6 (28,6%)	7 (18,4%)
Etiología del TEV			
Provocado	12 (20,3%)	7 (33,3%)	5 (13,2%)
No provocado	23 (40,0%)	6 (28,6%)	17 (44,8%)
Desconocida	8 (38,1%)	8 (38,1%)	16 (42,1%)
Interrupción temporal* (Sí)	5 (8,5%)	2 (9,5%)	3 (7,9%)
		p = 1,000	
Motivo de la interrupción temporal (intervención quirúrgica)	1 (20,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
		p = 1,000	
Duración de la interrupción del tratamiento (días), mediana (T1, T3)	9,5 (2,0-38,5)	61,0 (61,0-61,0)	3,0 (1,0-16,0)
		ND	

*Modificación del tratamiento durante los últimos 6 meses antes del episodio hemorrágico o trombótico. IC: intervalo de confianza; TVP: trombosis venosa profunda; ND: no disponible.

pacientes con un episodio de ictus/ES que en pacientes con una hemorragia mayor ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Manejo clínico tras el episodio

Tras el episodio, 20 (95,2%) de los 21 pacientes con ictus/ES y 35 (92,1%) de los 38 pacientes con hemorragias mayores fueron hospitalizados, con un tiempo medio (IC95%) de hospitalización de 16,9 (6,2 - 27,6) y 8,7 (86,1 - 11,2) días, respectivamente. Entre las medidas adoptadas, la interrupción de los AVK fue significativamente mayor en pacientes con TEV con hemorragias mayores que en pacientes con ictus/ES (76,3% frente al 47,6%) ($P < .05$). Una mayor proporción de pacientes con ictus/ES requirió también un tratamiento puente con heparina que de pacientes con hemorragias mayores (61,9% frente al 36,8%), aunque sin significación estadística. Se requirieron medidas no farmacológicas en pacientes con hemorragias mayores (13,2%), no así entre pacientes con ictus/ES. Se confirmó mantenimiento con AVK en, aproximadamente, el 60,0% de los pacientes con TEV con ictus/ES o hemorragias mayores. Por último, sólo el 16,7% de los pacientes con

hemorragias mayores optaron por cambiar de tratamiento frente al 31,6% de los pacientes con ictus/ES (Tabla 3).

Patologías clínicas tras el alta hospitalaria

Entre los resultados más comunes tras el alta hospitalaria, las secuelas neurológicas fueron significativamente mayores en pacientes con ictus/ES (29%) que en aquellos con hemorragias mayores (8%) ($p = 0,05$). Aunque las diferencias no fueron significativas desde el punto de vista estadístico, la independencia funcional y la muerte fueron mayores en aquellos pacientes con hemorragias mayores que en pacientes con ictus/ES. Ninguno de los pacientes con hemorragias mayores presentó hipertensión pulmonar ni síndrome post-trombótico comparado con los pacientes con ictus/ES (Figura 1).

Discusión

Poco se sabe de aquellos pacientes con TEV que sufrieron un ictus/ES o una hemorragia mayor y fueron

Tabla 2. Grado de control de la anticoagulación tras eventos ictus/ES o hemorragias mayores

Total de pacientes con TEV (n = 59)	Ictus/ES (n = 21)	Hemorragias mayores (n = 38)
Último valor INR, media (IC95%) 2,3 (2,1-2,6)	2,2 (1,8-2,5)	2,4 (2,1-2,7)
	p = 0,5467	
INR en rango terapéutico (Sí) 28 (50,9%)	11 (57,9%)	17 (47,2%)
	p = 0,4515	
INR, media (IC95%) 3,7 (2,6-4,0)	2,9 (1,6-4,1)	3,5 (2,7-4,4)
	p = 0,0933	
INR en el momento del ingreso dentro del rango terapéutico (Sí) 17 (28,8%)	6 (28,6%)	11 (29,0%)
	p = 0,9756	
RTA calculado Rosendaal, media (IC95%) 69,2 (60,6-77,8)	89,1 (77,4-100,8)	58,7 (48,3-69,0)
	p = 0,0004	
Control del RTA (RTA > 65%) (Sí) 32 (58,2%)		
	p = 0,0006	
Duración prevista de la anticoagulación oral		
3 meses	1 (5,6%)	0 (0,0%)
6 meses	0 (0,0%)	1 (2,9%)
> 6 meses	2 (11,1%)	2 (5,9%)
Otra	0 (0,0%)	4 (11,8%)
Indefinida	15 (83,3%)	27 (79,4%)
	p = 0,2721	

IC: intervalo de confianza; INR: coeficiente internacional normalizado; RTA: tiempo en rango terapéutico; TEV: tromboembolismo venoso.

Tabla 3. Manejo del paciente y medidas tomadas tras los eventos de ictus/ES o hemorragias mayores

	Ictus/ES (n = 21)	Hemorragia mayor (n = 38)	Valor p
Manejo del paciente			
Hospitalización (Sí)	20 (95,2%)	35 (92,1%)	1,0000
Período de hospitalización (días), media (IC95%)	16,9 (6,2-27,6)	8,7 (6,1-11,2)	0,5051
Medidas tomadas tras el evento (Sí)			
Interrupción del VKA	10 (47,6%)	29 (76,3%)	0,0258
Terapia puente con heparina	13 (61,9%)	14 (36,8%)	0,0643
Medidas no farmacológicas	0 (0,0%)	5 (13,2%)	0,1498
Mantenimiento del AVK	13 (65,0%)	23 (62,2%)	0,9428
Cambio de tratamiento	6 (31,6%)	6 (16,7%)	0,3035

AVK: antagonista de la vitamina K; IC: intervalo de confianza; RTA: tiempo en rango terapéutico; TEV: tromboembolismo venoso.

tratados con AVK en unidades de anticoagulación españolas. Hasta donde sabemos, este es el primer intento por describir el manejo clínico de pacientes con TEV que sufren un ictus/ES o una hemorragia mayor mientras reciben tratamiento con AVK. Además, para los clínicos, el tratamiento de los pacientes con TEV en la práctica diaria conlleva muchos retos tales como

el riesgo de hemorragia, los pocos fármacos financiados con fondos públicos y las puntuaciones de riesgo sensibles no validadas.^{11,18-20} En España, el acenocumarol (Sintrom®) es el AVK oral más utilizado. Sin embargo, la mayor parte de los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los AVK se basan en la warfarina. En resumen, en nuestro estudio observamos

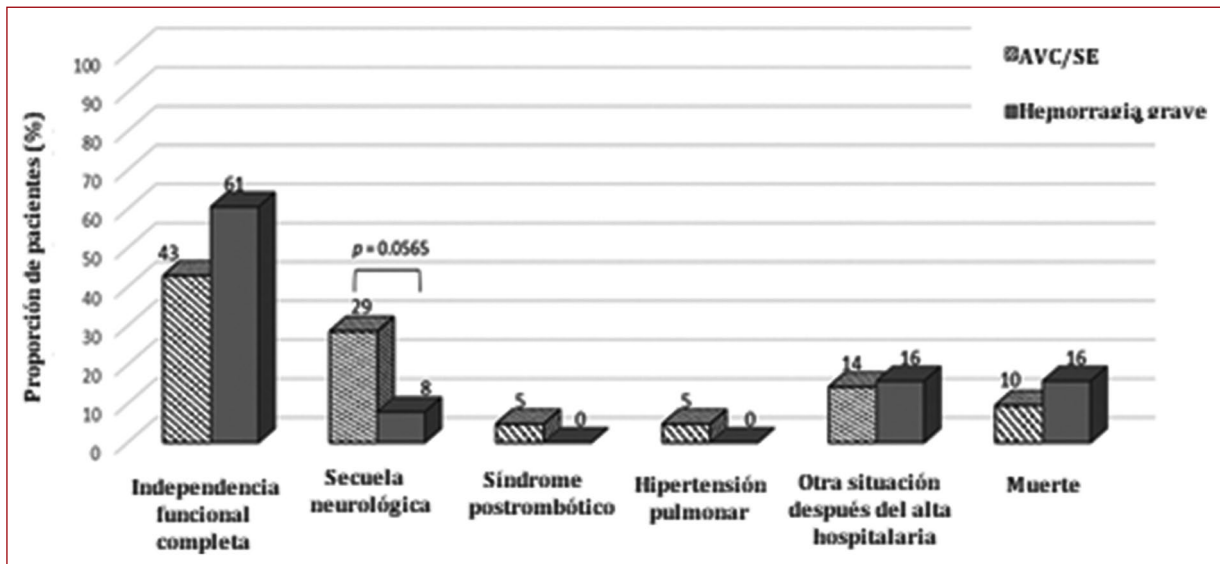


Figura 1. Situaciones más comunes tras el alta hospitalaria.

que los pacientes con TEV tenían más probabilidades de sufrir una hemorragia mayor que un ictus/ES. No obstante, encontramos que la media de edad de ambas subpoblaciones fue 77 años y que los varones eran el sexo más predominante. Estos datos coinciden con los de estudios anteriores,^{15,21} sin embargo, en nuestro estudio, la media de edad fue ligeramente superior, ya que se exigió que los pacientes tuvieran un ictus/ES y una hemorragia mayor previos como criterio de inclusión.

En particular, una gran proporción de pacientes con ictus/ES tuvo un ictus isquémico (52%) durante el tratamiento con AVK. Este resultado se puede explicar por el alto porcentaje de pacientes idiopáticos (de etiología desconocida) o con TEV no provocada (no se encontró ningún factor de riesgo que favoreciera la ocurrencia de ictus/ES) en nuestra cohorte con un alto riesgo de sufrir un ictus/ES y, en consecuencia, desarrollar un ictus isquémico. Además, tanto en el TEV como en el ictus isquémico, se sabe que 60% de las causas genéticas son compartidas, razón por la cual se debe considerar la posibilidad de ictus en pacientes con TEV.²² De ahí la importancia del tratamiento anticoagulante (por ejemplo, anticoagulantes orales de acción directa [AOAD]) y de un seguimiento más riguroso para prevenir este tipo de eventos en pacientes con TEV, ya que supone una grave limitación funcional. Además, como indican los estudios realizados en pacientes anticoagulados por TEV, el ictus isquémico predispone a la ocurrencia de TEV.^{23,24} No obstante, no hay evidencia de

que el tratamiento con AVK se asocie al ictus isquémico en estos pacientes. Lejos de establecer comparaciones entre diferentes tratamientos anticoagulantes, nuestros resultados son llamativos por sí mismos, dada la mala salud de estos pacientes.

Actualmente resulta difícil tener un buen control de la coagulación en pacientes con TEV que reciben tratamiento con VKA lo cual podría deberse a que hay factores que afectan profundamente al RTA y que aún no están definidos. No obstante, y de acuerdo con las autoridades sanitarias españolas y las guías clínicas del NICE (2015), definimos una alta calidad de anticoagulación como un RTA $\geq 65\%$, de acuerdo con el método de Rosendaal et al.¹⁶ A partir de los datos presentados en este artículo, confirmamos que, en líneas generales, los pacientes con TEV no alcanzan este objetivo (58%). Como era de esperar, este porcentaje fue significativamente peor en los pacientes que sufrieron una hemorragia mayor que en los que sufrieron un ictus/ES, a pesar del pequeño tamaño de la muestra de la cohorte. Nuestros hallazgos coinciden con otras publicaciones relativas a este efecto secundario derivado del tratamiento con AVK.^{10,25}

En líneas generales, estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de buscar mejores y más seguras alternativas terapéuticas en pacientes con TEV con un RTA bajo en lugar de reiniciar el tratamiento con AVK. Entre las alternativas terapéuticas se encuentra el uso de AOAD en la práctica clínica como se ha demostrado en el manejo de la fibrilación

auricular, si bien la limitación actual continúa estando en las restricciones a su prescripción financiadas en España. De hecho, España es el único país de Europa donde, a pesar de la evidencia clínica disponible,^{19,26-29} la financiación de los AOAD para el manejo de los TEV no está aprobada en el Sistema Nacional de Salud.³⁰

En consecuencia, el uso de estos fármacos para el tratamiento de los TEV es menor y la estrategia más seguida sigue siendo la terapia puente con heparinas y el mantenimiento con AVK, como se muestra en nuestro estudio, con más del 60% de los pacientes siguiendo estos enfoques.

Como se ha mencionado anteriormente, los fármacos anticoagulantes, por su naturaleza, son la principal causa de hemorragia, riesgo que aumenta con la transición de la atención hospitalaria a la ambulatoria. Además, cuanto menor sea el porcentaje del RTA, mayor será el riesgo de eventos adversos. Muchos pacientes hospitalizados con TEV a tratamiento con AVK siguen teniendo un alto riesgo de complicaciones tras el alta hospitalaria, ya que con frecuencia requieren monitorización del efecto de la anticoagulación hasta que tanto la dosis como el INR se estabilizan.³¹ En nuestro estudio, demostramos que aquellos pacientes con TEV que sufrieron un ictus/ES fueron más propensos a desarrollar, sobre todo, secuelas neurológicas tras el alta hospitalaria que aquellos pacientes que sufrieron hemorragias mayores. No obstante, la independencia funcional completa y la muerte se registraron en una gran proporción de pacientes con TEV, especialmente en los pacientes con hemorragias mayores (no se observaron diferencias estadísticas entre las dos subpoblaciones). Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de controlar el seguimiento de la anticoagulación durante las transiciones asistenciales por los peligros que puede entrañar el tratamiento con AVK.

Este estudio tiene algunas limitaciones metodológicas. Dichas limitaciones se basan en el tamaño relativamente pequeño de la muestra, que no permite realizar estimaciones, y en su diseño observacional y retrospectivo, en el que no hay una aleatorización previa de la muestra, lo que hace que un grupo tenga más pacientes que el otro. Además, los resultados obtenidos podrían asociarse a factores desconocidos o no observados que hubiesen quedado fuera del análisis. No obstante, este estudio puede considerarse representativo de la población con TEV del mundo real.

Conclusiones

En resumen, este estudio describe, por primera vez, el tratamiento clínico en pacientes con TEV con ictus/ES y hemorragias mayores a tratamiento con AVK de todas las regiones españolas y aporta una importante evidencia de la mala calidad anticoagulante a la que se enfrentan estos pacientes en los ingresos hospitalarios y que es responsable de estos eventos. Nuestro estudio pone, también, de manifiesto que hay margen de mejora en el seguimiento de la anticoagulación en pacientes con TEV en las unidades de anticoagulación.

Agradecimientos

La redacción de este manuscrito contó con el apoyo de Lisa Cadavez y Anaïs Estrada-Gelonch de TFS HealthScience. Los autores también desean mostrar su agradecimiento a los siguientes co-investigadores del estudio EVENTHO: Reyes Aguinaco Culebras, Enrique Arrontes Caballero, Gonzalo Artaza Miñano, Carolina Bombín, Rosa José Manuel Calvo Villas, Campos Álvarez, Desirée Campoy, Ángela Cortés Vidal, Raquel Garrido Ruiz, José Ramón González Porras, Raúl Lafuente Maqueda, Pascual Marco Vera, Karen Marín, Edelmira Martí Saez, M^a del Mar Nieto Hernández, María Paloma Ojea de Castro, Pavel Olivera Sumire, Ángel Pereda Vicandi y José Antonio Rodríguez García.

Financiación

Este estudio está financiado por Pfizer, así como por una subvención de Pfizer/Bristol-Myers-Squibb Alliance.

Conflicto de intereses

Las autoras Olga Gavín, Vanessa Roldán, Pilar Llamas-Sillero y Amparo Santamaría no tienen ningún conflicto de intereses. Daniel Arumí y Susana Fernández de Cabo son empleados de Pfizer.

Responsabilidades éticas

Protección de personas animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se ajustan a las normas del comité ético de investigación clínica correspondiente y a las del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (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.

Bibliografía

- Martinez C, Cohen AT, Bamber L, Rietbrock S. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-based cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost.* 2014;112:255-63.
- Phillippe HM. Overview of venous thromboembolism. *Am J Manag Care.* 2017;23:S376-82.
- White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14-8.
- ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Thromb Res.* 2014;134:931-8.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med.* 2010;38:S495-501.
- Kahn SR. The post-thrombotic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016;2016:413-8.
- Cherubini A, Carrieri B, Marinelli P. Advantages and disadvantages of direct oral anticoagulants in older patients. *Geriatr Care.* 2018;4:7227.
- Wysowski DK, Nourjah P, Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch Intern Med.* 2007;167:1414-9.
- Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41:187-205.
- del-Toro-Cervera J, Demelo-Rodríguez P, Galeano-Valle F, Fidalgo Á, Sampérez Á, Muñoz-Torrero JF, et al. Evaluation of the SAME-TT2R2 score to predict the quality of anticoagulation control in patients with venous thromboembolism treated with vitamin K antagonists: findings from the RIETE registry. *Thromb Res.* 2020;194:178-82.
- Rivera-Caravaca JM, Viedma-Viedma I, Roldán V. Factors affecting the quality of anticoagulation with vitamin K antagonists in venous thromboembolism patients. *Biol Res Nurs.* 2017;19:198-205.
- Chitsike RS, Rodger MA, Kovacs MJ, Betancourt MT, Wells PS, Anderson DR, et al. Risk of post-thrombotic syndrome after subtherapeutic warfarin anticoagulation for a first unprovoked deep vein thrombosis: results from the REVERSE study. *J Thromb Haemost.* 2012;10:2039-44.
- Bertomeu-González V, Anguita M, Moreno-Arribas J, Cequier Á, Muñoz J, Castillo-Castillo J, et al. Quality of Anticoagulation With Vitamin K antagonists. *Clin Cardiol.* 2015;38:357-64.
- Sánchez MA, Martínez VB, Fillat AC. Quality of Vitamin K antagonist anticoagulation in Spain: prevalence of poor control and associated factors. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:761-8.
- Ruiz-Artacho P, Piñera P, Antolin A, Casal JR, Sanchez M, Suero C, et al. Therapeutic approach for patients with venous thromboembolism attended in emergency departments during routine clinical practice: the EDITH study. *J Comp Eff Res.* 2018;7:319-30.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost.* 1993;69:236-9.
- Gavin O, Roldán V, Llamas-Sillero P, Santamaría A, Arumí D, de Cabo SF. Characteristics and management of patients with stroke and major hemorrhagic episodes with atrial fibrillation under Vitamin K antagonist therapy. EVENTHO study. *Med Clin (Barc).* 2022 Feb 1:S0025-7753(21)00734-X.
- Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J.* 2015;45:201-10.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361:2342-52.
- Serhal M, Barnes GD. Venous thromboembolism: a clinician update. *Vasc Med.* 2019;24:122-31.
- Fernández MJ, Reglero CM, Rodríguez JA, Piñeiro AC, Sixto LB, Peiró AM, et al. First three months of anticoagulation for venous thromboembolism in non-cancer patients: LMWH VS. VKAs. Findings from the RIETE registry. *Thromb Update.* 2020;1:100010.
- Souto JC, Almasy L, Borrell M, Blanco-Vaca F, Mateo J, Soria JM, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT study. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1452-9.
- Nyquist P, Bautista C, Jichici D, Burns J, Chhangani S, DeFilippis M, et al. Prophylaxis of venous thrombosis in neurocritical care patients: an evidence-based guideline: a statement for healthcare professionals from the neurocritical care society. *Neurocrit Care.* 2016;24:47-60.
- Bajenaru O, Antochi F, Balasa R, Buraga I, Patrichi S, Simu M, et al. Assessment of venous thromboembolism prophylaxis in neurological patients with restricted mobility-VTE-NEURO Study. *Maedica (Bucur).* 2014;9:6-14.
- Erkens P, ten Cate H, Büller H, Prins M. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7:e42269.
- Sprynger M. Hokusai-VTE: edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Rev Med Liege.* 2013;68:548-51.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368:699-708.
- The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363:2499-510.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366:1287-97.
- Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the working group on cardiovascular thrombosis of the Spanish society of cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:749-57.
- Michota F. Transitions of care in anticoagulated patients. *J Multidiscip Healthc.* 2013;6:215-28.

