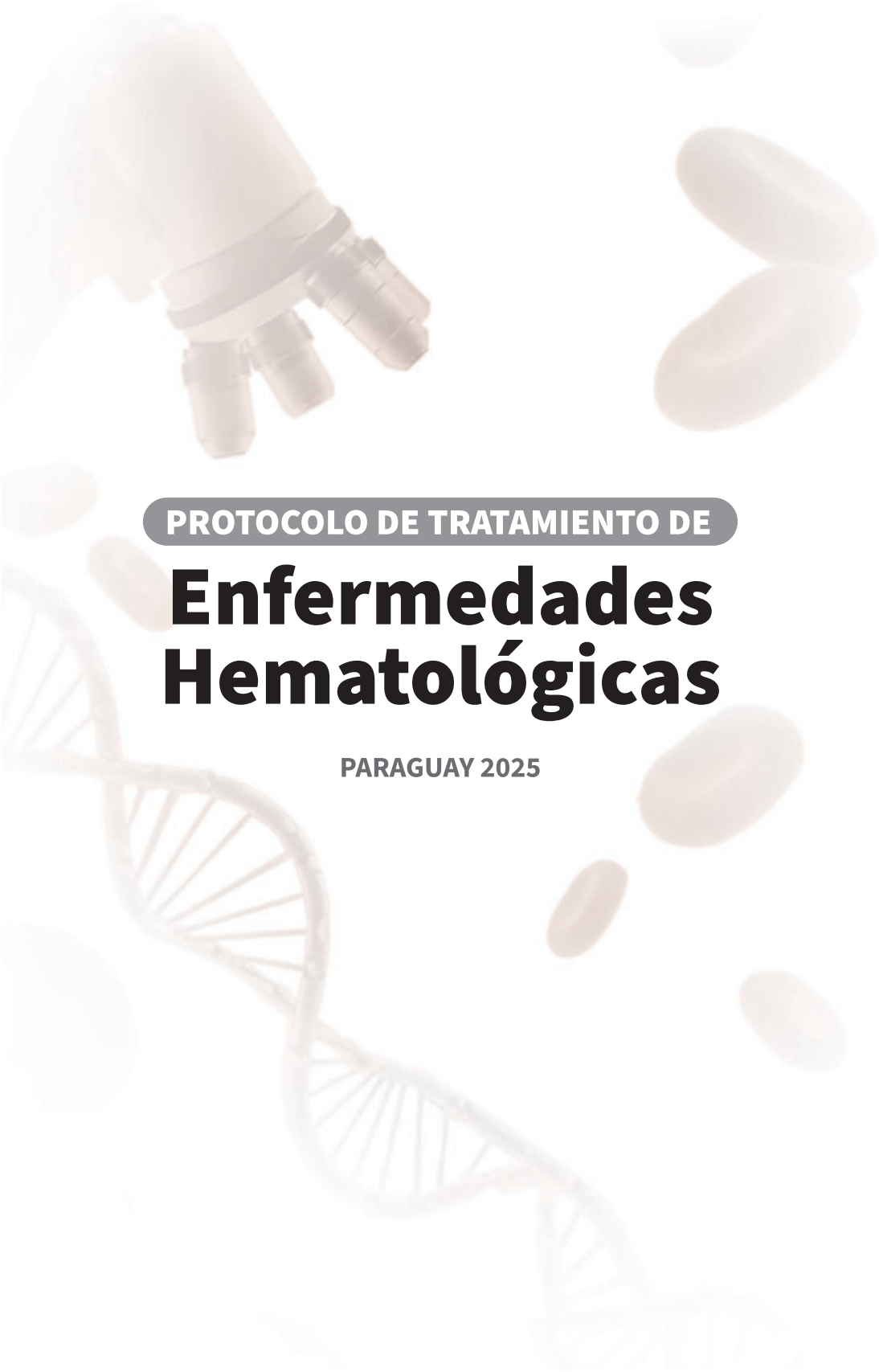
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE

Enfermedades Hematológicas

PARAGUAY 2025

GOBIERNO DEL PARAGUAY
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL



PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE

Enfermedades Hematológicas

PARAGUAY 2025

Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Viceministerio de Rectoría y Vigilancia de la Salud. Protocolo de Tratamiento de Enfermedades Hematológicas - Asunción: MSPyBS, 2025. 180 pág.

ISBN: 978-99925-11-76-3
1. Enfermedades hematológicas
2. Paraguay
3. No transmisibles
Propiedad: ©Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
http://www.mspbs.gov.py
Asunción, Paraguay - 2025

Viceministerio de Rectoría y Vigilancia de la Salud. MSPyBS - Silvio Pettirossi y Brasil
Asunción, República del Paraguay - Teléfono/Fax: (595 21) 2374000

Autoridades

Dra. María Teresa Barán Wasilchuk
Ministra de Salud Pública y Bienestar Social

Dr. Ángel José Ortellado Maidana
Viceministro de Rectoría y Vigilancia de la Salud

Dr. Saúl Recalde Ortiz
Viceministro de Atención Integral a la Salud y Bienestar Social

Prof. Dra. Felicia Cañete Villalba
Directora de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles

Dra. Jabibi Concepción Noguera de Cantero
Directora Instituto Nacional del Cáncer INCAN

Equipo Técnico

Coordinadora General: Dra. Lidiane K. Andino Neves

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Maestría Internacional en Hematología, Banco de sangre y Genética, por el Ministerio de Empleo y Seguridad Social del Gobierno de España, acreditado por la Agencia Universitaria Doctrina Qualitas.
- Presidente de la Sociedad Paraguaya de Hematología y Medicina Transfusional (SPHYMT).
- Jefa de Departamento de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Coordinadora y Docente del Posgrado de Especialización en Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social (HCIPS) – Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.
- Médica Hematóloga del Servicio de Oncología Integral del Hospital Regional de Villa Hayes – MSPYBS.
- Médica Hematóloga – Centro Oncológico Integral REVITA, Asunción.
- Médica Hematóloga – Centro de Especialidades Médicas (CEME), Pedro Juan Caballero – Amambay.

Dr. Diego Acosta

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Docente médico de la Primera Cátedra de Clínica Médica del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción.
- Docente del Posgrado de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social – Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.

Dra. Alba Armoa

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga - Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas de la

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción.

- Docente Médico del Curso de Posgrado de Especialización en Hematología Clínica – Universidad Nacional de Asunción.

Dra. Carolina Barreto

- Especialista en Hematología.
- Médico Hematólogo – Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Jefa de Banco de Sangre – Hospital Materno Infantil Santísima Trinidad, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dr. Miguel Brítez

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo – Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médico Hematólogo – Hospital Nacional de Itauguá, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dra. Perla Britos

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga - Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción.
- Docente Médico del Curso de Posgrado de Especialización en Hematología Clínica – Universidad Nacional de Asunción.

Dr. Jorge Cano

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo - Departamento de Hematología Adultos del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción.
- Médico Hematólogo - Hospital General de San Lorenzo, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dra. Lorena Cardozo

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Jefa de Banco de Sangre del Hospital Distrital de Ñemby, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dr. Carlos Díaz

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo – Hospital Nacional de Itauguá, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dra. María Elvira Enciso

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga - Hospital San Jorge, Instituto Nacional de Cardiología, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dr. Gustavo Fernández

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo - Hospital de Especialidades Quirúrgicas Ingavi, Instituto de Previsión Social.
- Médico Hematólogo – Hospital General de Barrio Obrero, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dr. José Ferreira Nizza

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo – Centro de Hematología y Hemoterapia.
- Médico Hematólogo del Sanatorio Británico, Asunción.
- Médico Hematólogo del Sanatorio Migone, Asunción.

Dr. Cristóbal Frutos

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo y Coordinador de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Docente del Posgrado de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social – Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.
- Médico Hematólogo – Hematocenter.

Dr. Adolfo Gaona

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Director Médico del Hospital General de San Lorenzo, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

- Médico Hematólogo - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médico Hematólogo – Hospital General de Luque, MSPYBS.

Dr. Derlis González

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo y Director Médico del Instituto Privado de Hematología e Investigación Clínica (IPHIC), Asunción.

Dra. Diana González

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga - Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Asunción.
- Médica Hematóloga del Instituto Privado de Hematología e Investigación Clínica (IPHIC), Asunción.

Dra. Leticia Jiménez

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga del Hospital Regional de Ciudad de Este - Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga del Hospital Fundación Tesãi, Ciudad del Este.
- Encargada de la Unidad de Medicina Transfusional del Hospital Regional de Ciudad del Este, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dra. Mónica Labrano

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga y Coordinadora del Área de Internados - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.

Dra. Samadi Leiva

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga - Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga - Hospital Geriátrico Buongermini, Instituto de Previsión Social.

Dra. Ruth López

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga - Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción.
- Docente Médico del Curso de Posgrado de Especialización en Hematología Clínica – Universidad Nacional de Asunción.

Dra. Marta Marchuk

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga del Hospital Regional de Encarnación – Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga del Hospital Regional de Encarnación – Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dra. Laura Morel

- Especialista en Medicina Familiar y Hematología.
- Médica Hematóloga y Encargada del Área de Hematología del Instituto Nacional del Cáncer (INCAN), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dr. José Manuel Ovando

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo del Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médico Hematólogo – Hospital Regional de Coronel Oviedo, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dra. Aline Paats

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga – Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga Coordinadora de Trasplantes de Médula Ósea del Instituto Nacional de Ablación y Trasplante (INAT).

Dra. Alma Marilé Poisson

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo – Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga – Instituto Nacional del Cáncer (INCAN), Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPYBS).

Dr. Alfredo Quiroz

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo del Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Docente del Posgrado de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social – Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.
- Médico Hematólogo – Hematocenter, Asunción.

Dra. Mercedes Royg

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médica Hematóloga – Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga – Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción.
- Docente Médico del Curso de Posgrado de Especialización en Hematología Clínica – Universidad Nacional de Asunción.

Dr. Víctor Salinas

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Jefe de Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Docente del Posgrado de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social – Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción.
- Médico Hematólogo del Centro Médico Bautista, Asunción.

Prof. Dr. Rodrigo Santacruz

- Especialista en Medicina Interna y Hematología.
- Médico Hematólogo y Coordinador de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas de la Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción.
- Docente Médico del Curso de Posgrado de Especialización en Hematología Clínica – Universidad Nacional de Asunción.

Dra. Alana von Glasenapp

- Especialista en Hematología.
- Médica Hematóloga – Servicio de Hematología del Hospital Central del Instituto de Previsión Social.
- Médica Hematóloga – Hematocenter, Asunción.

Índice

Autoridades 5
Equipo Técnico 6
Índice 12
Presentación 13
Introducción – Objetivos 14-15
Metodología 16
Leucemia Mieloide Aguda 17
Leucemia Aguda Linfoblástica sin Cromosoma Filadelfia (PH−) 21
Leucemia Aguda Linfoblástica con Cromosoma Filadelfia (PH+) 29
Leucemia Aguda Linfoblástica con Cromosoma Filadelfia en pacientes mayores de 55 – 60 años 32
Leucemia Promielocítica Aguda 36
Leucemia Aguda Linfoblástica de línea B Madura (BURKITT-LIKE) 41
Aplasia Medular Adquirida (AMA) 52
Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) 56
Síndrome Mielodisplásico 58
Mielofibrosis 64
Neoplasias Mieloproliferativas crónicas BCR-ABL Negativas 66
Policitemia Vera 66
Trombocitemia Esencial 69
Leucemia Mieloide Crónica 74
Plasmocitoma Solitario, Mieloma Múltiple Macrofocal y Mieloma Múltiple Indolente 90
Leucemia de Células Plasmáticas 91
Mieloma Múltiple 91
Amiloidosis 102
Macroglobulinemia de Waldenström 105
Síndrome de Poems 109
Leucemia Linfocítica Crónica 112
Linfoma de Células grandes B Difuso 119
Linfoma Cerebral Primario 125
Linfoma de la Zona Marginal 130
Linfoma de Células del Manto 133
Linfoma Folicular 135
Tricoleucemia 138
Linfoma de Hodgkin 141
Linfomas T y NK 151
Acondicionamiento para trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) 158
Anexos 172

Presentación

Las enfermedades hematológicas constituyen un desafío creciente para el sistema de salud, debido a su alta complejidad clínica, su impacto socioeconómico y la necesidad de un abordaje diagnóstico y terapéutico especializado y sostenido. Estas patologías afectan no solo la salud física de las personas, sino también su bienestar emocional, familiar y social, generando una significativa carga para los pacientes, sus familias y el sistema sanitario en su conjunto.

El Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en cumplimiento de su rol rector y con el firme compromiso de mejorar la calidad de la atención en todos los niveles del Sistema Nacional de Salud, ha impulsado el desarrollo del Protocolo de Tratamiento de Enfermedades Hematológicas, en el marco de las políticas públicas de cobertura universal, acceso equitativo y atención integral.

Este documento técnico ha sido elaborado con base en la mejor evidencia científica disponible y con el aporte de profesionales nacionales expertos en la materia. Su objetivo es estandarizar la atención, reducir la variabilidad en la práctica clínica, optimizar el uso de recursos y garantizar que todas las personas con enfermedades hematológicas accedan a una atención de calidad, oportuna y centrada en el paciente. El protocolo se encuentra alineado con las recomendaciones más actualizadas de organismos internacionales y adaptado a la realidad sanitaria de nuestro país.

Con la implementación de este Protocolo, reafirmamos nuestro compromiso con una salud pública más eficiente, equitativa y humanizada, orientada a mejorar la vida de quienes enfrentan estas complejas patologías.

Dra. María Teresa Barán Wasilchuk
Ministra

Introducción

La Hematología es una especialidad médica destinada al estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la sangre y órganos hematopoyéticos. El tratamiento de estas enfermedades requiere un enfoque multidisciplinario y personalizado, teniendo en cuenta las características individuales de cada persona afectada y la naturaleza específica de la hemopatía.

Las patologías hematológicas son un grupo de enfermedades que pueden afectar a personas de cualquier edad y que tienen un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, sus familiares y en la sociedad civil en general. El tratamiento debe ser oportuno y eficaz, instaurado lo más precozmente posible, con un diagnóstico adecuado, complejo e integral, incluyendo todas las técnicas necesarias, como estudios de análisis clínicos, estudios de imágenes, Citogenética Convencional, FISH, Biología Molecular, Citometría de Flujo, Anatomía Patológica, Inmunohistoquímica, entre otros.

El tratamiento adecuado es crucial para mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir la morbimortalidad y aumentar la supervivencia.

En este libro de protocolos, contemplamos las terapias de las patologías hematológicas catastróficas, no fueron incluidas las hemopatías benignas. Teniendo en cuenta la complejidad del diagnóstico integral con el objetivo de establecer un estándar para el tratamiento de las patologías hematológicas, que garantice la atención más efectiva y segura posible para los pacientes. No dejamos de resaltar la evolución terapéutica presentada en nuestra especialidad en las últimas tres décadas, impactando positivamente en la sobrevida y en la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos

- Aportar recomendaciones sobre las indicaciones principales de esquemas terapéuticos en pacientes con patologías hematológicas, basadas en la mejor evidencia científica disponible, en un consenso de los especialistas en Hematología y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Paraguay, de estas enfermedades en particular, mejorando y estandarizando el conocimiento y la posibilidad de acceso a las terapias más actualizadas a los pacientes afectados.
- Reducir la variabilidad en la práctica clínica y mejorar la calidad de la atención.
- Optimizar los recursos económicos en salud, mejorando el acceso de la población a tratamientos actualizados, con mejores resultados.

Metodología

En el marco de la iniciativa para el desarrollo de los Protocolos de tratamiento en Hematología se propusieron los siguientes pasos para llevar a cabo el desarrollo del presente documento:

1. Convocatoria de especialistas en Hematología que representen a todos los sectores de atención en salud.
2. Designación de un Coordinador para el desarrollo del trabajo.
3. Creación de Equipos de Trabajo, con divisiones por patologías:

- ***Neoplasias Linfoproliferativas****: Linfoma No Hodgkin, Linfoma de Hodgkin, Leucemia Linfocítica Crónica, Tricoleucemia, Linfomas T y NK*.
- ***Neoplasias de Células Plasmáticas:*** *Mieloma Múltiple, Amiloidosis, Macroglobulinemia de Waldenström, Sindrome de POEMS*.
- ***Leucemia Linfoblástica Aguda, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Promielocítica Aguda, Sindromes Mielodisplásicos, Fallos Medulares*** *(Aplasia Medular, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna)* ***y Neoplasias Mieloproliferativas*** *(Leucemia Mieloide Crónica, Mielofibrosis, Trombocitemia Esencial y Policitemia Vera)*.
- ***Acondicionamiento para Trasplantes****:*

4. Identificación de guías de referencia.
5. Revisión de documentos actuales y de las guías relevantes.
6. Reuniones periódicas para análisis de las guías y protocolos internacionales.
7. Aprobación del documento por los Hematólogos involucrados.
8. Presentación del documento a las autoridades nacionales para su aprobación y oficialización.

Leucemia Mieloide Aguda

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células progenitoras hematopoyéticas anormales con diferentes grados de diferenciación. Estas células infiltran la médula ósea (MO) y, en algunos casos, otros órganos, lo que genera una alta morbilidad y mortalidad. Su frecuencia aumenta con la edad, representando entre el 15-20% de las leucemias agudas en niños y adolescentes y hasta el 80% en adultos.

A nivel molecular, la LMA es una enfermedad heterogénea con una gran diversidad genética, lo que influye en su clasificación, pronóstico y tratamiento. La clasificación más reciente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Consenso Internacional de Clasificación (ICC), otorga un papel clave a las alteraciones genéticas en la identificación de subtipos de LMA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la LMA se basa en una evaluación integral que incluye anamnesis, exploración clínica y estudios complementarios.

Estudios de laboratorio

- *Hemograma y frotis de sangre periférica:* Se busca la presencia de blastos y citopenias.
- *Coagulograma y bioquímica sanguínea:* Para evaluar coagulopatías y disfunción orgánica.
- *Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO):*
    - Citomorfología: Medulograma con tinción de May-Grünwald Giemsa.
    - Citoquímica: Evaluación de mieloperoxidasa (MPO) y otras esterasas para diferenciar el linaje mieloide.

- Inmunofenotipo (Citometría de flujo multiparamétrica - CFM): Permite la identificación de la población blástica y su origen celular.
- *Citogenética y biología molecular:* Detección de alteraciones genéticas como reordenamientos de KMT2A, mutaciones en NPM1 y CEBPA, o cariotipo complejo.
- *Estudio de enfermedad residual medible (ERM):* Importante para el pronóstico y seguimiento post-tratamiento.

Estudios complementarios

- Tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RMN) en casos sospechosos de enfermedad extramedular.
- Punción lumbar en caso de sospecha de compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- Evaluación cardiológica con ecocardiograma antes de iniciar quimioterapia.

TRATAMIENTO

INDUCCIÓN

Esquema estándar "7+3": Adultos jóvenes (18-65/70 años)

- Citarabina 100-200 mg/m^2 en infusión continua por 7 días.

+

- Daunorrubicina 60 mg/m^2 en bolo intravenoso por 3 días

o Mitoxantrona (MTT) 12 mg/m^2/día EV días 1-3.

Obs: Daunorrubicina puede ser sustituido por Doxorrubicina.

Alternativas para pacientes mayores (>65/70 años) o con comorbilidades:

- Azacitidina 75 mg/m^2 subcutáneo por 7 días + Venetoclax con escalamiento de dosis: 100 mg - día 1, 200 mg - día 2, 400 mg - día 3 en adelante (VO diario).
- Regímenes de baja intensidad: Azacitidina 75 mg/m^2 subcutáneo con inhibidores de FLT3, IDH1/2 según mutaciones.

Evaluación de la respuesta:

Respuesta completa (RC)	• <5% de blastos en medulograma • Reconstitución de la hemopoyesis • Resolución de infiltrados extramedulares	Consolidación según riesgo
RC con ERM negativa	• RC con CFM o PCR negativa	
Sin RC	• Falla en lograr RC	Reinducción: opciones terapéuticas: • Citarabina (1.5 a 3 g/m² c/12hs por 3 días) ± antraciclinas. • FLAG-IDA (Fludarabina + Idarrubicina)

Nota: se considera LMA refractaria cuando no se logra RC con 2 ciclos de tratamiento de inducción.

TRATAMIENTO CONSOLIDACIÓN

Pacientes con bajo riesgo:

- La indicación es Citarabina 1,5 g/m² cada 12 hs por 6 dosis totales, en 3 días consecutivos (menos tiempo de aplasia post quimioterapia) o en días alternos (1-3-5), por 2 a 4 ciclos, dado que la probabilidad de recaída suele ser menor a la mortalidad relacionada al tratamiento.

Pacientes con riesgo intermedio:

- Candidatos a trasplante: la indicación es AloTCPH relacionado o no relacionado.
- No candidatos a trasplante: quimioterapia con Citarabina.

Pacientes con riesgo adverso:

- La indicación es el AloTCPH.

LMA RECAÍDA/REFRACTARIA

- FLAG-IDA: Fludarabina 30 mg/m²/día EV días 1-4 + Citarabina 2000 mg/m²/día EV días 1-4 + filgrastim 300 mcg/día desde día 0 hasta recuperación PMN + Idarrubicina 12 mg/m²/día EV días 2-4.

Obs: La Idarrubicina puede ser sustituido por la Doxorrubicina (DXR) 20 mg/m² EV días 1 - 3 Mitoxantrona (MTT) 12 mg/m² EV días 1 – 3.

ESTRATEGIAS ADICIONALES

Profilaxis antimicrobiana

- Profilaxis antibacteriana: Levofloxacina 500 mg/día VO en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.
- Profilaxis antifúngica: Voriconazol 200 mg VO cada 12 horas en pacientes con neutropenia prolongada (>7 días), según evaluación personalizada e individualizada.
- Profilaxis antiviral: Aciclovir 400 mg VO cada 12 horas en pacientes seropositivos para HSV o VZV.
- Profilaxis anti-*Pneumocystis jirovecii*: Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg VO tres veces por semana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencia principal:

1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Mieloide Aguda. 2023.

Otras referencias

1. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2022;140(12):1345-1377.
2. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. Am J Hematol. 2021;96(7):825-846.
3. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-2221.
4. Tallman MS, Wang ES, Altman JK, et al. Acute myeloid leukemia, version 3.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(6):721-749.

Leucemia Aguda Linfoblástica sin Cromosoma Filadelfia (PH−)

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica sin Cromosoma Filadelfia (Ph−) es un tipo de leucemia linfoblástica aguda (LLA) que se caracteriza por la ausencia de la translocación t(9;22), que da lugar al gen de fusión BCR-ABL1. Representa la forma más común de LLA en adultos y niños, con una evolución clínica variable y una respuesta al tratamiento dependiente de factores pronósticos como la edad, la carga leucocitaria al diagnóstico y la presencia de mutaciones genéticas específicas.

El tratamiento de esta entidad ha evolucionado con el tiempo, incorporando estrategias de intensificación y nuevos agentes dirigidos en casos de alto riesgo o enfermedad refractaria.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la LLA Ph − se basa en una serie de estudios complementarios:

Evaluación clínica y laboratorial:

- *Hemograma y frotis de sangre periférica:* se busca la presencia de blastos y alteraciones hematológicas.
- *Coagulograma y bioquímica sanguínea:* evaluación de la función hepática, renal y pruebas de coagulación.
- *Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO):*
    - Citomorfología: tinción con May-Grünwald Giemsa.
    - Citoquímica: estudio de marcadores como mieloperoxidasa (MPO) para descartar linajes no linfoides.
    - Inmunofenotipo (Citometría de Flujo Multiparamétrica - CFM): identificación de la población blástica y su origen B o T.

- Citogenética y biología molecular: evaluación de alteraciones cromosómicas relevantes y mutaciones genéticas.
- Estudio de enfermedad residual medible (ERM): seguimiento post-tratamiento.

Estudios complementarios:

- *Punción lumbar* para evaluar compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- *Tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RMN)* en caso de sospecha de enfermedad extramedular.
- *Evaluación cardiológica* con ecocardiograma previo al inicio de la quimioterapia.