Asociación de las metaloproteasas de matriz con el pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19

Association of matrix metalloproteinases with poor prognosis in hospitalized patients with COVID-19

María Marcos-Jubilar^{1*}, María Panizo¹, Ana Alfonso-Pierola¹, Josune Orbe^{2,3,4}, Félix Alegre⁵, Allan Argueta⁶, Rita Troyas⁷, José L. Del-Pozo⁸, María D. Lozano⁶, José A. Páramo^{1,9} y Ramón Lecumberri^{1,9}

¹Servicio de Hematología, Clínica Universidad de Navarra; ²Laboratorio de Aterotrombosis, CIMA, Universidad de Navarra; ³Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, IdisNA. Navarra; ⁴RICORS-Cerebrovascular Diseases, Instituto Salud Carlos III, Madrid; ⁵Departamento de Medicina Interna, Clínica Universidad de Navarra; ⁶Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Universidad de Navarra; ⁷Facultad de Medicina, Universidad de Navarra; ⁸División de Enfermedades Infecciosas, Clínica Universidad de Navarra. Navarra; ⁹CIBERCV, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España

Resumen

Introducción: El estado inflamatorio asociado al SARS-CoV-2 puede originar daño pulmonar y endotelial. Las metaloproteasas (MMP) y sus inhibidores son las encargadas de la degradación y remodelado tisular, alterando su función en los procesos inflamatorios, pudiendo tener un papel en la fisiopatología del COVID-19. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados entre marzo y diciembre de 2020 por COVID-19. Se midieron los niveles plasmáticos de MMP (1, 2, 7, 9 y 10) y del inhibidor tisular de metaloproteasas-1 (TIMP-1) al ingreso. La variable principal fue mortalidad por todas las causas; las variables secundarias fueron una variable compuesta que incluía la mortalidad durante la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o desarrollo de trombosis arterial/venosa, y la duración de la estancia hospitalaria. **Resultados:** Se incluyeron 151 pacientes (media de edad 62±14 años). El 9,9% de los pacientes fallecieron, 17,9% requirieron ingreso en UCI y 7,9% desarrollaron un episodio trombótico. La MMP-10 se asoció con la mortalidad (CP: 6,05; IC95%: 1,80-20,36; p=0,004). Tanto MMP-10 como TIMP-1 se asociaron de forma independiente con la variable compuesta, y TIMP-1 se asoció el tiempo de hospitalización. **Conclusiones:** Los niveles basales de MMP-10 y TIMP-1 son predictores de episodios clínicos desfavorables en pacientes hospitalizados con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19. Pronóstico. Metaloproteasas de matriz. Mortalidad.

Abstract

Introduction: Pro-inflammatory scenario associated to SARS-CoV-2 leads to lung and endothelial severe injury. Matrix metalloproteinases (MMPs) and their inhibitors, involved in tissue degradation and remodeling, are dysregulated in inflammatory processes and could play a role in the pathophysiology of COVID-19. **Material and methods:** Retrospective study of COVID-19 patients that required hospitalization between March and December 2020. We measured MMPs (1, 2, 7, 9, and 10) and tissue inhibitor of MMPs-1 (TIMP-1) plasma levels collected on admission. The primary outcome was all-cause death during hospitalization. Secondary endpoints included a composite of death, requirement of mechanical ventilation or intensive care unit (ICU) admission and venous/arterial thrombosis, as well as the length of the hospital stay (length of stay [LOS]).

Correspondence:

*María Marcos-Jubilar

E-mail: mmarcos.3@nav.es

0036-4355 / © 2021 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-11-2021

Fecha de aceptación: 21-12-2021

DOI: 10.24875/SANGRE.M22000002

Disponible en internet: 16-06-2022

Sangre. 2022;41(1):19-26

www.revistasangre.com

Results: We included 151 patients (mean age 62 ± 14 years). About 9.9% of patients died during hospitalization, 17.9% required transfer to the ICU, and 7.9% developed a thrombotic event. In the multivariate analysis, MMP-10 associated with the risk of death (OR: 6.05; 95% CI, 1.80-20.36; $p = 0.004$). Both, MMP-10 and TIMP-1 levels, were independently associated with worse combined results, while TIMP-1 was associated with an increase in LOS. **Conclusion:** Baseline MMP-10 and TIMP-1 levels are predictors of unfavorable outcome in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords: COVID-19. Prognosis. Matrix metalloproteinases. Mortality.

Introducción

El cuadro clínico relacionado con la infección por SARS-CoV-2 es muy variable. Mientras que algunos individuos permanecen asintomáticos o sólo sufren síntomas constitucionales leves, otros desarrollan neumonía bilateral grave que puede verse agravada por una respuesta hiperinflamatoria del huésped que contribuye significativamente a la patogénesis de la COVID-19.^{1,2}

Desde el inicio de la pandemia se han descrito varios factores de riesgo para el desenlace clínico de la COVID-19. De hecho, la edad avanzada se asocia a una mayor morbimortalidad.³ Además, también se han identificado varios biomarcadores pronósticos: el dímero D (DD), la interleucina 6 (IL-6), la ferritina, el recuento de linfocitos o la proteína C reactiva (PCR), entre otros.⁴ Cabe destacar que existe una estrecha relación entre la inflamación y los sistemas hemostáticos, conocida como tromboinflamación o inmunotrombosis, que conduce al desarrollo de trombosis micro y macrovasculares en pacientes con COVID-19 grave, incluso a pesar de la administración de trombolisis farmacológica.⁵

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son endopeptidasas dependientes de zinc con actividad proteolítica que contribuyen a la degradación de la matriz extracelular, a la remodelación y a la regeneración de los tejidos. La actividad de las MMP está regulada por los inhibidores tisulares de las MMP (TIMP) que se fijan directamente al dominio catalítico de las MMP. Las MMP se han investigado ampliamente en patologías vasculares asociadas a la remodelación arterial tales como la aterosclerosis, la trombosis y la inflamación.⁶ Los trabajos anteriores de nuestro grupo y de otros demostraron que tanto las MMP como los TIMP estaban implicados en el avance de la aterosclerosis y en el daño cerebral tras un ACV, y que están asociados al pronóstico del paciente.^{7,8}

Las MMP también podrían estar implicadas en diferentes trastornos pulmonares inflamatorios y fibróticos.⁹ Dado que muchos pacientes con COVID-19 severa muestran un extenso daño en el tejido pulmonar,

nuestra hipótesis es que las MMP/TIMP podrían desempeñar un papel en la fisiopatología de la enfermedad y, por lo tanto, comportarse como potenciales nuevos biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas.

Métodos

Población de estudio

Entre marzo y diciembre de 2020, se recogió el plasma citratado remanente de los estudios basales al ingreso de pacientes adultos consecutivos (≥ 18 años) con infección por COVID-19 confirmada mediante RT-PCR que requirieron hospitalización en nuestro centro, antes de iniciar tratamiento. El plasma fue almacenado a -80 °C hasta su análisis. Todos los pacientes incluidos fueron hospitalizados inicialmente en una planta de hospitalización convencional.

Para el presente estudio se seleccionó una muestra aleatoria de 152 pacientes. Los datos demográficos, las características clínicas, los tratamientos y los resultados se obtuvieron de forma retrospectiva mediante revisión de las historias clínicas electrónicas que, en el caso de los pacientes con COVID-19, incorporaron una plantilla específica homogénea que incluía el índice de severidad de neumonía (CURB-65). Se registraron los análisis de sangre rutinarios que incluían parámetros inflamatorios tales como PCR, IL-6, ferritina y DD. El comité ético de investigación de ámbito institucional local (Proyecto 2020.208) aprobó el estudio.

Resultados

El resultado principal del estudio fue la mortalidad por todas las causas durante la hospitalización. Los objetivos secundarios fueron la mortalidad junto con la necesidad de ventilación mecánica o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (variable combinada 1); la mortalidad más la necesidad de ventilación mecánica o ingreso en UCI más la trombosis venosa o arterial (variable combinada 2) y la duración de la estancia hospitalaria (duración de la estancia [LOS]).

Análisis de MMP y TIMP en plasma

Las muestras de suero y plasma en ayunas se recogieron mediante venopunción, se centrifugaron (20 minutos a 1200 g dos veces) y se almacenaron a -80 °C hasta su posterior análisis. Las muestras de plasma se descongelaron y se mezclaron en un agitador vórtex. Las MMP-1, -2, -7, -9 y -10 se midieron con el panel 2 de MMP humanas MAP (Milliplex, Millipore, Darmstadt, Alemania) en una plataforma Luminex 200 (tecnología Luminex, Comercial Rafer S.L., España), las concentraciones mínimas detectables (CMD) y los coeficientes de variación intraensayo (CV) fueron los siguientes MMP-1: 3 pg/ml y 2,6%, MMP-2: 200 pg/ml y 5,4%; MMP-7: 97 pg/ml y 3,7%; MMP-9: 2 pg/ml y 1,9%; y MMP-10: 5 pg/ml y 2,1%. Los niveles de TIMP-1 se midieron con el kit ELISA para TIMP-1 (R&D Systems, Minneapolis, Estados Unidos) en un sistema ELISA automático (Triturus, Movaco, España) con una CMD de < 0,08 ng/ml y una CV intraensayo del 4,2%.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la normalidad. Las variables con distribución normal se expresaron como media y desviación estándar (DE) y las que no tenían distribución normal como mediana y rango intercuartílico. Las MMP se clasificaron por cuartiles. La correlación entre las variables se evaluó con la prueba de Spearman.

Se utilizaron regresiones logísticas univariantes y multivariantes para establecer la correlación existente entre los niveles de MMP y los resultados clínicos. Sólo se introdujeron en el modelo multivariante aquellos factores estadísticamente significativos en el modelo univariante con $p < 0,05$. Se calculó la curva de características operativas del receptor (ROC) para aquellas MMP que demostraron tener una correlación con los puntos finales primarios o secundarios.

Se identificaron las variables asociadas a una mayor duración de la estancia mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariantes y multivariantes. Se trazaron curvas de Kaplan-Meier para las variables de interés. Se realizó la prueba de Mantel-Cox (log-rank) para comparar entre categorías.

La significación estadística quedó fijada en $p < 0,05$ (prueba bilateral). Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico STATA (versión 15; StataCorp LP, College Station, Texas; Estados Unidos).

Resultados

Las principales características basales de los 151 pacientes válidos (se excluyó un paciente porque se descartó el COVID-19 después del ingreso) se muestran en la **tabla 1**. La media de edad fue de 62 ± 14 años y 65% eran varones. Un total de 69 (46%) y 31 (21%) pacientes presentaban hipertensión y diabetes mellitus, respectivamente, mientras que el 9% de los pacientes recibió tratamiento anticoagulante antes del ingreso. El tiempo medio transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso fue de 7 días (rango: 0-23). El nivel medio inicial del DD fue de 940 ng/ml (rango: 229-16.110). Según la escala CURB-65, el 63% de los pacientes fueron clasificados como de riesgo bajo o moderado, mientras que el 37% fueron considerados pacientes de alto riesgo. Los tratamientos más utilizados contra el SARS-CoV-2 fueron esteroides, estatinas e hidroxiquina. Todos los pacientes, excepto uno, recibieron profilaxis antitrombótica, principalmente con dosis estándar de heparina de bajo peso molecular (HBPM). La estancia media fue de 8 días (rango: 3-35). En total, 15 pacientes (9,9%) murieron durante la hospitalización, 27 (17,9%) requirieron traslado a UCI y 12 pacientes (7,9%) desarrollaron un episodio trombotico (un paciente desarrolló un tromboembolismo arterial y venoso).

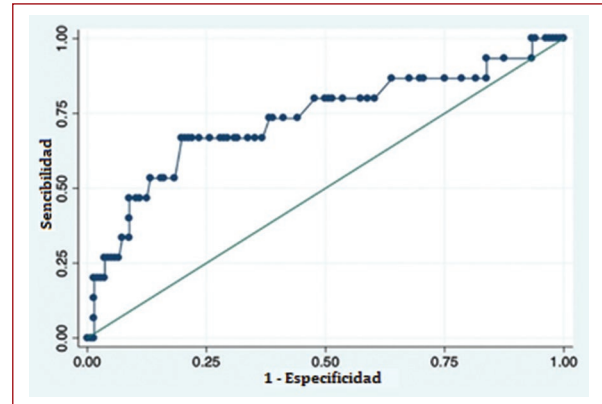
Los niveles medios de plasma basales de MMP y TIMP-1 se muestran en la **tabla 2**. Existían correlaciones positivas estadísticamente significativas pero débiles ($R < 0,4$ en todos los casos) entre ellos y también otros biomarcadores inflamatorios tales como el recuento de neutrófilos, la PCR, la ferritina o la IL-6 (datos no mostrados). La distribución de las muertes y las variables secundarias combinadas 1 y 2 según los cuartiles de MMP y TIMP-1 se muestran en la **tabla 2**. Dos terceras partes de los pacientes que fallecieron (10 de 15) pertenecían al cuartil superior de los niveles de MMP-10. Por el contrario, sólo se registró una muerte entre los pacientes del cuartil inferior de TIMP-1. Se observaron tendencias similares en los demás resultados secundarios combinados.

En el análisis univariante, la edad, la ferritina, la IL-6, la puntuación obtenida en la escala CURB y los niveles de MMP-10 se asociaron significativamente a mortalidad (**Tabla 3**). Sin embargo, en el análisis multivariante, los niveles del cuartil más alto de MMP-10 fueron el único factor que se asoció significativamente al riesgo de muerte (*odds ratio* [OR] 6,05; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,80-20,36; $p = 0,004$). Área bajo la curva

Tabla 1. Características basales, tratamiento y resultados de los pacientes inscritos

Variable	n = 151
Edad (años); media (DE)	62 ± 14
Sexo masculino; n (%)	98 (64,9)
Comorbilidades; n (%):	
– Hipertensión arterial	69 (45,7)
– Diabetes mellitus	31 (20,5)
– Cardiopatía	20 (13,3)
– Enfermedad pulmonar	21 (13,9)
– Cáncer activo	4 (2,6)
– Antecedente de trombosis arterial	12 (7,9)
– Antecedente de tromboembolismo venoso	4 (2,6)
– Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	48 (31,8)
Tratamiento anticoagulante antes del ingreso; n (%)	13 (8,6)
Días desde el inicio de los síntomas; media (rango)	7 (0-23)
Valores de laboratorio; media (DE) o mediana (rango intercuartil):	
– Hemoglobina (g/dL)	13,6 ± 1,7
– Leucocitos (× 10 ³ /L)	5,8 (0,3-24,9)
– Neutrófilos (× 10 ³ /L)	4,2 (0,02-23,3)
– Linfocitos (× 10 ³ /L)	1,0 (0,09-2,8)
– Monocitos (× 10 ³ /L)	0,4 (0,04-1,5)
– Plaquetas (× 10 ³ /L)	191 (27-741)
– Tiempo de protrombina (%)	94% (20-115%)
– Fibrinógeno (mg/dL)	605 (346-1081)
– Dímero D (ng/ml)	940 (229-16110)
– Antitrombina (%)	103 (80-130)
– PCR (mg/dL)	7,84 (0,12-48,6)
– LDH (UI/L)	325 (143-683)
– Ferritina (ng/ml)	842 (14-5185)
– IL-6 (pg/ml)	26,7 (1,5-2984)
Puntuación de CURB-65 ≥ 2 puntos; n (%)	56 (37,0)
Tratamiento para COVID-19; n (%):	
– Hidroxicloroquina	79 (52,3)
– Lopinavir+ritonavir	32 (21,2)
– Esteroides	102 (67,6)
– Tocilizumab	14 (9,3)
– Pravastatina	136 (90,1)
– Remdesivir	13 (8,6)
– Sarilumab	20 (13,3)
– Otro	7 (4,6)
Tratamiento antitrombótico durante el ingreso:	
– Ninguno	1 (0,7)
– Dosis profiláctica de HBPM	107 (70,9)
– Dosis intermedia de HBPM	28 (18,5)
– Dosis terapéutica de HBPM	14 (9,3)
– ACOD	1 (0,7)
– Estancia hospitalaria media (días); mediana (rango intercuartil)	8 (3-35)
Resultados clínicos (n, %):	
– Muerte	15 (9,9)
– Traslado a la UCI/ventilación mecánica	27 (17,9)
– Trombosis arterial	7 (4,6)
– Trombosis venosa	6 (4,0)

IMC: Índice de Masa Corporal; PCR: proteína C-reactiva; LDH: deshidrogenasa láctica; IL-6: interleucina 6; HBPM: heparina de bajo peso molecular; ACOD: anticoagulante oral directo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

**Figura 1.** Curva ROC de MMP-10 para la mortalidad. ABC: 0,729 (0,574-0,884); p = 0,004.

(AUC) ROC de la MMP-10 para la predicción de la mortalidad fue de 0,73 (Figura 1).

En cuanto a las variables combinadas secundarias 1 y 2, tanto la MMP-10 como el TIMP-1 se asociaron de forma independiente con el riesgo de eventos adversos (Tabla 4). En el análisis multivariante, el OR (IC del 95%) para la variable combinada 1 fue de 3,12 (1,31-7,44) y 5,44 (1,21-24,53), respectivamente. Para la variable combinada 2, el OR (IC del 95%) fue de 3,32 (1,41-7,83) y 4,38 (1,22-15,76), respectivamente, superior al obtenido para el DD, 2,41 (1,05-5,57).

Por último, la edad, el sexo, los niveles de TIMP-1, los niveles de MMP-10, el recuento de linfocitos y la puntuación obtenida en la escala CURB-65 se asociaron a la prolongación de la duración de la estancia hospitalaria (Tabla 5). En el análisis multivariante, tanto los niveles más bajos de TIMP-1 como el recuento de linfocitos se asociaron, de forma independiente, a la prolongación de la duración de la estancia hospitalaria (HR [IC95%]: 0,64 [0,43-0,95] y 2,48 [1,1-2,28], respectivamente). La estancia hospitalaria fue más corta entre los pacientes del cuartil más bajo de TIMP-1 (Figura 2).

Discusión

Nuestros resultados sugieren que existe una relación entre los niveles de MMP-10 y de TIMP-1 en el desenlace de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Un resultado adverso fue más probable entre pacientes del cuartil más alto de los niveles plasmáticos de MMP-10 y menos probable en los pacientes del cuartil más bajo de los niveles de TIMP-1. Cabe destacar que el análisis multivariante confirmó que existe una mayor correlación entre ambos biomarcadores en lo que a los

Tabla 2. Niveles de MMP y TIMP-1 en muestras de plasma en el momento del ingreso y distribución de los resultados del estudio en base a los cuartile

	Mediana (RIQ)	Muertes (T1/T2/T3/T4)	Variable combinada 1 (Q1/Q2/Q3/Q4)	Variable combinada 2 (T1/T2/T3/T4)
MMP-1 (ng/ml)	1,08 (0,73-1,76)	3/6/3/3	8/10/7/8	9/10/7/10
MMP-2 (ng/ml)	71,43 (59,55-84,52)	4/4/4/3	11/7/8/7	12/7/9/8
MMP-7 (ng/ml)	8,06 (6,82-10,12)	2/3/4/6	7/10/7/9	8/10/8/10
MMP-9 (ng/ml)	21,42 (12,29-47,77)	2/6/4/3	10/9/6/8	11/10/5/10
MMP-10 (pg/ml)	526,62 (383,72-762,20)	2/2/1/10	8/7/3/15	9/7/3/17
TIMP-1 (ng/ml)	124,17 (89,67-178,17)	1/3/3/8	2/7/12/12	3/9/11/13

RIQ: rango intercuartílico.

Variable combinada 1: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica.

Variable combinada 2: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica o episodio trombotico.

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de mortalidad

	p	Univariante	p	Multivariante
		OR (IC95%)		OR (IC95%)
Edad	0,025	1,05 (1,01-1,10)	0,099	1,04 (0,99-1,09)
Sexo	0,676	1,26 (0,42-3,76)		
MMP-1*	0,670	0,75 (0,20-2,82)		
MMP-2*	0,670	0,75 (0,20-2,82)		
MMP-7*	0,150	2,26 (0,75-6,84)		
MMP-9*	0,670	0,75 (0,20-2,82)		
MMP-10*	0,001	6,07 (2,55-25,58)	0,004	6,05 (1,80-20,36)
TIMP-1**	0,116	5,23 (0,66-41,20)		
DD > 1000 ng/ml	0,117	2,46 (0,80-7,58)		
Recuento de linfocitos	0,061	0,29 (0,08-1,06)		
PCR	0,091	1,04 (0,99-1,09)		
Ferritina	0,047	1,00 (1,00-1,00)	0,071	1,00 (0,99-1,00)
IL-6	0,038	1,00 (1,00-1,00)		
Puntuación en la escala CURB ≥ 2 puntos	0,036	3,41 (1,08-10,75)		
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)	0,124	0,30 (0,07-1,39)		

*Cuartil 4 frente a cuartiles 1-3.

**Cuartil 1 frente a cuartiles 2-4.

IMC: Índice de Masa Corporal; DD: dímero D; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleucina 6.

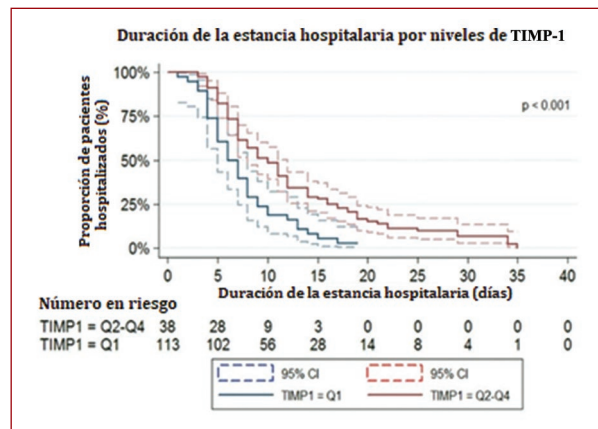


Figura 2. Duración de la estancia hospitalaria según los niveles de TIMP-1.

resultados se refiere que con otros biomarcadores asociados previamente al pronóstico (como por ejemplo el DD). Además, los niveles de TIMP-1 también se asociaron a una estancia hospitalaria más larga.

En algunos pacientes, la COVID-19 induce una tormenta de citoquinas que se asocia a una lesión pulmonar aguda y al síndrome de distress respiratorio agudo y a un estado protrombótico que ponen en peligro la oxigenación.^{5,10} La inmuntrombosis es un mecanismo clave en la fisiopatología de la COVID-19. Las MMP son producidas principalmente por las células inflamatorias tales como son los neutrófilos y los monocitos,^{11,12} si bien algunas MMP y sus inhibidores también pueden ser producidas en el tejido pulmonar por las células estructurales del árbol bronquial y los alvéolos al ser estimuladas.¹² La expresión y actividad de las MMP son

Tabla 4. Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para los resultados combinados 1 y 2

	p	Univariante OR (IC95%)	p	Univariante OR (IC95%)
Variable combinada 1				
Edad (años)	0,038	1,03 (1,00-1,06)		
Sexo (masculino)	0,289	0,63 (0,27-1,48)		
MMP-1*	0,959	0,98 (0,40-2,41)		
MMP-2*	0,620	0,79 (0,31-2,01)		
MMP-7*	0,676	1,21 (0,50-2,89)		
MMP-9*	0,969	0,98 (0,40-2,41)		
MMP-10*	0,002	3,64 (1,59-8,32)	0,010	3,12 (1,31-7,44)
TIMP-1**	0,011	6,81 (1,54-29,97)	0,027	5,44 (1,21-24,53)
DD > 1000 ng/ml	0,080	2,02 (0,92-4,44)		
Recuento de linfocitos	0,024	0,35 (0,14-0,87)		
PCR	0,014	1,05 (1,01-1,09)		
Ferritina	0,013	1,00 (1,00-1,00)	0,060	1,00 (0,99-1,00)
IL-6	0,045	1,00 (1,00-1,00)		
Puntuación escala CURB \geq 2 puntos	0,005	3,20 (1,43-7,16)		
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	0,529	0,76 (0,32-1,79)		
Variable combinada 2				
Edad (años)	0,030	1,03 (1,00-1,06)		
Sexo (masculino)	0,294	0,64 (0,28-1,46)		
MMP-1*	0,601	1,25 (0,54-2,92)		
MMP-2*	0,716	0,85 (0,35-2,07)		
MMP-7*	0,601	1,25 (0,54-2,92)		
MMP-9*	0,601	1,25 (0,54-2,92)		
MMP-10*	0,001	4,25 (1,89-9,59)	0,006	3,32 (1,41-7,83)
TIMP-1**	0,014	4,81 (1,38-16-74)	0,024	4,38 (1,22-15,76)
DD > 1000 ng/ml	0,008	2,89 (1,32-6,35)	0,039	2,41 (1,05-5,57)
Recuento de linfocitos	0,010	0,31 (0,13-0,76)		
PCR	0,022	1,04 (1,01-1,08)		
Ferritina	0,063	1,00 (0,99-1,00)		
IL-6	0,062	1,00 (0,99-1,00)		
Puntuación CURB \geq 2 puntos	0,020	2,50 (1,16-5,42)		
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	0,318	0,65 (0,28-1,62)		

*Cuartil 4 frente a cuartiles 1-3.

**Cuartil 1 frente a cuartiles 2-4.

Variable combinada 1: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica.

Variable combinada 2: muerte o necesidad de UCI o ventilación mecánica o episodio trombótico.

IMC: Índice de Masa Corporal; DD: dímero D; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleucina 6.

muy limitadas en los tejidos pulmonares sanos, pero podrían desempeñar un papel importante en el proceso de afectación del tejido pulmonar en los trastornos inflamatorios.^{12,13} Concretamente, se ha demostrado que la MMP-10 es fundamental en la eliminación del daño pulmonar a través de la acción de los macrófagos.¹⁴ La producción de MMP-10 se ve estimulada por citoquinas como la IL-1, el TNF-alfa o la calicreína¹⁵ todas ellas sobreexpresadas en la COVID-19.^{10,16} La heparina, los esteroides y el TIMP-1 pueden actuar como inhibidores de la MMP-10.^{15,17} Para bloquear esta respuesta inflamatoria, los corticosteroides y el tocilizumab (mAb recombinante humanizado dirigido contra el receptor de IL6) son terapias que se emplean habitualmente, a día de hoy, en pacientes con infección grave.¹ Además, la profilaxis con heparina ha

demostrado ser eficaz en la prevención de la mortalidad por COVID-19.⁵ En cuanto al TIMP-1, se ha sugerido una implicación relevante tanto en la inflamación como en los procesos inducidos por citoquinas como la lesión pulmonar por el virus influenza.^{14,18} No sólo es un inhibidor de las MMP, sino también una molécula con actividades independientes con respecto a las MMP.¹⁹ En consecuencia, en modelos experimentales, el TIMP-1 se ha asociado al desarrollo de fibrosis pulmonar.^{20,21} Además, los niveles más altos de TIMP-1 están asociados a la fibrosis pulmonar.¹³

Las MMP y sus inhibidores también se asocian tanto a la gravedad como a la mortalidad en la sepsis.²² Sin embargo, hasta la fecha, pocos estudios han evaluado el papel de las MMP en la infección por COVID-19. Un pequeño estudio de casos y controles que incluyó a 51

Tabla 5. Factores asociados a la duración de la estancia hospitalaria

	p	Univariante	p	Multivariante
		HR (IC95%)		HR (IC95%)
Edad	0,029	0,99 (0,98-1,00)		
Sexo	0,048	1,41 (1,00-1,98)		
MMP-1*	0,953	1,01 (0,70-1,47)		
MMP-2*	0,959	0,99 (0,68-1,44)		
MMP-7*	0,838	1,04 (0,72-1,51)		
MMP-9*	0,863	0,97 (0,67-1,41)		
MMP-10*	0,039	0,66 (0,45-0,98)		
TIMP-1**	0,001	0,52 (0,35-0,76)	0,027	0,64 (0,43-0,95)
DD > 1000 ng/ml	0,564	0,91 (0,66-1,26)		
Recuento de linfocitos	0,001	1,78 (1,29-2,45)	0,013	2,48 (1,1-2,28)
PCR	0,267	0,99 (0,97-1,01)		
Ferritina	0,115	1,00 (0,99-1,00)		
IL-6	0,930	1,00 (0,99-1,00)		
Puntuación CURB \geq 2 puntos	0,028	0,68 (0,49-0,96)		
Obesidad (IMC \geq 30 kg/m ²)	0,471	1,14 (0,80-1,61)		

*Cuartil 4 frente a cuartiles 1-3.

**Cuartil 1 frente a cuartiles 2-4.

IMC: Índice de Masa Corporal; DD: dímero D; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleucina 6.

pacientes demostró que los pacientes con COVID-19 grave presentaban mayores niveles de MMP-1.²³ Además, se informaron niveles más bajos de MMP-2 y más altos de MMP-9 en pacientes con COVID-19 en estado crítico que en los controles. Los mayores niveles de MMP-2 y MMP-9 parecían estar asociados a la mortalidad durante la hospitalización y resultaron ser mejores predictores que las puntuaciones obtenidas en las escalas SAPS3 o SOFA.²⁴ Por último, un pequeño estudio que incluyó a 20 pacientes con COVID-19 sugiere que las MMP juegan un papel alterando la barrera hematoencefálica.²⁵ En nuestro estudio, la MMP-10 se asoció a la mortalidad y a peores resultados, y la TIMP-1 a peores resultados y a la duración de la hospitalización. Las diferencias halladas entre estos estudios previos y nuestros resultados podrían estar relacionadas con las características de las

poblaciones estudiadas; la mayoría de los pacientes de los análisis mencionados estaban en la UCI mientras que nuestra cohorte de pacientes estaba hospitalizada en una planta de hospitalización convencional y las muestras se obtuvieron en el momento del ingreso. Además, se deben tener en cuenta las posibles interferencias de los tratamientos del COVID-19 con los niveles plasmáticos de las MMP (en nuestro caso, los pacientes no habían iniciado aún ningún tratamiento). Adicionalmente, en nuestro estudio, el DD se asoció con un peor resultado en la variable combinada y el recuento de linfocitos con una mayor duración en la estancia hospitalaria. Ambos parámetros se han asociado con anterioridad a la gravedad y pronóstico de la COVID-19.^{26,27}

Debemos reconocer que nuestro estudio presenta algunas limitaciones, como el número limitado de pacientes y eventos, la falta de un grupo de control y el diseño retrospectivo, si bien todos los pacientes fueron tratados de forma homogénea siguiendo el mismo protocolo de tratamiento, lo cual limita la variabilidad interindividual. La falta de confirmación patológica en las muestras de tejido es otra de las deficiencias.

Conclusión

Los niveles basales de MMP-10 y TIMP-1 son predictores de peor desenlace en pacientes hospitalizados por COVID-19 y podrían explorarse como potenciales dianas terapéuticas.

Financiación

Ninguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de seres humanos y animales.

Protección de personas 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 consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

- Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, Fan E, Ferguson ND, Husain S, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med.* 2021;9:655-64.
- Alwafi H, Naser AY, Qanash S, Brinji AS, Ghazawi MA, Alotaibi B, et al. Predictors of length of hospital stay, mortality, and outcomes among hospitalised COVID-19 patients in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *J Multidiscip Healthc.* 2021;14:839-52.
- Bonnad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611, 583 subjects. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:915.
- Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: an up-to-date review. *Front Pediatr.* 2021;8:607647.
- Levi M, Coppens M. Vascular mechanisms and manifestations of COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9:551-3.
- Rodríguez JA, Orbe J, Páramo JA. Metalloproteasas, remodelado vascular y síndromes aterotrombóticos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:959-67.
- Purroy A, Roncal C, Orbe J, Meilhac O, Belzunce M, Zalba G, et al. Matrix metalloproteinase-10 deficiency delays atherosclerosis progression and plaque calcification. *Atherosclerosis.* 2018;278:124-34.
- Cuadrado E, Rosell A, Penalba A, Slevin M, Alvarez-Sabín J, Ortega-Aznar A, et al. Vascular MMP-9/TIMP-2 and neuronal MMP-10 up-regulation in human brain after stroke: a combined laser microdissection and protein array study. *J Proteome Res.* 2009;8:3191-7.
- Hardy E, Fernandez-Patron C. Targeting MMP-regulation of inflammation to increase metabolic tolerance to COVID-19 pathologies: a hypothesis. *Biomolecules.* 2021;11:390.
- Parasher A. COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97:312-20.
- Mantovani A, Cassatella MA, Costantini C, Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:519-31.
- Gueders MM, Foidart JM, Noel A, Cataldo DD. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *Eur J Pharmacol.* 2006;533:133-44.
- Lagente V, Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the inflammatory process of respiratory diseases. *J Mol Cell Cardiol.* 2010;48:440-4.
- McMahan RS, Birkland TP, Smigiel KS, Vandivort TC, Rohani MG, Manicone AM, et al. Stromelysin-2 (MMP10) moderates inflammation by controlling macrophage activation. *J Immunol.* 2016;197:899-909.
- Clark IM, Swingler TE, Sampieri CL, Edwards DR. The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008;40:1362-78.
- Solun B, Shoenfeld Y. Inhibition of metalloproteinases in therapy for severe lung injury due to COVID-19. *Med Drug Discov.* 2020;7:100052.
- Batra J, Robinson J, Soares AS, Fields AP, Radisky DC, Radisky ES. Matrix metalloproteinase-10 (MMP-10) interaction with tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-1 and TIMP-2: binding studies and crystal structure. *J Biol Chem.* 2012;287:15935-46.
- Allen JR, Ge L, Huang Y, Brauer R, Parimon T, Cassel SL, et al. TIMP-1 promotes the immune response in influenza-induced acute lung injury. *Lung.* 2018;196:737-43.
- Moore CS, Crocker SJ. An alternate perspective on the roles of TIMPs and MMPs in pathology. *Am J Pathol.* 2012;180:12-6.
- Tang H, Mao J, Gao L, Liu J, Wu T. Effect of antisense TIMP-1 cDNA on the expression of TIMP-1 and MMP-2 in lung tissue with pulmonary fibrosis induced by bleomycin. *Mol Med Rep.* 2013;7:149-53.
- Manoury B, Caulet-Maugendre S, Guénon I, Lagente V, Boichot E. TIMP-1 is a key factor of fibrogenic response to bleomycin in mouse lung. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19:471-87.
- Lorente L, Martín MM, Labarta L, Díaz C, Solé-Violán J, Blanquer J, et al. Matrix metalloproteinase-9, -10, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 blood levels as biomarkers of severity and mortality in sepsis. *Crit Care.* 2009;13:R158.
- Syed F, Li W, Relich RF, Russell PM, Zhang S, Zimmerman MK, et al. Excessive matrix metalloproteinase-1 and hyperactivation of endothelial cells occurred in COVID-19 patients and were associated with the severity of COVID-19. *J Infect Dis.* 2021;224:60-9.
- Avila-Mesquita CD, Couto AE, Campos LC, Vasconcelos TF, Michelon-Barbosa J, Corsi CA, et al. MMP-2 and MMP-9 levels in plasma are altered and associated with mortality in COVID-19 patients. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112067.
- Mohammadhosayni M, Mohammadi FS, Ezzatifar F, Gorabi AM, Khosrojerdi A, Aslani S, et al. Matrix metalloproteinases are involved in the development of neurological complications in patients with Coronavirus disease 2019. *Int Immunopharmacol.* 2021;100:108076.
- Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16:e0256744.
- Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MA, Agnoletti C, Bengoalea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLoS One.* 2020;15:e0241955.

Aplicación clínica del diagnóstico molecular en trastornos mieloides: recomendaciones para implementar una estrategia común en los centros españoles

Clinical application of molecular diagnostics in myeloid disorders: recommendations for implementing a common strategy in Spanish centers

Marta Pratcorona¹, M. Carmen Chillón², María José Calasanz³, Maite Gómez Casares⁴, Eva Barragán⁵, Beatriz Bellosillo⁶, Rosa Ayala⁷, Jorge Sierra¹ y Ramón García Sanz⁸

¹Servicio de Hematología, Instituto de Investigación Biomédica (IIB-SP) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau e Instituto de Investigación Josep Carreras (IJC) Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona; ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Salamanca; Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL/CSIC); CIBERONC; Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, Salamanca; ³Unidad de Diagnóstico Genético Hematológico de la Universidad de Navarra, CIBERONC, Pamplona; ⁴Servicio de Hematología y Unidad de Investigación, Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ⁵Unidad de Biología Molecular, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario La Fe, Valencia; ⁶Departamento de Patología, Hospital del Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), CIBERONC, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; ⁷Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación i+12, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España

Resumen

Introducción: La estandarización del diagnóstico y monitorización molecular en neoplasias mieloides es un desafío aún no resuelto en España. Se precisa armonizar los estudios genéticos y moleculares en estas enfermedades para que todos los pacientes tengan acceso a un diagnóstico completo con independencia del área en la que se encuentren.

Material y métodos: Desde la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) se ha promovido el proyecto Precision Medicine Alliance in Hematology en patología mieloide. Se utilizó metodología de Laboratorio de ideas (Think Tank) con nueve expertos clínicos y moleculares pertenecientes a los principales grupos cooperativos (SEHH, PETHEMA, CETLAM, GBMH y GECGH). Hubo tres reuniones de consenso de caracterización en leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD) y neoplasias mieloproliferativas (NMP), para facilitar su uniformidad y accesibilidad en todo el país. **Resultados:** Sin alcanzar una estandarización completa en España para utilizar una misma tecnología, sí se consensuaron los estudios mínimos necesarios en pacientes con LMA, SMD y NMP. El consenso incluye determinaciones iniciales y de secuenciación de nueva generación, así como criterios mínimos de calidad y tiempos de respuesta. **Conclusiones:** Se ha llegado a un consenso en el estudio molecular de LMA, SMD y NMP, avalado por la SEHH y sus grupos más representativos.

Palabras clave: Leucemia mieloide aguda. Síndromes mielodisplásicos. Neoplasias mieloproliferativas. Diagnóstico molecular. Estudios genéticos. Panel mieloide.

Correspondencia:

*Ramón García Sanz
E-mail: rgarcias@usal.es

Fecha de recepción: 08-11-2021

Fecha de aceptación: 30-03-2022

DOI: 10.24875/SANGRE.21000005

Disponible en internet: 16-06-2022

Sangre. 2022;41(1):27-38

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

Introduction: The standardization of diagnosis and molecular monitoring in myeloid disorders is a challenge that has not yet been resolved in Spain. It is necessary to harmonize genetic and molecular studies in these diseases so that all patients have access to a complete diagnosis regardless of the area in which they are. **Material and methods:** The Spanish Society of Hematology and Hemotherapy (SEHH) has promoted the project Precision Medicine Alliance in Hematology in myeloid pathology. The project followed the Think Tank methodology, with nine clinical and molecular experts from the main cooperative groups (SEHH, PETHEMA, CETLAM, GBMH and GECGH). There were three consensus meetings addressing characterization in acute myeloid leukemia (AML), myelodysplastic syndromes (MDS) and myeloproliferative neoplasms (MPN), to facilitate uniformity and accessibility throughout the country. **Results:** Without achieving a total standardization in Spain in which all centers use the same technology, the minimum necessary studies were agreed in patients with AML, MDS and MPN. The consensus includes initial and next-generation sequencing determinations, as well as the minimum quality criteria and response times. **Conclusions:** A consensus has been reached in the molecular study of AML, MDS and MPN, endorsed by the SEHH and its most representative groups.

Keywords: Acute myeloid leukemia. Myelodysplastic syndromes. Myeloproliferative neoplasms. Molecular diagnosis. Genetic studies. Myeloid panel.

Introducción

El diagnóstico de las neoplasias hematológicas se ha basado clásicamente en la citología e histología. Sin embargo, los avances técnicos han hecho que tenga que ser complementado con una caracterización genética, molecular e inmunológica que ha determinado un creciente aumento del nivel de complejidad de los estudios diagnósticos¹. El planteamiento y desarrollo de estrategias de armonización y consenso a nivel nacional tiene como objetivo asegurar el acceso a un correcto diagnóstico de todos los pacientes, con independencia del centro o área donde sean atendidos. Solo así se garantizará un tratamiento óptimo y ajustado a las características moleculares de las neoplasias de cada paciente. Bajo esta perspectiva se ha desarrollado el proyecto *Precision Medicine Alliance in Hematology* en patología mieloide siguiendo una metodología de Laboratorio de ideas (*Think Tank*) para la generación de ideas en un grupo de trabajo formado por expertos en el diagnóstico de estas enfermedades, con el propósito de consensuar los procesos implicados en su caracterización molecular para asegurar una accesibilidad uniforme en el diagnóstico de la leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD) y neoplasias mieloproliferativas (NMP) en todo el territorio nacional. La disponibilidad de un documento de posicionamiento con la presentación y justificación de un panel mieloide necesario para su uso en la práctica clínica puede ser la base para la aprobación e inclusión formal de dichos procedimientos diagnósticos y de seguimiento en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud.