TRATAMIENTO

PREFASE

- Prednisona 60 mg/m² vía oral, días -5 a -1.
- Terapia Intratecal Triple (TIT):
  - Metotrexato 12 mg intratecal día -5.
  - Citarabina (ARA-C) 30 mg intratecal día -5.
  - Hidrocortisona 20 mg intratecal día -5. O Dexametasona dosis equivalente.

INDUCCIÓN 1

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Vincristina	1,5 (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1, 8, 15, 22
Daunorrubicina	45	SF (100 ml)	30 minutos	IV	1-3
PEG-asparaginasa o L-Asparaginasa E.coli*	1.500 UI/m²	SF (250 ml)	2 horas	IV	15, 29
Prednisona	60·30·15	-	-	VO	1-14·15-21 22-28

* En caso de no contar con PEG-Asp, utilizar L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli*: 10.000 UI/m², IV, días 16-20, 23-27.

TIT (Tratamiento Intratecal)

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Metotrexato	12 mg		
Citarabina	30 mg	Intratecal	1 y 22
Hidrocortisona	20 mg		

Obs: Hidrocortisona puede ser remplazado por dexametasona dosis equivalente

Evaluación al final de Inducción 1

- Evaluación de enfermedad residual medible (ERM).

Situación	Actitud	Observaciones
No RC citológica con inducción-1	Inducción-2, con Blinatumomab 28 mcg/día en perfusión continua EV por 4 semanas o Inotuzumab 1.8 mg/m² EV dividido en 3 dosis, una por semana.	Si no RC con inducción-2, se excluirá al paciente del protocolo
RC con inducción-1, ER < 0,01% y ausencia de genética desfavorable	Consolidación precoz 1, 2 y 3, seguida de un ciclo de reinducción	
RC con inducción-1, ER < 0,01% y presencia de genética desfavorable	Primer ciclo de consolidación precoz seguido de alo-TPH precoz	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-2 mientras se espera la práctica del mismo
RC con inducción-1, ER ≥ 0,01%, con independencia de la genética	Inducción-2 con FLAG-Ida	Nota importante: se efectuará un análisis intermedio de toxicidad de FLAG-Ida en este subgrupo específico de pacientes

INDUCCIÓN 2 CON FLAG-IDA

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Idarubicina	12	SF (100 ml)	30 minutos	IV	1, 3 y 5
Fludarabina	30		30 minutos	IV	1 a 5
Citarabina*	2.000	SG (500 ml)	3 horas	IV	1 a 5
G-CSF	300 µg/d			SC	1 a 5

* En los pacientes de más de 50 años se reducirá el Citarabina a la mitad.

Obs: La Idarubicina puede ser sustituida por Doxorrubicina dosis equivalente.

TIT

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Metotrexato	12 mg		
Citarabina	30 mg	Intratecal	7
Hidrocortisona	20 mg		

Obs: Hidrocortisona puede ser remplazado por dexametasona dosis equivalente.

Evaluación final de Inducción 2

- Reevaluación de ERM y respuesta hematológica.

Situación	Actitud	Observaciones
No RC morfológica	Exclusión del protocolo	
RC morfológica y ER < 0,01%, con independencia de la genética	Consolidación-1, seguida de alo-TPH	Si el alo-TPH se demorara por motivos logísticos, puede administrarse la consolidación-2 mientras se espera la práctica del mismo
RC morfológica y ER ≥ 0,01%, con independencia de la genética	Consolidación-1 seguida de alo-TPH	Se recomienda inmunoterapia (Blinatumomab 28 mcg/día en perfusión continua EV por 4 semanas o Inotuzumab 1.8 mg/m² EV dividido en 3 dosis, una por semana), antes de la consolidación-1 para intentar reducir de esta forma el valor de la ER

FASE DE CONSOLIDACIÓN

Primer bloque

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Vincristina	1,5 (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1 y 8
Metotrexato	3.000 mg para línea B 5.000 mg para LAL de línea T	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	1
PEG-asparaginasa de E. coli o L-Asparaginasa *E.coli**	1.500 UI/m²	SF (250 ml)	3 horas	IV	3
Dexametasona	20·10·5·2,5	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	1-5·6·7·8
TIT				IT	1

*L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli*: 20.000 UI/m², IV., día3. Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.

Segundo bloque

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Citarabina	2.000/12 horas	SF 0.9% o SG al 5%(500 ml)	3 horas	IV	1 y 2
PEG-asparaginasa de *E. coli.* o L-ASA	1.500 UI	SF (250 ml)	3 horas	IV	3
Dexametasona	20·10·5·2,5	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	1-5·6·7·8
TIT				IT	1

*L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli*: 20.000 UI/m², IV, día3. Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.

Tercer bloque:

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Vincristina	1,5 (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1 y 8
Metotrexato	3.000 para LAL de línea B 5.000 para LAL de línea T	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	1
PEG-asparaginasa de E. coli o L-ASA	1.500 UI	SF (250 ml)	3 horas	IV	3
Dexametasona	20·10·5·2,5	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	1-5·6·7·8
TIT				IT	1

*L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli*: 20.000 UI/m², IV, día3. Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.

TRATAMIENTO DE REINDUCCIÓN

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Vincristina	1,5 (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1, 8, 15, 22
PEG-asparaginasa de E. coli o L-ASA	1.500 UI	SF (250 ml)	3 horas	IV	15
Prednisona	60·30·15			VO	1-14·15-21 22-28
TIT				IT	1

*L-asparaginasa (L-ASA) de *E. coli*: 20.000 UI/m², IV, día3. Reducir la dosis a la mitad en pacientes de más de 50 años.

Evaluación tras Consolidación y Reinducción

- Nueva evaluación de ERM y estado hematológico.

Situación	Actitud	Observaciones
Tres ciclos de consolidación completados:	Consolidación tardía seguida de mantenimiento.	
· RC y ER < 0,001%		
· RC y ER ≥ 0,001%	Alo-TPH.	Si hay demora en el alo-TPH, iniciar el bloque 1 de consolidación tardía. En su ausencia, se efectuará un alo-TPH tan pronto como se pueda. Previamente al mismo, sería recomendable que recibieran inmunoterapia (blinatumomab o inotuzumab), para reducir la cantidad de ER previa al trasplante.

CONSOLIDACIÓN TARDÍA

MANTENIMIENTO + REINDUCCIONES

Se efectuará únicamente en el subgrupo de pacientes que obtuvieron la RC con la inducción-1, con ER < 0,01%, sin lesiones genéticas de mal pronóstico y con ER < 0,001% tras los 3 ciclos de consolidación.

También se podrá efectuar a los pacientes a los que, correspondiéndoles efectuar un alo-TPH, este no se pueda realizar por criterios médicos.

CONSOLIDACIÓN TARDÍA

Consistirá en la administración de los 3 bloques de quimioterapia intensiva de consolidación (1, 2 y 3) descritos anteriormente, incluyendo tratamiento triple intratecal en cada ciclo.

MANTENIMIENTO + REINDUCCIONES

Consistirá en la administración de quimioterapia continua (mercaptopurina –MP– y metotrexato) junto a reinducciones hasta completar el primer año desde el diagnóstico.

MANTENIMIENTO

- MP 50 mg/m^2 y día, VO

- MTX 20 mg/m^2 y semana, IM

REINDUCCIONES

- VCR: 1,5 mg/m^2 (dosis máxima 2 mg), IV, día 1.

- PDN: 60 mg/m^2 y día VO, días 1 a 7.

MANTENIMIENTO SIN REINDUCCIONES

Durante el segundo año desde la RC, se efectuará únicamente tratamiento de mantenimiento convencional.

MANTENIMIENTO

- MERCAPTOPURINA 50 mg/m^2 y día, VO.

- METOTREXATE 20 mg/m^2 y semana, IV.

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

- Se recomienda en pacientes de alto riesgo o con respuesta insuficiente a la terapia estándar.

ESTRATEGIAS ADICIONALES

Profilaxis antimicrobiana

- Profilaxis antibacteriana: Levofloxacina 500 mg VO/día en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.
- Profilaxis antifúngica: Voriconazol 200 mg VO cada 12 horas en pacientes con neutropenia prolongada (>7 días), según evaluación personalizada e individualizada.
- Profilaxis antiviral: Aciclovir 400 mg VO cada 12 horas en pacientes seropositivos para HSV o VZV.
- Profilaxis anti-*Pneumocystis jirovecii*: Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg VO tres veces por semana.

Soporte hematológico

- Transfusión de concentrados eritrocitarios:
    - En pacientes sintomáticos con hemoglobina <7 g/dL o con comorbilidades cardiovasculares.
- Transfusión de plaquetas:
    - Si plaquetas <10.000/mm^3 o <20.000/mm^3 en presencia de fiebre o sangrado.
- Uso de factores estimulantes de colonias:
    - G-CSF 300 µg/día en pacientes con neutropenia severa post-quimioterapia para reducir la duración de la neutropenia.

Profilaxis de Síndrome de lisis tumoral (SLT)

- Hidratación intensiva con solución salina al 0.9%.
- Alopurinol 300 mg/día o Rasburicasa 0.2 mg/kg IV en casos de alto riesgo de SLT.

Profilaxis y manejo de toxicidad inducida por quimioterapia

- Mucosa oral:
    - Enjuagues con bicarbonato sódico y antifúngicos tópicos para prevenir mucositis.
- Náuseas y vómitos:
    - Ondansetrón 8 mg VO, sublingual o EV cada 8 horas.
- Cardiotoxicidad por antraciclinas:
    - Monitorización con ecocardiografía y fracción de eyección.

Evaluación y manejo de Enfermedad Residual Medible (ERM)

- Monitoreo con citometría de flujo o PCR en tiempo real para detectar ERM.
- Ajuste de tratamiento en caso de ERM persistente, con intensificación o trasplante alogénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencia principal:

1. MANUAL DE PAUTAS DE QUIMIOTERAPIA Y NUEVOS AGENTES EN HEMOPATÍAS MALIGNAS, 9ª EDICIÓN Flexibound – Abridged, 2023.

Otras referencias

1. European LeukemiaNet. Guidelines for the diagnosis and management of adult acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2023;141(5):432-455.
2. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): An MRC UKALL12/ECOG 2993 study. Blood. 2007;109(3):944-950.
3. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020;2020(1):13-20.

Leucemia Aguda Linfoblástica con Cromosoma Filadelfia (PH+)

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica con Cromosoma Filadelfia (LLA Ph+) es una neoplasia hematológica caracterizada por la presencia de la translocación t(9;22), que da lugar a la formación del gen de fusión BCR-ABL1. Esta alteración es responsible de la activación constitutiva de la tirosina cinasa, favoreciendo la proliferación descontrolada de linfoblastos.

La LLA Ph+ representa aproximadamente el 20-30% de los casos de LLA en adultos y entre el 2-5% en niños. En las últimas décadas, la introducción de inhibidores de tirosina cinasa (ITK) ha revolucionado su tratamiento, mejorando significativamente la sobrevida libre de enfermedad y la tasa de remisión completa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la LLA Ph+ se basa en la combinación de estudios morfológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares.

Evaluación clínica y laboratorial:

- *Hemograma y frotis de sangre periférica:* detección de blastos circulantes.
- *Coagulograma y bioquímica sanguínea:* evaluación de función hepática, renal y perfil de coagulación.
- *Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO):*
    - Citomorfología: tinción con May-Grünwald Giemsa.
    - Inmunofenotipo (Citometría de Flujo Multiparamétrica – CFM): identificación de la población blástica y su origen B o T.

- *Citogenética y biología molecular:* confirmación de la presencia de la translocación t(9;22) mediante FISH o RT-PCR.
- *Estudio de enfermedad residual medible (ERM):* seguimiento post-tratamiento.

Estudios complementarios:

- *Punción lumbar* para evaluar compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- *Tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RMN)* en caso de sospecha de enfermedad extramedular.
- *Evaluación cardiológica* con ecocardiograma previo al inicio de la quimioterapia.

TRATAMIENTO

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA CON CROMOSOMA FILADELFIA EN PACIENTES JÓVENES (HASTA 55 AÑOS)

PREFASE

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Prednisona*	60	-	-	VO	-7 a -1

* Se suspenderá tan pronto se sepa que se trata de una LAL Ph+

TIT

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Metotrexato	12 mg		
Citarabina	30 mg	Intratecal	-5
Hidrocortisona	20 mg		

Obs: Hidrocortisona puede ser sustituido por dexametasona dosis equivalente-

INDUCCIÓN

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Imatinib	600 mg			VO	Hasta inicio de consolidación
Vincristina	1,5 (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1, 8, 15, 22

Daunorubicina	45	SF (100 ml)	30 minutos	IV	1, 8, 15, 22
Prednisona	60	-	-	VO	1-27

Obs: Daunorrubicina puede ser remplazado por Doxorrubicina dosis equivalente.

TIT

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Metotrexato	12 mg		
ARA-C	30 mg	Intratecal	1 y 22
Hidrocortisona	20 mg		

Obs: Hidrocortisona puede ser sustituido por dexametasona dosis equivalente.

CONSOLIDACIÓN

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Imatinib	600 mg			VO	Hasta 15 días antes del TPH
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	1, 28 y 56
Citarabina	1.000/12 h	SG 5% (500 ml)	3 horas	IV	14-15 42-43
Etoposide	100/12 h	SF (500 ml)	1 hora	IV	14 y 42
6-mercaptopurina	50	-	-	VO	1-7, 28-35 y 56-63
TIT*				Intratecal	1, 28 y 56

MANTENIMIENTO POST-ALO-TPH (SI SE REQUIERE)

- Imatinib 400 mg/día VO.
- Mercaptopurina 50 mg/m² VO diario.
- Metotrexato 25 mg/m² IM semanal.

Hasta completar 2 años desde la RC.

Leucemia Aguda Linfoblástica con Cromosoma Filadelfia en Pacientes Mayores de 55 – 60 Años

PREFASE

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Prednisona	60	-	-	VO	-5 a -1

TIT

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Metotrexato	12 mg		
ARA-C	30 mg	Intratecal	-5
Hidrocortisona	20 mg		

Obs: Hidrocortisona puede ser sustituido por dexametasona dosis equivalente.

INDUCCIÓN

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Imatinib	400 mg			VO	Hasta 15 días antes del TPH
Vincristina	1 mg (dosis absoluta)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	1, 8, 15, 22
Dexametasona	10			IV, IM o VO	1-2, 8-9, 15-16,

TIT

Fármaco	Dosis	Vía	Días
Metotrexato	12 mg		
Citarabina	30 mg	Intratecal	1 y 22
Hidrocortisona	20 mg		

Obs: Hidrocortisona puede ser sustituido por dexametasona dosis equivalente.

MANTENIMIENTO PRIMER AÑO

Tratamiento básico

- Imatinib: 400 mg/día, VO (o Dasatinib 70 mg/12 h, VO).
- Mercaptopurina: 50 mg/m^2 y día, VO
- Metotrexato: 20 mg/m^2 por semana, IM

Reinducciones (cada 3 meses):

- Vincristina: 1 mg (dosis absoluta), IV, día 1.
- Dexametasona: 40 mg/día, IV o VO, días 1-2

MANTENIMIENTO SEGUNDO AÑO

- Imatinib: 400 mg/día, VO (o Dasatinib 70 mg/12 h, VO).
- Mercaptopurina: 50 mg/m^2 y día, VO
- Metotrexato: 20 mg/m^2 por semana, IM

MANTENIMIENTO TERCER AÑO

- Imatinib: 400 mg/día, VO

ESTRATEGIAS ADICIONALES

Profilaxis antimicrobiana

- Profilaxis antibacteriana: Levofloxacina 500 mg VO/día en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.
- Profilaxis antifúngica: Voriconazol 200 mg VO cada 12 horas en pacientes con neutropenia prolongada (>7 días), según evaluación personalizada e individualizada.
- Profilaxis antiviral: Aciclovir 400 mg VO cada 12 horas en pacientes seropositivos para HSV o VZV.
- Profilaxis anti-*Pneumocystis jirovecii*: Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 160/800 mg VO tres veces por semana.

Soporte hematológico

- Transfusión de concentrados eritrocitarios:
    - En pacientes sintomáticos con hemoglobina <7 g/dL o con comorbilidades cardiovasculares.
- Transfusión de plaquetas:
    - Si plaquetas <10.000/mm^3 o <20.000/mm^3 en presencia de fiebre o sangrado.
- Uso de factores estimulantes de colonias:
    - G-CSF 300 µg/día en pacientes con neutropenia severa post-quimioterapia para reducir la duración de la neutropenia.

Profilaxis de Síndrome de lisis tumoral (SLT)

- Hidratación intensiva con solución salina al 0.9%.
- Alopurinol 300 mg/día o Rasburicasa 0.2 mg/kg IV en casos de alto riesgo de SLT.

Profilaxis y manejo de toxicidad inducida por quimioterapia

- Mucosa oral:
    - Enjuagues con bicarbonato sódico y antifúngicos tópicos para prevenir mucositis.
- Náuseas y vómitos:
    - Ondansetrón 8 mg VO, sublingual o EV cada 8 horas en combinación con corticoides.

- Cardiotoxicidad por antraciclinas:
    - Monitorización con ecocardiografía y fracción de eyección.

Evaluación y manejo de Enfermedad Residual Medible (ERM)

- Monitoreo con citometría de flujo o PCR en tiempo real para detectar ERM.
- Ajuste de tratamiento en caso de ERM persistente, con intensificación o trasplante alogénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Referencia principal:

1. MANUAL DE PAUTAS DE QUIMIOTERAPIA Y NUEVOS AGENTES EN HEMOPATÍAS MALIGNAS, 9ª EDICIÓN Flexibound – Abridged, 2023.

Otras referencias

1. Advani AS, Marks DI. The role of allogeneic stem cell transplantation in adult ALL. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):9-14.
2. Bassan R, Bourquin JP, DeAngelo DJ, et al. Treatment and outcomes for adult patients with Philadelphia chromosome–positive acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022;2022(1):78-89.
3. Dombret H, Huguet F, Raffoux E, et al. Optimizing treatment strategies in adult acute lymphoblastic leukemia: a review of current research. Blood Rev. 2021;35:100742.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 2.2023.
5. Ravandi F, Jabbour E, Thomas D, et al. Frontline treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: Hyper-CVAD versus other regimens. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020;20(Suppl 1):S55-S61.

Leucemia Promielocítica Aguda

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) es una neoplasia hematológica caracterizada por la translocación t(15;17), que genera el gen de fusión PML-RARα. Esta alteración bloquea la diferenciación de los promielocitos, provocando la acumulación de células inmaduras en la médula ósea. La LPA es una de las leucemias agudas con mejor pronóstico debido a su alta sensibilidad al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) y trióxido de arsénico (ATO) o quimioterapia basada en antraciclinas.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica y laboratorial:

- Hemograma y frotis de sangre periférica:
    - Presencia de promielocitos anormales.
- Coagulograma:
    - Se observan alteraciones compatibles con coagulación intravascular diseminada (CID).
- *Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO):*
    - *Citomorfología:* tinción con May-Grünwald Giemsa, evidenciando promielocitos anormales.
    - *Inmunofenotipo (Citometría de Flujo Multiparamétrica - CFM):* Expresión de CD13+, CD33+, MPO+ y baja o ausente expresión de HLA-DR y CD34.
    - *Estudio citogenético y biología molecular:* Identificación de la translocación t(15;17) o la fusión PML-RARA mediante RT-PCR o FISH.

Estudios complementarios:

- *Punción lumbar:* Indicado en casos con sospecha de compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- *Evaluación cardiológica:* Ecocardiograma previo al inicio de la quimioterapia.
- *Perfil hepático y renal:* Para evaluar toxicidad preexistente y ajustar medicaciones

TRATAMIENTO

RIESGO BAJO E INTERMEDIO (LEUCOCITOS ≤10 X 10^9/L) O EDAD ≥70 AÑOS

INDUCCIÓN

- **ATRA (Ácido Transretinoico 10 mg):** 45 mg/m^2/día VO en 2 tomas, hasta la remisión completa (mínimo 28 días, máximo 60 días). (1-28 días)
- **ATO (Trióxido de Arsénico 10 mg/10 ml):** 0,15 mg/kg/día IV en infusión de 2 horas hasta la remisión completa. (1-28 días)

CONSOLIDACIÓN (4 ciclos)

- **ATO** 0,15 mg/kg IV días 1-5 (4 semanas con tratamiento / 4 semanas sin tratamiento, por 4 ciclos).
- **ATRA** 45 mg/m^2 VO días 1-14 (2 semanas con tratamiento / 2 semanas sin tratamiento, hasta completar 7 ciclos).

La dosis de ATRA debe reducirse a 25 mg/m^2 en pacientes < 20 años. Entre 67 y 80 kg de peso se podrá administrar dosis fija de ATO de 10 mg/día (1 vial), recomendándose la dosis exacta de 0,15 mg/kg/día en el resto de pacientes (sin exceder nunca los 20 mg/día).

RIESGO ALTO (LEUCOCITOS >10 X 10^9/L) Y EDAD <70 AÑOS

INDUCCIÓN

- **ATRA** 45 mg/m^2/día VO hasta la remisión completa (máx. 60 días).
- **Idarubicina** 12 mg/m^2 IV días 1, 3, 5 y 7 (día 7 se omite en pacientes ≥60 años).
- **Prednisona** 0,5 mg/kg/día VO (1-14 días)

Obs: Idarubicina puede ser sustituido por Doxorrubicina o Daunorrubicina dosis equivalente

CONSOLIDACIÓN (3 ciclos mensuales)

- **Ciclo 1:**
  - **ATRA** 45 mg/m^2/d VO días 1-15.
  - **Idarubicina** 5 mg/m^2/d IV días 1-4 (60-69 años) o + **Citarabina** 1000 mg/m^2/d IV días 1-4 (<60 años).
- **Ciclo 2:**
  - **ATRA** 45 mg/m^2/d VO días 1-15.
  - **Mitoxantrona** 10 mg/m^2/d IV días 1-3 (60-69 años) o días 1-5 (<60 años).
- **Ciclo 3:**
  - **ATRA** 45 mg/m^2/d VO días 1-15.
  - **Idarubicina** 12 mg/m^2/d IV día 1.
  - **Citarabina** 500 mg/m^2/d IV días 1-4 (<60 años).

MANTENIMIENTO (2 ciclos, 12 semanas en total)

- **ATO** 0,15 mg/kg IV días 1-5 (4 semanas con tratamiento / 4 semanas sin tratamiento, por 2 ciclos).
- **ATRA** 45 mg/m^2 VO días 1-14 (2 semanas con tratamiento / 2 semanas sin tratamiento, hasta completar 3 ciclos).