Métodos

La metodología usada se ha basado en el método del Laboratorio de ideas, que consiste en la reunión de un grupo de expertos, en este caso, de expertos en el diagnóstico de patología mieloide, para discutir cuáles son las pruebas imprescindibles para el correcto diagnóstico de cada una de las distintas patologías. Esta reunión fue coordinada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

Para facilitar el trabajo de propuesta y aprobación de estas variables, se organizaron tres grupos de trabajo: LMA, SMD y NMP, que se reunieron en diversas ocasiones hasta conseguir una propuesta final. Las recomendaciones en relación con la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC), aun tratándose de un síndrome mielodisplásico/mieloproliferativo, se englobaron dentro del grupo de los SMD.

Finalmente, las conclusiones de cada uno de los grupos se expusieron en una reunión común para consensuar el trabajo realizado y el formato de las distintas tablas resumen correspondientes a cada una de las patologías. El objetivo de estas tablas era que fueran de máxima utilidad para el trabajo diario de los distintos laboratorios de diagnóstico hematológico.

Leucemia mieloide aguda

El diagnóstico de la LMA es un proceso multidisciplinario que integra los resultados de diferentes técnicas incluyendo la citomorfología, citometría de flujo, citogenética y biología molecular². Concretamente, los estudios citogenéticos y moleculares son el pilar fundamental para determinar los grupos de riesgo,

orientar el tratamiento y definir los marcadores de seguimiento con el fin de detectar enfermedad residual medible en los pacientes de alto riesgo.

Diagnóstico y estratificación pronóstica

Los sistemas de clasificación de la LMA han incorporado nuevas entidades basadas en criterios moleculares, tales como la LMA con el gen *NPM1* mutado³, LMA con mutaciones bialélicas de *CEBPA*⁴ y LMA con *RUNX1* mutado⁵, habiéndose creado, además, la categoría de «neoplasias mieloides con predisposición hereditaria», asociada a mutaciones germinales en los genes *RUNX1*, *CEBPA*, *GATA2*, *ANKRD26*, *ETV6*, *SRP72* y *TP53*⁶⁻⁹.

Los primeros marcadores moleculares incorporados en la estratificación pronóstica propuesta por el grupo *European Leukemia Net* (ELN)² fueron *FLT3*, *NPM1* y *CEBPA*. Las duplicaciones internas en tándem (ITD) en el gen *FLT3* (*FLT3*-ITD) confieren mal pronóstico en los pacientes con LMA con cariotipo normal y se correlacionan con resistencia al tratamiento de inducción, aparición de recaídas y menor supervivencia¹⁰⁻¹². También es relevante determinar el ratio o cociente *FLT3*-ITD (alelo mutado/alelo no mutado), ya que ratios bajas (< 0,5) no parecen conferir este pronóstico adverso si coexiste una mutación favorable^{13,14}. De forma más concreta, las mutaciones en *NPM1*^{11,14} en ausencia de *FLT3*-ITD o en su presencia pero con cociente bajo (< 0,5) perfilan un grupo de pronóstico favorable, al igual que las mutaciones bialélicas en *CEBPA*^{2,15}.

El desarrollo de técnicas de secuenciación masiva o de nueva generación (*next generation sequencing*, NGS) ha permitido identificar nuevos marcadores moleculares con impacto pronóstico. La última clasificación genética de la ELN de 2017 incluye, entre otros genes con impacto pronóstico, las mutaciones en *RUNX1* y *ASXL1* que se relacionan con un pronóstico desfavorable², especialmente cuando ambas mutaciones están presentes^{5,16}. Las mutaciones en el gen *TP53* se asocian a cariotipo complejo o monosómico y confieren muy mal pronóstico¹⁷, que empeora aún más cuando coexisten alteraciones citogenéticas y moleculares^{18,19}.

El detalle de los estudios recomendables para el diagnóstico genético/molecular de las LMA se presenta en la [tabla 1](#).

Terapias dirigidas

Las nuevas terapias que actúan de manera dirigida atacando selectivamente a las células leucémicas

constituyen un importante avance en el tratamiento de la LMA más allá de los esquemas quimioterápicos estándar. Los estudios moleculares permiten una selección más precisa de los pacientes que cumplen criterios para la indicación de estos tratamientos. Los inhibidores de *FLT3* en combinación con la quimioterapia han sido aprobados para pacientes con LMA *FLT3* mutado (ITD y dominio tirosina cinasa [TKD]) de nuevo diagnóstico²¹, y en monoterapia para pacientes con recaída o LMA refractaria²². Los inhibidores ivosidenib²⁴ y enasidenib²⁵ han recibido recientemente aprobación para pacientes LMA con mutaciones en *IDH1* e *IDH2* en recaída/refractariedad.

Monitorización de la enfermedad mínima residual

La disponibilidad actual de técnicas de inmunofenotipado y/o marcadores moleculares permite determinar la cinética de desaparición de la enfermedad, diseñar estrategias individualizadas de tratamiento post-remisión y detectar precozmente las recaídas²⁶. La detección molecular de enfermedad residual medible (ERM) se realiza clásicamente mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) cuantitativa (RT-qPCR) por la sensibilidad de esta técnica (10⁻⁴-10⁻⁶). En el momento presente, la detección de los reordenamientos *RUNX1-RUNX1T1*, *CEBFB-MYH11*, *PML-RARA* y la mutación *NPM1* mediante RT-qPCR son los únicos marcadores obligatorios de ERM en las recomendaciones de la ELN²⁶ y las del presente consenso. En la [tabla 1](#) se incluyen los estudios obligatorios y los recomendados para la monitorización de la enfermedad, que se han consensuado y que el grupo de biología molecular en hematología y la SEHH hacen suyos.

Algoritmo diagnóstico

El tratamiento de la LMA es un proceso complejo que requiere la combinación de diferentes técnicas. Ello es debido a la disponibilidad de un número creciente de marcadores genéticos y moleculares con valor diagnóstico y pronóstico, así como la necesidad de obtener información rápida para identificar a los candidatos a las terapias dirigidas. Para estar en condiciones de superar estos desafíos, el laboratorio clínico debe adaptarse tecnológicamente, complementando las técnicas convencionales con la implementación de nuevas tecnologías como la NGS que permitan optimizar el diagnóstico molecular.

Tabla 1. Estudios para el diagnóstico genético-molecular y monitorización en la leucemia mieloide aguda (LMA)

Estudios genéticos/moleculares	Técnica	Obligado o recomendado	Tiempo de entrega del resultado	Observaciones*
<p>Diagnóstico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cariotipo en al menos 20 metafases - t (15;17) <i>PML-RARA</i> (si morfología o clínica es sugerente de M3 o variante) - inv (16) <i>CBFB-MYH11k</i> (8;21) <i>RUNX1-RUNX1T1</i> (en todas) - Si cariotipo normal o no informativo y no resuelto por análisis molecular: <ul style="list-style-type: none"> • del (5q), del (7q), trisomía 8, 11q23, del (17p) • t (9;22) <i>BCR-ABL1</i> 	<p>Análisis citogenético</p> <p>FISH/RT-qPCR</p> <p>FISH/RT-qPCR</p> <p>FISH/RT-qPCR</p> <p>RT-qPCR</p>	<p>Obligado</p> <p>Obligado</p> <p>Obligado</p> <p>Obligado</p> <p>Recomendado</p>	<p>7 a 10 días</p> <p>< 3 días</p> <p>< 4 días</p> <p>3 días</p> <p>3 días</p>	<p>Cada centro selecciona la técnica que más le convenga en función de los tiempos de entrega requeridos para el diagnóstico</p> <p>Cada centro selecciona la técnica que más le convenga en función de los tiempos de entrega requeridos para el diagnóstico</p> <p>Cada centro selecciona la técnica que más le convenga en función de los tiempos de entrega requeridos para el diagnóstico</p> <p>Cada centro selecciona la técnica que más le convenga en función de los tiempos de entrega requeridos para el diagnóstico</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Estudios moleculares: <ul style="list-style-type: none"> • <i>FLT3-ITD</i> (ratio) • <i>FLT3-TKD</i> • <i>NPM1</i> • <i>CEBPA</i> • <i>IDH1</i> e <i>IDH2</i> • <i>ASXL1</i>, <i>CEBPA</i>, <i>FLT3</i>, <i>IDH1</i>, <i>IDH2</i>, <i>NPM1</i>, <i>RUNX1</i>, <i>TP53</i> • <i>BCOR</i>, <i>BRAF</i>, <i>CARL</i>, <i>CBL</i>, <i>CSF3R</i>, <i>DNMT3A</i>, <i>ETV6</i>, <i>EZH2</i>, <i>GATA2</i>, <i>HRAS</i>, <i>LAK2</i>, <i>KIT</i>, <i>KRAS</i>, <i>MPL</i>, <i>NRAS</i>, <i>PHF6</i>, <i>PTPN11</i>, <i>SETBP1</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SH2B3</i>, <i>SRSF2</i>, <i>TET2</i>, <i>U2AF1</i>, <i>WT1</i>, <i>ZRSR2</i> 	<p>PCR y electroforesis capilar</p> <p>HRM/Sanger</p> <p>PCR y electroforesis capilar/Sanger</p> <p>PCR y electroforesis capilar/Sanger</p> <p>HRM/Sanger</p> <p>Secuenciación masiva (NGS)</p> <p>Secuenciación masiva (NGS)</p>	<p>Obligado</p> <p>Obligado</p> <p>Obligado</p> <p>Recomendado</p> <p>Obligado</p> <p>Obligado</p> <p>Recomendado</p>	<p>3 días</p> <p>3 días</p> <p>< 7 días</p> <p>< 7 días</p> <p>< 7 días</p> <p>15 a 20 días</p> <p>15 a 20 días</p>	<p><i>FLT3-ITD</i>: duplicaciones internas en tándem (<i>ITD</i>). La cuantificación de la ratio de <i>ITD</i> (alelo mutado/alelo salvaje) es obligatoria, ya que condiciona la clasificación pronóstica. Las <i>ITD</i> con ratio $\geq 0,5$ en ausencia de mutaciones en <i>NPM1</i> definen un grupo de alto riesgo². <i>FLT3-TKD</i>: mutaciones puntuales en el dominio tirosina cinasa (<i>TKD</i>). El impacto pronóstico de estas mutaciones no está bien definido</p> <p>Genes obligados por su implicación en guías clínicas, terapias dirigidas y/o estratificación de riesgo. <i>FLT3</i> tiene valor pronóstico (<i>ITD</i>) y, además, los pacientes con <i>FLT3</i> mutado (<i>ITD</i> o <i>TKD</i>) podrían beneficiarse del tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa²⁰. <i>CEBPA</i> y <i>NPM1</i> tienen valor diagnóstico, definen categorías de LMA según la OMS 2016²⁰ y se asocian con mejor pronóstico²¹. <i>ASXL1</i>, <i>RUNX1</i> y <i>TP53</i> clasifican a los pacientes en el grupo de riesgo adverso². <i>IDH1</i> e <i>IDH2</i> pueden constituir dianas terapéuticas^{23,24}</p>

(continúa)

Tabla 1. Estudios para el diagnóstico genético-molecular y monitorización en la leucemia mieloide aguda (LMA) (continuación)

Estudios genéticos/moleculares	Técnica	Obligado o recomendado	Tiempo de entrega del resultado	Observaciones*
<ul style="list-style-type: none"> <i>RUNX1, CEBPA, GATA2, DDX41, ANKRD26, ETV6, SRP72, TP53</i> Genotipado HLA (si el paciente es candidato a trasplante) 	Secuenciación masiva (NGS) PCR-rSSO/Luminex	Recomendado Recomendado	15 a 20 días < 7 días	Genes recomendados dependiendo del diseño del panel de cada laboratorio (además se incluyen genes SMD y SMP para las LAM secundarias)
Monitorización <ul style="list-style-type: none"> t (15;17) <i>PML-RARA</i> inv (16) <i>CBFB-MYH11</i> t (8;21) <i>RUNX1-RUNX1T1</i> <i>NPM1</i> Sobreexpresión de <i>WT1</i> 	RT-qPCR RT-qPCR RT-qPCR RT-qPCR RT-qPCR	Obligado Obligado Obligado Obligado Recomendado	< 4 días < 4 días < 4 días < 4 días < 4 días	Marcadores moleculares recomendados para la monitorización fiable de enfermedad residual medible ²²¹ Si no existe otro marcador para el seguimiento

*Los superíndices indican las principales referencias bibliográficas. FISH: hibridación fluorescente *in situ*, HLA: antígeno leucocitario humano; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; rSSO: RT-qPCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa.

La estrategia adoptada mayoritariamente consiste en la combinación de técnicas citogenéticas y moleculares con cribado rápido por PCR de un número limitado de genes, seguido de caracterización molecular exhaustiva mediante NGS, tal como se indica a continuación:

- Diagnóstico dirigido mediante PCR para detectar mutaciones en los genes *NPM1, FLT3, IDH1, IDH2* y los reordenamientos más frecuentes *PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11*. Ello permite conocer de forma rápida, en el plazo de 1 a 7 días, y con un coste asumible las principales alteraciones que van a influir en las decisiones del manejo inicial de la enfermedad.
- Diagnóstico mediante NGS para detectar mutaciones recurrentes en un panel de genes relacionados con las neoplasias mieloides. Permite completar la caracterización molecular en 2-3 semanas y resulta de gran utilidad para refinar la estratificación del riesgo y adaptar la terapia post-remisión.

Otras consideraciones

El uso de las técnicas de NGS ha permitido identificar una enorme diversidad de mutaciones genéticas, aunque solo seis genes (*FLT3, NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1* y *TP53*) ya se han incorporado a las categorías de riesgo propuestas por la ELN². En este contexto, la secuenciación del genoma completo (*whole genome sequencing, WGS*) y la secuenciación del exoma completo (*whole exome sequencing, WES*) pueden permitir una correcta caracterización genética de la LMA, detectando variantes patogénicas ya conocidas u otras nuevas en genes relevantes. Sin embargo, ambos procedimientos de secuenciación presentan limitaciones que dificultan su incorporación en la práctica clínica, tales como el requisito de un potente análisis informático para filtrar e interpretar la gran cantidad de variantes generadas por paciente, algo no siempre disponible. Además, estas técnicas genómicas a gran escala pueden no detectar mutaciones clínicamente relevantes en variantes con frecuencias alélicas bajas (mutaciones subclonales), como en *FLT3* o *TP53*^{27,28}. En lo que respecta a la capacidad para identificar reordenamientos dentro de los genes, la WGS ofrece un enfoque similar a la citogenética convencional, pero está limitada por la mayor complejidad analítica y la baja disponibilidad, mientras que la WES tiene una capacidad reducida para detectar dichos reordenamientos²⁹.

Teniendo en cuenta las limitaciones actuales de la NGS, muchos laboratorios han desarrollado estrategias que incluyen cariotipo, hibridación fluorescente *in situ* (FISH), PCR y RT-PCR, secuenciación Sanger y NGS dirigida en varios pasos, lo que permite desarrollar algoritmos de diagnóstico asequibles para un gran número de pacientes^{2,30-32}. Estas estrategias intentan reducir la complejidad y duración de las técnicas analíticas, así como los costes globales. En la actualidad existe un interés creciente en desarrollar algoritmos que cubran no solo todos los diagnósticos posibles, sino también herramientas de pronóstico, así como parámetros válidos para la predicción de respuesta tras el uso de terapias específicas, lo que se ha conjugado bajo el término de «medicina de precisión». Algunos grupos han tratado de resolver la necesidad de este enfoque mediante el uso exclusivo de técnicas de NGS, pero aún no está establecida la herramienta de diagnóstico definitiva, debido especialmente a dificultades tecnológicas y problemas de interpretación.

Síndromes mielodisplásicos

El diagnóstico de los SMD es un proceso multidisciplinario que requiere de la integración de técnicas de citomorfología y de citogenética y biología molecular. La presencia de marcadores cromosómicos proporciona información relevante desde el punto de vista diagnóstico (p. ej., síndrome 5q-) y pronóstico (la citogenética se incluye en el *Revised International Prognostic Scoring System* [IPSS-R] y permite estratificar el riesgo del paciente). También es un elemento muy capaz para predecir la respuesta (p. ej., delección 5q y respuesta al tratamiento con lenalidomida). Además, en los últimos años, los estudios de NGS han permitido identificar varias mutaciones genéticas en pacientes con SMD, que pueden contribuir a mejorar la información diagnóstica, pronóstica y la elección del tratamiento. Existen iniciativas para la inclusión de las técnicas de NGS en la práctica asistencial, y se han publicado previamente guías de recomendación para su correcto uso³³.

Se han identificado más de 40 mutaciones recurrentes presentes en más del 80% de los pacientes³. Los genes *TET2*, *SF3B1*, *DNMT3A*, *SRSF2*, *RUNX1*, *TP53*, *U2AF1*, *EZH2*, *ZRSR2*, *STAG2*, *CBL*, *NRAS*, *JAK2*, *SETBP1*, *IDH1*, *IDH2* y *ETV6* son los que presentan mutaciones con más frecuencia. Respecto al diagnóstico, las mutaciones en el gen *SF3B1* aportan información de un subtipo específico de SMD, la anemia

refractaria con sideroblastos en anillo (ARS). Algunas de estas mutaciones también se asocian con datos clínico-biológicos desfavorables como cariotipo complejo (*TP53*), SMD con exceso de blastos (*RUNX1*, *NRAS* y *TP53*) y trombocitopenia severa (*RUNX1*, *NRAS*, y *TP53*). Los estudios para el diagnóstico genético y molecular de los SMD se resumen en la **tabla 2**.

En cuanto a su valor pronóstico, las mutaciones en los genes *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1* y *ASXL1* se asocian a una menor supervivencia global en los modelos ajustados por IPSS e IPSS-R en distintas cohortes^{36,37}. Las mutaciones en el gen *ASXL1* se han descrito como factor independiente de riesgo adverso en la LMMC³⁸. Además, independientemente del gen mutado, el número de mutaciones *driver* se ha consolidado como un factor pronóstico desfavorable en la mayoría de las series publicadas, ya que tres o más mutaciones confieren un pronóstico adverso³⁹. Los estudios genéticos y moleculares con valor pronóstico en los SMD también están resumidos en la **tabla 2**.

Finalmente, aunque se dispone de un menor volumen de evidencia, en cuanto al valor de las mutaciones como marcadores predictivos de respuesta, las mutaciones en el gen *TET2* se han asociado con mejores respuestas a tratamiento con agentes hipometilantes⁴⁰. También los pacientes con del(5q), tanto de forma aislada como en pacientes con cariotipo complejo, tienen una frecuencia alta de mutaciones en *TP53* y estas mutaciones se asocian con peor respuesta al tratamiento con lenalidomida y mayor riesgo de recaída⁴¹. Los estudios genéticos y moleculares de marcadores diana incluidos en los algoritmos terapéuticos de los SMD se describen en la **tabla 3**.

Neoplasias mieloproliferativas Filadelfia negativas

Las NMP Ph negativas clásicas, policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria (MFP), se caracterizan por la presencia de alteraciones moleculares conductoras o *driver* de la enfermedad que afectan a la vía de señalización JAK-STAT y a los receptores de crecimiento celular hematopoyético. Los genes implicados incluyen *JAK2*, *CALR* y *MPL* y su presencia se ha incorporado como criterio diagnóstico de estas entidades⁴⁴.

Adicionalmente pueden existir alteraciones en otros genes implicados en patología mielóide, como genes

Tabla 2. Estudios genéticos–moleculares para el diagnóstico y pronóstico de los síndromes mielodisplásicos (SMD)

Estudios genéticos–moleculares	Técnica	Obligado o recomendado	Tiempo de entrega del resultado	Observaciones*
Diagnóstico				
– Cariotipo en al menos 20 metafases	Análisis citogenético	Obligado	7 a 10 días	Estudio citogenético en médula ósea por cariotipo estándar.
– 5q, 20q, 7, 8	FISH	Obligado	3 días	Si cariotipo (≥ 20 metafases) no se puede obtener, utilizar técnicas de FISH u otros estudios moleculares propuestos. Si cariotipo normal con datos de displasia morfológica, utilizar técnicas de FISH y otros estudios moleculares propuestos.
– Genes mutados en más del 5% en SMD: <i>TET2</i> , <i>DNMT3A</i> , <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>SF3B1</i> , <i>SRSF2</i> , <i>U2AF1</i> , <i>ZRSR2</i> , <i>RUNK1</i> , <i>TP53</i> , <i>STAG2</i> , <i>NRAS</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Recomendado	15 a 20 días	En médula ósea o sangre periférica se recomienda valorar mutaciones asociadas a SMD usando paneles de genes correspondientes a genes mutados en más o menos del 5% de SMD. Estas mutaciones genéticas pueden establecer la presencia de clonalidad de la hematopoyesis, lo que puede excluir causas benignas de citopenias en casos sin diagnóstico morfológico, pero no establecer un diagnóstico de SMD en ausencia de criterios clínicos diagnósticos.
– Genes mutados en menos del 5% en SMD: <i>CBL</i> , <i>NF1</i> , <i>JAK2</i> , <i>CALR</i> , <i>MPL</i> , <i>ETV6</i> , <i>IDH1</i> , <i>IDH2</i> , <i>SETBP1</i> , <i>PHF6</i> , <i>BCOR</i> , <i>CSF3R</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Recomendado	15 a 20 días	En médula ósea o sangre periférica se recomienda valorar mutaciones asociadas a SMD usando paneles de genes correspondientes a genes mutados en más o menos del 5% de SMD. Estas mutaciones genéticas pueden establecer la presencia de clonalidad de la hematopoyesis, lo que puede excluir causas benignas de citopenias en casos sin diagnóstico morfológico, pero no establecer un diagnóstico de SMD en ausencia de criterios clínicos diagnósticos.
– <i>ANKRD26</i> , <i>CEBPA</i> , <i>DDX41</i> , <i>ETV6</i> , <i>GATA2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>TERC</i> , <i>TP53</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Recomendado	15 a 20 días	En algunos pacientes hay que sospechar síndromes de fallo medular congénito en pacientes con citopenias con o sin SMD, como pediátricos, jóvenes o con síndromes predisponen a SMD/LMA. Estudio de variantes germinales en genes asociados a neoplasias mieloides hereditarias con alto nivel de evidencia: <i>ANKRD26</i> , <i>CEBPA</i> , <i>DDX41</i> , <i>ETV6</i> , <i>GATA2</i> , <i>RUNX1</i> , <i>TERC</i> , <i>TERT</i> , <i>TP53</i> ³⁴
Pronóstico				
– Marcadores citogenéticos	Análisis citogenético	Obligado	7 a 10 días	Marcadores citogenéticos incluidos en los <i>scores</i> pronósticos (IPSS–R) ³⁵
– <i>TP53</i>	Sanger/ secuenciación masiva (NGS)	Obligado	15 a 20 días	
– SMD: <i>TP53</i> , <i>RUNX1</i> , <i>ETV6</i> , <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Recomendado	15 a 20 días	Marcadores pronósticos recomendados aunque no están incluidos en los <i>scores</i> pronósticos utilizados actualmente (IPSS e IPSS–R).
– LMMC: <i>ASXL1</i> , <i>RUNX1</i> , <i>NRAS</i> , <i>SETBP1</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Recomendado	15 a 20 días	<i>ASXL1</i> incluido en los <i>scores</i> pronósticos y terapéuticos de la LMMC; <i>RUNX1</i> , <i>NRAS</i> y <i>SETBP1</i> incluidos en los <i>scores</i> pronósticos de LMMC.
– <i>SF3B1</i>	Sangre/ secuenciación masiva (NGS)	Obligado	15 a 20 días	En sospecha de ARS aunque no cumpla los criterios diagnósticos clásicos (número de sideroblastos).

*Los superíndices indican las principales referencias bibliográficas.

ARS: anemia refractaria con sideroblastos en anillo; FISH: hibridación fluorescente *in situ*; IPSS: *International Prognostic Scoring System*; IPSS–R: *Revised International Prognostic Scoring System*; LMA: leucemia mieloide aguda; LMMC: leucemia mielomonocítica crónica.

Tabla 3. Estudios genéticos-moleculares de marcadores diana o incluidos en algoritmos terapéuticos en los síndromes mielodisplásicos (SMD)

Estudios genéticos-moleculares	Técnica	Obligado o recomendado	Tiempo de entrega del resultado	Observaciones*
– del (5q)	Cariotipo/FISH	Obligado	3 a 10 días	Predice respuesta a lenalidomida ⁴²
– <i>SF3B1</i>	Sangre/secuenciación masiva (NGS)	Obligado	15 a 20 días	Predice respuesta a la combinación de eritropoyetina y factor estimulante de colonias de granulocitos (EPO+G-CSF) o luspatercept ⁴²
– <i>TET2, ASXL1</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Recomendado	15 a 20 días	Mutación de <i>TET2</i> y ausencia de mutaciones en <i>ASXL1</i> predicen respuesta a azacitidina ³⁶
– <i>TP53</i>	Sangre/secuenciación masiva (NGS)	Obligado	15 a 20 días	<i>TP53</i> , vías RAS, JAK2 permite ajuste para régimen de acondicionamiento en el trasplante alogénico ⁴³
– Vías RAS, JAK2	Secuenciación masiva (NGS)/PCR/qPCR/HRM	Recomendado	5 a 20 días	<i>TP53</i> , vías RAS, JAK2 permite ajuste para régimen de acondicionamiento en el trasplante alogénico ⁴³
– Si selección de donante para trasplante alogénico, estudio en centros de referencia mediante un panel de genes	Secuenciación masiva (NGS)	Obligado	15 a 20 días	Mutaciones genéticas asociadas a neoplasias mieloides hereditarias. Se recomienda el estudio en centros de referencia

*Los superíndices indican las principales referencias bibliográficas.

HRM: *high resolution melting*; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa.

implicados en la metilación del ADN (*TET2, DNMT3A, IDH1, IDH2*), modificación de histonas (*ASXL1, EZH2*) y en los mecanismos de corte-empalme de ARN (*SRSF2, U2AF1, ZRSR2, SF3B1*). Otras alteraciones moleculares incluyen genes involucrados en la regulación de la transcripción (*RUNX1, TP53, CEBPA, ETV6, SETBP1*), en la transducción de señal (*KRAS, NRAS, KIT, CBL, SH2B3, NF1*) o en las cohesinas (*RAD21, STAG2*). Estas alteraciones desempeñan un papel en la modificación del fenotipo de la enfermedad, pudiendo contribuir a la progresión de la enfermedad y a la evolución clonal. Son mutaciones cooperantes que no son exclusivas de las NMP y también están presentes en otras neoplasias, hematopoyéticas o no, como se ha visto en las secciones anteriores. Algunas se han asociado a lo que se conoce como hematopoyesis clonal de significado incierto o hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (*clonal hematopoiesis of indeterminate potential, CHIP*), detectándose en aproximadamente el 5% de los individuos sanos⁴⁵⁻⁵⁴. Los estudios genéticos y moleculares para el diagnóstico y monitorización de las NMP Ph negativas se presentan en la [tabla 4](#).

Se pueden establecer las siguientes recomendaciones:

- Estudio dirigido mediante PCR para detectar mutaciones en los genes *JAK2, CALR* y *MPL* incorporados en los criterios diagnósticos de la clasificación

vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Permite conocer de forma rápida y con un coste aceptable las principales alteraciones diagnósticas de estas entidades.

- Estudio amplio de genes con valor pronóstico mediante NGS: para detectar mutaciones recurrentes en un panel de genes relacionados con las neoplasias mieloides. Permite completar la caracterización molecular en 4-6 semanas y resulta de gran utilidad para refinar la estratificación del riesgo, especialmente en la MFP, así como para el diagnóstico de casos que no presenten mutaciones en *JAK2, CALR* y *MPL* (triple negativos).

Síndromes mielodisplásicos/ mieloproliferativos

La clasificación de la OMS de 2016 definió un grupo de enfermedades mixtas mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/NMP) con características solapantes entre ambas entidades, ya que pueden presentar un curso clínico de tipo tanto mielodisplásico (citopenias y displasia de una o varias líneas celulares) como mieloproliferativo (síntomas constitucionales, recuento elevado de alguna de las líneas celulares o infiltración de órganos extramedulares)⁴⁴. Entre ellas se incluyen la

Tabla 4. Estudios para el diagnóstico genético/molecular y monitorización de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Filadelfia (Ph) negativas

Estudios genéticos–moleculares	Técnica	Obligado o recomendado	Tiempo de entrega del resultado	Observaciones*
Diagnóstico				
– Cariotipo en al menos 20 metafases	Análisis citogenético	Recomendado	1 mes	
– Descartar reordenamientos asociados a eosinofilia <i>PCM1/JAK2; PDGFRA/PDGFRB/FGFR1</i>	FISH	Recomendado	1 mes	
– <i>JAK2V617F</i>	PCR/qPCR/HRM	Obligado	7 a 10 días	Clasificación de la OMS, revisión 2016 ⁴⁴
– Descartar <i>BCR-ABL1</i>	PCR	Obligado	7 a 10 días	Clasificación de la OMS, revisión 2016 ⁴⁴
– <i>JAK2</i> exón 12 (si <i>V617F</i> negativo, sospecha policitemia vera)	HRM/Sanger	Obligado	1 mes	Clasificación de la OMS, revisión 2016 ⁴⁴
– Vías RAS, JAK2 y TP53	Secuenciación masiva (NGS)/PCR/qPCR/HRM	Recomendado	5 a 20 días	TP53, vías RAS y JAK2 permiten ajustar el régimen de acondicionamiento en el trasplante alogénico ⁴³
– <i>CALR</i> (si <i>JAK2V617F</i> negativo, sospecha trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria)	PCR y electroforesis capilar/HRM	Obligado	1 mes	Clasificación de la OMS, revisión 2016 ⁴⁴
– <i>MPL</i> (si <i>JAK2V617F</i> negativo, sospecha trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria)	HRM/Sanger	Obligado	1 mes	Clasificación de la OMS, revisión 2016 ⁴⁴
– <i>KIT</i> (si eosinofilia)				
– <i>CSF3R, SETBP1</i> (si sospecha leucemia neutrofilica crónica/leucemia mieloide crónica atípica)	PCR	Obligado	1 mes	Clasificación de la OMS, revisión 2016 ^{20,44}
– Triple negativo: <i>JAK2</i> (gen completo), <i>MPL</i> (mínimo exones 4 y 10)	Sangre	Obligado	1 mes	En triple negativo, leucemia neutrofilica crónica/leucemia mieloide crónica atípica para buscar clonalidad de la hematopoyesis y apoyar el diagnóstico ⁴⁴ . Se han descrito mutaciones no canónicas en regiones de <i>MPL</i> o <i>JAK2</i> que también se consideran <i>drivers</i> ^{55,56}
– Triple negativo/mielofibrosis/leucemia neutrofilica crónica/leucemia mieloide crónica atípica: <i>ASXL1, BCOR, CBL, CEBPA, CSF3R, CUX1, DNMT3A, ETV6, EZH2, GNAS, IDH1, IDH2, KRAS, NF1, NRAS, PHF6, PTPN11, RAD21, RUNX1, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, ZRSR2</i>	Secuenciación masiva (NGS)	Obligado	2 meses	En triple negativo, leucemia neutrofilica crónica/leucemia mieloide crónica atípica para buscar clonalidad de la hematopoyesis y apoyar el diagnóstico ⁴⁴ . Se han descrito mutaciones no canónicas en regiones de <i>MPL</i> o <i>JAK2</i> que también se consideran <i>drivers</i> ^{55,56}

(continúa)

Tabla 4. Estudios para el diagnóstico genético/molecular y monitorización de las neoplasias mieloproliferativas (NMP) Filadelfia (Ph) negativas (*continuación*)

Estudios genéticos–moleculares	Técnica	Obligado o recomendado	Tiempo de entrega del resultado	Observaciones*
– Sospecha de evolución a SMD/LMA: panel consensuado en mieloide y mielodisplasia	Secuenciación masiva (NGS)	Obligado	2 meses	En mielofibrosis, para definir el riesgo según el MIPSS70 o MIPSS70–plus versión 2.0, o según el GIPSS: MIPSS70 o MIPSS70–plus versión 2. Incluye como categorías de alto riesgo molecular (HMR) la existencia de mutaciones en los genes <i>ASXL1</i> , <i>EZH2</i> , <i>SRSF2</i> , <i>IDH1/2</i> ³³ y también incluyendo a <i>U2AF1</i> –. Estos <i>scores</i> también incluyen como categorías de muy alto riesgo citogenético alteraciones del cariotipo con la siguiente estratificación de riesgo: favorable: cariotipo normal o alteraciones aisladas del 13q–, +9, 20q–, traslocación/duplicación del cromosoma 1 o alteraciones a nivel de cromosomas sexuales que incluyen –Y; desfavorable: el resto de las alteraciones que no son las incluidas en favorable ⁵⁷ . Hay disponible una página web para calcular el riesgo: http://www.mipss70score.it/ GIPSS incluye como categoría de muy alto riesgo (VHR): cariotipo desfavorable, ausencia de la mutación tipo 1 o similar de <i>CALR</i> , y la presencia de mutaciones en <i>ASXL1</i> , <i>SRSF2</i> o <i>u2af1 Q157</i> ⁵⁷
Monitorización – Carga alélica <i>JAK2</i>	RT–qPCR	Recomendado	1 mes	Pacientes con tratamientos citorreductores con disminución de carga alélica en los que se considere necesario realizar monitorización (interferón) o casos de policitemia vera con sospecha de progresión a MF

*Los superíndices indican las principales referencias bibliográficas.

FISH: hibridación fluorescente *in situ*; GIPSS: *Genetically Inspired Prognostic Scoring System*; HRM: *High Resolution Melting*; LMA: leucemia mieloide aguda; MF: mielofibrosis; MIPSS70: *Mutation–enhanced International Prognostic Score System for transplantation–age patients with primary myelofibrosis*; OMS: Organización Mundial de la Salud; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; qPCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa; RT–qPCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa; SMD: síndrome mielodisplásico.

LMMC, la leucemia mieloide crónica atípica, la leucemia mielomonocítica juvenil, los SMD/NMP con sideroblastos en anillo y trombocitosis (SMD/NMP-SA-T), y los SMD/NMP inclasificables.

En los SMD/NMP el cariotipo suele ser normal o muestra anomalías comunes con los SMD (aneuploidías +8, +9, -7 y deleciones parciales 7q-, 13q-, 20q-). Mediante NGS se detectan mutaciones en una alta proporción de casos, y suelen ser mutaciones en receptores de factores de crecimiento (CSF3R), en reguladores epigenéticos (TET2, ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2 y DNMT3A) y en vías de señalización (JAK2, NRAS, KRAS, PTPN11, CBL, NF1).

Los genes más comúnmente mutados en la LMMC son *SRSF2*, *TET2* y/o *ASXL1* (> 80% de los casos)³⁸. Las mutaciones en las vías de señalización también son frecuentes en la LMMC y serían las responsables

de las características mieloproliferativas, constituyendo eventos secundarios que pueden llevar a la progresión a LMA. Las mutaciones en *ASXL1* predicen un comportamiento agresivo de la enfermedad y se han incorporado en los índices pronósticos y terapéuticos para la LMMC junto con el cariotipo y otros parámetros clinicopatológicos³⁸. En la LMMC se recomienda valorar al diagnóstico el estudio de mutaciones en *ASXL1*, *NRAS*, *SETBP1* y *RUNX1* por su relevancia sobre el pronóstico y de *IDH1*, *IDH2*, *FLT3* y *JAK2* por la posibilidad de administrar un tratamiento dirigido a estas dianas⁴².

Los SMD/NMP-SA-T presentan activación de la vía JAK-STAT en un 80% de los casos, por lo que en los pacientes con trombocitosis y/o fibrosis hay indicación de estudio de la mutación JAK2 V617V o de mutaciones en MPL.

En el material suplementario se describen las familias de genes comunes en LMA, SMD y NMP Ph negativa.

Discusión y observaciones finales

El objetivo del presente documento es contribuir a la armonización de los estudios genéticos-moleculares entre los diferentes laboratorios en las patologías mieloides. Más allá de las consideraciones específicas descritas para LMA, SMD y NMP Ph negativas, es necesario establecer un sistema de control de calidad comparando muestras para ser analizadas antes y durante el proceso de diagnóstico y monitorización de los pacientes con estas enfermedades. Por otra parte, también es necesario desarrollar un programa de formación impulsado por la SEHH por medio de sus grupos cooperativos como el Grupo de Biología Molecular en Hematología (GBMH) y el Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica (GCECGH), de modo que se mejore el conocimiento sobre por qué y cuándo se deben realizar los estudios NGS en la práctica clínica estándar. Asimismo, se debe establecer una red de laboratorios de referencia para apoyar a aquellos hospitales que no realizan esta técnica molecular *in situ*. Finalmente, algunos temas de interés y necesidades pendientes en cada una de las tres enfermedades, LMA, SMD y NMP Ph negativas, incluyen: a) la definición de los datos mínimos esenciales para el diagnóstico, los tiempos de entrega de los resultados y las implicaciones de la línea germinal; b) el establecimiento de los datos mínimos esenciales para el pronóstico y herramientas para evaluar la enfermedad residual medible, y c) el desarrollo de sistemas para contribuir en las posibles aplicaciones de la medicina de precisión, tratamientos combinados inteligentes y el avance de nuevas terapias dirigidas basadas en perfiles genómicos.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en SANGRE online (10.24875/SANGRE.21000005). Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del autor. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y de

Novartis Farmacéutica, S.A., la coordinación de BCNscience, Barcelona, y la ayuda editorial en la redacción del manuscrito de la Dra. Marta Pulido.

Financiación y conflicto de intereses

Este trabajo ha contado con participación de Novartis Oncology en España. Los autores declaran no tener ningún otro conflicto de interés.

Bibliografía

- Westermann J, Bullinger L. Precision medicine in myeloid malignancies. *Semin Cancer Biol.* 2021 Apr 22:S1044-579X(21)00084-5. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.034. Online ahead of print.
- Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129:424-47.
- Falini B, Maciejewski K, Weiss T, Bacher U, Schnittger S, Kern W, et al. Multilineage dysplasia has no impact on biologic, clinicopathologic, and prognostic features of AML with mutated nucleophosmin (NPM1). *Blood.* 2010;115:3776-86.
- Wouters BJ, Löwenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood.* 2009;113:3088-91.
- Gaidzik VI, Bullinger L, Schlenk RF, Zimmermann AS, Röck J, Paschka P. *RUNX1* mutations in acute myeloid leukemia: results from a comprehensive genetic and clinical analysis from the AML study group. *J Clin Oncol.* 2011;29:1364-72.
- University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood.* 2016;128:1800-13.
- Polprasert C, Schulze I, Sekeres MA, Makishima H, Przychodzen B, Hosono N, et al. Inherited and somatic defects in *DDX41* in myeloid neoplasms. *Cancer Cell.* 2015;27:658-70.
- Zhang MY, Churpek JE, Keel SB, Walsh T, Lee MK, Loeb KR, et al. Germline *ETV6* mutations in familial thrombocytopenia and hematologic malignancy. *Nat Genet.* 2015;47:180-5.
- Harutyunyan AS, Giambruno R, Krendl C, Stukalov A, Klampfl T, Berg T, et al. Germline *RBBP6* mutations in familial myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2016;127:362-5.
- Whitman SP, Archer KJ, Feng L, Baldus C, Becknell B, Carlson BD, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of *FLT3*: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res.* 2001;61:7233-9.
- Thiede C, Steudel C, Mohr B, Schaich M, Schäkel U, Platzbecker U, et al. Analysis of *FLT3*-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood.* 2002;99:4326-35.
- Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2008;358:1909-18.
- Pratcorona M, Brunet S, Nomdedéu J, Ribera JM, Tormo M, Duarte R, et al. Favorable outcome of patients with acute myeloid leukemia harboring a low-allelic burden *FLT3*-ITD mutation and concomitant *NPM1* mutation: relevance to post-remission therapy. *Blood.* 2013;121:2734-8.
- Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rücker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (*NPM1*) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood.* 2005;106:3740-6.
- Lin LI, Chen CY, Lin DT, Tsay W, Tang JL, Yeh YC, et al. Characterization of *CEBPA* mutations in acute myeloid leukemia: most patients with *CEBPA* mutations have biallelic mutations and show a distinct immunophenotype of the leukemic cells. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1372-9.
- Paschka P, Schlenk RF, Gaidzik VI, Herzig JK, Aulitzky T, Bullinger L, et al. *ASXL1* mutations in younger adult patients with acute myeloid leukemia: a study by the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. *Haematologica.* 2015;100:324-30.
- Haferlach C, Dicker F, Herholz H, Schnittger S, Kern W, Haferlach T. Mutations of the *TP53* gene in acute myeloid leukemia are strongly associated with a complex aberrant karyotype. *Leukemia.* 2008;22:1539-41.