Protocolo PETHEMA LPA2017

LPA PML/RAR positiva, de novo o secundaria
Iniciar ATRA ante sospecha

Riesgo bajo-intermedio (WBC ≥10^9/L)
o edad ≥70 años

Inducción (ATO+ATRA)
ATRA 45 mg/m^2/d VO día 1 hasta RC
ATO 0,15 mg/kg IV día 1 hasta RC

Prednisona 0,5 mg/kg VO x 14 días Hidroxiurea VO si aumenta WBC >10 x 10^9/L

Consolidación (28 semanas)

ATRA 45 mg/m^2/d VO x 14 d (sem 1-2 y 5-6)
ATO 0,15 mg/kg/d EV lu-vi (sem 1-4)

ATRA 45 mg/m^2/d x VO 14 d
(sem 9-10 y 13-14)
ATO 0,15 mg/kg/d EV lu-vi (sem 9-12)

ATRA 45 mg/m^2/d VO x 14 d
(sem 17-18 y 21-22)
ATO 0,15 mg/kg/d EV lu-vi (sem 17-20)

ATRA 45 mg/m^2/d VO x 14 d (sem 25-26)
ATO 0,15 mg/kg/d EV lu-vi (sem 25-28)

Riesgo alto (WBC >10 x 109/L)
y edad <70 años

APOLLO trial si está disponible

Inducción (AIDA)
IDA 12 mg/m^2/d días 1,3,5,7 (≥60 años días 1,3,5)
ATRA 45 mg/m^2/d día VO desde el día 1 hasta RC

Prednisona 0,5 mg/kg VO x 14 días

Consolidación

Edad entre 60 y 70 años

IDA 5 mg/m^2/d EV (días 1,2,3,4)
ATRA 45 mg/m^2/d VO x 15 días

MTZ 10 mg/m^2/d EV
(días 1,2,3)
ATRA 45 mg/m^2/d VO x 15 días

IDA 12 mg/m^2/d EV (día 1)
ATRA 45 mg/m^2/d VO x 15 días

Edad < 60 años

IDA 5 mg/m^2/d EV (días 1,2,3,4)
Ara-C 1000 mg/m^2/d EV
(días 1,2,3,4)
ATRA 45 mg/m^2/d x 15 días

MTZ 10 mg/m^2/d EV
(días 1,2,3,4,5)
ATRA 45 mg/m^2/d VO x 15

IDA 12 mg/m^2/d EV (día 1)
Ara-C 500 mg/m^2/d EV
(días 1,2,3,4)
ATRA 45 mg/m^2/d VO x 15 días

Mantenimiento (12 semanas)

ATRA 45 mg/m^2/d VO x 14 d
(sem 1-2 y 5-6)
ATO 0,15 mg/kg/d VO lu-vi (sem 1-4)

ATRA 45 mg/m^2/d VO x 14 d
(sem 9-10)
ATO 0,15 mg/kg/d EV lu-vi
(sem 8-12)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Iland HJ, Bradstock K, Supple SG, et al. All-trans-retinoic acid, idarubicin, and IV arsenic trioxide.
2. Platzbecker U, Avvisati G, Cicconi L, et al. Improved outcomes with arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: updated results from the APL0406 trial. Leukemia. 2020;34(7):1811-1817.
3. Sociedad Argentina de Hematología. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Leucemia Promielocítica Aguda. Enmienda 2018.
4. Sanz MA, Lo-Coco F, Martín G, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 2019;133(15):1630-1643.
5. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. Blood. 2008;111(5):2505-2515.

Leucemia Aguda Linfoblástica de Línea B Madura (Burkitt-Like)

INTRODUCCIÓN

La **Leucemia Aguda Linfoblástica de línea B madura (Burkitt-like)** es un subtipo de leucemia agresiva con características morfológicas y moleculares similares al linfoma de Burkitt. Se caracteriza por la proliferación clonal de linfoblastos B maduros, con frecuencia asociada a translocaciones del gen **MYC** (t(8;14), t(2;8) o t(8;22)). Su abordaje terapéutico es similar al de los linfomas agresivos de células B, requiriendo esquemas de quimioterapia intensiva y, en algunos casos, inmunoterapia con Rituximab.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica y laboratorial:

- *Hemograma y frotis de sangre periférica:* Presencia de blastos con morfología similar a la del linfoma de Burkitt.
- *Coagulograma y bioquímica sanguínea:* Evaluación de función hepática, renal y perfil de coagulación.
- *Punción aspiración de médula ósea (PAMO) y biopsia de médula ósea (BMO):*
    - *Citomorfología:* Blastos grandes con citoplasma basófilo y vacuolas citoplasmáticas.
    - *Inmunofenotipo (Citometría de Flujo Multiparamétrica - CFM):* Expresión de CD19+, CD20+, CD10+, sIg+, y ausencia de TdT.
    - Citogenética y biología molecular: Identificación de translocaciones MYC mediante FISH o PCR.
    - Estudio de enfermedad residual medible (ERM).

Estudios complementarios:

- *Punción lumbar:* Para evaluar compromiso del sistema nervioso central (SNC).
- *Tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RMN):* Para descartar masas tumorales o enfermedad extramedular.
- *Evaluación cardiológica:* Ecocardiograma previo al inicio de la quimioterapia.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en esquemas de quimioterapia intensiva combinada con Rituximab. La elección del protocolo varía según la edad del paciente y su estado general.

PLAN GENERAL DE TRATAMIENTO

	Edad < 55 años	Edad ≥ 55 años
Todos los pacientes	Prefase	Prefase
Estadio I y II no voluminoso*	4 ciclos (A1, B1, C1, A2)**	4 ciclos (A1, B1, A1, B2)***
Estadio II voluminoso, III y IV*	6 ciclos (A1, B1, C1, A2, B2, C2) + Rituximab de mantenimiento (2 ciclos)****	6 ciclos (A1, B1, A2, B2, A3, B3) + Rituximab de mantenimiento (2 ciclos)

***** Evaluación de la respuesta (incluyendo PET-TC) después del segundo ciclo y al final del tratamiento. Los pacientes en estadios I y II no voluminoso no recibirán las dos dosis adicionales de Rituximab de mantenimiento al acabar el tratamiento.

** Si se alcanza la RC en el estudio de extensión intermedio (tras dos ciclos), podrán finalizar el tratamiento precozmente tras cuatro bloques de tratamiento. En este caso, los dos ciclos restantes (C1 y A2) se administrarán con dosis reducidas. Si no se alcanza RC en el estudio de extensión intermedio los pacientes completarán los 6 ciclos de tratamiento (B2 y C2).

*** Si no se alcanza la RC en el estudio de extensión intermedio (tras dos ciclos), los pacientes completarán los 6 ciclos de tratamiento (A3, B3).

**** Si tras el estudio de extensión intermedio (tras ciclos A1 y B1) se objetiva una RC, el resto de los ciclos se administrarán con dosis reducidas, con el fin de reducir la mortalidad asociada al tratamiento.

PREFASE

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	1-5
Prednisona	60			VO	1-5
TIT*					
- Metotrexato	12 mg			Intratecal	1
- Citarabina	30 mg				
- Hidrocortisona	20 mg				

Observación: Hidrocortisona puede ser sustituido por prednisona dosis equivalente

(BLOQUE A1)

Pacientes < 55 años

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ifosfamida	800	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV	2-6
Etoposide	100	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	150/12 h	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE A1

PACIENTES > 55 AÑOS

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Metotrexato	500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ifosfamida	400	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV	2-6
Etoposide	60	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	60/12 h	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
G-CSF (Filgrastim)	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE B1

Pacientes < 55 años

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Doxorrubicina	25	SF (100 ml)	30 minutos	IV	5 y 6
G-CSF (Filgrastim)	5 µg/kg			SC	A partir día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE B1

Pacientes > 55 años

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Doxorrubicina	25	SF (100 ml)	30 minutos	IV	5 y 6
GCSF (Filgrastim)	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE C1

(solo pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *parcial*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina (no se dispone de Vindesina)	1.3 mg/m² (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Etoposide	250	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	2.000/12 h	SG 5% (500 ml)	3 horas	IV	6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE C1

(solo pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *completa*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.000	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Etoposide	250	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	1.500/12 h	SG 5% (500 ml)	3 horas	IV	6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE A2

(pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *parcial*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ifosfamida	800	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV	2-6
Etoposide	100	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	150 mg/12 h	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE A2

(pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *completa*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.000	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ifosfamida	500	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV	2-6
Etoposide	100	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	150 mg /12 h	SG 5% (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE B2

(pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *parcial*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Doxorrubicina	25	SF (100 ml)	30 minutos	IV	5 y 6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE B2

(pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *completa*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máximo 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.000	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Doxorrubicina	25	SF (100 ml)	30 minutos	IV	5 y 6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE C2

(pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *parcial*)

Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.500	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Etoposide	250	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	2.000/12 h	SG 5% (500 ml)	3 horas	IV	6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

BLOQUE C2

(pacientes de edad biológica < 55 años en respuesta *completa*)

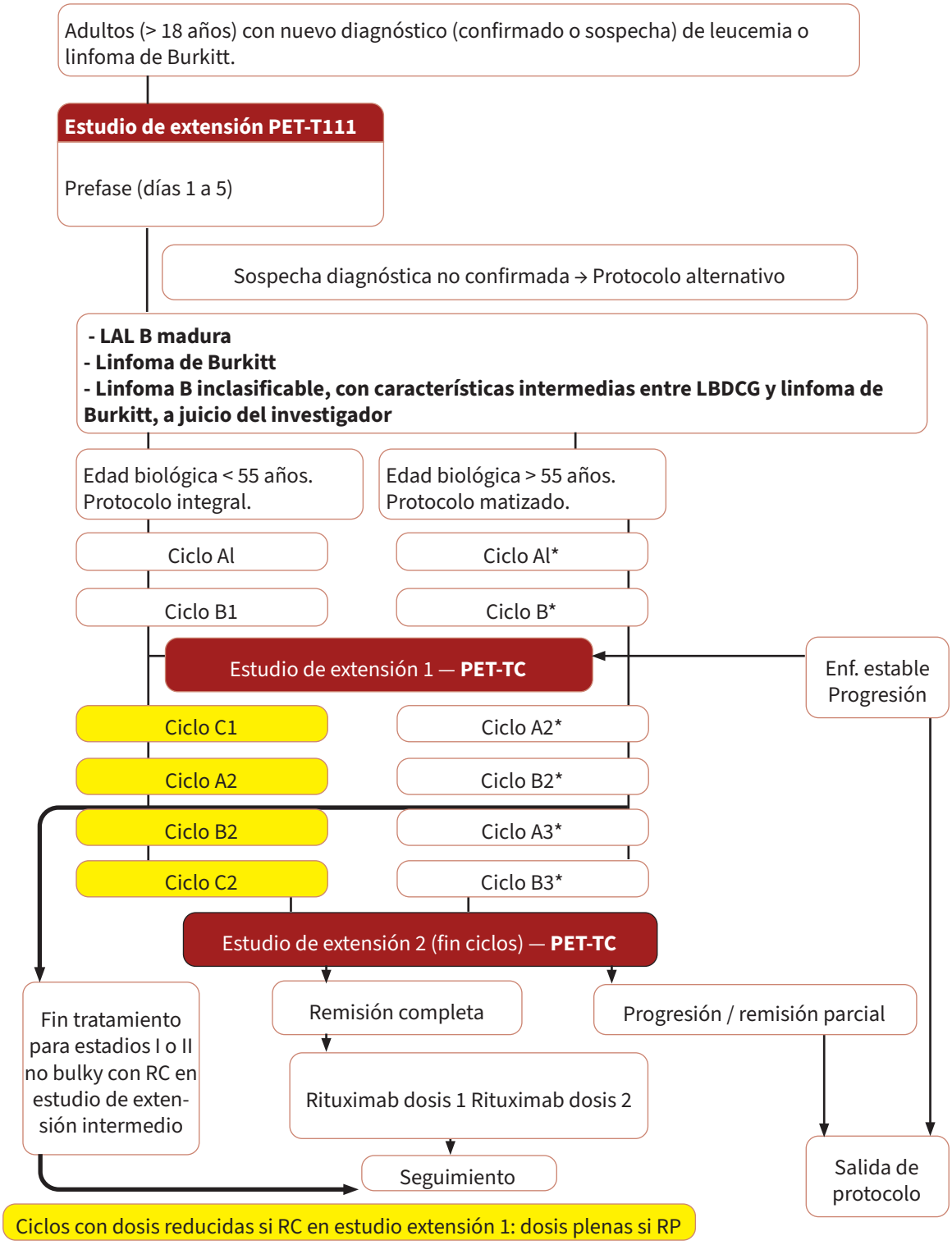
Fármaco	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	1
Vincristina	1.3 mg/m² (máx. 2)	SF (100 ml)	10 minutos	IV	2
Metotrexato	1.000	SG 5% (500 ml)	24 horas	IV	2
Ciclofosfamida	200	SG 5% (250 ml)	1 hora	IV	2-6
Dexametasona	10	SF (100 ml)	Bolus	IV/VO	2-6
Etoposide	250	SF (500 ml)	1 hora	IV	5 y 6
Citarabina	1.500/12 h	SG 5% (500 ml)	3 horas	IV	6
G-CSF	5 µg/kg			SC	A partir del día 8
TIT*				Intratecal	2 y 6

MANTENIMIENTO

(sólo para pacientes en estadio IIb voluminoso, III o IV)

Rituximab	Dosis (mg/m²)	Diluyente	Tiempo de infusión	Vía	Días
Rituximab	375	SF (dilución 4 mg/ml)	50 mg/h e incrementar cada 30 min 50 mg hasta un máximo de 400 mg/h	IV	30 y 60 desde el fin del último bloque de quimioterapia

ESQUEMA GENERAL DEL PROTOCOLO BURKIMAB-14, Grupo PETHEMA



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. B-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma: advances in diagnosis and therapy. Blood. 2020;136(21):2364-2377.
2. Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016;128(3):385-394.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 2023.
4. Pautas de quimioterapia y nuevos agentes en hemopatías malignas (9.a ed.).

Aplasia Medular Adquirida (AMA)

INTRODUCCIÓN

La Aplasia Medular Adquirida (AMA) es un síndrome de insuficiencia hematopoyética caracterizado por una médula ósea hipocelular y citopenias en al menos dos líneas celulares en sangre periférica. Se trata de un diagnóstico de exclusión, una vez descartadas otras causas hereditarias o secundarias.

La AMA puede clasificarse en:

- **Aplasia no severa**: hemoglobina <10 g/dL, reticulocitos <60 x 10^9/L, neutrófilos entre 1.5 y 0.5 x 10^9/L, plaquetas entre 50 y 20 x 10^9/L y celularidad medular <25%.
- **Aplasia severa**: médula ósea hipocelular (<25%) y al menos 2 de 3 citopenias severas (neutrófilos <0.5 x 10^9/L, plaquetas <20 x 10^9/L, reticulocitos <60 x 10^9/L).
- **Aplasia muy severa**: similar a la severa pero con neutropenia extrema (<0.2 x 10^9/L).

Se considera a la AMA como un proceso autoinmune en el que células T citotóxicas atacan las células madre hematopoyéticas y su microambiente. También se han identificado mutaciones somáticas con relevancia pronóstica en algunos casos.

DIAGNÓSTICO

Evaluación clínica y antecedentes

- Historia clínica con énfasis en exposición a tóxicos, fármacos, infecciones virales recientes o antecedentes familiares de enfermedades hematológicas.
- Examen físico: presencia de esplenomegalia o adenopatías sugiere otros diagnósticos.

Estudios de laboratorio y médula ósea:

- *Hemograma con recuento de reticulocitos.*
- *Frotis de sangre periférica.*
- *Pruebas de hemólisis:* haptoglobina, bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH).
- *Bioquímica sanguínea completa* (función hepática, renal, tiroides).
- *Serologías virales:* Hepatitis B y C, CMV, EBV, VIH, HHV6, Parvovirus B19.
- *Punción aspiración y biopsia de médula ósea* para evaluar celularidad.
- *Citometría de flujo* para descartar leucemias y detectar clones HPN.
- *Citogenética y FISH* para evaluar alteraciones cromosómicas.
- *Estudio de fragilidad cromosómica* (DEB) en casos sospechosos de Anemia de Fanconi.
- *Estudio HLA* ante posibilidad de trasplante de células hematopoyéticas.

TRATAMIENTO

OBSERVACIÓN Y SOPORTE

En aplasias no severas, se recomienda observación y soporte transfusional antes de iniciar tratamiento específico.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

1. Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH)

- Indicado en pacientes <40 años con donante HLA-idéntico.
- Donante no relacionado: se busca en pacientes pediátricos y adultos sin donante familiar.
- Haploidéntico: se considera ante falta de respuesta al tratamiento inmunosupresor.

2. Tratamiento Inmunosupresor (IS)

- Indicado en pacientes >40 años o sin donante compatible.
- Globulina antitimocito (ATG de conejo): 3.75 mg/kg/día IV por 5 días. (En el caso que no se disponga de ATG de caballo).

- Metilprednisolona: 2 mg/kg/día IV días 1-5, luego descenso progresivo hasta el día 21.
- Ciclosporina A (CSA): 5 mg/kg/día VO dividido en 2 tomas, con niveles plasmáticos entre 150-250 µg/L.
- Eltrombopag: 150 mg/día VO, administrado por 6 meses (iniciando el mismo día que la ATG y CSA).

PACIENTES REFRACTARIOS O EN RECAÍDA

- Segundo ciclo de ATG/CSA/Eltrombopag.
- Danazol en mayores de 70 años (respuesta en 20%).
- Aumento de dosis de CSA.
- Eltrombopag en monoterapia en pacientes con contraindicación a ATG.
- TCPH en pacientes sin respuesta.

MEDIDAS DE SOPORTE

- Transfusión de plaquetas si <10.000/mm^3 o <20.000/mm^3 en presencia de fiebre.
- Transfusión de glóbulos rojos para mantener Hb ≥7 g/dL.
- Hemoderivados leucodepletados e irradiados para prevenir reacciones adversas.
- Profilaxis antimicrobiana y aislamiento en pacientes neutropénicos.
- La sobrecarga de hierro: se recomienda una decisión individualizada sobre el uso de quelantes de hierro, especialmente en candidatos a TCPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. Bacigalupo A y col. First Line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. Am J Hematol. 2018; 93: 643-648.
7. Bacigalupo A. How I treat Acquired Aplastic Anemia. Blood. 2017;129 (11): 1428–1436.
8. Bird R J et al. When should iron chelation therapy be considered in patients with myelodysplasia and other bone marrow failure syndromes with iron overload? Intern Med J. 2012. apr;42(4):450-5.

9. Desmond R et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia. Blood. 2014 Mar 20;123(12):1818-25.

10. Ecsadi M y col. Use of Eltrombopag in Aplastic Anemia in Europe. Annals of Hematol. 2019 Jun;98(6):1341-1350.

11. Guinan EC. Diagnosis and management of aplastic anemia. Hematology. 2011: 76-81.

12. Gutierrez-Rodrigues F et al. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning. Blood. 2023;141 (17):2100-2113.

13. Killick S et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016; 172:187- 207.

14. Scheinberg P et al. Horse versus rabbit antithymocyte globulin in acquired aplastic anemia. N Engl J Med. 2011; 365(5): 430-438.

15. Scheinberg P, Young NS. How I treat acquired aplastic anemia. Blood. 2012; 120 (6): 1185-1196.

16. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2023.

17. Tianzhong P et al. Impact of iron overload and iron chelation with deferasirox on outcomes of patients with severe aplastic anemia after allogenic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantation and Cellular Therapy. 2023. Apr 27; S2666-6367(23)01254-X.

Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN)

INTRODUCCIÓN

La Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) es una enfermedad clonal no maligna de la hemopoyesis, causada por una mutación en el gen PIG-A, lo que impide la síntesis del anclaje glicosil-fosfatidil-inositol (GPI). Esto provoca un déficit de proteínas reguladoras del complemento, como CD55 y CD59, resultando en hemólisis intravascular, trombosis y disfunción medular.

Los síntomas incluyen anemia hemolítica, hemoglobinuria, fatiga, dolor abdominal, trombosis y disfunción eréctil en varones. La progresión de la enfermedad puede derivar en insuficiencia medular, hipertensión pulmonar o daño renal.

DIAGNÓSTICO

- Citometría de Flujo Multiparamétrica (CFM): Evaluación de la expresión de proteínas GPI en eritrocitos, granulocitos y monocitos.
- Hemograma y pruebas de hemólisis: LDH elevada, haptoglobina baja, hemosiderinuria.
- Pruebas complementarias: Test de Ham, C3, C4, complemento hemolítico total, dímero D.
- Aspirado y biopsia de médula ósea con estudio citogenético.
- Ecografía Doppler venosa para detectar trombosis esplácnica o suprahepática.

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO DE SOPORTE

- Transfusiones de glóbulos rojos leucodepletados.
- Suplementos de hierro y ácido fólico para reponer pérdidas urinarias.
- Eritropoyetina (EPO) si hay fallo medular y reticulocitos <100.000/µL.
- Anticoagulación profiláctica en pacientes con alto riesgo de trombosis (clon HPN >50%, dímero D elevado).

BLOQUEO DEL COMPLEMENTO

- Eculizumab: Anticuerpo monoclonal anti-C5 que bloquea la hemólisis intravascular.
    - Dosis: 600 mg IV semanal x 4 semanas, seguido de 900 mg IV cada 14 días.
    - Indicaciones: LDH >1.5x LSN, clon HPN >10% en granulocitos/monocitos y presencia de criterios de severidad.
- O Crovalimab: subcutáneo cada 4 semanas. Todos los pacientes deben estar vacunados con la vacuna antimeningocócica tetravalente dos semanas antes de iniciar tratamiento con Crovalimab.

ESTEROIDES Y TERAPIA ANDROGÉNICA

- Corticoides (Metilprednisolona 0,5-1 mg/kg/día VI) en crisis hemolítica severa, con reducción progresiva.
- Danazol (400 mg/día, reducción a 200 mg/día VO en respondedores).

TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (TCPH)

- Única terapia curativa, indicada en evolución a aplasia severa o mielopatía clonal.
- Requiere un donante HLA compatible.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

- HPN con trombosis: Bloqueo del complemento + anticoagulación permanente.
- HPN en embarazo: Medicación aprobada Eculizumab.
- Cirugía, infecciones, inflamación: Monitorización estrecha y ajuste de tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2023, pág. 734 – 740.

Síndrome Mielodisplásico

INTRODUCCIÓN

Los **Síndromes mielodisplásicos (SMD)** son un grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por displasia de una o más líneas celulares de la médula ósea, hematopoyesis ineficaz y un riesgo variable de transformación en leucemia mieloide aguda (LMA). La clasificación de la OMS y la puntuación IPSS-R permiten estratificar a los pacientes en grupos de bajo y alto riesgo, lo que guía las decisiones terapéuticas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SMD se basa en:

- ***Hemograma completo:*** Anemia, neutropenia y/o trombocitopenia.
- ***Morfología de médula ósea:*** Displasia en una o más líneas celulares.
- ***Citogenética:*** Evaluación de alteraciones cromosómicas recurrentes.
- ***Biología molecular:*** Mutaciones en TP53 en pacientes con Del 5q, RUNX1, ASXL1 y SF3B1, entre otras.
- ***Estudio de sideroblastos en anillo*:** Importante en SMD con sideroblastos en anillo.
- ***Índice de blastos:*** Para diferenciar entre SMD y LMA (≥ 20% de blastos sugiere LMA).

CLASIFICACIÓN DEL RIESGO

El riesgo se estratifica según el sistema **IPSS-R**, que considera:

- Porcentaje de blastos en médula ósea.
- Alteraciones citogenéticas.

- Número de citopenias.
- Recuento absoluto de neutrófilos y plaquetas.

Bajo riesgo *(IPSS-R bajo o intermedio-bajo):*

- Anemia dependiente de transfusiones sin alto riesgo de progresión.
- Bajo porcentaje de blastos en médula ósea.

Alto riesgo *(IPSS-R intermedio-alto o alto):*

- Mayor porcentaje de blastos (>5%).
- Alteraciones citogenéticas adversas.
- Requerimiento frecuente de soporte transfusional.

TRATAMIENTO:

Criterios generales de inicio de tratamiento:

- ***SMD Alto Riesgo:*** Requieren tratamiento activo inmediato.
- ***SMD Bajo Riesgo:*** La decisión se basa en citopenias sintomáticas.

INDICACIONES ESPECÍFICAS

1. **Anemia**:
    - Hb <10 g/dL (9.5 g/dL en mujeres).
    - Evaluación individualizada según repercusión clínica.
2. **Trombocitopenia**:
    - Grave (<30 x 10^9/L): Indicación de tratamiento.
    - Moderada (30-100 x 10^9/L): Seguimiento cercano sin tratamiento.
3. **Neutropenia**:
    - Grave (<0.5 x 10^9/L): Indicación de tratamiento.
    - Moderada (0.5-1 x 10^9/L): No requiere tratamiento salvo infecciones recurrentes.

TRATAMIENTO SEGÚN GRUPOS DE RIESGO

SMD DE BAJO RIESGO

Primera línea

1. **Agentes estimulantes de eritropoyesis (AEE)**:
    - Indicación: Anemia sintomática (Hb <10 g/dL).
    - Dosis:
        - Epoetina: 40.000 - 80.000 UI/semana.
        - Eritropoyetina: 150 UI SC/kp.

- Dosis inicial: 150 UI/kg/3 veces por semana vía subcutánea (equivalente a 10.000 UI/ 3 veces a la semana).
- Evaluación de la respuesta a las 4 semanas:
    - Si la Hb ha aumentado al menos 1 g/dl o se observa un incremento de reticulocitos > 40.000 / ml, continuar igual.
    - Si la Hb no ha aumentado al menos 1 g/dl o el incremento de reticulocitos es < 40.000 / ml, doblar la dosis: 300 UI/kg/3 veces por semana.
- Nueva evaluación de la respuesta a las 4 semanas:
    - Evaluación respuesta: 8-12 semanas para Epoetina y 4 semanas para Eritropoyetina.
    - Si no hay respuesta: Añadir G-CSF 300 µg/semana

2. **Lenalidomida**:
    - Indicación: Del(5q) con dependencia transfusional.
    - Dosis: 10 mg/día, 21 días cada 28 días.
    - Monitorización semanal en el primer mes.
    - Evaluación respuesta: 16 semanas.

Segunda línea

1. **Tras fallo a AEE**:
    - Luspatercept 75 mg SC.
    - Añadir G-CSF SC.

- Considerar lenalidomida si del (5q).
- Valorar inmunosupresión en casos seleccionados.

2. **Tratamiento inmunosupresor**:
    - Criterios de selección:
        - Edad <65 años.
        - HLA-DR15 positivo.
        - Hipoplasia medular.
    - Régimen:
        - ATG 2.5 mg/kg/día x 4 días EV.
        - Ciclosporina A 5 mg/kg/día VO o EV.

SMD DE ALTO RIESGO

Primera línea

1. **Pacientes candidatos a trasplante**:
    - Edad <70 años.
    - Sin comorbilidades significativas.
2. **Agentes hipometilantes**:
    - **Azacitidina**:
        - Dosis: 75 mg/m^2 x 7 días SC cada 28 días.
        - Mínimo 6 ciclos.
        - Evaluar respuesta cada 2-3 ciclos.
3. **Quimioterapia tipo LMA**:
    - En pacientes jóvenes seleccionados.
    - Sin alteraciones citogenéticas de alto riesgo.
    - Esquemas:
        - 3+7 (daunorubicina/citarabina) o
        - FLAG-IDA.

4. **Trasplante alogénico**:
    - Primera opción en candidatos elegibles.
    - Considerar tratamiento puente con hipometilantes.

Segunda línea

1. **Fallo a hipometilantes**:
    - Considerar quimioterapia tipo LMA.
    - Trasplante si candidato elegible.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

Soporte transfusional

1. **Concentrados de hematíes**:
    - Umbral: Mantener Hb entre 8-10 g/dL.
    - Individualizar según comorbilidades.
2. **Plaquetas**:
    - Profiláctico: <10.000/µl.
    - Previo a procedimientos: <50.000/µl.
    - Sangrado activo: mantener >30.000/µl.

Quelación de Hierro

1. **Indicaciones**:
    - Ferritina >1000 ng/ml, con saturación de transferrina >60%.
    - Dependencia transfusional.
    - Expectativa vida >1 año.
2. **Régimen**:
    - Deferasirox:
        - Dosis inicial: 14 mg/kg/día VO.

        - Ajuste según ferritina hasta máximo 28 mg/kg/día VO.
    - Objetivo: mantener ferritina <1500 ng/ml.

MONITORIZACIÓN

Evaluación de respuesta:

1. Criterios IWG 2022.
2. Frecuencia:
    - Hipometilantes: cada 2-3 ciclos.
    - AEE: 8-12 semanas.
    - Lenalidomida: 16 semanas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento, Edición 2023, pág. 643 – 680.

Mielofibrosis

DEFINICIÓN

La Mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) crónica que aparece de novo (primaria, MFP) o por evolución de una Policitemia Vera (PV) o una Trombocitemia Esencial (TE) previas (secundaria, MFS). La enfermedad se origina a partir de una célula madre pluripotente cuya proliferación clonal se acompaña de una liberación inapropiada de citoquinas y factores de crecimiento que inducen fibrosis de la médula ósea y hematopoyesis extramedular, generalmente en bazo e hígado.

DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha de un cuadro de MF por la historia clínica, examen físico y hemograma, se deberán efectuar los siguientes estudios diagnósticos y complementarios:

- Frotis de Sangre Periférica (FSP): característico cuadro leucoeritroblástico y dacriocitos.
- Biopsia de Médula Ósea (BMO).
  - Inmunofenotipo por citometría de flujo.
  - Estudio citogenético.
  - Estudio molecular para mutación de *BCR-ABL* y *JAK2* V617, si negativos: *CALR* y *MPL*, de manera secuencial.
- Estudio de mutaciones no conductoras tales como: *ASXL1*; *EZH2*, *TET2*, *IDH1/IDH2*, *SRSF2* y *U2AF1*; en caso de dificultad diagnóstica y/o, en caso de ser necesario, para precisar mejor el pronóstico.

TRATAMIENTO

1. Hidroxiurea: dosis inicial de 500 mg/día vía oral, que luego se ajusta en función de la tolerancia hematológica.

2. Interferón pegilado alfa – 2 a: dosis inicial 45 -90 mcg/sem por vía SC.

3. Ruxolitinib: según esquema terapéutico.

4. Luspatercept: según esquema terapéutico.

5. Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos.

6. Talidomida: según esquema terapéutico.

7. Lenalidomida: según esquema terapéutico.

8. Oximetolona: 50 mg vía oral cada 24 hs.

8. Eritropoyetina Humana 10000 UI SC 3 veces por semana (suspender si no hay respuesta a los 3 meses o si presenta aumento de esplenomegalia).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pautas de quimioterapia y nuevos agentes en hemopatías malignas. 9ª Edición. Pág. 331 – 336.

2. Sanz Miguel A., Carreras E. - Manual Práctico de Hematología Clínica. 7ª Edición. Capítulo 3.10.

Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas BCR-ABL Negativas

Son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética, caracterizadas por aumento de la proliferación eritroide, mieloide y megacariocítica que provoca un aumento de células maduras en sangre periférica. Comprenden a la Policitemia vera, Trombocitosis esencial, Mielofibrosis, Leucemia eosinofílica crónica, Leucemia neutrofílica crónica y las NMP no clasificables.

Policitemia Vera

Es una neoplasia mieloproliferativa con una proliferación celular trilineal, predominantemente de células progenitoras eritroides, con aumento de hematíes circulantes. La evolución típica presenta 2 etapas:

• Fase policitémica o proliferativa.

• Fase post policitémica o de MF post PV: con fibrosis igual o mayor a MF 2, esplenomegalia progresiva, anemia, leucoeritroblastos o síntomas constitucionales.

Tratamiento adaptado al riesgo:

- Bajo riesgo (edad < o igual 60 años, sin historia de trombosis) Dosis baja de AAS + flebotomía.

- Alto riesgo (edad ≥ 60 años y/o presencia de historia de trombosis) Dosis baja de AAS + flebotomía + citorreducción.

a) Flebotomía:

• Mantener un Hto < 45% reduce las muertes por eventos cardiovasculares y trombosis mayores.

• Se comienza con 250 a 500 ml día con reposición de volumen con solución fisiológica con una frecuencia que depende de la situación clínica del paciente.

• El desarrollo de ferropenia no debe ser corregida. En caso de síntomas severos se sugiere citorreducción (C2A).

b) Antiagregación (C1):

• Todos los pacientes deben recibir dosis bajas de AAS (80-100 mg/día VO) para prevención y tratamiento de trombosis arteriales. En casos de alto riesgo de trombosis por presencia de FRCV no controlados, se recomiendan duplicar la dosis de AAS a 100 mg VO cada 12 hs (C2A).

c) Citorreducción: primera línea

1. Hidroxiurea (C1)

LLa dosis de inicio aconsejada es de 15 a 20 mg/kg/día VO regulando la dosis de mantenimiento según el hemograma (0.5-1 g/d). Controlar cada 2 semanas en los primeros 2 meses, luego en forma mensual y cada 3 meses cuando se alcanza la dosis estable.

2. IFN Interferón (C1)

De elección en pacientes durante la gestación.

Puede utilizarse el IFN-α convencional o las formas pegiladas (peg-IFN-α2a, peg-IFN-α2b y peg-IFN).

d) Citorreducción: segunda línea:

• Interferón.

• Ruxolitinib (C1): Dosis recomendada: 10 mg VO cada 12 horas.

e) Manejo del prurito: PUVA (psoralen ultraviolet light A).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120(26):5128–33.

2. Bertozzi I, Peroni E. Thrombotic risk correlates with mutational status in true ET. 2016.

3. Birgegård G, Besses C, Griesshammer L et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. Haematologica. 2018;103(1):51–60.

4. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in OMS-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011;117:5857–9.

5. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in OMS-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013;121(10):1720–1728.

6. Godfrey A, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. Blood. 2023;141(16):1943–1953.

7. Myelofibrosis and essential thrombocytemia: relevance for disease evolution. Leukemia. 2015;29(1):249–252.

8. Rumi E, Pietra D, Ferretti V. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014;123:1544–51.

9. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2023.

10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020 Dec;95(12):1599–1613.

11. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Br J Haematol. 2020;189:291–302.

12. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019;134(18):1498–1509.

Trombocitemia Esencial

DEFINICIÓN

• NMPC, caracterizada por trombocitosis persistente e hiperplasia megacariocítica, en MO.

• Curso clínico relativamente benigno.

• Complicaciones trombóticas (15-25%), más frecuentes arteriales (60-70%) que venosas; y/o trastornos hemorrágicos.

• Riesgo de transformación a MF-post TE (4-8% a 10 años), y en menor frecuencia de evolución a MDS y LMA.

• Mediana de edad de inicio 50 a 60 años, sin predilección de sexo, con 20% de casos diagnosticados a los 30 años, con predominio en las mujeres (2:1), raro en niños.

• Incidencia anual de 0.21-2.27 /100.000 personas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

• Hallazgo en hemograma de rutina en paciente asintomático (50%).

• Síntomas vasomotores por obstrucción de la microcirculación (23-43%)

• Prurito y cefalea.

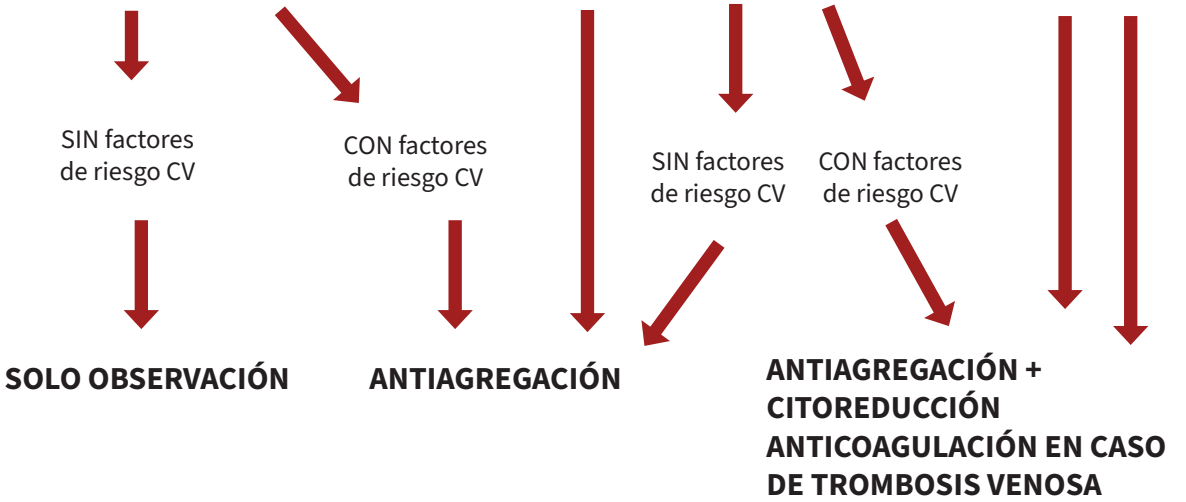
• Trombosis y/o hemorragia al diagnóstico (11 a 25%).

• Esplenomegalia leve (< 5 cm) y/o hepatomegalia (10-15%).

• Síntomas constitucionales: fatiga, pérdida de peso, sudoración nocturna (poco frecuente).

TRATAMIENTO

Muy bajo riesgo	Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo
<o = 60 años	<o = 60 años	>60 años	>60 años
JAK 2 NEG	JAK 2 POS	JAK 2 NEG	JAK 2 POS
Sin historia de trombosis	Sin historia de trombosis	Sin historia de trombosis	o historia de trombosis



** En pacientes CALR y/o MPL con riesgo intermedio, se puede considerar el uso de citoreducción, con precaución en pacientes triple negativos**.**

La dosis de AAS indicada es a dosis baja (70-100 mg VO).

Tratamiento citorreductor

• El logro de cifras de plaquetas por debajo de 400 x 10^9/mm3 y de leucocitos menor a 10 x 10^9/L se define como respuesta hematológica completa. Sin embargo, en los trabajos que demuestran el beneficio de la citorreducción con hidroxiurea el objetivo fue recuento de plaquetas debajo de 600 x 10^9/mm3 por lo que este es un objetivo razonable en la práctica clínica diaria (C2A).

• El recuento de plaquetas no se correlaciona con el riesgo de eventos trombóticos, por lo que no se conoce el número diana de plaquetas, ni la seguridad de la respuesta según los criterios de ELN.

• En pacientes de alto riesgo es ideal llevar el valor de plaquetas a valor normal, sin embargo, una diana de 600.000/mm^3 puede ser apropiada en las otras poblaciones.

• Valorar también terapia citorreductora en casos de: leucocitosis progresiva, esplenomegalia progresiva o sintomática

Agentes citorreductores:

a) Hidroxiurea:

• Fármaco de elección.

• La citorreducción con HU se asoció a reducción de eventos trombóticos y es la base para su utilización en pacientes de alto riesgo, asociado con AAS.

b) Interferón:

• Recomendado su uso en pacientes jóvenes con evidencia de mayor reducción de la carga alélica de JAK2.

• En intolerancia o resistencia a la HU o INF podría plantearse el uso de anagrelide (C2A).

Embarazo

• La frecuencia de embarazo en NMP es de 3.2/100.000 embarazos.

• Alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, abortos recurrentes, muerte intrauterina, parto prematuro, retardo del crecimiento fetal y preeclampsia.

• Embarazo de alto riesgo definido como:

- historia de trombosis o hemorragia (en embarazo o no).

- complicaciones obstétricas previas, necesitando acelerar el parto a la 37ª semana o en el desarrollo de cualquier complicación.

- plaquetas mayores a 1.000.000 y hematocrito de 45-50%.

RECOMENDACIONES

• Las complicaciones maternas son relativamente bajas 1.8% de trombosis mayores y 2.4% de hemorragias mayores (complicaciones más frecuentes en PV vs TE).

• En los casos de embarazo de alto riesgo se recomienda el uso de citorreducción con interferón.

• Reducción del riesgo de complicaciones:

a) mantener el hematocrito entre 40-45%.

b) plaquetas menores a 1 millón.

c) AAS 50-100 mg/día VO.

d) cambiar a HBPM una a dos semanas previas al parto y continuar hasta 6 semanas posparto.

e) en caso de eventos arteriales previos mantener la AAS hasta una semana previa al parto y realizar el cambio a HBPM.

f) en ausencia de complicaciones hemorrágicas la AAS debe ser reiniciada la más pronto posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbui T, Finazzi G, Carobbio A. Development and validation of an International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). Blood. 2012;120(26):5128–33.
2. Bertozzi I, Peroni E. Thrombotic risk correlates with mutational status in true ET. 2016.
3. Birgegård G, Besses C, Griesshammer L et al. Treatment of essential thrombocythemia in Europe: a prospective long-term observational study of 3649 high-risk patients in the Evaluation of Anagrelide Efficacy and Long-term Safety study. Haematologica. 2018;103(1):51–60.
4. Carobbio A, Thiele J, Passamonti F. Risk factors for arterial and venous thrombosis in OMS-defined essential thrombocythemia: an international study of 891 patients. Blood. 2011;117:5857–9.
5. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J et al. Anagrelide compared with hydroxyurea in OMS-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. Blood. 2013;121(10):1720–1728.
6. Godfrey A, Green AC, Harrison CN. Essential thrombocythemia: challenges in clinical practice and future prospects. Blood. 2023;141(16):1943–1953.
7. Myelofibrosis and essential thrombocytemia: relevance for disease evolution. Leukemia. 2015;29(1):249–252.

8. Rumi E, Pietra D, Ferretti V. JAK2 or CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. Blood. 2014;123:1544–51.

9. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2023.

10. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol. 2020 Dec;95(12):1599–1613.

11. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. Br J Haematol. 2020;189:291–302.

12. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H et al. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. Blood. 2019;134(18):1498–1509.

Leucemia Mieloide Crónica

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que constituye el 15% de las leucemias del adulto y tiene una incidencia de 1-2 casos cada 100.000 personas. Aunque se puede presentar en cualquier grupo etario, la mediana de edad para el comienzo de la enfermedad es de 67 años. Se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph), resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34; q11)]. Este fenómeno, que la diferencia de otras neoplasias mieloproliferativas, lleva a la expresión del gen de fusión BCR::ABL1 y a su producto, la proteína p210, que tiene actividad incrementada de tirosina-kinasa y conduce a desregulación del ciclo celular.

Existen otras isoformas del producto generado por el BCR::ABL1, como son la p190 y la p230, pero estas variantes se observan en menos del 1% de los casos de LMC. El curso clínico y biológico de la LMC transita tres etapas: fase crónica (FC), fase acelerada (FA) y crisis blástica (CB) (Tablas 1 y 2).

Aproximadamente 80-90% de los casos se presentan inicialmente en FC, y se estima que transcurren aproximadamente 3-5 años para la transformación a fases avanzadas de una FC no tratada. No hay un consenso uniforme para le definición de FA.

DEFINICIÓN

Tabla 1. Definición de fase crónica o crisis blástica

Fase crónica	Fase blástica	
SP: leucocitosis neutrofílica con precursores mieloides, basofilia <20%. Blastos <10%. Plaquetas normales o aumentadas. Esplenomegalia. Hepatomegalia. Fosfatasa alcalina leucocitaria ausente o disminuida. MO: hipercelular. Hiperplasia mieloide. Algunos blastos. Promielocitos <10% de la celularidad total. Leve aumento de fibras de reticulina.	WHO	IBMTR/MDACC
	Blastos≥20% en SP y/o células nucleadas de MO. Proliferación blástica extramedular. Focos de blastos en MO.	≥30% de blastos en SP o MO (Categoría 1). Infiltración extramedular.

Tabla 2. Lista de los criterios que definen fase acelerada

Criterio	MDACC	WHO	ELN
Blastos	SP o MO 10-29%	SP o MO 10-19%	SP o MO 15-19%
Blastos y promielocitos	≥30%	NA	≥30% con blastos <30%
Basófilos	SP o MO ≥20%	SP≥20%	SP≥20%
Plaquetas	>1000 x 10^9/L <100 x 10^9/L sin relación al tratamiento	>1000 x 10^9/L <100 x 10^9/L sin relación al tratamiento	Trombocitopenia persistente (<100 x 10^9/l no relacionada al tratamiento)
Leucocitos	>10 x 10^9/L	Incremento del recuento sin respuesta al tratamiento	NA
Anemia	NA	NA	NA
Esplenomegalia	Persistente sin respuesta al tratamiento	Aumento del tamaño del bazo si respuesta al tratamiento	NA
Citogenética	NA	Evolución clonal al momento del diagnóstico o durante el tratamiento	Anormalidades cromosómicas clonales en las células Ph+ (ACA/Ph+ ruta mayor en tratamiento)

NA: no aplica

WHO 2022: LMC 2 fases: fase crónica y crisis blástica.

La FA en la era de los ITK se ha vuelto menos relevante en comparación con las características de alto riesgo asociadas con la progresión de la FC y la resistencia a los ITK. Es por ello que la WHO redefine la LMC como una enfermedad bifásica: FC y CB.

Los criterios para CB incluyen:

(1) ≥20% de blastos mieloides en la sangre o la médula ósea;

(2) presencia de una proliferación extramedular de blastos;

(3) presencia de aumento de linfoblastos en sangre periférica o médula ósea*.

* El punto de corte óptimo para los linfoblastos no está claro y se requieren estudios adicionales.

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS:

La enfermedad se identifica mediante el examen clínico y el análisis de la sangre periférica. Síntomas generales (pérdida de peso, sudores nocturnos), esplenomegalia, hepatomegalia y leucocitosis con desviación a la izquierda predominan entre las manifestaciones iniciales. La confirmación del diagnóstico se obtiene por la búsqueda del cromosoma Ph utilizando diferentes técnicas citogenéticas y por análisis moleculares que identifican y cuantifican al gen de fusión BCR::ABL1 y sus isoformas.

A. Estudio citogenético

El estudio citogenético por bandeo G se efectúa en médula ósea, recomendándose su realización antes de iniciar tratamiento y hasta obtener la RCC. En el 95% de los casos se detecta la t (9;22) (q34; q11), denominada translocación clásica. El clon Ph+ puede adquirir nuevas alteraciones citogenéticas, fenómeno conocido como evolución clonal que está asociado con progresión de enfermedad.

En el 5% restante puede no detectarse el Ph aunque exista la fusión BCR::ABL1 (Ph enmascarado), resultado de translocaciones variantes que involucran otros cromosomas además del 9 y 22. En este caso, la confirmación del diagnóstico depende de la detección del BCR::ABL1 por otros métodos más específicos y sensibles (FISH y PCR).

B. FISH

La técnica emplea sondas locus específicas y permite detectar el 100% de las fusiones BCR::ABL1, aunque no identifica el tipo de transcripto y puede realizarse en muestras de sangre periférica. Resulta de gran utilidad cuando el estudio citogenético por bandeo G no es concluyente.

C. Estudio molecular BCR::ABL1 cualitativo (RT-PCR) y cuantitativo (qRT-PCR)

El estudio RT-PCR identifica de manera específica el reordenamiento BCR::ABL1 con alta sensibilidad, en todas sus isoformas: p210 (b2a2 [e13a2], b3a2 [e14a2]), p190 (e1a2), p230 (e19a2), etc. Es recomendable identificar la isoforma molecular del gen de fusión al momento del diagnóstico para el correcto monitoreo de la enfermedad mínima residual, y así evitar posibles falsos negativos.

Tratamiento inicial de la fase crónica

En la actualidad existen cuatro inhibidores de tirosín kinasa (ITKs) aprobados como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica:

- Imatinib y los tres ITKs de segunda generación (ITK2G): Bosutinib, Dasatinib y Nilotinib (por orden alfabético).

Para seleccionar un ITK como tratamiento inicial deben considerarse: el objetivo del tratamiento, la edad, la estratificación de riesgo del paciente, las comorbilidades, y la disponibilidad y perfil de efectos adversos de las drogas que aseguren la continuidad del tratamiento.

El objetivo principal es lograr una respuesta óptima para alcanzar una sobrevida similar a la de la población general. Actualmente el segundo objetivo es lograr una respuesta molecular profunda sostenida para considerar al paciente candidato a una remisión libre de tratamiento.

Tabla 3. Escala de riesgo

SOKAL	• Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos	Bajo< 0.8 Intermedio 0.8-1.2 Alto >1.2	Sobrevida a 4 años (%) 62 43 33
HASFORD	• Edad • Bazo • Plaquetas • Blastos • Basófilos • Eosinófilos	Bajo≤780 Intermedio 781-1480 Alto >1480	Mediana de supervivencia (meses) 98 65 42
EUTOS	• Bazo • Basófilos	Bajo < 87 Alto ≥ 87	Probabilidad de no RCyC a 18 meses Baja Alta
ELTS	• Edad • Bazo • Blastos • Plaquetas	Bajo ≤ 1.5680 Intermedio > 1.5680 y ≤ 2.2185 Alto > 2.2185	Probabilidad de SV a largo plazo

El riesgo relativo puede calcularse en: http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro and_sokal_score/index_eng.html.