18. Papaemmanuil E, Döhner H, Campbell PJ. Genomic classification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2016;375:900-1.
19. Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, Patel Y, Allen C, Green C, et al. *TP53* gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia.* 2009;23:203-6.
20. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med.* 2017;377:454-64.
21. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:697-712.
22. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable remissions with ivosidenib in *IDH1*-mutated relapsed or refractory AML. *N Engl J Med.* 2018;378:2386-98.
23. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant *IDH2* relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 2017;130:722-31.
24. TIBSOVO® (ivosidenib tablets). Highlights of prescribing information [Internet]. EE.UU.: Food and Drug Administration [consultado: 27 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/211192_s008lbl.pdf
25. IDHIFA® (enasidenib). Highlights of prescribing information [Internet]. EE.UU.: Food and Drug Administration [consultado: 27 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209606s000lbl.pdf
26. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 2018;131:1275-91.
27. Welch JS. Mutation position within evolutionary subclonal architecture in AML. *Semin Hematol.* 2014;51:273-81.
28. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of *TP53* mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature.* 2015;518:552-5.
29. Tran AN, Taylan F, Zachariadis V, Ivanov Öfverholm I, Lindstrand A, Vezzi F, et al. High-resolution detection of chromosomal rearrangements in leukemias through mate pair whole genome sequencing. *PLoS One.* 2018;13:e0193928.
30. Pollyea DA, Bixby D, Perl A, Bhatt VR, Altman JK, Appelbaum FR, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19:16-27.
31. Voso MT, Ferrara F, Galimberti S, Rambaldi A, Venditti A. Diagnostic workup of acute myeloid leukemia: what is really necessary? An Italian Survey. *Front Oncol.* 2022;12:828072.
32. Haferlach T, Schmidts I. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188:36-48.
33. Palomo L, Ibáñez M, Abáigar M, Vázquez I, Álvarez S, Cabezón M, et al. Spanish guidelines for the use of targeted deep sequencing in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2020;188:605-22.
34. Rio-Machin A, Vulliamy T, Hug N, Walne A, Tawana K, Cardoso S, et al. The complex genetic landscape of familial MDS and AML reveals pathogenic germline variants. *Nat Commun.* 2020;11:1044.
35. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2012;120:2454-65.
36. Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2011;364:2496-506.
37. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, Okuno Y, Bacher U, Nagae G, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia.* 2014;28:241-7.
38. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, Gelsi-Boyer V, Meggendorfer M, Morabito M, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013;31:2428-36.
39. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, Tauro S, Gündem G, van Loo P, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2013;122:3616-27.
40. Bejar R, Lord A, Stevenson K, Bar-Natan M, Pérez-Ladaga A, Zaneveld J, et al. *TET2* mutations predict response to hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome patients. *Blood.* 2014;124:2705-12.
41. Mallo M, del Rey M, Ibáñez M, Calasanz MJ, Arenillas L, Larráyoz MJ, et al. Response to lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del(5q): influence of cytogenetics and mutations. *Br J Haematol.* 2013;162:74-86.
42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology v1.2021. Myelodysplastic syndromes [Internet]. National Comprehensive Cancer Network; 2020 [consultado: 10 de octubre 2021]. Disponible en: <http://www.nccn.org/>
43. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, Redd R, Wang T, Haagenson MD, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017;376:536-47.
44. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127:2391-405.
45. Grinfeld J, Nangalia J, Baxter EJ, Wedge DC, Angelopoulos N, Cantrill R, et al. Classification and personalized prognosis in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med.* 2018;379:1416-30.
46. Marneth AE, Mullally A. The molecular genetics of myeloproliferative neoplasms. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10:a034876.
47. Zuo Z, Li S, Xu J, You MJ, Khoury JD, Yin CC. Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: laboratory workup in the era of next-generation sequencing. *Curr Hematol Malig Rep.* 2019;14:376-85.
48. Skov V. Next generation sequencing in MPNs. Lessons from the past and prospects for use as predictors of prognosis and treatment responses. *Cancers (Basel).* 2020;12:2194.
49. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv.* 2016;1:21-30.
50. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Br J Haematol.* 2020;189:291-302.
51. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 3.ª edición [Internet]. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia; 2020 [consultado: 10 de octubre 2021]. Disponible en: <https://www.sehh.es/publicaciones/manuales-publicaciones/124757-manual-de-recomendaciones-en-neoplasias-mieloproliferativas-cronicas-filadelfia-negativas>.
52. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, Nice FL, Gündem G, Wedge DC, et al. Somatic *CALR* mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated *JAK2*. *N Engl J Med.* 2013;369:2391-405.
53. Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia.* 2013;27:1861-9.
54. Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. *JAK2* exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007;356:459-68.
55. Cabagnols X, Favale F, Pasquier F, Messaoudi K, Defour JP, Ianotto JC, et al. Presence of atypical thrombopoietin receptor (MPL) mutations in triple-negative essential thrombocythemia patients. *Blood.* 2016;127:333-42.
56. Milosevic Feenstra JD, Nivarthi H, Gisslinger H, Leroy E, Rumi E, Chachoua I, et al. Whole-exome sequencing identifies novel MPL and *JAK2* mutations in triple-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2016;127:325-32.
57. Tefferi A, Nicolosi M, Mudreddy M, Lasho TL, Gangat N, Begna KH, et al. Revised cytogenetic risk stratification in primary myelofibrosis: analysis based on 1002 informative patients. *Leukemia.* 2018;32:1189-99.

Diario de un centro de transfusión en tiempos de COVID-19

Journal of a transfusion center in times of COVID-19

Virginia Callao, Luis Larrea, Roberto Roig, María-Isabel Ortiz-de-Salazar, María Calabuig, Pedro Fernández, Belén Vera, Eva Xandri, Mar Luis, Emma Castro y Cristina Arbona

Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana, Servicio de Hemodonación, Valencia, España

Resumen

Introducción: La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha ocasionado problemas en la donación y el suministro de sangre en todo el mundo. Un centro de transfusión ha de hacer un análisis en profundidad y adaptarse de manera rápida y efectiva, alcanzando un equilibrio entre las necesidades y las donaciones. Se deben probar los planes de contingencia, la capacidad de adaptación y trabajo en equipo, la comunicación, liderazgo y gestión óptima de las personas, sin perder de vista la misión. Nuestro objetivo es describir las actuaciones del Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV) ante la situación de pandemia de COVID-19. **Material y métodos:** Realizamos un análisis DAFO (debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades) para evaluar riesgos y describimos los mecanismos de comunicación, toma de decisiones, plan de contingencia, cambios en la organización del trabajo y evolución de la donación, stock y distribución. **Resultados:** Identificamos puntos clave en nuestro enfoque de calidad para enfrentar esta crisis: acción rápida del grupo de trabajo, comunicación ágil y actualizada, efectividad del mensaje para los donantes, proceso seguro de selección y eficacia de los mecanismos de protección, entre otros. **Conclusión:** La aplicación del plan de contingencia basado en análisis DAFO se ha demostrado como una herramienta de calidad eficaz en tiempos de crisis.

Palabras clave: Donantes de sangre. Transfusión de sangre. Sistema de gestión de calidad. Manejo de riesgos. COVID-19.

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic has resulted in several issues related to blood donation and supply. A blood transfusion center has to do an in-depth analysis and adapt quickly and effectively, reaching a balance between the patient's needs and the available donations. Contingency plans, the ability to adapt and develop teamwork, the communication and leadership mechanisms, and the optimal management of people must be tested. Our objective is to describe the actions taken by the Valencia Community Transfusion Center (CTCV) in the face of the COVID-19 pandemic situation. **Materials and methods:** We conducted a SWOT analysis as a tool to evaluate our risks and described communication and decision-making mechanisms, our contingency plan, changes in the organization of work, and blood donation, stock, and distribution evolution. **Results:** We identified some key points in our quality approach to face this crisis: rapid action of the working group, agile and up-to-date communication, message effectivity for donors, safe donor selection process, no external supply problems, no increase in BC expiration rates and, the efficacy of protection mechanisms. **Conclusion:** The implementation of a contingency plan based on a SWOT analysis has been shown as an effective quality tool in times of crisis.

Keywords: Blood donors. Blood transfusion. Quality Management. Risk Management. COVID-19.

Correspondencia:

*Virginia Callao
E-mail: virginia.callao@gmail.com

Fecha de recepción: 30-11-2021
Fecha de aceptación: 01-04-2021
DOI: 10.24875/SANGRE.21000006

Disponible en internet: 16-06-2022
Sangre. 2022;41(1):39-52
www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2021 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/>).

Introducción

El Centro de Transfusión de la Comunidad Valenciana (CTCV) es una organización dependiente de la Consejería de Sanidad del Gobierno de la Comunidad Valenciana, cuya actividad principal es la obtención y distribución de sangre y sus componentes (distribuye componentes sanguíneos [CS] a 46 hospitales de la Comunidad Valenciana con actividad transfusional heterogénea). En 2020 se obtuvieron 160.000 donaciones, incluyendo sangre total y aféresis.

Además, también gestiona la donación de plasma para la obtención de hemoderivados, la criopreservación de células y tejidos, el banco de leche materna y el banco de sangre de cordón umbilical (SCU), entre otros procesos.

Desde hace más de 15 años dispone de un sistema de gestión de calidad aplicado a todos los procesos basado en las Directivas de la Unión Europea de Buenas Prácticas de Manufactura 2003/94/EC y en la Directiva 2005/62/EC y que está certificado por diferentes entidades de certificación como ISO y FCAT, lo que favorece que se trabaje con una filosofía de calidad, buenas prácticas y seguridad en toda la cadena, desde el donante hasta el receptor.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), ha sido la causa de una pandemia mundial que se inició en diciembre de 2019 y que, entre otras muchas cosas, ha afectado en gran manera al sistema sanitario en general y en concreto a la gestión de la donación y la transfusión de sangre y sus componentes, en todo el mundo¹⁻⁶.

Un centro de transfusión (CT), en circunstancias tan excepcionales como las vividas, debe llevar a cabo un profundo análisis para adaptarse de la forma más rápida y eficaz posible a una situación complicada. Alcanzar el equilibrio entre las necesidades de los pacientes y las donaciones efectivas supone un reto complicado pero alcanzable.

En estos momentos ya disponemos de información sobre las experiencias de otros países en el manejo de esta difícil situación⁷⁻¹⁰, sin embargo, en los primeros días de marzo de 2020 reinaba la incertidumbre y una falta de información veraz.

Es en estas situaciones en las que se han de poner a prueba, no solo los planes teóricos de contingencia y de gestión de calidad, sino también y sobre todo, la capacidad de trabajo en equipo, los mecanismos de comunicación y de liderazgo, la capacidad de adaptación y de flexibilidad, la gestión de las personas, la gestión del miedo y de la incertidumbre y sobre todo la

gestión óptima de nuestra imprescindible misión: suministro ininterrumpido y continuo a los hospitales, pero teniendo en cuenta algunas variables nuevas:

- Convencer a los donantes de que la donación sigue siendo necesaria, aunque sin crear sensación de emergencia, así como transmitirles seguridad en el momento de la donación, y favorecer un desplazamiento seguro.
- Mantener niveles óptimos de seguridad infecciosa en los CS, aunque no está confirmada la transmisión sanguínea.
- Proteger a los trabajadores del CT.
- Ofrecer alternativas terapéuticas en las que podamos aportar nuestra experiencia.
- Involucrar al propio entorno hospitalario en la necesidad de una estrecha colaboración en el manejo del inventario.

Objetivo

Nuestro objetivo es describir la actuación del CTCV ante la situación de pandemia por COVID-19.

Material y métodos

Gracias a nuestro sólido sistema de gestión de calidad, disponemos de planes de contingencia y documentos para la evaluación y manejo de riesgos que nos permiten prever nuestra actuación ante situaciones especiales y/o de emergencia, que afortunadamente se han basado en conceptos teóricos.

Análisis DAFO

En primer lugar llevamos a cabo un análisis DAFO (debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades), con el fin de situarnos de la forma más objetiva posible ante esta difícil situación.

El análisis DAFO es una herramienta estratégica que permite analizar el modo en que una organización se enfrenta a un determinado proceso. Utilizamos dicha herramienta para la evaluación de los posibles riesgos, con los resultados que se muestran en la **tabla 1**.

AMENAZAS

- Reducción del número de donaciones por enfermedad, cuarentena o miedo de la población con posibilidad para donar.
- Dificultad para atender a las necesidades hospitalarias de CS.

Tabla 1. Análisis DAFO (debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades)

Análisis DAFO	
Amenazas	Oportunidades
<ul style="list-style-type: none"> – Reducción del número de donaciones por enfermedad, cuarentena o miedo de la población con posibilidad para donar – Dificultad para atender a las necesidades hospitalarias de CS – Exceso en el número de donaciones por una sensación de emergencia de la población – Disminución del número de trabajadores por enfermedad o cuarentena y, por tanto, de actividad – Dificultad para la cobertura de las bajas por enfermedad – Problemas para la seguridad de los donantes, del personal y de los CS – Falta de suministro de material y reactivos necesarios, así como de material de protección para los trabajadores 	<ul style="list-style-type: none"> – Demostrar que somos capaces de seguir cumpliendo nuestro objetivo, a pesar de las dificultades – Poner en práctica los planes de contingencia teóricos y aprender de este desarrollo – Encontrar nuevas formas de comunicación, tanto interna como externa – Mejorar la relación, entendimiento y colaboración con los colegas de los servicios de transfusión hospitalarios – Ser conscientes de que podemos y sabemos «reinventarnos»
Fortalezas	Debilidades
<ul style="list-style-type: none"> – Somos un centro de transfusión con más de 30 años de experiencia y con resultados consolidados – Disponemos de una estructura jerarquizada con alta capacidad de liderazgo y comunicación – Nuestra organización está centralizada, con responsables en las tres sedes, para un liderazgo cercano y resolutivo – Disponemos de contacto directo y fluido con el gobierno regional y con el Ministerio – Tenemos autonomía para tomar decisiones en relación con muchos de los aspectos del proceso de la donación, procesamiento y distribución – Nuestros profesionales están bien formados y alineados con el objetivo general de la organización, y con hábito de trabajo en equipo 	<ul style="list-style-type: none"> – La gestión de una organización formada por 350 personas, en diferentes ciudades y con muy distintas categorías profesionales es complicada – Ha habido un aumento de bajas de los profesionales tanto por enfermedad como por prevención, y dificultad en la cobertura de dichas bajas – No siempre se puede asegurar con certeza el número de donaciones previstas en las colectas – No siempre se consigue que las personas nos adaptemos a los cambios fácilmente – Hemos tenido momentos de incertidumbre y miedo – No siempre es fácil llevar a cabo una distribución equitativa de los CS, en momentos de escasez – Gestionamos CS muy necesarios, pero de muy corta caducidad – En algunas ocasiones, las colectas se han desbordado, dando una imagen poco organizada a los donantes – No tenemos puesto a punto un sistema para la cita previa de donantes, que hubiera facilitado la correcta gestión de colectas masificadas

CS: componentes sanguíneos.

- Exceso en el número de donaciones por una sensación de emergencia en la población.
- Disminución del número de trabajadores por enfermedad o cuarentena, y por lo tanto de actividad.
- Dificultad para la cobertura de las bajas por enfermedad.
- Problemas para la seguridad de los donantes, del personal y de los CS.
- Falta de suministro de material y reactivos necesarios, así como de material de protección para trabajadores.

OPORTUNIDADES

- Demostrar que somos capaces de seguir cumpliendo nuestro objetivo, a pesar de las dificultades.
- Poner en práctica los planes de contingencia teóricos y aprender de este desarrollo.

- Encontrar nuevas formas de comunicación, tanto interna como externa.
- Mejorar la relación, entendimiento y colaboración con los colegas de los servicios de transfusión (ST) hospitalarios.
- Ser conscientes de que podemos y sabemos «reinventarnos».

FORTALEZAS

- Somos un CT con más de 30 años de experiencia y con resultados consolidados.
- Disponemos de una estructura jerarquizada con alta capacidad de liderazgo y comunicación.
- Nuestra organización está centralizada, con responsables en las tres sedes, para un liderazgo cercano y resolutivo.

- Disponemos de contacto directo y fluido con el gobierno regional y con el Ministerio.
- Tenemos autonomía para tomar decisiones en relación con muchos de los aspectos del proceso de la donación, procesamiento y distribución.
- Nuestros profesionales están bien formados y alineados con el objetivo general de la organización, y con hábito de trabajo en equipo.

DEBILIDADES

- La gestión de una organización formada por 350 personas, en diferentes ciudades y con muy distintas categorías profesionales, es complicada.
- Ha habido un aumento de bajas de los profesionales tanto por enfermedad como por prevención y una dificultad en la cobertura de dichas bajas.
- No siempre se puede asegurar con certeza el número de donaciones previstas en las colectas.
- No siempre se consigue que las personas nos adaptemos a los cambios fácilmente.
- Hemos tenido momentos de incertidumbre y miedo.
- No siempre es fácil llevar a cabo una distribución equitativa de los CS en momentos de escasez.
- Gestionamos CS muy necesarios pero de muy corta caducidad.
- En algunas ocasiones, las colectas se han desbordado, dando una imagen poco organizada a los donantes.
- No hemos puesto a punto un sistema para la cita previa de donantes, que hubiera facilitado la correcta gestión de colectas masificadas.

Análisis de riesgos

Tras llevar a cabo el análisis DAFO, consideramos los siguientes riesgos de importancia con el fin de dirigir medidas proactivas específicas:

- Reducción del número de donaciones por enfermedad, cuarentena o miedo.
- Exceso en el número de donaciones por una sensación de emergencia en la población.
- Disminución del número de trabajadores por enfermedad o cuarentena, y por lo tanto de actividad.
- Problemas para la seguridad de los donantes, del personal y de los CS.
- Falta de suministro de material y reactivos necesarios, así como de material de protección para trabajadores.

Descripción de nuestra actuación

Por otra parte, y con el fin de describir la actuación de nuestro CT en esta situación de grave pandemia, hemos considerado la descripción de:

- Los mecanismos de comunicación y toma de decisiones.
- Plan de contingencia específico.
- Cambios en la organización del trabajo y la adaptación a la nueva situación en todos los departamentos del centro.
- Mecanismos de protección para el personal del centro y para los donantes de sangre.
- La evolución de la donación de sangre, del stock de CS y de su distribución (en comparación con otros periodos).
- Programa de obtención de plasma de paciente convaleciente.

Resultados

Descripción de los mecanismos de comunicación y toma de decisiones

LIDERAZGO. DIRECCIÓN DEL CENTRO Y RESPONSABLES DE LOS DIFERENTES SERVICIOS

La dirección del centro toma la iniciativa, desde finales de enero 2020, ofreciendo información detallada y actualizada sobre la COVID-19 a todo el equipo, basándose en diferentes fuentes de información¹¹: Consejería Valenciana de Sanidad, organismos internacionales (Organización Mundial de la Salud, *European Centre for Disease Prevention and Control*), bibliografía reciente de países con experiencia previa, etc.

A finales de febrero se pone en marcha un grupo de trabajo formado por la directora del CT, los jefes de servicio, responsables de procesos y la dirección de enfermería, para liderar el proceso de respuesta a la pandemia, con comunicación presencial y virtual.

TOMA DE DECISIONES

La toma de decisiones se lleva a cabo de forma consensuada, por medio del grupo de trabajo y con datos aportados por los responsables de las diferentes áreas y la bibliografía y guías específicas, así como guías previas del Ministerio de Sanidad relativas a la gripe aviar.

COMUNICACIÓN INTERNA

- Reuniones del grupo de trabajo.
- Notas informativas y sesiones específicas para el personal, vía *e-mail*, WhatsApp e intranet.
- Sesión informativa general por parte de la dirección (dirigida a los tres centros, por videoconferencia, el 10 de marzo).
- Información urgente vía WhatsApp, teléfono y oral cuando se precisa.
- Reuniones diarias de los responsables del servicio de hemodonación y de procesamiento para valorar necesidades, según las entradas y la distribución.

COMUNICACIÓN EXTERNA

- Hospitales. Reunión inicial presencial con los responsables de los servicios de transfusión hospitalarios para exponer el plan de contingencia (3 de marzo) y posteriores de forma telemática. Se tratan varios puntos clave, entre los que destacan la importancia de potenciar el buen uso de los CS, la implicación de las direcciones hospitalarias y de los comités de transfusión y, por último, y, en caso necesario, la creación de un *stock* virtual hospitalario común bajo la tutela centralizada del CT que posibilite en caso de escasez el envío de unidades al hospital con necesidad inmediata.
- Donantes. Información en redes sociales, teléfono, SMS, *e-mail*.
- Otras instituciones: Consejería de Sanidad y de Educación, ayuntamientos, centros de salud, empresas y centros educativos.
- Medios de comunicación. Ofrecer información precisa, con el mensaje de la importancia de continuar con la donación, sin emergencia, y de los mecanismos de protección para el donante.
- Proveedores. Una de las primeras actuaciones de la dirección fue contactar con los diferentes proveedores de material y reactivos, para obtener el compromiso de mantener el abastecimiento (26-27 de febrero).
- Ministerio de Sanidad. Reuniones bisemanales en las que se trataban diferentes temas como las dificultades de los CT, la gestión del *stock*, las medidas tomadas, la información que compartir y los objetivos que cumplir.