La prevalencia de comorbilidades es significativa entre los pacientes con LMC y aumenta con la edad, así como la medicación concomitante. Se ha reportado que al diagnóstico aproximadamente un tercio de los pacientes presentan factores de riesgo cardiovascular, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo y dislipemias.

Debe considerarse el perfil de eventos adversos al seleccionar un ITK. Con anterioridad a la elección del ITK se sugiere realizar la evaluación con una escala de riesgo cardiovascular, ECG, ecocardiograma, perfil lipídico, glucemia, Hb glicosilada, amilasa y lipasa, y serologías para hepatitis virales. Se recomienda la evaluación por Cardiooncología previo al inicio del

tratamiento para determinar el score de riesgo cardiovascular.

Tabla 4. Riesgo de exacerbación de comorbilidades preexistentes según ITK

Comorbilidad	Imatinib	Bosutinib	Dasatinib	Nilotinib
HTA	SC	SC	SC	IR
Enfermedad coronaria	SC	SC	SC	IR
ACV isquémico	SC	SC	SC	IR
Arteriopatía periférica	SC	SC	SC	IR
Insuficiencia cardiaca congestiva	IR	SC	IR	AR
Diabetes	SC	SC	SC	IR
Sangrado gastrointestinal	SC	BR	IR	SC
Hipertensión pulmonar	SC	SC	AR	SC
Enfermedad pulmonar crónica	SC	SC	IR	SC
Pancreatitis	SC	SC	SC	IR
Función hepática alterada	BR	IR	SC	IR
Insuficiencia renal	IR	IR	BR	BR

SC: sin contraindicación BR= bajo; IR= intermedio; AR= alto

Los ITK aprobados para el tratamiento en primera línea (por orden alfabético) son Bosutinib 400 mg, Dasatinib 100 mg, Imatinib 400 mg y Nilotinib 600 mg. Los ITK de primera generación y los ITK 2G utilizados en primera línea, no demostraron diferencias con respecto a la sobrevida global.

Elección de un ITK2G en primera línea:

• Pacientes con Sokal o ELTS intermedio y alto, con el objetivo de reducir la progresión de enfermedad a crisis blástica.

• Pacientes en los cuales inducir una respuesta molecular profunda podría potencialmente permitir la discontinuación del tratamiento (TFR).

• Mujeres que deseen embarazo, para alcanzar respuesta molecular rápida que permita discontinuación controlada del tratamiento durante la gestación.

Seguimiento de la enfermedad

Es fundamental que el paciente sea controlado en los tiempos indicados para una correcta evaluación de la respuesta y detección de recaídas tempranas (Tabla 3).

Tabla 3.Procedimientos al diagnóstico y seguimiento

Al diagnóstico	• Examen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado (cm DRC) • Estudio hematológico de sangre periférica • Estudio CG en MO /BMO • FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso • PCR cualitativa para identificar el tipo de transcripto • ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología • Química completa con serología para hepatitis B
Durante el seguimiento	• EHSP cada 2 semanas hasta la RHC, mensual hasta mes 3 y luego cada 3 meses. • qRT PCR para determinar el nivel de transcriptos BCR::ABL1 en IS cada 3 meses desde el inicio del ITK hasta alcanzar RMM (<0.1%), luego cada 3 o 6 meses. • Considerar estudio CG cuando no alcanza la RM deseada, citopenias o previo cambio de ITK x falla. • Si obtuvo RCC: repetir CG cada 12 meses o FISH en SP si no es posible un seguimiento molecular regular y estandarizado. • CG: si presenta translocaciones atípicas o rearreglo atípico que no puede ser detectado en qRT-PCR
Falla y progresión, previo al cambio de tratamiento	CG • qRT PCR confirmatorio de falla • Análisis de mutaciones • En crisis blástica: los anteriores más inmunofenotipo
Advertencia	Estudio moleculares y CG a realizarse con mayor frecuencia • CG de MO en casos de citopenias persistentes no justificadas o en presencia de alteraciones CG adicionales.

Definición de respuesta

Hematológica:

• RHC:

Sin signos ni síntomas de LMC.

Leucocitos < 450 x 10^9/L.

Ausencia de células inmaduras y blastos, promielocitos o metamielocitos en SP.

Ausencia de esplenomegalia.

Citogenética:

• Respuesta completa 0% células Ph+.

• Respuesta parcial o mayor 1 - 35% células Ph+.

• Respuesta menor 36 - 65% células Ph+.

• Respuesta mínima 66 - 95% células Ph+.

• Respuesta nula 96 - 100% células Ph+.

Molecular

BCR::ABL/ABL1	Respuesta molecular	Copias gen ABL*
< 0,001% o indetectable	RM 5.0	≥ 100.000
<0,0032 o indetectable	RM 4.5	≥ 32.000
<0,01 o indetectable	RM 4.0	≥ 10.000
0,1 – 0,01%	RM Mayor	
1 - 0,1%	RM menor	
10 – 1%	RM mínima	
>10%	RM nula	

*En las respuestas moleculares completas (RM 4.0, RM 4.5 y RM 5.0) se debe tener en cuenta el nº de copias del gen ABL para evitar falsos negativos

Criterios de respuesta a los ITK

Tabla 6. Definiciones de la respuesta a los ITK

	Respuesta óptima	Advertencia	Falla
Al diagnóstico	-	Alto riesgo o ACC adicionales en el clon Ph+, ruta mayor, Sokal o ELTS de alto riesgo	-
3 meses	BCR::ABL1 ≤ 10% y/o Ph+ ≤ 35%	BCR::ABL1 >10% y/o Ph+ 36-95%	Falta de respuesta hematológica y/o Ph +> 95% BCR::ABL1 >10% confirmada en los siguientes 3 meses
6 meses	BCR::ABL1 < 1% y/o Ph+> 0%	BCR::ABL1 ≥ 1- 10% y/o Ph+ 1- 35%	BCR::ABL1 > 10% y/ oPh+ >35%
12 meses	BCR::ABL1 ≤0.1%	BCR::ABL1 > 0.1-1%	BCR::ABL1 > 1% y/o Ph+>0%

En cualquier momento de la evolución	BCR::ABL1 ≤ 0.1%	BCR::ABL1 > 0.1-1% Pérdida de RMM (≤0.1%)	Pérdida de RHC, pérdida de RCC, pérdida confirmada de RMM en dos oportunidades consecutivas una de ellas >1%. Mutaciones, ACC adicionales en el clon Ph+

Respuesta óptima: continuar con el mismo tratamiento.

Advertencia: requiere un monitoreo más cercano, evaluar adherencia, tolerancia e interacciones, no implica necesariamente un cambio de ITK.

Falla: cambiar ITK.

Tratamiento de la LMC

A. Fase crónica al diagnóstico:

Estudios para diagnóstico:

• Examen físico. Evaluación del tamaño del bazo e hígado (cm por debajo del reborde costal).

• EHSP.

• Estudio citológico y CG en MO/ BMO.

• FISH en caso de Ph negativo para identificar translocaciones crípticas o fallas técnicas en el CG o diagnóstico dudoso.

• PCR cualitativa para identificar el tipo de transcripto.

• ECG – Evaluación o interconsulta con Cardiología.

• Química completa con serología para hepatitis B.

LMC Adultos- fase crónica

Ph (-) y BCR::ABL p210 (-)	Ph (+) y/o BCR::ABL (+)
Evaluar p190 y p230	LMC
Evaluar otras enfermedades (no LMC)	

Evaluación inicial:

• Perfill químico y lipídico completos.

• Subunidad BHCG.

• Serologías hepatitis B, Lipasa y amilasa.

• Perfil tiroideo.

• Rx de tórax.

• ECG, ecocardiograma.

• Determinación del riesgo CV según Framingham.

• Determinar índice de riesgo (Sokal, Hasford, Eutos, ELTS).

ITK (en orden alfabético)

Primera línea de tratamiento

Bajo Riesgo Índice:

1° generación: Imatinib 400 mg/día VO.

2° generación: Bosutinib 400 mg/día VO.

Dasatinib 100 mg/día VO.

Nilotinib 300 mg c/ 12hs. VO.

Ensayo clínico (no disponibles en nuestro País).

Riesgo intermedio o alto:

2° generación: Bosutinib 400 mg/día VO.

Dasatinib 100 mg/día VO.

Nilotinib 300 mgc/ 12hs. VO.

Ensayo clínico (no disponibles en nuestro País).

Segunda línea de tratamiento En casos de falla /resistencia, el cambio es obligatorio y debe ir acompañado de la investigación de mutaciones BCR::ABL1.

Mutación T315I: ITK 3° generación: Ponatinib 45 mg/día VO (estadificación de riesgo cardiovascular y antecedentes) / Falla con Ponatinib alto riesgo de progresión, se recomienda TCPH temprano.

El objetivo del tratamiento es lograr una calidad de vida óptima, evitar toxicidad a largo plazo y lograr respuesta molecular profunda y sostenida para considerar la posibilidad de discontinuación de tratamiento con ITK "remisión libre de tratamiento" (RLT), en aquellos pacientes que la logran. El panel recomienda un ITK de segunda generación en primera línea para este último objetivo. Estos pueden incluir: a pacientes más jóvenes con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, en quienes RLT es una prioridad, y para mujeres en edad gestante.

Fase avanzada al diagnóstico/ progresión		
Aspirado y biopsia de MO Citogenética de MO 1. Citometria de flujo 2. HLA 3. Análisis de mutaciones		
Fase acelerada	**Crisis blástica**	
	Linfoide	**Mieloide**
• ITK 2° o 3° generación (en orden alfabético) Bosutinib 400 mg/día VO, Dasatinib 140 mg/día VO, 70 mg dos veces al día fase avanzada (según recomendaciones European Leukemia Net 2020) Nilotinib 300 mg VO cada 12 hs, Ponatinib 45 mg/día VO. • En ciertas circunstancias si los ITK 2ª y 3ª generación están contraindicados, Imatinib 400 mg/día VO cada 12 hs. • Evaluación para TCPH alogénico. • Ensayo clínico (no disponibles en nuestro País).	• Quimioterapia de inducción tipo LLA + ITK. • Es útil en ciertas circunstancias ITK + corticoides si no es candidato para la inducción quimioterápica. • Elección de ITK de 2ª generación (de acuerdo con el perfil mutacional). • Si se encontraba en tratamiento con ITK de 2ª generación, pasar a otro de 2ª o 3ª generación según el perfil mutacional. • Seguido de TCPH alogénico. • Ensayo clínico (no disponibles en nuestro País).	• Quimioterapia de inducción tipo LMA + ITK. • Es útil en ciertas circunstancias ITK si no es candidato para la inducción quimioterápica. • Elección de ITK de 2ª generación (de acuerdo con el perfil mutacional). • Si se encontraba en tratamiento con ITK de 2ª generación, pasar a otro de 2ª o 3ª generación según el perfil mutacional. • Seguido de TCPH alogénico. • Ensayo clínico (no disponibles en nuestro País).

Resistencia a ITK:

Resistencia primaria: Falta de respuesta a los ITKs desde el inicio del tratamiento. Se han postulado causales como expresión aberrante de los transportadores plasmáticos o niveles inadecuados de OCT1 intracelular en pacientes recibiendo imatinib.

Resistencia secundaria (adquirida): Pérdida de alguna de las respuestas alcanzadas (RHC,

RCC o RMM) durante el tratamiento con ITKs siendo el mecanismo más frecuente la adquisición de mutaciones en el dominio quinasa del ABL1. Este evento se asocia con peor pronóstico y riesgo de progresión de enfermedad si no se modifica la conducta terapéutica.

El estudio de mutaciones debe solicitarse en las siguientes situaciones:

• Falla de respuesta al ITK en cualquier línea de tratamiento.

• Debut en crisis blástica.

• Progresión a fases avanzadas.

Mutaciones en el dominio quinasa del BCR::ABL1: El análisis de mutaciones en BCR::ABL1 provee información útil en la elección del futuro tratamiento. La mutación T315I confiere resistencia completa a Imatinib, Dasatinib, Nilotinib y Bosutinib siendo sensible a Ponatinib y Asciminib.

Algoritmo estratificación de riesgo cardiovascular:

Estratificación de riesgo cardiovascular y antecedentes

Riesgo bajo.

Riesgo moderado a muy alto.

Enfermedad cardiovascular.

Chequeo:

• Laboratorio, ECG, ecografía doppler MMII y/o de vasos de cuello (índice tobillo-brazo)

• Ecocardiograma a doppler color

• Test evocador de isquemia

• Prevención primaria: manejo agresivo de los factores de riesgo modificables. Mantener el colesterol <200, glicemia <110, TA <130-80, IMC <25, cese del tabaco, actividad física 3 veces por semana, dieta rica en fibras.

Seguimiento: control al mes: consulta clínica, ECG, laboratorio, índice tobillo-brazo

Riesgo bajo	Riesgo moderado a muy alto	Enfermedad cardiovascular
Cada 12 meses: • Laboratorio (evaluar DBT, dislipemia, homocisteína, ácido úrico, etc.). • Ecografía doppler MMII y/o de vasos de cuello (índice tobillo-brazo). • Ecocardiograma doppler color (a criterio del médico) • Test evocador isquemia.	Cada 6 meses: • Laboratorio (evaluar DBT, dislipemia, homocisteína, ácido úrico etc.). • Ecografía doppler MMII y/o de vasos de cuello (índice tobillo-brazo). Cada 12 meses: • Ecocardiograma doppler color. • Test evocador de isquemia.	Cada 3 a 6 meses: • Laboratorio (evaluar DBT, dislipemia, homocisteína, ácido úrico etc.). • Ecografía doppler MMII y/o de vasos de cuello (índice tobillo-brazo). Cada 6 a 12 meses: • Ecocardiograma doppler color (a criterio del médico). Cada 12 meses: • Test evocador de isquemia (a criterio del médico).

Situaciones especiales en LMC:

Embarazo

El diagnóstico de LMC durante el embarazo no es frecuente, el 10% de todos los embarazos relacionados a leucemias corresponde a una LMC y el 20% de las LMC relacionadas con el embarazo se presentan en pacientes que se diagnostican durante el mismo.

La mayoría se encuentra en fase crónica, y el embarazo no afecta el curso de la LMC.

Al diagnóstico, hay tres aspectos principales a considerar, los cuales guiarán las decisiones terapéuticas: fase de la enfermedad, la carga tumoral y el tiempo al nacimiento.

Las conductas terapéuticas que se adopten son cruciales para evitar complicaciones durante la gestación y el parto: control de leucocitosis, trombocitosis y otros aspectos como las trombosis que pueden afectar a la madre y al feto.

Teniendo en cuenta la teratogenicidad del tratamiento, para las pacientes que estuvieran en crisis blástica asociada a embarazo o características de riesgo muy alto, se sugiere presentar el caso al Comité de Ética.

a) ITK en el embarazo: No existen estudios prospectivos sobre el impacto y seguridad de los ITK en la fertilidad y el desarrollo fetal. Las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos ya que la probabilidad de eventos graves supera el 10%.

b) No se dispone de estudios sobre seguridad durante la lactancia. Imatinib/Nilotinib se excretan por la leche materna en bajas concentraciones, pero sus efectos son desconocidos. No hay datos respecto a Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib, y Asciminib; por lo que es más seguro evitarlos durante la lactancia; por lo tanto no considerar lactancia en mujeres bajo tratamiento con ITK. Categoría de riesgo de la FDA: D.

c) Planificación de embarazo: La planificación de un embarazo es una situación cada vez más frecuente que debe ser discutida con las pacientes en edad reproductiva al diagnóstico de la enfermedad en conjunto con el equipo tratante (hematólogo/obstetra).

Luego del parto se debe reiniciar el tratamiento con el mismo ITK; evaluar la respuesta molecular y la posibilidad de diferir reinicio para permitir la lactancia algunas semanas (2 a 3) en mujeres que lo desean. Esta conducta debe ser evaluada en forma individual para evitar progresión de la enfermedad.

Se sugiere la consulta con el Comité de Bioética para discutir si es apropiada la discontinuación, evaluar potenciales riesgos y beneficios previos a discontinuar.

No obstante, dado que sólo una pequeña proporción de pacientes cumplen estos requisitos, la evaluación debe ser individualizada comprendiendo los riesgos.

Se recomienda previo a la discontinuación realizar una consulta gineco-obstétrica e interconsultar con un centro de fertilización asistida. Aquellas pacientes que conserven la respuesta molecular profunda con el ITK suspendido podrían considerar la lactancia, siempre con estricto control médico y monitoreo molecular.

En el caso del hombre, el tratamiento con ITK no afecta la fertilidad, calidad del esperma y la concepción. La recomendación actual es no suspender el tratamiento con ITK, se debería informar al equipo obstétrico. En todos los casos se recomienda seguimiento y enfoque multidisciplinario.

Tabla 7. Manejo de LMC de reciente diagnóstico en embarazo y lactancia

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre	Lactancia
Leucoaféresis	Iniciar con leucoci tos de 100 x 10^9/L. Siempre valorando signos de leucostasis y presentar caso al Comité de Ética.	Idem	Idem	--
AAS+/- HBPM	Si plaquetas > 500 x 10^9/L	Idem	Idem	--
IFN-α2a y 2b	Evitar	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Peg-IFN-α2a y 2b	Evitar	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Hidroxiurea	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar
ITK (todos)	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar

Pacientes añosos y con comorbilidades

La terapia con ITK puede considerarse para todos los pacientes con LMC, independientemente de la edad. Las comorbilidades favorecen un mayor riesgo de eventos adversos y son consideradas el único factor pronóstico negativo independiente para sobrevida global en pacientes tratados con Imatinib o ITK de 2ª generación.

Éstas impactan sobre el diagnóstico, tratamiento, resultados, costos y calidad de vida, sin afectar un potencial éxito terapéutico con los inhibidores, pudiendo ser definidas utilizando un índice de puntuación: índice de Charlson. (otros índices pueden ser utilizados).

Es necesario adaptar el ITK, adecuado de acuerdo a las mismas y no a la edad biológica. Evitar tratamientos a largo plazo debido a toxicidades de aparición tardía (cardiovasculares, pulmonares, infecciosas) al igual que definir las interacciones potenciales con medicamentos que pueden acentuar la toxicidad de ITK impactando en la eficacia y tolerabilidad.

La evaluación del paciente y atención adecuada de su salud hacen que los riesgos puedan ser controlados, y así poder recibir el inhibidor que mejor se adapte a sus necesidades. El seguimiento no sólo debe contemplar la respuesta de la LMC a los inhibidores de la tirosina quinasa, sino también la revisión y evaluación de las otras patologías preexistentes al inicio de la terapia o desarrolladas durante la misma, proporcionando el manejo óptimo con equipos multidisciplinarios (cardioocología, endocrinología, neumonología, nefrología, etc.) Se recomienda un seguimiento más cercano para minimizar y detectar posibles toxicidades relacionadas al tratamiento y definir modificaciones terapéuticas a tiempo para asegurar la adherencia al tratamiento, considerar RLT (si cumple con criterios), se recomienda siempre que sea posible.

Discontinuación de tratamiento

La remisión libre de tratamiento (RLT) es una opción que puede ofrecerse a pacientes que logran respuesta molecular profunda sostenida.

Podrá plantearse una vez que se disponga del estudio de monitoreo molecular en el sistema público de salud. Para ello la Comisión de Neoplasias Mieloproliferativas se reunirá para desarrollar el protocolo de discontinuación del tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abruzzese E, de Fabritiis P, TrawinskaMM et al. Back to the future: Treatment-free remission and pregnancy in chronic myeloid leukemia. Eur J Haematol. 2019 Feb;102(2):197-199.

2. Constance C, Trudeau L, Jolicoeur EM, Langleben D, Rivard A, Chehayeb R et al. Cardiologist's perpective to the European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016; Dec 2;31(3):771–2.

3. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A et al. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. J Clin Oncol. 2010;28(3):392– 39.

4. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, BaccaraniM,Mayer J, Boqué C, Shah NP, Chuah C, Casanova L, Bradley-Garelik B, Manos G, Hochhaus A Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol. 2016;34(20):2333.

5. Cortes JE et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the Phase 2 PACE trial. Blood. 132(4), 393–404 (2018.

6. Cortes J, Apperley J, Lomaia E et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood. 2021; 138:2042-2050.

7. Cross N C, White HE, Müller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2012 Apr 16. doi: 10.1038/leu.2012.104.

8. Hochhaus A, Saglio G, Hughes T P et al. Long-term benefits and risks of front line nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia. 2016; 30:1044–54.

9. Hochhaus A, Baccarani M, Hehlmann R et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020; 34:966-984.

10. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase,chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010; 362: 2260-2270.

11. Khoury HJ et al. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph+ leukemia patients treated with ponatinib. J Clin Oncol. 2013: 31(15 suppl),7048–7048.

12. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022; 36:1703– 1719.

13. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G et al. Additional chromosome abnormalities in Philadelphia positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. Blood. 2012;120(4):761-767.

14. Luskin MR. Chronic Myeloid Leukemia and pregnancy: patient and partner perspectives. Expert Rev Hematol. 2018 Aug;11(8):597-99.

15. Mahon FX, Réa D, Guilhot J et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicenter Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010; 11 (11):1029-35.

16. Pavlovsky C, Abello PV, Pagnano K et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. Blood Adv. 2021 Dec 14;5(23):4855-4863.

17. Robertson HF, and Apperley JF. Treatment of CML in pregnancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022 Dec 9;2022(1):123.

18. Shah NP, Bhatia R, Altman J et al. NCCN Guidelines Chronic Myeloid Leukemia, version 2.2023. April 13, 2023.

Plasmocitoma Solitario

Se requieren los siguientes criterios:

• Lesión ósea o de tejidos blandos única, infiltrada por CP clonales (estudio IHQ o por CMF).

• Células plasmáticas (CP) clonales en médula ósea (MO) <10%.

• Sin evidencia de daño orgánico atribuible a la neoplasia de CP (CRAB), ni biomarcadores / criterios SLIM.

• Prueba de imagen de alta sensibilidad (PET-TAC) que confirme que solo existe una unica lesión.

Mieloma Múltiple Macrofocal

Se requieren estos criterios:

• Infiltración medular por CP clonales (usualmente < 20% CPMO).

• Lesiones líticas o plasmocitomas múltiples (≥ 2) en ausencia de anemia, insuficiencia renal o hipercalcemia.

Mieloma Múltiple Indolente, Asintomático O Quiescente (MMQ)

Requiere los 2 siguientes criterios:

1. CM en suero (IgG or IgA) ≥ 3 g/dL y/o CM en orina ≥500 mg en 24 h y/o CP en MO entre 10-60%.

2. Sin evidencia de daño orgánico atribuible a la neoplasia de CP (CRAB) ni de amiloidosis, ni biomarcadores / criterios SLIM.

Leucemia de Células Plasmáticas (LCP) Primaria

Se aplica en los pacientes con diagnostico de MM sintomático con ≥5% de células plasmáticas circulantes (CPC) cuantificadas en frotis de SP.

• Se debe demostrar clonalidad de estas CPC.

• El porcentaje de CPC solo aplica al frotis (microscopio óptico).

• En le LCP secundaria se mantienen los criterios clasicos de ≥20% y ≥2000 CP/mm3.

Mieloma Múltiple

Lesiones óseas: una o mas lesiones osteolíticas ≥5mm en TAC, PET-TAC.

Uno o más de estos marcadores, en ausencia de CRAB, *"SLIM CRITERIA":*

• CP clonales en MO ≥ 60%.

• CLL en suero alterada / no alterada ≥100 (además la CLL alterada debe ser ≥100 mg/L).

• Presencia de >1 lesión focal ≥5 mm en RMN.

Pruebas y Exámenes Complementarios:

Se debe realizar una historia clínica y exploración física completa.

PRUEBAS DE LABORATORIO:

- Hemograma y examen de frotis de sangre periférica (*%de CPC y Rouleaux*).
- Estudio de coagulación.