Descripción del plan de contingencia específico para COVID-19

- Elaboración. Desarrollado por la dirección con base en la experiencia de anteriores epidemias por virus semejantes (SARS-CoV e influenza A H1N1) y consensuado por el grupo de trabajo, así como por los responsables de los ST hospitalarios. Para su redacción, se evaluaron factores internos y externos para obtener un *stock* homogéneo y estable que tenga en cuenta la distribución y necesidades hospitalarias en un escenario cambiante (p. ej., la cancelación de la actividad quirúrgica programada, del tratamiento de pacientes oncohematológicos y la paralización momentánea del programa de trasplante de órgano sólido para liberar la capacidad de los hospitales).
- Difusión interna y externa. Se envía a la Consejería de Sanidad (9 de marzo de 2020). Se difunde mediante charlas de formación al personal del CT y vía *e-mail* a los responsables de los ST de los hospitales con actividad transfusional de nuestra comunidad.

Descripción de los cambios en la organización del trabajo y la adaptación a la nueva situación en todos los departamentos del centro

Estos cambios se producen con base en las nuevas variables anteriormente descritas, a las que se añaden variables nuevas específicas de cada departamento.

El primer cambio en la organización fue la anulación de permisos para todo el personal, en línea con las recomendaciones de la Consejería de Sanidad, con el fin de afrontar la situación de emergencia con el 100% del personal en activo.

A continuación se describen los cambios específicos por departamento.

SERVICIO DE HEMODONACIÓN

Área de promoción. «Variables nuevas»

- Mensaje de promoción:
 - Convencer a los donantes de que la donación sigue siendo necesaria, aunque sin crear sensación de emergencia (compitiendo con el mensaje: quédate en casa)...
 - Transmitir a los donantes seguridad en el proceso de la donación, cumpliendo las recomendaciones de la Consejería de Sanidad (Fig. 1).

Donaters
LA RED MÁS SOCIAL

CORONAVIRUS Y DONACIÓN

TE NECESITAMOS MÁS QUE NUNCA. DONAR SANGRE ES COMPARTIR VIDA.

Todos los días se necesitan 650 unidades de sangre en la Comunidad Valenciana para atender la demanda hospitalaria.

Espacios seguros
Las salas de donación son espacios seguros. A ellas acuden personas sanas y generosas que van a donar.

Profesionales que cuidan
Los profesionales tienen instrucciones de extremar las medidas de higiene y de autocuidado (OMS).

Protección de la salud
Si has tenido en los últimos 14 días afecciones respiratorias o fiebre no debes acudir a donar.

Distancia
Mantén la distancia de seguridad con el siguiente donante.

Prevención general
Al llegar, lávate las manos con el gel hidro-alcohólico que tendrás disponible.

Medidas seguras
Cuando vengas a donar, ¡quédate el boli!

Para cualquier duda infórmate en el teléfono gratuito
900 300 555

Puntos de donación: www.centro-transfusión.san.gva.es

Figura 1. Información de seguridad en la donación.

- Favorecer un desplazamiento seguro. Se crea un documento/justificante para acceder al local de la colecta y también para confirmar dicha donación.
- Locales de colecta:
 - Desde los primeros días de marzo, y debido a los mensajes iniciales de distancia social, se descartan muchos de los locales habituales de colecta: universidades, institutos de enseñanza secundaria, colegios y empresas.
 - Además, el 15 de marzo, tras la declaración del estado de alarma, la Consejería de Sanidad comunica a la dirección del CTCV la necesidad de eliminar los centros de salud como puntos de donación (lo que supone casi el 70% de los locales de donación).
 - Ante esta situación, se procede a la modificación de toda la planificación de colectas previamente programada para las siguientes semanas, con base en el Decreto 32/2020, de 13 de marzo de 2020, del Consell, por el que se disponen medidas extraordinarias de gestión sanitaria en salvaguarda de la salud pública a causa de la pandemia por COVID-19.
- Se solicita a los ayuntamientos de diferentes poblaciones la colaboración, para disponer de locales alternativos que cumplan con los requisitos básicos para una colecta, a los que se añaden las medidas de seguridad específicas.
- Además, se solicita a la Consejería de Educación la disposición de centros educativos (actualmente sin actividad) como locales para las colectas.
- Se evalúan los nuevos locales y se establecen los contactos necesarios para logística (apertura, cierre, limpieza...).
- Se valora la posibilidad de que los locales puedan alojar a dos equipos simultáneos, de forma totalmente independiente (en colectas que requieran dos equipos > 75 donaciones).
- Previsiones y organización de colectas:
 - De forma diaria, y siempre en contacto estrecho con el servicio de procesamiento, se han ido valorando las necesidades y ajustando las previsiones y las salidas para las colectas.

- A partir del día 30 de marzo, dada la situación de sobre-stock debida al mantenimiento de las donaciones y a la reducción de la demanda hospitalaria, se decidió reducir un 40% aproximadamente la previsión mediante la reducción en el número de colectas. Esto de manera directa facilitó la organización del personal de colectas.
- Posteriormente se produce una reactivación gradual de la actividad hospitalaria, lo que lleva a un aumento gradual de la demanda hospitalaria, alcanzando niveles casi previos a la pandemia.

Área de donación: puntos fijos y equipos móviles

- Seguridad: tanto en las salas de donación como en los equipos móviles se pone en marcha un nuevo sistema de trabajo, descrito en un procedimiento específico, con el objetivo de proteger tanto al donante como al personal. En resumen se trata de la utilización de equipos de protección individual (EPI) (mascarilla, guantes), lavado de manos, distancia de seguridad entre personas y también entre las camillas, distancia de seguridad en las colas, etc. En algunas colectas en las que ha habido grandes colas, hemos contado con la ayuda de la policía local.
 - Desplazamiento de los equipos móviles a los lugares de colecta: cumpliendo el Real Decreto 32/2020, de 13 de marzo de 2020, del Consell, nuestros equipos móviles están incluidos en la categoría de equipos de emergencia, por lo que tienen autorización para circular con hasta siete personas en cada furgoneta (utilizando EPI). Cada trabajador dispone de un justificante firmado por la dirección. No deben acudir desde su domicilio con la ropa de trabajo. Es obligatorio el lavado diario de la ropa de trabajo y de los vehículos que transportan al equipo hasta los lugares de colecta.
 - Información continuada y actualizada al personal de los equipos: por medio de los mecanismos de comunicación interna.
 - Selección del donante: para la selección de los donantes, tanto de ST como de aféresis, se aplica el procedimiento de trabajo habitual, pero insistiendo en posibles síntomas sugestivos, viajes a zonas de foco, contacto con personas infectadas, etc. (todo ello se reflejó en un procedimiento basado en el publicado en la epidemia de coronavirus de 2003: Selección de donantes y Coronavirus, difundido el 26 de febrero de 2020 y actualizado el 9 de marzo de 2020).
- A este respecto, a medida que avanzaba la pandemia, el protocolo sufrió alguna variación: en los primeros días, y dada la focalización inicial en China y después en algunas regiones de Italia, se comprobaba de manera activa la estancia en las cuatro semanas previas en dichas áreas.
- Por razones de expansión geográfica de la epidemia, se fueron ampliando paulatinamente las zonas y cuando el foco se centró en nuestro país, se decidió preguntar únicamente por síntomas específicos y por contactos con personas infectadas o con síntomas. A modo de ejemplo:
- El 24 de febrero se realizaba exclusión de 28 días tras la vuelta de algunas regiones de Italia (Lombardía, Véneto).
 - El 4 de marzo se amplió a China, Irán, norte de Italia, Corea del Sur, Japón y Hong Kong. El 6 de marzo se redujo el periodo de exclusión a 14 días tras la vuelta de zona problemática, sin síntomas. En el momento de la declaración de pandemia, desaparece el criterio de viajes.
- En relación con la vigilancia posdonación, se insiste a todos los donantes en avisar al CT en caso de sufrir síntomas sugestivos de infección en las dos semanas posdonación^{12,13}. Posteriormente (julio de 2021) se redujo el periodo a las 48 h posdonación. Un total de 25 donantes contactaron con el centro por contacto estrecho o por diagnóstico de COVID-19.
- De los primeros 12 donantes (hasta mayo de 2021): en 10 de ellos se destruyeron los productos por confirmación de diagnóstico. En cinco casos se habían distribuido algunos productos a diferentes hospitales (tres *pool* de plaquetas y dos de concentrado de hematíes), por lo que se les informó. No se notificaron efectos adversos relacionados en los cinco receptores.
 - De los 13 donantes que contactaron a partir de julio de 2021 en las primeras 48 horas tras donación, todos tenían diagnóstico de COVID-19 y se destruyeron los productos (no se había suministrado ninguno).

SERVICIO DE PROCESAMIENTO

Área de preparación de componentes sanguíneos

- Extensión de la caducidad de los hematíes de 35 días a 42 (desde el 16/03/2020).
- Centralización de todo el procesamiento de la sangre total en la sede de Valencia.

- Centralización de la distribución de los CS desde la sede de Valencia.
- Reuniones conjuntas diarias con el servicio de hemodonación para el análisis de la distribución y su adaptación a la colecta.
- Análisis diarios de la distribución con envío a los responsables (dirección, hemodonación, Alicante y Castellón).
- Unificación virtual informática del *stock* en una aplicación informática.
- Desarrollo de herramienta informática *online* para conocer el *stock* de todos los hospitales de la comunidad.
- Desarrollo del proceso operativo para el manejo del plasma convaleciente junto con su desarrollo informático.
- Contacto con los hospitales para el desarrollo del protocolo de la recogida e indicación del plasma convaleciente.
- Paralización del programa de cuarentena del plasma como medida de seguridad infecciosa.
- Contacto con profesionales de otros países para conocer la evolución de la situación y sus actuaciones (Italia, Reino Unido).

Área de criopreservación (progenitores hematopoyéticos y tejidos)

- Se comenzó a criopreservar progenitores hematopoyéticos alogénicos tanto emparentados como no emparentados. La norma habitual pre-COVID en los hospitales era la realización del trasplante con infusión del producto en fresco.
- Disminución drástica de donaciones multiorgánicas y, por lo tanto, de tejidos. A su vez, disminución de actividad de implante de tejidos.

Banco de sangre de cordón umbilical

- Durante unos meses se dejaron de recoger donaciones de SCU.
- Posteriormente fue obligatoria la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la donante madre para la aceptación de la donación.

Banco de leche materna

- Se añadió en el escrutinio de las madres la PCR para coronavirus.
- No se observó variación de actividad respecto periodo pre-COVID (mismo número de donantes, de volumen de leche donada y procesada, así como de leche suministrada a las unidades de neonatología).

Descripción de los mecanismos de protección para el personal del centro y para los donantes de sangre

PERSONAL DEL CENTRO

Medidas de protección individual

Según recomendación de la Consejería de Sanidad.

Medidas para evitar contagios de grupo.

- Para todo el personal del centro. Organización de turnos de trabajo: gracias a la disminución de actividad, parte del personal ha podido estar en sus domicilios por grupos «en espera» con su reincorporación programada y descanso de sus compañeros o reincorporación por baja de algún grupo de compañeros.
- En los equipos de hemodonación (tanto fijos como móviles). Organización de equipos fijos de trabajo.
- En el resto de departamentos del centro:
 - Anulación de cambios de turnos para establecer turnos fijos por semana en sitios concretos con los mismos compañeros.
 - Identificación del personal con formación en diversas áreas para suplencias en caso necesario.

Medidas para afrontar situaciones de personal contagiado

- Facilidades para la contratación rápida de personal de sustitución.
- Incorporación de personas «en espera».

DONANTES DE SANGRE Y PLASMA

Medidas de protección individual

Según recomendación de la Consejería de Sanidad.

Medidas para evitar contagios de grupo

A destacar:

- Separación de camillas.
- Distancia personal en las colas y en la sala.
- Gestión de las colas.

Descripción de la evolución de la donación de sangre, del stock de componentes sanguíneos y de su distribución

Comparación de los datos de entradas y salidas desde finales del mes de febrero hasta la actualidad, así como de la evolución del *stock*.

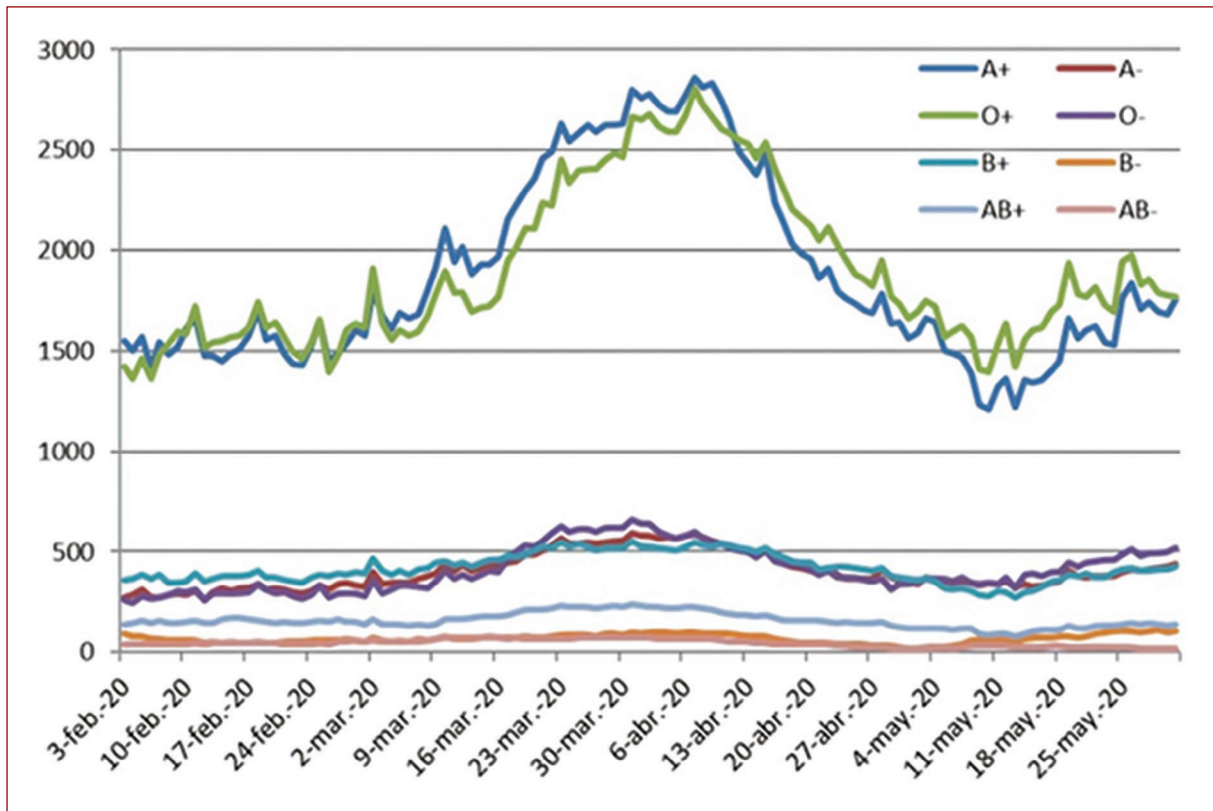


Figura 2. Evolución del *stock* entre febrero y mayo de 2020.

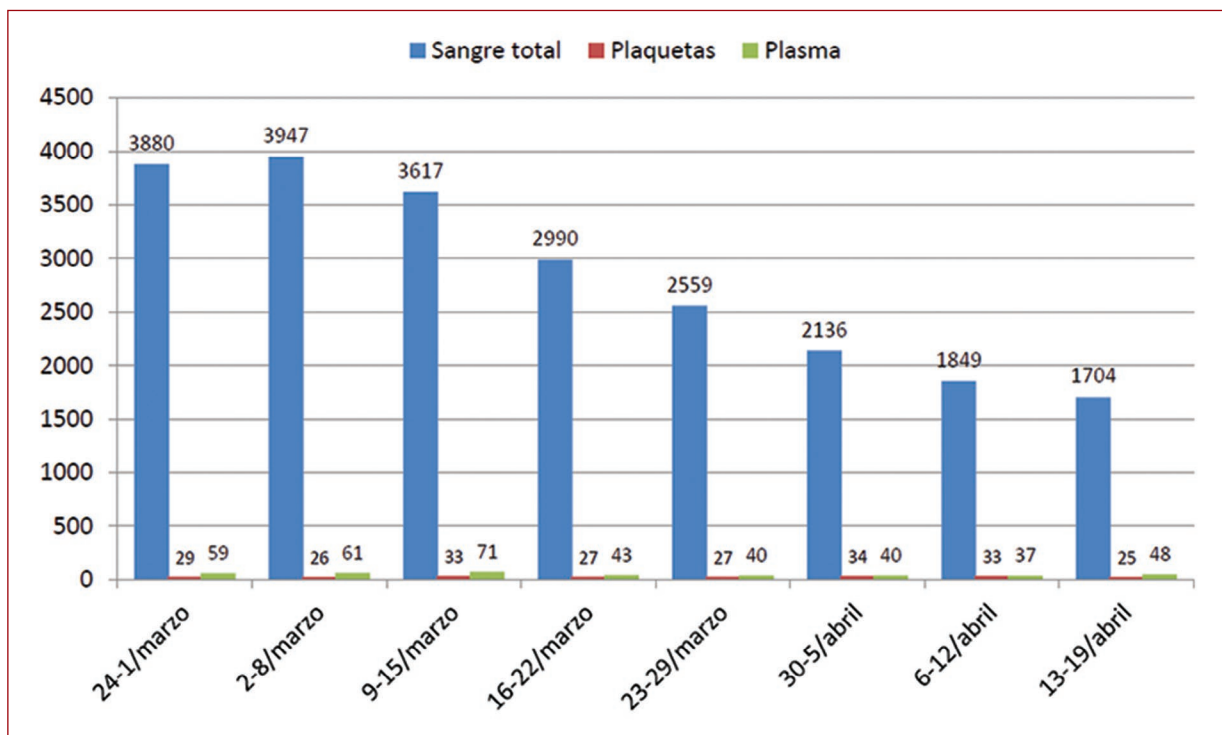


Figura 3. Donaciones por producto (24 febrero-19 de abril 2020).

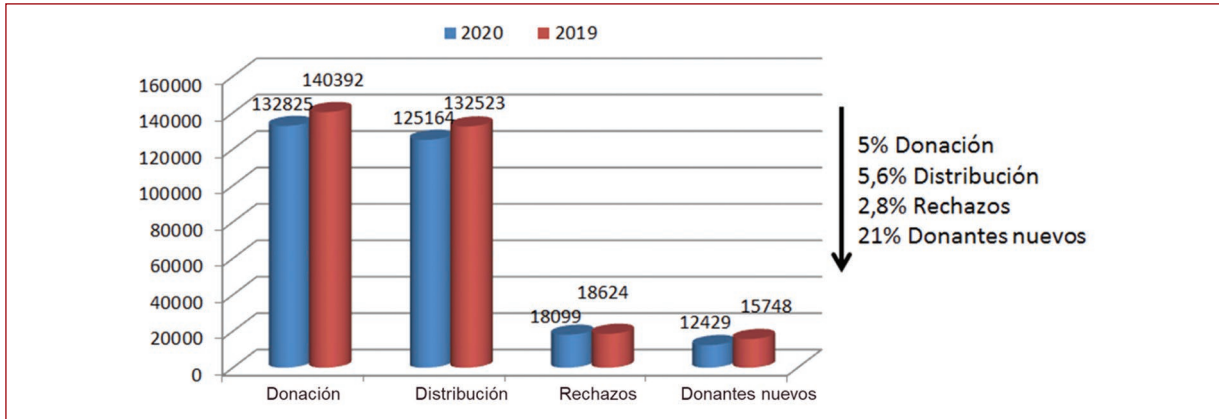


Figura 4. Comparativa de la actividad en donación, distribución, donantes nuevos y número de rechazos, entre los años 2019 y 2020.

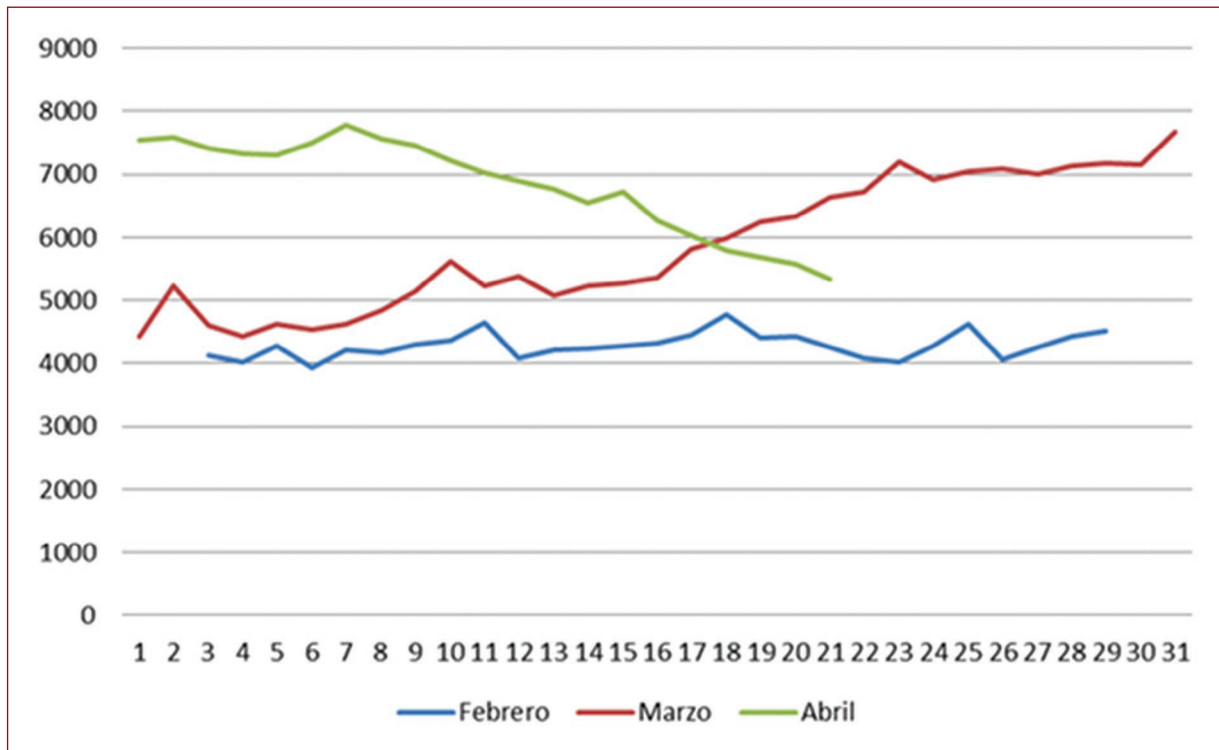


Figura 5. Evolución del stock global de componentes sanguíneos (febrero-abril de 2020).

EVOLUCIÓN DE LA DONACIÓN DE SANGRE

Inicialmente, y a la vista de los resultados del descenso en la distribución de CS, lo que produjo un aumento de nuestro stock, se decidió reducir el número de colectas. Por tanto se produjo una

disminución evidente de la donación de sangre a partir de la semana del 16 de marzo, que se hizo más acusada a partir del 30 del mismo mes. Sin embargo, observamos un incremento del número de donaciones por colecta (Figs. 2 y 3).

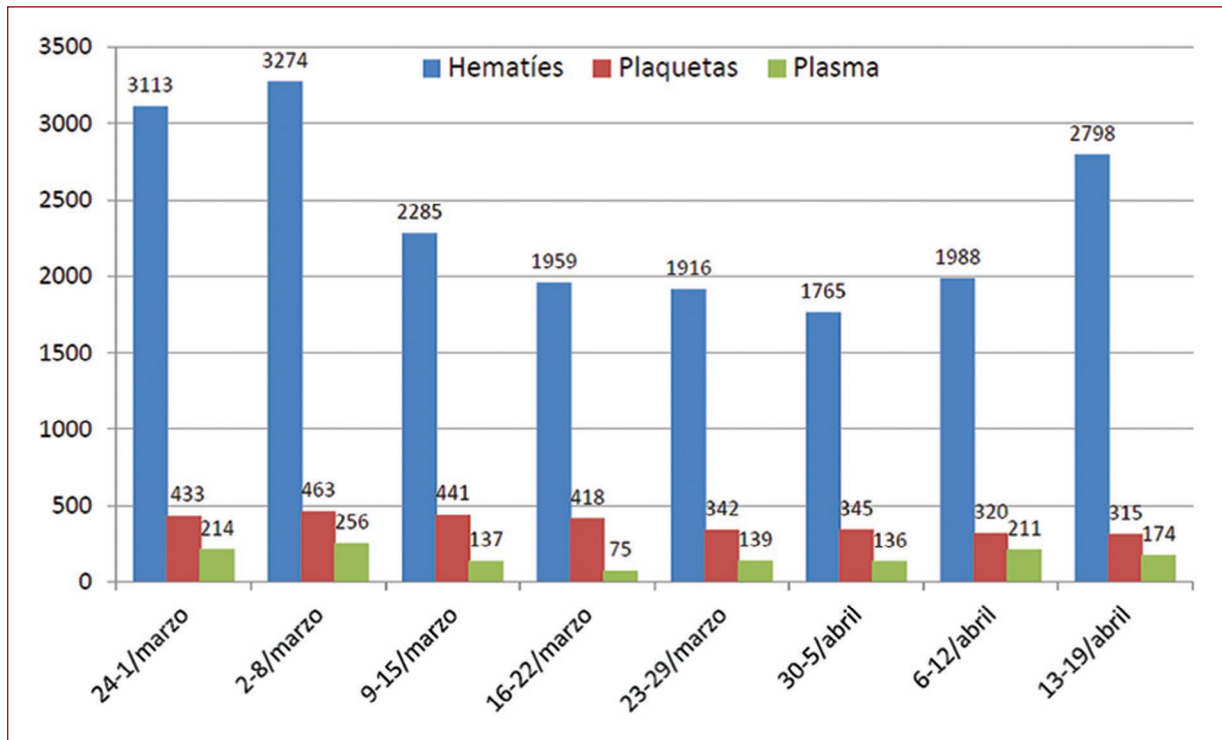


Figura 6. Distribución de componentes sanguíneos a los hospitales (marzo a abril de 2020).

Comparando la cifra de donantes rechazados entre los mismos periodos de 2019 y 2020, los resultados fueron muy similares. Sin embargo los rechazos debidos a infecciones (fiebre o contacto con personas enfermas) se incrementaron del 7.11% en 2019 al 12.10% en 2020. Además, hay que destacar también que durante este periodo el número de donantes de primera vez se redujo de forma significativa (un 21% inferior) (Fig. 4). Es decir, la donación se sustentó gracias a los donantes habituales.

EVOLUCIÓN DEL STOCK

Se observa un incremento progresivo muy evidente del *stock* a partir del 15 de marzo, frente a la estabilidad del mes de febrero (Fig. 5).

Tras llegar a un pico el 7 de abril, se evidencia un descenso progresivo, en relación con el aumento de la demanda hospitalaria. Hay que añadir que durante todo el tiempo hemos mantenido nuestro *stock* en cifras adecuadas.

EVOLUCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE COMPONENTES SANGÜÍNEOS

- A partir de la semana del 8 de marzo se evidencia un descenso importante en la distribución de CS, sobre todo en hematíes (35%) y pero también en plasma y en plaquetas (25%) (Fig. 6).
- A partir de la semana del 6 de abril se empieza a visualizar un repunte de la demanda, que se confirma en la semana del 13 de abril.

Inicio del programa de obtención de plasma de paciente convaleciente

- El día 29 de marzo se empieza a trabajar en un programa para la obtención de plasma de pacientes convalecientes.
- Se organiza un grupo de trabajo COVID-19 interhospitalario entre el CT y los ST hospitalarios. El grupo revisa la evidencia científica sobre el tema¹⁴⁻²⁰ y elabora un protocolo para implementarlo en nuestra comunidad. El protocolo consiste en dos partes diferenciadas: una para llevarse a cabo en los hospitales (indicación, dosis y selección de

donantes) y la otra para desarrollar en el CT (recolección de plasma de aféresis, reducción de patógenos, testado y etiquetado, así como suministro).

- El día 6 de abril se envía el protocolo a los hospitales, para que coordinen la parte hospitalaria.
- El día 14 de abril se lleva a cabo la primera donación de plasma COVID-19 convaleciente.
- A principios de mayo, el comité hospitalario de ética aprueba el protocolo y el 4 de mayo se lleva a cabo la primera transfusión.

Conclusiones

- Mantener la producción y distribución de CS durante la pandemia de COVID-19 ha sido un gran reto para los CT en todo el mundo^{11,21}.
- La rápida difusión de la enfermedad ha llevado a la necesidad del aislamiento preventivo de la población lo que ha tenido enorme impacto en el descenso de la donación, que muchos países han comunicado (Italia, Irán, China, EE.UU. y Brasil, entre otros)^{2,7,22-24}. Si comparamos el descenso de las donaciones de otros países podemos ver cifras muy llamativas (China: 33%²⁵, India: 64%²⁶), en relación con las obtenidas en nuestro medio (en el CTCV la cifra es mucho más moderada: 20%).
- La adopción de medidas para enfrentarse a la pandemia también ha sido analizada y publicada por los CT de diferentes países²⁷⁻³¹. En general, se han adoptado medidas tanto para alertar a la población sobre la necesidad de seguir donando sangre, como para transmitir que la donación es un proceso seguro. En nuestro caso el mensaje de necesidad, pero no emergencia, ha sido muy eficaz, ya que, si bien hemos observado un aumento en el número de donaciones en algunas colectas, este ha sido controlado y no desmesurado. Los donantes han confiado en nosotros y en la aplicación de medidas de seguridad en el momento de la donación. El envío de justificantes para desplazamiento seguro ha contribuido a dar sensación de protección a los donantes. De hecho, podemos concluir que los mecanismos llevados a cabo han sido efectivos/eficaces, debido a que no se ha detectado un número mayor de contagios en el personal del centro ni en los donantes comparado con la población general.
- Si nos centramos en el personal del equipo móvil, de un total de 129 personas, únicamente ha habido un trabajador contagiado (con origen en fechas previas al estado de alarma).
- En relación con los donantes, únicamente hemos recibido alerta de seis donantes, a las 24 horas de

la donación (síntomatología infecciosa respiratoria en dos de ellos y digestiva en otro) y en todos los casos se ha evitado la transfusión de sus CS.

- El manejo de los *stocks* de CS durante el periodo de pandemia ha sido también una tarea muy compleja. La caída en el número de donaciones no ha implicado un descenso en el *stock* debido a que como se ha observado en la mayoría de los países, se ha acompañado de un descenso paralelo en la actividad transfusional debido a diferentes factores, sobre todo al retraso de la cirugía electiva.
- En muchos países se han llevado a cabo acciones para optimizar el manejo de los CS, como la monitorización diaria del inventario incluyendo los *stocks* de los hospitales, discusión con los hospitales en relación con la suspensión de cirugía electiva y prioridad para la utilización de los CS con fechas de caducidad más cortas. Estas medidas se han desarrollado también en nuestro centro con buenos resultados. En algunos periodos el *stock* ha sido elevado pero sin traducirse en un aumento de la caducidad.
- Las reuniones diarias con el servicio de procesamiento han sido imprescindibles para una correcta evaluación de las necesidades y de las previsiones en las colectas, así como del número de estas.
- La reducción en la planificación de colectas a partir del 30 de marzo, debido a una evidente disminución de la distribución, ha sido muy eficaz para ajustarnos a las necesidades y para disponer de un *stock* de seguridad.
- En este contexto, en nuestra comunidad los datos de donación, *stock* y distribución durante el periodo más crítico han supuesto una respuesta lógica ante esta situación de pandemia: menor donación por reducción en el número de colectas, pero más donantes por colecta, así como una menor distribución a los hospitales.
- La información sobre un diagnóstico de COVID post-donación (sobre todo de forma precoz) ha servido para reducir la entrega de CS procedentes de dichos donantes, a pesar de que no haya evidencia de transmisión vía sanguínea. No ha habido evidencia de que la transfusión de CS de donantes COVID positiva se haya relacionado con efectos adversos en el receptor.
- Esta situación ha afectado también al resto de procesos que gestiona el CT, como el banco de leche materna, el banco de SCU y el servicio de criopreservación de progenitores hematopoyéticos.
- Estos resultados sugieren que las medidas adoptadas por el CTCV, muy similares a aquellas puestas en

marcha en otros CT en todo el mundo, han resultado útiles para controlar el descenso en las donaciones de sangre, incluso en los momentos más críticos.

Puntos clave

Para finalizar queremos destacar los siguientes puntos clave en nuestro enfoque basado en la calidad para enfrentarnos a esta crisis, a modo de conclusiones:

- La rápida actuación de la dirección del centro y del grupo de trabajo en el desarrollo y difusión del plan de contingencia y el aviso a los diferentes ST y al resto del personal sanitario del CT ha sido un pilar fundamental para una correcta gestión de la situación.
- La comunicación ágil y actualizada, por diferentes métodos, al personal del CT ha sido un instrumento básico para potenciar el trabajo en equipo y favorecer los mecanismos de adaptación, evitando falsas informaciones.
- Los responsables de los ST han entendido perfectamente la situación y, en general, se han mostrado colaboradores activos y comprensivos.
- El personal del CT ha recibido el plan de contingencia como una herramienta importante de trabajo y un marco de actuación claro y práctico.
- Gracias al sistema de turnos implantado no ha habido problemas para atender el trabajo diario. Además, debido tanto a los controles realizados como a las medidas de protección personal implementadas, el personal se ha sentido seguro en todo momento en el trabajo.
- La búsqueda de locales alternativos para llevar a cabo las colectas ha sido facilitada por los ayuntamientos de la mayoría de localidades de la comunidad, así como por la Consejería de Educación. La descripción de los requisitos básicos para la elección de dichos locales ha sido una herramienta facilitadora.
- El proceso de selección de los donantes ha sido seguro.
- El inicio del programa de donación de plasma convaleciente COVID ha empezado a dar sus frutos, ya que se ha conseguido reclutar a una serie de pacientes de COVID-19 ya recuperados, que han realizado diferentes donaciones de plasma, siguiendo el procedimiento del CTCV, que ha podido ser suministrado a los hospitales que lo han indicado.
- La aplicación del sistema de calidad a la crisis actual puede explicar, en parte, el éxito de las medidas implantadas. Las actividades relacionadas con la

hemoterapia se encuentran fuertemente reguladas, esencialmente por el RD 1088/2005, por el cual estamos obligados a contar con sistemas de calidad implantados en nuestros CT y ST. Estos sistemas de calidad nos dotan de sistemas de análisis de situaciones y de contingencia muy ágiles. Además, nos permiten encarar las crisis desde la perspectiva de la calidad con objetivos e indicadores ya conocidos que no se han de improvisar. En las secciones anteriores hemos intentado explicar esta aplicación de manera práctica en nuestro medio y justificar que ha sido la existencia de la cultura de la calidad la que nos ha llevado a superar con éxito la crisis derivada de la pandemia.

Agradecimientos

A todo el personal del CTCV.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de seres humanos y animales.

Protección de personas 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 consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

1. Pati I, Velati C, Mengoli C, Franchini M, Masiello F, Marano G, et al. A forecasting model to estimate the drop in blood supplies during the SARS-CoV-2 pandemic in Italy. *Transfus Med.* 2021;31(3):200-5.
2. Quaglietta A, Nicolucci A, Posata R, Frattari A, Parruti G, Accorsi P. Impact of Covid-19 epidemic on the activities of a blood centre, transfusion support for infected patients and clinical outcomes. *Transfus Med.* 2021;31(3):160-6.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.

4. ECDC. Threat assessment brief. Outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): Situation in Italy [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/novel-coronavirus-threat-assessment-brief-23-feb-2020.pdf>
5. Roberts DJ. Life in times of COVID-19. *Transfus Med.* 2020;30(3):167-8.
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020;324(8):782-93.
7. Franchini M, Farrugia A, Velati C, Zanetti A, Romanò L, Grazzini G, et al. The impact of the SARS-CoV-2 outbreak on the safety and availability of blood transfusions in Italy. *Vox Sang.* 2020;115(8):603-5.
8. Alauddin M, Islam Khan MA, Khan F, Imtiaz S, Ahmed S, Amyotte P. How can process safety and a risk management approach guide pandemic risk management? *J Loss Prev Process Ind.* 2020;68:104310.
9. Devine D. SARS in Canada: Lessons learned for the blood operator. *Transfus Med.* 2020;30(3):172-3.
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Coronavirus disease (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA - First Update [Internet]. Sociedad Española de Inmunología; 30-04-2020. Disponible en: <https://www.inmunologia.org/index.php/covid-19/138-coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-of-substances-of-human-origin-in-the-eu-eea-first-update>
11. Comité Científico de Seguridad Transfusional. Ministerio de Sanidad de España. Transfusión y CORONAVIRUS. Infección por nuevo coronavirus (COVID-19) [Internet]. España: Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/recomendaciones/acuerdosRecomen.htm>
12. Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beneke T, et al. SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. *Wellcome Open Res.* 2020; 5:181.
13. Kwon S-Y, Kim E-J, Jung YS, Jang JS, Cho N-S. Post-donation COVID-19 identification in blood donors. *Vox Sang.* 2020;115(8):601-2.
14. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2757-65.
15. Langhi DM Jr, Santis GC de, Bordin JO. COVID-19 convalescent plasma transfusion. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2020;42(2):113-5.
16. Estcourt LJ, Roberts DJ. Convalescent plasma for covid-19. *BMJ BMJ.* 2020;370:m3516.
17. Tiberghien P, Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang.* 2020;115(6):488-94.
18. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1545-8.
19. Directrices para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la COVID-19 [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Comité Científico Para La Seguridad Transfusional (CCST); 10-12-2020. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/gl/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/COVID-19_Directrices_Plasma_donantes_convalecientes.pdf
20. Sughayer MA, Mansour A, al Nuirat A, Souan L, Ghanem M, Siag M. Dramatic rise of seroprevalence rates of SARS-CoV-2 antibodies among healthy blood donors: *Int J Infect Dis.* 2021;107:116-20.
21. Mascaretti L, de Angelis V, Berti P. The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic and transfusion medicine: reflections from Italy. *Blood Transfus.* 2020;18(2):77-8.
22. Barjas-Castro M de L, Baumgartner JE, Sales LNM, Santos RA, Pereira FB, Castro V. Blood supply strategies facing a reference blood centre in Brazil during the COVID 19 pandemic. *ISBT Science Series.* 2020;15(4):374-7.
23. Grandone E, Mastroianno M, Caroli A, Ostuni A. Blood supply and transfusion support in southern Italy: Findings during the first four weeks of the SARS-CoV-2 pandemic. *Blood Transfus.* 2020;18(3):230-2.
24. Murphy C, Fontaine M, Luethy P, McGann H, Jackson B. Blood usage at a large academic center in Maryland in relation to the COVID-19 pandemic in 2020. *Transfusion.* 2021;61(7):2075-81.
25. Hu P, Kang J, Li Y, Li X, Li M, Deng M, et al. Emergency response to COVID-19 epidemic: One Chinese blood centre's experience. *Transfus Med.* 2021;31(3):155-9.
26. Nitin A. Response rate of blood donors in the Uttarakhand region of India after notification of reactive test results on their blood samples. *Blood Transfus.* 2014;5:1-3.
27. Nissen-Meyer LSH, Brantsæter AB. The story of an extraordinary year: Challenges and opportunities in responding to Covid-19. *Transfus Apher Sci.* 2021;60(2):103092.
28. Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, Staley E, Gernsheimer T, Sen N, et al. Prepare to adapt: Blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. *Transfusion.* 2020;60(5):908-11.
29. Raturi M. The active role of a blood center in outpacing the transfusion transmission of COVID-19. *Transfus Clin Biol.* 2020;27(2):96-7.
30. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD011621.
31. Silva-Malta MCF, Rodrigues DOW, Chaves DG, Magalhães NNS, Ribeiro MA, Cioffi JGM, et al. Impact of COVID-19 in the attendance of blood donors and production on a Brazilian Blood Centres. *Transfus Med.* 2021;31(3):206-12.