- Bioquimica sérica: creatinina, urea, calcio y fosforo, proteinas totales, albumina.
- beta2-microglobulina.
- LDH y PCR.
- Marcadores cardiacos.
- Estudio de proteinas en suero.
- Electroforesis (EF) y cuantificación del CM.
- Inmunofijacion (IF).
- Dosificacion de Inmunoglobulinas (Igs).
- Cadenas ligeras libres en suero (CLL) (κ y λ y cociente κ/λ).
- Estudio de proteinas en orina de 24 horas.
- determinación de proteinuria total, albuminuria y cuantificación de Bence Jones (BJ).
- EF y cuantificación del CM.
- Estudio por IF para confirmar tipo de paraproteina.

OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

- ECG.
- Radiografía de tórax.
- Serologias virales (VHB, VHC, VIH, SARS-CoV-2).
- Ecocardiografía T. T.

PRUEBAS DE IMAGEN:

- TAC de cuerpo entero de baja dosis.
- PET-TAC.
- RMN de cuerpo entero o de columna y pelvis.
- Serie ósea (si no hay disponibilidad de otras técnicas de imagen).

ESTUDIO DE MÉDULA ÓSEA (MO):

- Aspirado y/o biopsia.

- Inmunofenotipo por citometría de flujo.
- Citogenética por FISH (en células plasmásticas seleccionadas).
- Se deben realizar el estudio de: del (17/17p), t (4;14), t (11;14), t (14;16), +1q, 1p.

Pruebas y Exámenes Complementarios:

- PAAF o biopsia de grasa abdominal: si hay sospecha de amiloidosis.
- Revisión odontológica antes del inicio de tratamiento con bifosfonatos (BF).

Estudio con fenotipaje eritrocitario:

• Preferiblemente al diagnóstico.

• Recomendable antes de transfundir al paciente.

• Imprescindible antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales (AcMo) anti-CD38 (fenotipaje extendido*).*

Tratamiento de Primera Línea. Candidato a TAPH

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

• El paciente debe ser valorado globalmente (incluyendo edad y comorbilidad) para decidir si es o no candidato a TAPH. Los pacientes de hasta 70 años sin comorbilidades deben ser considerados candidatos a TAPH (I-A).

• El objetivo del tratamiento de inducción de ser alcanzar la mejor respuesta posible, pero no se debe utilizar la EMR para rapidamente modificar el tratamiento de (I-B).

• Tratamiento de inducción recomendado está basado en un esquema con terapia cuadruple que incluya un inhibidor del proteosoma (IP) Bortezomib/carfilzomib, un inmunomodulador (IMID) Talidomida, un Ac MOanti-CD38 (Daratumumab) y esteroides. Los tratamientos de elección avalados son **D-VTD** (I-A) (estudio *Cassiopeia*) y **D-RVD** +1(I-A) (estudios *Griffin y Perseus*).

CONSOLIDACIÓN

• Puede mejorar la profundidad de respuesta y la tasa de EMR negativa.

• D-VTd (2 ciclos).

• El tratamiento con otros esquemas (RVd) se puede considerar de forma individual.

MANTENIMIENTO

• El tratamiento se debe mantener hasta progresion de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

LENALIDOMIDA:

- Tratamiento continuo, en ciclos de 28/28 días.
- Se iniciará a los 3 meses del TAPH con 10 mg diarios. Si la tolerancia es buena se puede aumentar a 15 mg diarios a partir del 4° ciclo.

BORTEZOMIB:

- Especialmente efectivo en pacientes con CG de alto riesgo del 17p y t(4;14).
- Beneficio en pacientes con ISS III, LDH elevada, IR o con alto riesgo citogenético.
- Valorar su uso con Lenalidomida (III-B) en el grupo de pacientes de alto riesgo citogenético.
- El tratamiento con Bortezomib (BTZ) quincenal también es una opción de tratamiento de mantenimiento para pacientes que no puedan recibir LEN (III-B).

Primera Línea. No-Candidatos a TAPH:

- DRd: Daratumumab, Lenalidomida y dexametasona: es el tratamiento de elección (IA).
- D-VMP: Daratumumab, Bortezomib, Melfalán y prednisona, constituye una alternativa al esquema DRd.
- Clofosfamida-Prednisona: tratamiento paliativo (Ciclofosfamida 50 mg/24 horas VO, prednisona 50 mg /48 horas VO).

Mieloma Múltiple recaído/refractario:

COMBINACIONES BASADAS EN IMIDs:

I. LENALIDOMIDA:

Recomendamos emplear combinaciones triples basadas en LenDex porque han mostrado mayor eficacia que LenDex (en biterapia).

• Rd + Daratumumab (DRd).

• Rd + Carfilzomib (KRd).

Estos esquemas triples están indicados en MMRR que hayan recibido 1-3 líneas de tratamiento previas.

II. POMALIDOMIDA:

• PomDex + Bortezomib (PVd):

Indicación: MMRR tras una linea previa que incluya Len.

• PomDex + Ciclofosfamida (Pocydex*).

• Belantamab-Pomalidomida-Dexametasona.

COMBINACIONES BASADAS EN INHIBIDORES DE PROTEASOMA (IP):

I. BORTEZOMIB:

• BtzDex + Daratumumab (DVd).

Indicación: MMRR que hayan recibido 1 linea de tratamiento previa.

• PomDex + Bortezomib (PVd).

• Otras opciones:

– PAD: BtzDex + Doxorrubicina Liposomal (casos seleccionados, p.ej pacientes con IR).

– BTZ en monoterapia o con DEX (Vd) fue superior a DEX a altas dosis (casos seleccionados en que no se considere indicado un tratamiento triple).

II. CARFILZOMIB

• Carfilzomib + LenDex (KRd).

Indicación: paciente con MMRR que haya recibido 1-3 lineas de tratamiento previas.

• Carfilzomib + Dex (Kd).

Indicación: paciente con MMRR que haya recibido 1-3 lineas de tratamiento previas.

• Carfilzomib + Dex + Isatuximab (no se dispone en el País).

Indicación: pacientes con MMRR que hayan recibido 1 linea previa.

• Carfilzomib + Dex + Daratumumab (DKd).

Indicación: pacientes con MMRR que hayan recibido 1 linea previa.

• Carfilzomib + Dex + Ciclofosfamida.

COMBINACIONES BASADAS EN ANTICUERPOS MONOCLONALES (AcMo):

I. DARATUMUMAB (administración s.c.):

• Daratumumab + LenDex (DRd): **Indicación:** paciente con MMRR que haya recibido 1 linea de tratamiento previa.

• Daratumumab + BtzDex (DVd).

MMND: pacientes candidatos a TAPH: esquemas de elección

Recomendamos revisar las dosis, frecuencias y duración de estos esquemas antes de su prescripción

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
DVTD	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	Semanal x 8 dosis cada 15 d x 4 dosis cada 15 d x 4 dosis (cons)	4	4 (inducción) (+ 2 consolid)
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m^2	1, 4, 8, 11		
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	TALIDOMIDA vo	100 mg	1-28	CONTINUA	
DVRD* (PERSEUS)	DARATUMUMAB sc	1800 mgs	1, 8, 15, 22 (C1-C2) 1, 15 (C3-C6)	4	4 (inducción) (+ 2 consolid)
	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m^2	1, 4, 8, 11		
	LENALIDOMIDA vo	25 mg	1-21		
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	d1-4, d9-12		
VRD* (INDUCCIÓN) (CONSOLIDACIÓN)	BORTEZOMIB sc	1.3 mg/m^2	1, 4, 8, 11	4 (GEM) 3 (IFM)	4-6
	DEXAMETASONA iv/vo	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA vo GEM 2012	25	1-21		
	LENALIDOMIDA vo IFM		1-14		

VTD (INDUCCIÓN)	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11	4	4-6
	DEXAMETASONA IV/VO	40 mg	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	TALIDOMIDA VO	50 >100 >200	1-14 > 15-28 > ss	CONTINUA	
VTD* (CONSOLIDACIÓN)	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²	1, 8, 15, 22	5	2-3
	DEXAMETASONA IV/VO	40 mg	1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
	TALIDOMIDA VO	100 mg	1-35		

No aprobado en ficha técnica

MMND:pacientes candidatos a TAPH: esquemas de elección

Recomendamos revisar las dosis,frecuencias y duración de estos esquemas antes de su prescripción

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
DRD	DARATUMUMAB SC	1800 mgs	Ciclos 1-2: semanal (8 dosis)	4 semanas	Hasta progresión/ intolerancia
			Ciclos 3-6: cada 15 días (8 dosis)		
			Ciclos +7: Cada 28 días		
	RD: SEGÚN ESQUEMA RD				
DVMP (ALCYONE)	DARATUMUMAB SC	1800 mgs	Semanal x 6 dosis (1º ciclo) cada 21 d x 16 dosis (cs 2º-9º) mto: cada 28 d	6 semanas	Hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²	1º ciclo: 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 CICLOS 2º-9º: 1, 8, 22, 29		9 ciclos **
	MELFALÁN VO	0.25 mg/kg o 9 mg/m²	Días 1-4 de cada ciclo (hasta 9º ciclo)		
	PREDNISONA VO	60 mg/m²			
VRD	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²	1, 4, 8, 11		Hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA IV/VO	40 mg (20 mg >75 ª)	1-2, 4-5, 8-9, 11-12	4	
	LENALIDOMIDA VO	25	1-21		
VRD-LITE*	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²	1, 8, 15, 22	5	Hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA IV/VO	40 mg (20 mg >75 ª)	1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
	LENALIDOMIDA VO	15	1-21		

MMRR: 1 – 3 líneas previas sensibles a Lenalidomida

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
KRD	CARFILIZOMIB (IV)	C1D1 C1D2	20 mg/m²	1.2	4	18 (combinación triple) Rd: hasta intolerancia/ progresión (valorar indiv CFZ +18º ciclo)
		Resto dosis hasta C13	27 mg/m²	8, 9, 15, 16		
				1, 2, 8, 9, 15 y 16		
		CC 13+		1, 2, 15 y 16		
	DEXAMETASONA IV/VO	SEGÚN esquema Rd				
	LENALIDOMIDA VO					
DVD	DARATUMUMAB SC	1800 mgs		Ciclos 1-3: semanal	Semanal 1-9	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
				Ciclos 4º - 8º	Cada 3 semanas	
				Cc >9º (mto)	Cada 4 semanas	8 ciclos *
	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²		Días 1, 4, 8, 11	Cada 3 semanas	
	DEXAMETASONA VO	20 mg		Días 1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
DRD ^	DARATUMUMAB SC	1800 mgs		Ciclos 1-2: semanal (8 dosis)	4 semanas	Hasta progresión/ intolerancia
				Ciclos 3-6: cada 15 días (8 dosis)		
				Ciclos +7: Cada 28 días		
	RD: SEGÚN ESQUEMA RD					

^ autorizado en 2a recaída o posteriores

MMRR: 1 – 3 líneas previas refractarios a Lenalidomida

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
ISA-KD	ISATUXIMAB IV	10 mg/kg		Ciclo 1: 1, 8, 15, 22 Siguiente ciclos: 1, 15	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	CARFILZOMIB IV	C1D1 C1D2	20 mg/m²	1 y 2		
		Siguien-tes dosis*	56 mg/m²	8, 9, 15 y 16 (1º ciclo)		
				1, 2, 8, 9, 15 y 16		
	DEXAMETASONA IV/VO	20 mg (10 mg > 70ª)		1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
ISA-PD	ISATUXIMAB IV	10 mg/kg		Ciclo 1: 1, 8, 15, 22 Siguiente ciclos: 1, 15	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	POMALIDOMIDA VO	4 mg		1-21		
	DEXAMETASONA IV/VO	40 mg (20 mg > 70ª)		semanal (1,8,15,22)		
PVD	POMALIDOMIDA VO	4 mg		1-14	3 semanas	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²		8 ciclos: 1, 4, 8, 11		
				ss ciclos: días 1 y 8		
	DEXAMETASONA VO	20 mg (10 mg > 75)		C1-C8: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
				ss ciclos: 1-2, 8-9		

SVD ∧	SELINXOR VO	100 mg	1, 8, 15, 22, 29	5 semanas	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB SC	1.3 mg/m²	1, 8, 15, 22		
	DEXAMETASONA VO	20 mg (10 mg > 75)	1-2, 8-9, 15-16, 22-23, 29-30		

^ Aprobado en ficha técnica. Consultar estado de financiación(→mscbs)
* valorar administración semanal (dosis de 70 mg/m²)

MMR: 1-3 líneas previas refractarios a Daratumumab

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA		DÍAS	CICLOS	
					DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
KRD	CARFILZOMIB (IV)	C1D1 C1D2	20 mg/m²		4	18 (combinación triple) Rd: hasta intolerancia/ progresión (valorar indiv CFZ +18º ciclo)
		CC Resto dosis hasta C13	27 mg/m²			
		CC 13+				
	DEXAMETASONA IV/VO	SEGÚN esquema Rd				
	LENALIDOMIDA VO					
PVD	POMALIDOMIDA	4 mg		1-14	3 semanas	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	BORTEZOMIB	1.3 mg/m²		8 ciclos: 1, 4, 8, 11		
				ss ciclos: dias 1 y 8		
	DEXAMETASONA	20 mg (10 mg >75)		C1-C8: 1-2, 4-5, 8-9, 11-12		
				ss ciclos: 1-2, 8-9		
POM-DEX POMALIDOMI-DA-DEXAMETA-SONA	POMALIDOMIDA	4 mgs		1-21	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMETASONA IV/VO	40 mg		Una vez a la semana		
		(20 mgs >75)				
POCYDEX*	+ciclofosfamida	50 mgs (Guía-GEM-MMRR)		1-21		
		400 mg/m²		1, 8, 15		
KYCYDEX*	CARFILZOMIB IV	C1D1 C1D2	20 mg/m²	d1	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		Siguien-tes dosis	70 mg/m²	d8 y d15 (1º ciclo)		
				Días 1, 8 y 15 (d 8 y 15 tras ciclo 12)		
	DEXAMETASONA IV/VO	20 mg		1-2, 8-9, 15-16, 22-23		
	CICLOFOSFAMIDA	300 mg/m²		1, 8, 15 (d 8 y 15 tras ciclo 12)		

MMRR: Triple refractarios

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS DIARIA	DÍAS	CICLOS	
				DURACIÓN (SEMANAS)	NÚMERO
TECLISTAMAB	TECLISTAMAB 2 escaladas de dosis con premedicación	60 mcg/Kg SC	Primera escalada dosis		INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		300 mcg/Kg SC	Separada 2-4 días de la 1ª escalada de dosis (siempre con CRS y/o ICAN resuelto)		
		1500 mcg/Kg SC	Separada 2-4 días de la 1ª escalada de dosis (siempre con CRS y/o ICAN resuelto)		
		1500 mcg/Kg SC	Semanal hasta progresión o intolerancia		
ELRANATAMAB	ELRANATAMAB 2 escaladas de dosis con premedicación	12 mg SC	Primera escalada dosis		INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		32 mg SC	Separa 2-4 días de la 1ª escalada de dosis (siempre con CRS y/o ICAN resuelto)		
		76 mg SC	Separa 2-4 días de la 2ª escalada de dosis (si CRS y/o ICAN resuelto)		
		76 mg SC	Semanal hasta progresión o intolerancia		
TALQUETAMAB S	TALQUETAMAB 3 escaladas de dosis con premedicación	0.01 mg/kg	d1		INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
		0.06 mg/kg	Entre d3-6	En ausencia de CRS y/o ICANS	
		0.4 mg/kg	Entre d5-10		
		0.8 mg/kg	Entre d7-15 (1ª dosis completa)		
		0.8 mg/kg	Entre d22-29 (2ª dosis)	Cada 14 d (±3d)	
MELFLUFEEN	MELFLUFEN	40 mg (pacientes <60 kgs: 30mg)	1	4	INDEFINIDO hasta progresión/ intolerancia
	DEXAMENTASONA	40 mg (pacientes>75ª: 20 mg)	1, 8, 15, 22		
CAR-T			Contactar con centro autorizado		

Tratamiento de soporte:

1. Enfermedad Ósea:

- Bifosfonatos: Ácido Zoledrónico 4 mg EV cada 4 semanas, por al menos 12 meses; o Pamidronato 90 mg EV cada 4 semanas.
- O Denosumab: 120 mg SC de forma mensual, de forma indefinida.

2. Manejo del dolor. Puede usarse Radioterapia local (dosis de 10 – 30 Gy en fracciones o una única fracción de 8 Gy) para el tratamiento del dolor refractario provocado por lesiones óseas focales.

3. Insuficiencia Renal: tratamiento de la patología de base. La diálisis debe considerarse si la hiperhidratación no es bien tolerada.

4. Anemia: excluyéndose otras causas de anemia, el uso de Eritropoyetina Humana puede considerarse si Hb<10 g/dL o con anemia sintomática.

5. Compresión medular: La compresión medular (lumbar) se caracteriza por dolor lumbar

+ debilidad motora + alteraciones sensitivas de las extremidades inferiores. Puede presentar además alteración de esfínteres. Puede deberse a un plasmocitoma óseo con extensión posterior, crecimiento de plasmocitoma extramedular, o por fragmentos óseos por fracturas vertebrales. Al tener la sospecha diagnóstica, debe realizarse de forma urgente una RMN (de elección) o un TAC, ya que esta entidad se considera una urgencia médica, y debe ser tratada de forma muy precoz para prevenir el daño neurológico irreversible.

TRATAMIENTO

- Iniciar con corticoides a dosis medias-altas: Dexametasona 20-40 mg/24 h + Radioterapia local.
- Cirugía (laminectomía) en caso de:
  - Diagnóstico desconocido.
  - Progresión neurológica.
  - Compresión medular secundaria a impactos óseos por fractura o aplastamiento vertebral.
  - Inestabilidad vertebral.

6. Profilaxis tromboembólica: la duración de la tromboprofilaxis no está clara: generalmente es administrada mientras continúe el tratamiento anti-mieloma. Recomendaciones: AAS 81 a 325 mg diarios a pacientes de bajo riesgo. HBPM dosis profiláctica para pacientes con >2 factores de riesgo. Si no hay riesgos de hemorragia, se podría evaluar uso de anticoagulantes orales.

7. Profilaxis antibacteriana, antifúngica y antiviral.

8. Antituberculoso: en los pacientes con Mantoux y/o quantiferon positivos, se debe descartar infección activa.

9. Inmunoglobulinas Humana en pacientes que presenten dosaje de IgG < 400.

10. Vacunas: se recomienda la vacuna contra H. influenzae de forma anual; vacuna contra S. pneumoniae; vacuna recombinante para VHZ.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Hematoguía Mieloma Grupo de Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León, versión 5.2, 2024. Páginas 1 – 82.

Amiloidosis

Diagnóstico Confirmatorio de la Amiloidosis:

El diagnóstico de la amiloidosis requiere una serie de pasos para confirmar la presencia de depósitos amiloides y determinar su tipo específico:

- Evaluación Clínica: Identificar síntomas y signos que sugieran amiloidosis, como proteinuria, insuficiencia renal, cardiopatía restrictiva, neuropatía periférica o autonómica, hepatomegalia, entre otros.
- Estudios de Laboratorio:
    - Electroforesis e Inmunofijación de Proteínas en Suero y Orina: Detectar la presencia de proteínas monoclonales.
    - Medición de Cadenas Ligeras Libres en Suero: Evaluar la presencia de cadenas ligeras libres kappa y lambda.
- Procedimientos Diagnósticos:

- Biopsia: Confirmar la presencia de depósitos de amiloide mediante tinción con rojo Congo y observación de birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. Las muestras pueden obtenerse de grasa abdominal, médula ósea, riñón, hígado o glándulas salivales menores.

- Estudios de Imagen:

- Ecocardiograma Doppler: Evaluar el compromiso cardíaco.
- Resonancia Magnética Cardíaca con Gadolinio: Caracterizar la afectación miocárdica.
- Centellograma con Pirofosfato de Tecnecio: Detectar depósitos de amiloide en el miocardio, especialmente útil en amiloidosis por transtiretina.

- Estudios Genéticos: En casos de sospecha de amiloidosis hereditaria, realizar secuenciación del gen de la transtiretina (TTR) para identificar mutaciones.

Tratamiento de la Amiloidosis:

El tratamiento de la amiloidosis depende del tipo específico y del grado de afectación orgánica:

Amiloidosis de Cadenas Ligeras (AL):

- Quimioterapia: Utilizar agentes como Melfalán, Bortezomib, Lenalidomida o combinaciones de estos para reducir la producción de cadenas ligeras por las células plasmáticas anómalas.
  - Melfalán: Administrar 0,22 mg/kg por vía intravenosa durante 4 días, en combinación con dexametasona 40 mg/día por vía oral o intravenosa en los mismos días. Repetir el ciclo cada 4 a 6 semanas, evaluando la respuesta y tolerancia del paciente.
  - Bortezomib: Dosis de 1,3 mg/m^2 por vía intravenosa o subcutánea dos veces por semana durante dos semanas, seguido de una semana de descanso. Este esquema puede combinarse con dexametasona y/o ciclofosfamida, según la condición del paciente.
  - Lenalidomida: Iniciar con 15 mg/día por vía oral durante 21 días, seguido de 7 días de descanso. Se puede combinar con dexametasona semanal. Ajustar la dosis según la función renal y la tolerancia del paciente.
  - Trasplante Autólogo de Células Madre Hematopoyéticas: Considerar en pacientes seleccionados con buen estado general y función orgánica adecuada.

Amiloidosis por Transtiretina (ATTR):

Amiloidosis Hereditaria (ATTRv):

- Estabilizadores de la Transtiretina: Fármacos como tafamidis que estabilizan la proteína y previenen la formación de fibrillas amiloides.
  - Tafamidis: Dosis de 20 mg por vía oral una vez al día. Este tratamiento está indicado para retrasar la progresión de la neuropatía en pacientes con amiloidosis ATTRv.
- Silenciadores de la Transtiretina: Agentes como patisiran o inotersen que reducen la producción de transtiretina mutada.

- Patisiran: Administrar 0,3 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. Este tratamiento ha demostrado mejorar los síntomas neurológicos y la calidad de vida en pacientes con amiloidosis ATTRv.
- Inotersen: Dosis de 284 mg por vía subcutánea una vez por semana. Es esencial monitorizar los niveles de plaquetas y función renal durante el tratamiento debido a posibles efectos adversos.

- Trasplante Hepático: En casos seleccionados, para eliminar la fuente de producción de la proteína mutada.

Amiloidosis por Transtiretina de Tipo Salvaje (ATTRwt):

- Estabilizadores de la Transtiretina: Uso de tafamidis para retrasar la progresión de la enfermedad.
- Tafamidis: Dosis de 20 mg por vía oral una vez al día. Este tratamiento puede ayudar a estabilizar la función cardíaca en pacientes con amiloidosis ATTRwt.

- Tratamiento de Soporte:
- Manejo de la Insuficiencia Cardíaca: Uso cuidadoso de diuréticos y otros medicamentos, evitando aquellos que puedan agravar la hipotensión o la disfunción renal.
- Diuréticos de Asa: Como furosemida, iniciando con dosis de 20-40 mg por vía oral una vez al día, ajustando según la respuesta clínica.
- Antagonistas de la Aldosterona: Como espironolactona, 25-50 mg por vía oral una vez al día, especialmente en pacientes con evidencia de retención de líquidos.

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)

INTRODUCCIÓN

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW) es un trastorno linfoproliferativo B de bajo grado caracterizado por la infiltración de médula ósea por células linfoplasmocíticas y la secreción de una proteína monoclonal IgM. Es una enfermedad infrecuente que representa entre el 1-2% de las neoplasias hematológicas, con una edad media de diagnóstico entre los 63-68 años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en:

- Hemograma completo: Anemia, trombocitopenia y/o leucopenia.
- Electroforesis de proteínas séricas e inmunofijación: Identificación de IgM monoclonal.
- Biopsia de médula ósea: Infiltración por linfocitos pequeños, células plasmocitoides y células plasmáticas.
- Citometría de flujo: Inmunofenotipo característico (CD19+, CD20+, CD79a+, CD22+).
- Estudio molecular: Mutación MYD88 L265P (presente en ~95% de los casos).
- Pruebas de hiperviscosidad: Medición de viscosidad sérica si hay síntomas neurológicos o retinianos.

INDICACIONES PARA INICIAR TRATAMIENTO

El tratamiento se inicia en pacientes con:

- Síntomas de hiperviscosidad (cefalea, alteraciones visuales, sangrado mucoso, confusión, coma).
- Anemia significativa (Hb <10 g/dL) o trombocitopenia (<100.000/mm^3).
- Síntomas constitucionales (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso).
- Neuropatía periférica asociada a IgM.
- Linfadenopatía sintomática o hepatomegalia/esplenomegalia progresiva.
- Compromiso extramedular sintomático.

TRATAMIENTO

- Plasmaféresis (en casos de hiperviscosidad severa): Se recomienda en pacientes con hiperviscosidad sintomática antes de iniciar quimioterapia. No es una terapia curativa, sino de urgencia.

TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

La elección del esquema depende de la edad, comorbilidades y características de la enfermedad:

Pacientes jóvenes y sin comorbilidades:

- Rituximab + Bendamustina: Rituximab 375 mg/m^2 IV día 1 + Bendamustina 90 mg/m^2 IV días 1-2, cada 4 semanas x 6 ciclos.
- Rituximab + Dexametasona + Ciclofosfamida (R-CD): Rituximab 375 mg/m^2 IV día 1 + Dexametasona 40 mg IV día 1 + Ciclofosfamida 100 mg/m^2 VO cada 12 h días 1-5, cada 3-4 semanas x 6 ciclos.
- Rituximab + Bortezomib + Dexametasona (R-Bor-Dex): Rituximab 375 mg/m^2 IV día 1 + Bortezomib 1.3 mg/m^2 SC días 1, 8, 15, 22 + Dexametasona 40 mg IV días 1, 8, 15, 22, cada 4 semanas x 6 ciclos.

Rituximab: puede provocar un aumento transitorio de IgM, lo que podría inducir hiperviscosidad, por lo que recomienda profilaxis con plasmaféresis antes de administrarlo en pacientes con niveles elevados de IgM.

Pacientes con comorbilidades o edad avanzada:

- Ibrutinib (Inhibidor de BTK): 420 mg/día VO continuo hasta progresión.

- Rituximab monoterapia: 375 mg/m² IV semanal x 4 semanas, repetir según respuesta.
- Clorambucilo monoterapia (tratamiento paliativo): 8 mg/m² VO días 1-10, cada 28 días x 12 ciclos.

TRATAMIENTO DE RECAÍDA

- Si la respuesta duró >12 meses: Se puede repetir el esquema inicial.
- Si la respuesta duró <12 meses: Se cambia a otra línea terapéutica.
- Opciones de segunda línea**:**
    - Ibrutinib monoterapia: 420 mg/día VO continuo hasta progresión.
    - Acalabrutinib: 100 mg VO cada 12 h, como alternativa en pacientes con riesgo cardiovascular.
    - Zanubrutinib: 160 mg VO cada 12 h.
    - Rituximab + Bendamustina.
    - Rituximab + Bortezomib.
    - Fludarabina monoterapia (30 mg/m² días 1-5, cada 28 días x 6 ciclos).
    - Venetoclax, un inhibidor de BCL2 en pacientes con mutación MYD88, 400 mg/día VO en forma continua.

TRATAMIENTO EN CASOS ESPECIALES:

- Compromiso del SNC (Síndrome de Bing-Neel): Quimioterapia con agentes que cruzan la barrera hematoencefálica (fludarabina, citarabina, metotrexato) o Ibrutinib.
- Neuropatía severa asociada a IgM: Rituximab + Fludarabina o plasmaféresis y evitar el uso de Bortezomib, ya que puede empeorar la neuropatía.
- Síndrome de hiperviscosidad: Plasmaféresis urgente seguida de inmunoquimioterapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo J, Buske Ch, Trotman J et al. Bruton tyrosine kinase inhibitors in the management of Waldenström macroglobulinemia. Am J Hematol. 2022;1–10.

2. Castillo JJ, Garcia-Sanz R, Hatjiharissi E, et al. Recommendations for the diagnosis and initial evaluation of patients with Waldenström Macroglobulinemia. Br J Haematol. 2016;175:77–86.

3. García-Sanz R, Montoto S, Torrequebrada A, et al. Waldenström macroglobulinemia: presenting features and outcome in a series with 217 cases. Br J Haematol. 2001;115:575–582.

4. Leblond V, Kastritis E, Advani R, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016;128:1321–1328.

5. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento: Macroglobulinemia de Waldenström. 2023.

Síndrome de Poems

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal protein, Skin changes) es un trastorno hematológico multisistémico asociado a una discrasia de células plasmáticas. Se caracteriza por polineuropatía desmielinizante, lesiones óseas osteoscleróticas, elevación del VEGF (vascular endothelial growth factor) y múltiples alteraciones endocrinas, cutáneas y hematológicas. Su fisiopatología está mediada por la sobreexpresión de mediadores inflamatorios y angiogénicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece con dos criterios obligatorios, más al menos un criterio mayor y un criterio menor.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Criterios obligatorios:

- Polineuropatía (desmielinizante, ascendente, inicialmente sensitiva y luego motora).
- Gammapatía monoclonal, casi siempre de tipo lambda (IgA o IgG) (trastorno clonal de células plasmáticas demostrado por inmunoelectroforesis, inmunomarcación o citometría de flujo).

Criterios mayores:

- Enfermedad de Castleman.
- Lesiones óseas osteoscleróticas. (Se describe que en el 50% de los casos las lesiones óseas pueden ser mixtas, escleróticas y líticas).

- Elevación de VEGF (>200 pg/mL en suero o >1920 pg/mL en plasma).

Criterios menores:

- Organomegalia (hepatoesplenomegalia, adenopatías).
- Sobrecarga de volumen (edemas, derrame pleural, ascitis).
- Endocrinopatías múltiples (hipogonadismo, hipotiroidismo, diabetes, insuficiencia suprarrenal).
- Alteraciones cutáneas (hiperpigmentación, acrocianosis, angiomas, uñas blancas).
- Papiledema.
- Trombocitosis o policitemia.
- Edema de papila.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la erradicación de la clona de células plasmáticas, similar a las gammapatías monoclonales. Se clasifica según la extensión de la enfermedad:

Enfermedad localizada (1-2 lesiones óseas osteoscleróticas sin evidencia de compromiso sistémico):

- Radioterapia local: dosis de 45-50 Gy.
- Monitoreo de VEGF y síntomas neurológicos post-tratamiento.

Enfermedad sistémica (múltiples lesiones óseas o compromiso sistémico):

- **Inducción con Bortezomib:**
    - Bortezomib 1.3 mg/m^2 SC días 1, 4, 8, 11 + Dexametasona 40 mg días 1-4 y 8-11.
    - Ciclofosfamida 300 mg/m^2 IV semanal (esquema CyBorD).
- **Alternativa en pacientes no candidatos a Bortezomib:** Lenalidomida 25 mg/día VO días 1-21 cada 28 días + Dexametasona.
- **Daratumumab** en monoterapia o combinado en casos refractarios.

Obs: Lenalidomida puede usarse como alternativa, pero su perfil de toxicidad es más

alto en pacientes con neuropatía severa, lo que debe considerarse. Se recomienda agregar Talidomida como opción alternativa en pacientes con neuropatía menos severa.

Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH):

- Indicado en pacientes <70 años con buen estado general y afectación sistémica.
- Movilización con G-CSF; acondicionamiento con Melfalán 140-200 mg/m^2.
- Alta tasa de respuestas y mejoría de VEGF post-trasplante.

Obs: No se recomienda en pacientes con disfunción orgánica severa.

Manejo de complicaciones:

- Terapia anticoagulante en pacientes con trombosis.
- Diuréticos y soporte respiratorio en hipertensión pulmonar severa (más sildenafil).
- Monitoreo de VEGF y función orgánica tras cada ciclo de terapia como marcador de respuesta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. S Cook G, Iacobelli S, van Biezen, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with POEMS syndrome: a retrospective study. Haematologica. 2017;102:160–167.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2021;96:872–888.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood. 2003;101:2496–2506.
4. Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Fotiou D, et al. Upfront daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for POEMS syndrome. Hemasphere. 2020;4:e381.
5. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento: Síndrome de POEMS. 2023.

Leucemia Linfocitica Crónica

CRITERIOS DE INICIO DE TRATAMIENTO EN LA LLC (ADAPTADOS DEL IWCLL)

- Insuficiencia medular progresiva, definida por la presencia o empeoramiento de la anemia y trombocitopenia. Hb <10g/dl o plaquetas <100 $\times 10^9$/l.

- Esplenomegalia masiva (>6 cm por debajo del reborde costal) progresiva o sintomática.

- Adenopatías de gran tamaño (>10 cm) o de crecimiento progresivo o sintomático.

- Tiempo de duplicación linfocitaria ≤ 6 meses o incremento >50% de la linfocitosis en 2 meses (únicamente aplicable para linfocitosis >30$\times 10^9$/l).

- Anemia o /y trombocitopenias autoinmunes que no respondan al tratamiento con corticoides. Afectación sintomática o funcional de otros órganos o tejidos: piel , riñon , pulmón.

- Síntomas B: pérdida de peso (>10% en 6 meses), astenia (ECOG ≥2); fiebre >38 °C (sin infección durante >2 semanas), o sudoración nocturna (>1 mes).

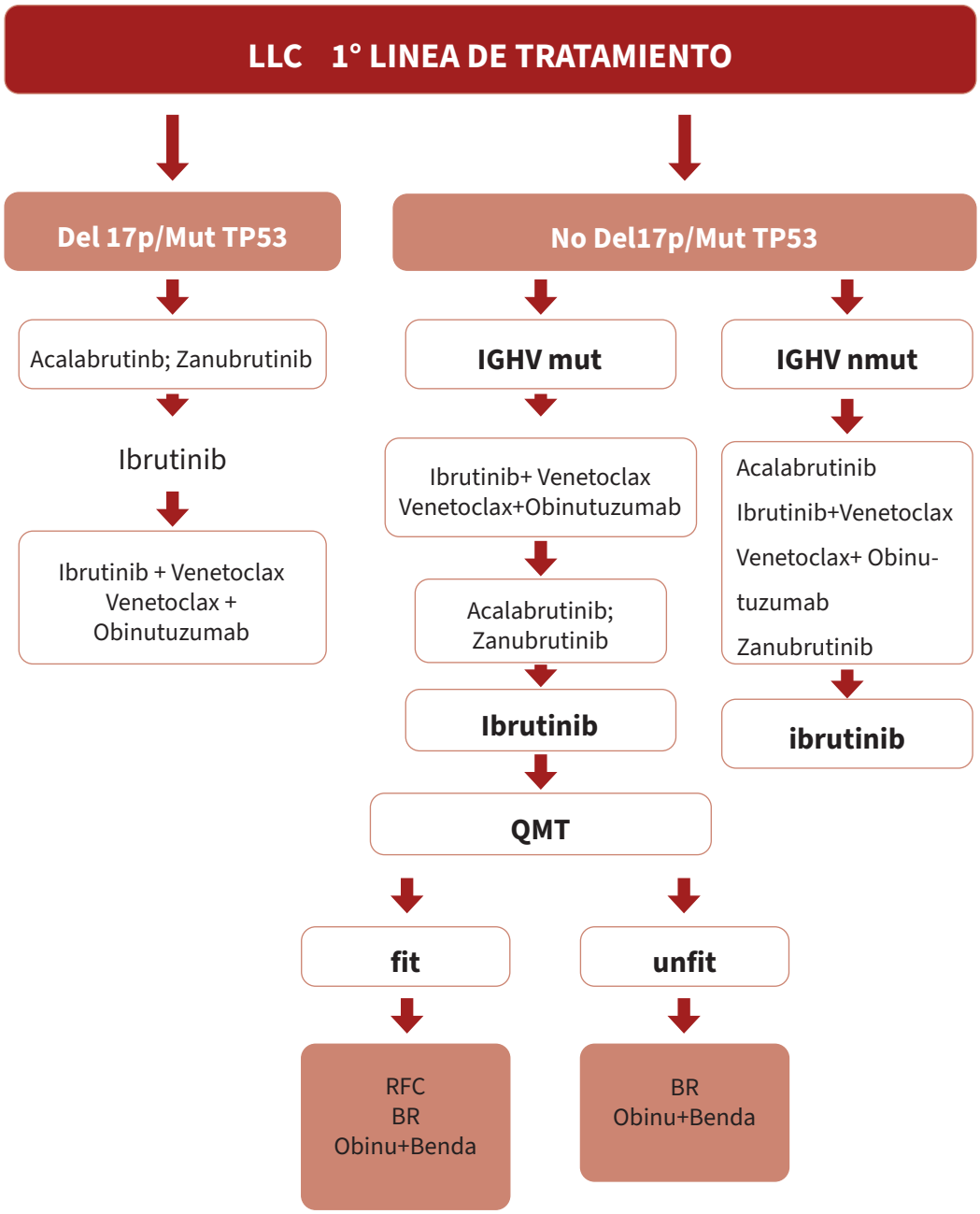
PRUEBAS DIAGNOSTICAS AL INICIAR TRATAMIENTO

Estudios	Práctica General
Para establecer el DX:	
Historia clínica y exploración física.	Siempre
Hemograma FSP laboratorio.	Siempre
Inmunofenotipo Citometría de Flujo SP.	Siempre
Antes de cualquier tratamiento:	
Historia.	Siempre
ECOG, exploración física.	Siempre
Bioquímica General.	Siempre
Prueba de Coombs directo.	Siempre
Serología virus : VHB, VHC, VIH.	Siempre
Aspirado, BOM.	A veces (citopenias de origen incierto)

RX de tórax.	Siempre
Ecografía abdominal/TC /RMN /PET – TC.	A veces
FISH: del 13q, del 11q , +12, del 17p	Siempre
Mutación del TP53 (sanger o NGS).	Siempre
Estado Mutacional del IGVH.	Siempre
Cariotipo convencional.	Opcional

TRATAMIENTO

Las terapias dirigidas se posicionan por delante de la Inmunoquimioterapia (Nivel IB; categoría 1).



LLC SIN ALTERACION GENETICA DE ALTO RIESGO (no Mut TP53 /del 17p; IGVH no mutada):

- IBRUTINIB: monoterapia 420 mg/día VO continua hasta progresión.
- VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB**:** 12 ciclos cada 28 días (6 ciclos en combinación con Obinutuzumab y 6 ciclos en monoterapia):

  - Obinutuzumab EV 1000 mg días 1,8,15 ciclo 1 y 1000 mg día 1 ciclo 2 - 6.

  - Venetoclax VO inicia el día 22 (ciclo 1) a dosis de 20 mg/día, la dosis debe incrementarse de forma gradual durante un periodo de 5 semanas hasta alcanzar dosis recomendada de 400 mg /día, completar 12 ciclos.
- VENETOCLAX: monoterapia VO iniciar a dosis de 20 mg/día, la dosis debe incrementarse de forma gradual durante un periodo de 5 semanas hasta alcanzar dosis recomendada de 400 mg/día hasta progresión.

Semanas	Dosis diaria de Venetoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

- ACALABRUTINIB: VO 100 mg, 2 veces al día cada 12 hs (dosis total 200mg/día) hasta progresión (de elección en pacientes cardiópatas).
- ACALABRUTINIB + OBINUTUZUMAB: Acalabrutinib VO 100 mg, 2 veces al día cada 12 hs (dosis total 200mg/día + Obinutuzumab EV 1000mg días 1, 8, 15 en el ciclo 1 y 1000 mg día 1 en los ciclos 2 a 6.
- ZANUBRUTINIB: VO 320 mg/día (una vez al día 4 cápsulas de 80 mg) o dividir en 2 dosis de 160 mg dos veces al día.

LLC SIN ALTERACION DE ALTO RIESGO (no Mut TP53 / Del 17p; IGHV mutada)

Aptos (Fit):

- Rituximab + Fludarabina + Ciclofosfamida RFC (en pacientes jóvenes, fit, sin acceso a

terapias dirigidas): 6 ciclos de 28 días. Rituximab 375 mg/m^2; Fludarabina 25 mg/m^2 días 1 - 3; Ciclofosfamida 250 mg/m^2 días 1-3.

- Obinutuzumab + Bendamustina: 6 ciclos de 28 días. Obinutuzumab EV 1000 mg días 1, 8, 15 ciclo 1 y 1000 mg día 1 ciclo 2 - 6. Bendamustina 90 mg/m^2 (70mg/m^2 como régimen de rescate) días 1-2.

No Aptos (Unfit):

- Obinutuzumab + Clorambucilo: 6 ciclos de 28 días. Obinutuzumab EV 1000mg días 1, 8, 15 en el ciclo 1 y 1000 mg día 1 en los ciclos 2 - 6. Clorambucilo 0,5 mg/Kg de peso. Días 1 y 15 de cada ciclo.
- Rituximab + Bendamustina: 6 ciclos de 28 días: Rituximab 375 mg/m^2 + Bendamustina 90 mg/m^2 días 1-2.

LLC CON ALTERACION DE ALTO RIESGO (Mut TP53/del 17p):

- IBRUTINIB: monoterapia 420 mg/día VO continua hasta progresión.
- VENETOCLAX + OBINUTUZUMAB: 12 ciclos cada 28 días; (6 ciclos en combinación con Obinutuzumab y 6 ciclos en monoterapia): Obinutuzumab EV 1000 mg días 1, 8,15 en el ciclo 1 y 1000 mg día 1 en los ciclos 2 - 6. Venetoclax VO iniciar en el día 22 (ciclo 1) a dosis de 20 mg/día, la dosis debe incrementarse de forma gradual durante un periodo de 5 semanas, hasta alcanzar dosis recomendada de 400 mg/día, completar 12 ciclos.
- ACALABRUTINIB: VO 100 mg 2 veces al día cada 12 hs (dosis total 200 mg/día) hasta progresión.
- ZANUBRUTINIB: VO 320 mg/día (4 cápsulas de 80 mg una vez al día o dividir en 2 dosis de 160 mg dos veces al día).

TRATAMIENTO EN RECAIDAS

Se define como la evidencia de progresión de la enfermedad en un paciente que previamente había conseguido una RC o RP por al menos 6 meses. Solo cuando el paciente tiene criterios de actividad.

Factores a tener en cuenta para decidir Terapia de rescate.

- Terapia recibida en 1° línea (IQMT, iBCL2, iBTK).
- Calidad de respuesta obtenida.
- Duración de respuesta .
- Motivo de suspensión en caso de terapia continua.
- Riesgo biológico de la enfermedad.
- Comorbilidad.
- Terapia concomitante.
- Preferencia del paciente.
- Disponibilidad.

RECAIDA A INMUNOQUIMIOTERAPIA

- IBRUTINIB: monoterapia 420 mg/día VO continua hasta progresión.
- VENETOCLAX + RITUXIMAB: Venetoclax VO iniciar dosis " ramp-up" 20 mg/día, la dosis debe incrementarse de forma gradual durante un periodo de 5 semanas hasta alcanzar dosis recomendada de 400 mg/día, completar 24 meses. Rituximab iniciar una vez completado el "ramp-up" de venetoclax, dosis de 375 mg/m^2.
- ACALABRUTINIB: VO 100 mg 2 veces al día cada 12 hs (dosis total 200 mg/día) hasta progresión.
- ZANUBRUTINIB: VO 320 mg día (4 cápsulas de 80 mg una vez al día o dividir en 2 dosis de 160 mg dos veces al día).

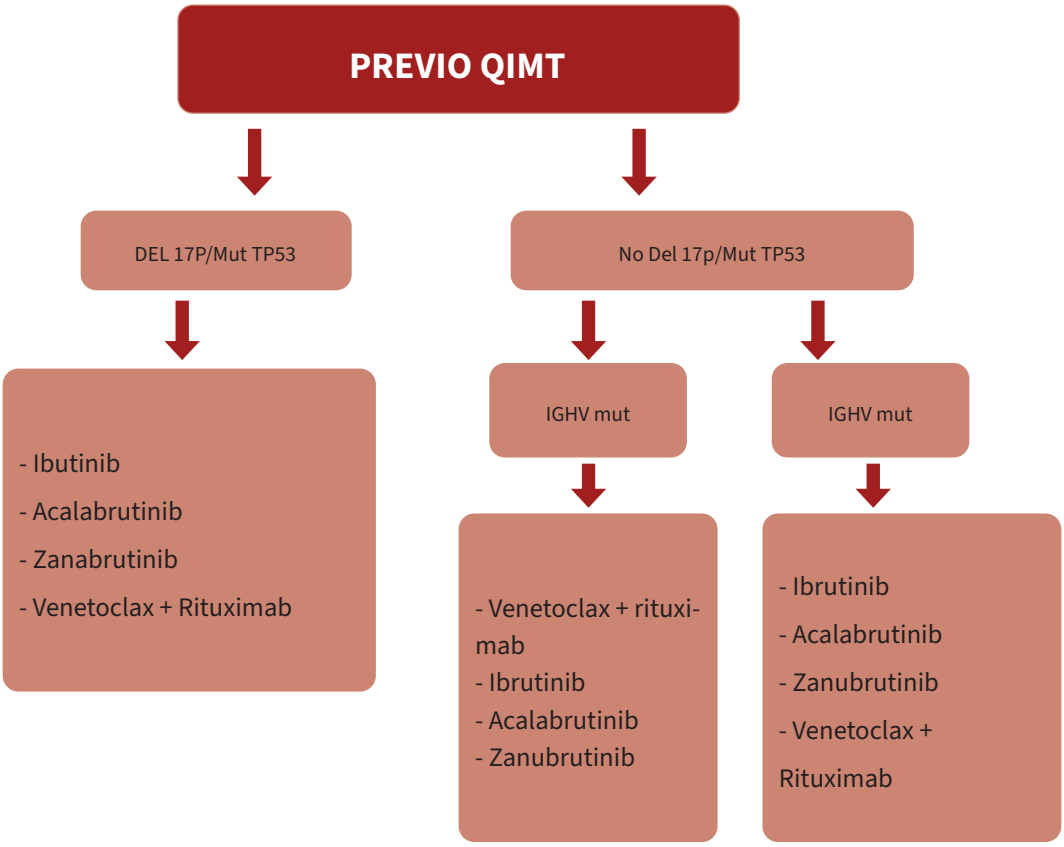
RECAIDAS O PROGRESADOS A IBTK

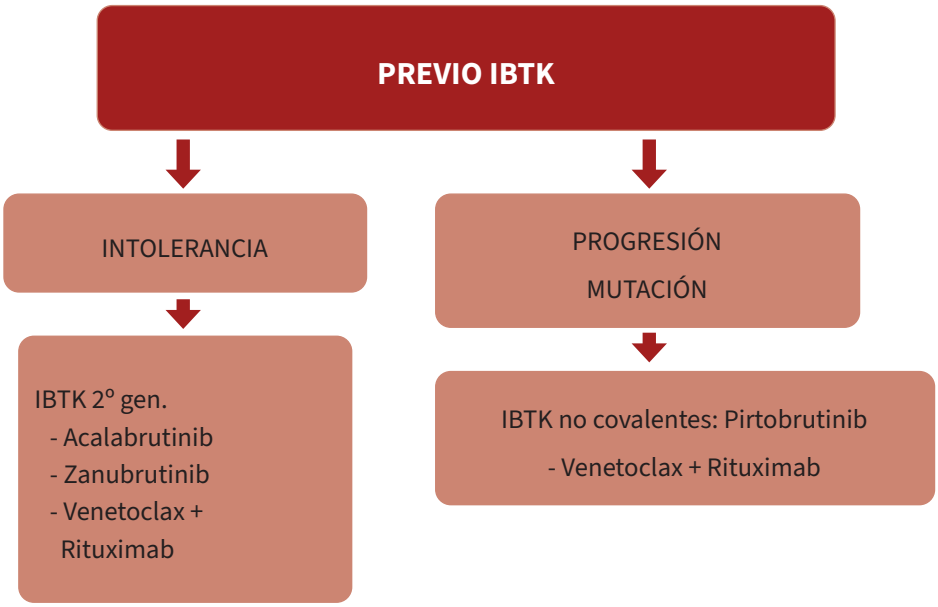
- Con intolerancia y no refractarios a Ibrutinib: Acalabrutinib – Zanubrutinib .
- Refractarios a IBTK covalentes: IBTK no covalentes: Pirtobrutinib.
- Venetoclax + Rituximab.

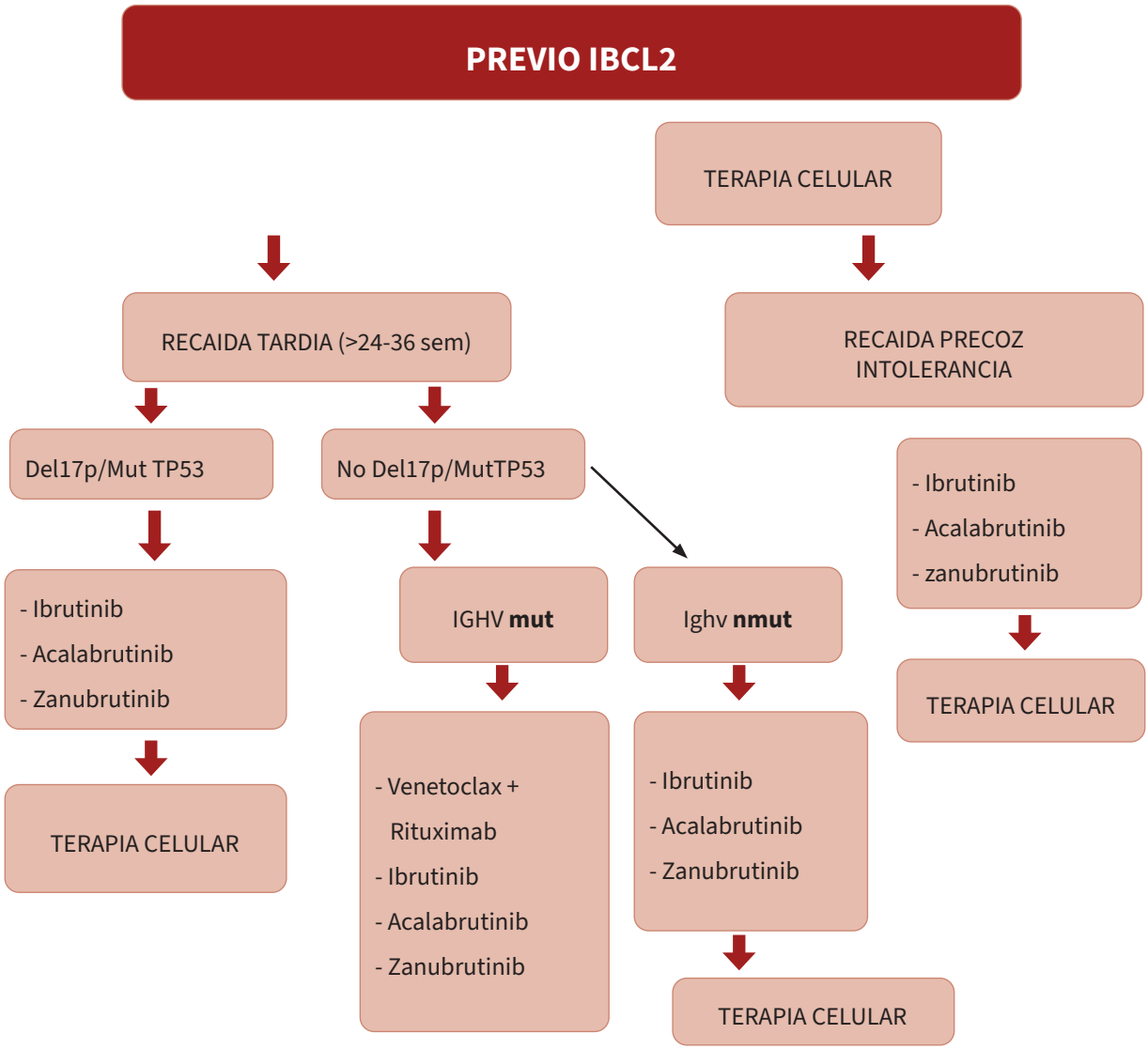
RECAIDAS A IBCL2 (VENETOCLAX)

- Ibrutinib.
- Acalabrutinib.
- Zanubrutinib.

Terapia en recaída / refractaria







REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Síndromes Linfoproliferativos Crónicos. Guías de diagnóstico y tratamiento Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2023. Pág. 765 – 776.

2. Síndromes Linfoproliferativos Crónicos - Pautas de quimioterapia y nuevos agentes en hemopatías malignas. 9ª Edición. Pág. 129 – 159.

Linfoma no Hodgkin de Células Grandes B Difuso

DIAGNÓSTICO

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) y representa el 35-40% de los casos. Se trata de una enfermedad heterogénea con diversas variantes clínicas y biológicas.

Criterios diagnósticos:

1. Biopsia ganglionar o de tejido afectado:
    - Método ideal: biopsia excisional o incisional.
    - Biopsia con aguja gruesa (BAG) si no es posible la biopsia quirúrgica.
    - NO se recomienda PAAF como único método diagnóstico.
2. Estudios histopatológicos y moleculares:
    - Inmunohistoquímica (IHQ): CD20+, PAX5+, CD79a+ (confirmación de fenotipo B).
    - Clasificación Hans: Determina el origen celular:
        - Centro germinal (GCB): Mejor pronóstico.
        - Célula B activada (ABC/no-GCB): Peor respuesta al tratamiento.
    - Expresión de MYC y BCL2: Define linfomas doble expresores (DE).
    - Hibridación in situ (FISH): Identifica linfomas doble hit (DH) y triple hit (TH) (reordenamientos MYC, BCL2, BCL6).
    - Marcadores adicionales: CD30, EBER (VEB+), ALK, HHV-8.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Para definir estadificación y pronóstico, se requieren los siguientes estudios:

Estudios de extensión:

- PET/TC con FDG: Método estándar para evaluación inicial y respuesta.
- Hemograma y bioquímica completa: Incluyendo LDH, β2-microglobulina, pruebas hepáticas y renales.
- Serologías para VIH, VHB y VHC.
- Fracción de eyección ventricular (eco-Doppler cardíaco si se usará antraciclinas).
- Punción lumbar con estudio de LCR (citometría de flujo) si hay alto riesgo de afectación del SNC.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en inmunoquimioterapia con R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona), con variaciones según el estadio, subtipo y factores de riesgo.

1. Enfermedad localizada (Estadios I-II):

Objetivo: Curación con esquemas acortados de quimioterapia ± radioterapia.

Opciones de tratamiento:

- R-CHOP 21 x 3-4 ciclos + RT (30-40 Gy) → Si PET negativo tras 3 ciclos, RT opcional.
- R-CHOP 21 x 6 ciclos → Si enfermedad voluminosa o factores de riesgo.
- PET intermedio: Ayuda a decidir la necesidad de RT.

2. Enfermedad avanzada (Estadios III-IV):

Objetivo: Obtener respuesta completa con inmunoquimioterapia.

Opciones de tratamiento:

- R-CHOP 21 x 6 ciclos (tratamiento estándar).
- Polatuzumab-R-CHP (si IPI ≥2).
- Evaluación con TAC o PET-TC a mitad del tratamiento para valorar respuesta. No hay

evidencias para la toma de decisiones terapéuticas basadas en resultado de PET-TC interino.

- Radioterapia en enfermedad voluminosa si persiste lesión residual.

Alternativa en pacientes frágiles o con disfunción cardíaca:

- R-miniCHOP (≥80 años).
- R-CHOP con Doxorrubicina Liposomal (30 mg/m^2).
- R-CEPP (Rituximab, etopósido, prednisona, procarbazina).
- R-COEP (Rituximab, ciclofosfamida, etoposide, vincristina y prednisona).
- R-GCVP (Rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona).

3. TRATAMIENTO ESPECÍFICO POR SUBTIPO:

Cada subtipo de LDCBG tiene consideraciones terapéuticas particulares:

4.1. Linfomas doble hit (DH) / triple hit (TH):

Esquema de elección:

- R-DA-EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina a dosis ajustadas).
- CODOX-M/IVAC o R-HyperCVAD en casos seleccionados.
- Trasplante autólogo de médula ósea (TAPH) en primera RC no han mostrado beneficios en términos de sobrevida libre de progresión o sobrevida global.

4.2. Linfoma de células B mediastínico primario:

Tratamiento estándar:

- R-CHOP + radioterapia (RT) mediastinal (30-40 Gy).
- Alternativa: DA-EPOCH-R (sin RT en PET negativo).

Terapias dirigidas en recaída:

- Pembrolizumab (anti-PD1) o CAR-T.

4.3. Linfoma difuso de células B con CD30+:

Opciones de tratamiento:

- R-CHP + Brentuximab vedotina en primera línea (si CD30+ alto).
- CAR-T en recaídas/refractarios.

4.4. Linfoma difuso de células B con afectación del SNC:

Compromiso parenquimatoso:

- Pacientes < 70 años, sin comorbilidades:
    - Metrotexato - Citarabina con consolidación con TACPH con carmustina/tiotepa.
    - R-CHOP (cada 21 días) x 6 ciclos con metotrexato 3.5 g/m^2 IV los días 15 de cada ciclo y considerar la consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH).
    - Protocolo MARIETTA: 3 ciclos de esquema MATRIX + 3 ciclos de R - ICE + consolidación con TACPH con carmustina/tiotepa. Se podrían utilizar dos ciclos de esquema R-CHOP previos para enfermedad voluminosa sistémica.
- Pacientes mayores a 70 años, con comorbilidades o frágiles:
    - R-CHOP (cada 21 días) x 6 ciclos con metotrexato 3.5 g/m^2 IV los días 15 de cada ciclo.
    - R-CHOP (cada 21 días) x 6 ciclos con Terapia intratecal.

Compromiso leptomeníngeo: Terapia intratecal TIT: Dexametasona 4 mg, metotrexate 15 mg y/o citarabina 36 mg x 8 dosis durante el curso del tratamiento o medicación IV con 3,5 g m^2 de metotrexate con rescate con leucovorina.

4.5. Pacientes VIH positivo:

- R-CHOP (cada 21 días) x 6 ciclos.
- R-DA-EPOCH (cada 21 días) x 6 ciclos.
- Se recomienda tratamiento antiretroviral concomitante.

4.6. Variantes morfológicas que requieren terapéuticas particulares:

- *LDCGB de testículo*: R-CHOP (cada 21 días) x 6 ciclos, más RT del testículo contralateral, profilaxis de SNC con TIT metotrexato (15 mg) + dexametasona (4 mg) + citarabina (36 mg) x 4 ciclos +/- metrotexate endovenoso al finalizar el tratamiento.
- *LDCGB intravascular:* R-CHOP (cada 21 días) x 6 ciclos, profilaxis de SNC TIT meto-

trexato (15 mg) + dexametasona (4 mg) + citarabina (36 mg) x 4 ciclos +/-metrotexate endovenoso al finalizar el tratamiento.

4.7. Pacientes con recaída o refractarios (R/R):

Si es candidato a trasplante:

- Esquema de rescate (R-ICE, R-DHAP, R-GDP, R-ESHAP).
- TAPH si RC con quimioterapia de rescate.

Si NO es candidato a trasplante:

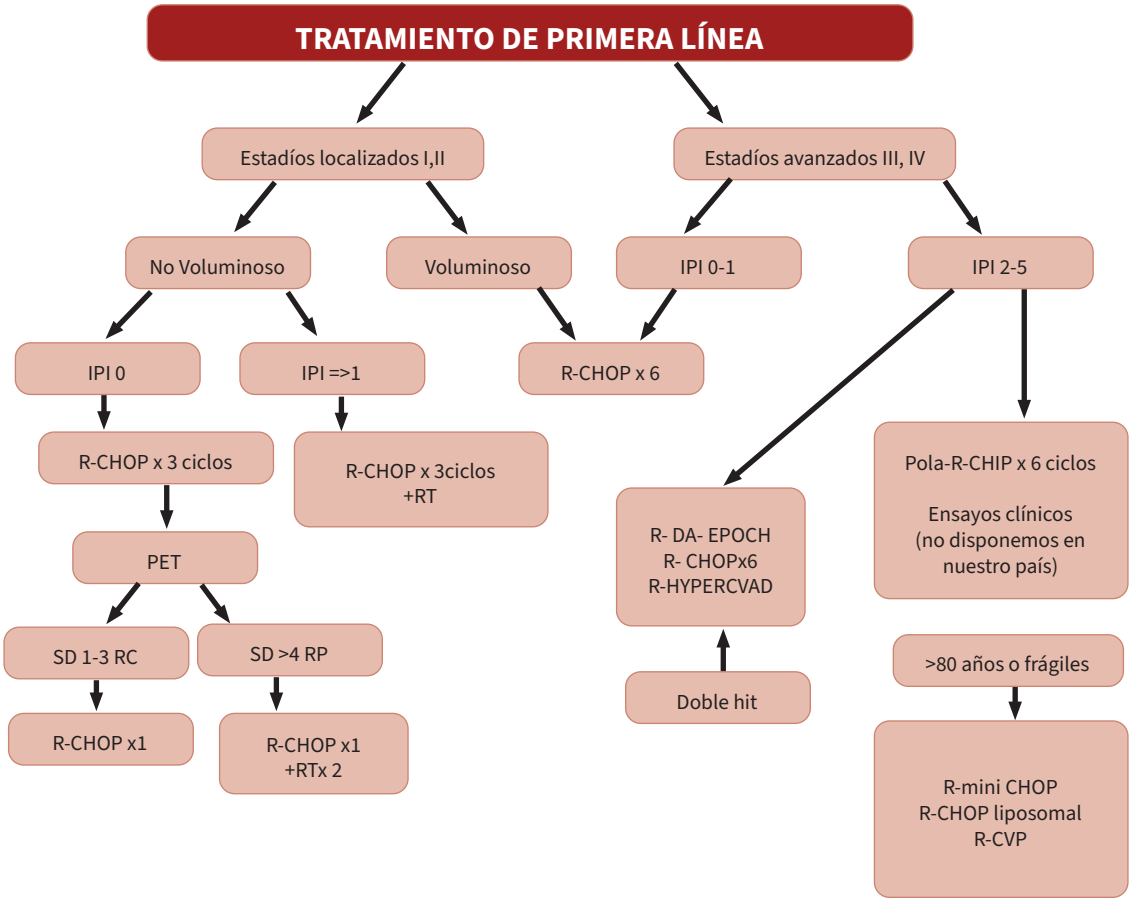
- Polatuzumab + Bendamustina + Rituximab (Pola-BR).
- Tafasitamab + Lenalidomida en recaídas tardías.

Si refractario o recaída <12 meses:

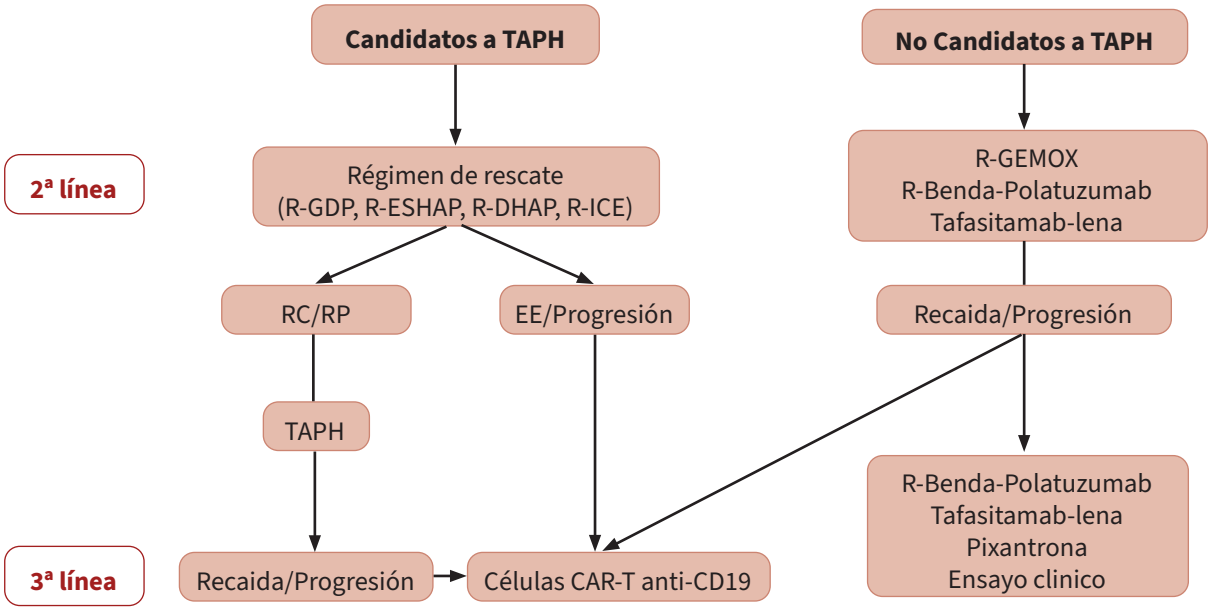
- Terapia CAR-T (Axi-cel, Tisa-cel, Liso-cel).

Tratamiento de tercera línea y posteriores:

- CAR-T, Anticuerpos Biespecíficos (Glofitamab, Epcoritamab).



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE RESCATE LCGBD



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO). Guía de tratamiento del Linfoma de Células Grandes B Difuso (LCGBD). Versión 1.0, actualizada al 31 de enero de 2022. Madrid, España: GELTAMO; 2022.

2. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Linfomas. Linfoma difuso de células B grandes y linfomas B de alto grado. 1ª Edición. Buenos Aires, Argentina: SAH; 2023. p. 489-499.

Linfoma Cerebral Primario

El linfoma cerebral primario (LCP) representa alrededor del 1% de todos los linfomas y una proporción similar de los tumores cerebrales. Por razones no bien conocidas la incidencia de LCP ha aumentado en la última década en personas sin inmunodeficiencia. A pesar de ser poco frecuente, el tratamiento adecuado del LCP es muy importante porque, a diferencia de otros tumores cerebrales malignos, el LCP se puede curar con los tratamientos actualmente disponibles. Durante muchos años el tratamiento convencional del LCP era la radioterapia holocraneal. Con esta terapia se conseguía una supervivencia mediana de 10-12 meses con una supervivencia a los dos años inferior al 30%.

Con tales regímenes terapéuticos se conseguía una supervivencia mediana de 30 meses y una supervivencia a los 5 años superior al 30%, resultado netamente superior a los previos. Todos estos tratamientos tienen en común el uso de fármacos que, por la forma de administración o la dosis administrada, alcanzan una concentración suficiente en el parénquima cerebral. En general, todos ellos incluyen metotrexato a dosis intermedias o altas (1,5 a 8 g/m^2) y otros fármacos que atraviesan la barrera hemato-encefálica como la citarabina. Hace unos años se confirmó la evidencia del anticuerpo quimérico anti-CD20 rituximab aumentando la SLE y la SG en este tipo de pacientes y siendo incorporado al protocolo anterior.

Con relación al trasplante, varios estudios han señalado el papel de la intensificación mediante dosis altas de quimioterapia (basadas en una combinación de BCNU y Tiotepa) seguidas de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en pacientes de hasta 70 años con LCP y con respuesta a la quimioterapia inicial. La toxicidad ligada al procedimiento es muy aceptable y los resultados de eficacia antitumoral muy buenos, con excelentes cifras de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG). Por lo que hace a la radioterapia, no hay duda sobre su gran eficacia anti-tumoral. Sin embargo, las complicaciones tardías, en particular el riesgo de deterioro cognitivo de los pacientes, son muy importantes. Ello es especialmente cierto para los pacientes mayores de 60 años, la inmensa mayoría de los cuales presentan grave deterioro cognitivo un tiempo después de la radioterapia holocraneal. Así pues, la tendencia actual es evitar la radioterapia en estos enfermos.

Los análisis multivariados confirmaron que el grupo MATRIX se asoció de forma independiente con una mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En el análisis de la segunda aleatorización de este estudio (Radioterapia vs. Trasplante autólogo) se objetivó una supervivencia global a los 2 años de 82% (95% CI 72–92) en 55 pacientes tratados con radioterapia holocraneal y 77% (67–87) en 58 pacientes tratados con trasplante autólogo (p=0,91). Analizando únicamente los pacientes del brazo MATRIX y consolidados con trasplante autólogo (N=24) mostraron una supervivencia global a los 4 años de 83%.

En este contexto, para la guía de LCP del grupo GELTAMO se ha creído conveniente incluir el régimen MATRIX como inducción basado en cuatro fármacos fundamentales, metotrexato a dosis altas, citarabina, rituximab y tiotepa. Aquellos enfermos que respondan a la inmunoquimioterapia, serán asimismo tributarios de intensificación mediante un TAPH.

Aquellos enfermos jóvenes (menores de 60 años) que no respondan a la quimioterapia, recibirán radioterapia holocraneal y posteriormente serán asimismo tributarios de intensificación mediante un TAPH.

EVALUACIÓN INICIAL DEL LINFOMA

Los pacientes deben tener evidencia histológica (biopsia cerebral o vitrectomía) o citológica (LCR) que permita el diagnóstico de LCP. En caso de diagnóstico basado en LCR se debe incluir el estudio por citometría de flujo. Las exploraciones a realizar antes del tratamiento son las siguientes:

- Historia clínica y exploración física completa.
- Evaluación estado funcional según escala de la ECOG.
- Evaluación neurológica basal.
- Hemograma completo, función hepática y renal, LDH y beta2-microglobulina.
- Serología HIV.
- Resonancia magnética cerebral basal.
- Estudios de extensión sistémica del linfoma.
- PET/TAC craneal y de cuerpo entero.
- Examen lámpara de hendidura.
- Punción lumbar, si no está contraindicada, para análisis citológico y por citometría de flujo.

TRATAMIENTO

ESQUEMA (MATRIX)

RITUXIMAB 375 mg/m² EV días -5 y 0.

METOTREXATO (MTX) 3,5 g/ m² EV día 1.

CITARABINA 2,0 g/m² EV cada 12 horas días 2 y 3.

TIOTEPA 30 mg/m² IV día 4.

* (MTX 0,5 g/m² en 15 minutos, MTX 3 g/m² en 3 horas. Rescate con ácido folínico o leucovorina cálcica, según pauta de cada centro).

*Citarabina a infundir en 1 h. Se aconseja administrar 1 hora antes dexametasona 8 mg y ondansetrón.

* Los ciclos se repiten cada 21 días, hasta un máximo de 4 ciclos.

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS*

- Movilización al inicio del 3er ciclo de MATRIX (mínimo: $2x10^6$ células CD34).
- Sólo si valoración semana 6 incluye RC o RP. Si no se consigue movilización se repetiría al finalizar el 4º ciclo de MATRIX, semana 10 a 12.
- Acondicionamiento: A realizar 30 días después 4º ciclo de MATRIX.
- Carmustina (BCNU) 400 mg/m² IV día -6.
- Tiotepa 5 mg/Kg/día IV días -5 y -4.

*Sólo si valoración semana 12 incluye RC, RP o EE.

RADIOTERAPIA

En principio, se contempla el tratamiento con radioterapia holocraneal en aquellos pacientes menores de 60 años que no hayan respondido o hayan progresado tras 2 o 4 ciclos de MATRIX. En esos casos, la radioterapia se iniciará a las 3 semanas de la última dosis de quimioterapia, siguiendo el siguiente esquema:

- Radioterapia holocraneal hasta espacio C2-C3, incluyendo órbitas con protección cámara anterior ocular. Dosis total de 36 Gy en fracciones de 2 Gy.
- Dosis adicional en área tumoral (si lesión única) de 10 Gy (2.0 Gy/fracción).

EVALUACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

Se realizará una exploración neurológica y una resonancia magnética craneal:

- 1º a las 2 semanas tras el 2º ciclo de MATRIX.
- 2º a las 2 semanas tras el 4º ciclo de MATRIX.

EVALUACION POST-TRATAMIENTO

Se realizará una exploración neurológica y una resonancia magnética craneal al mes de finalizar el TAPH o la radioterapia y posteriormente cada cuatro meses durante el primer año y cada seis meses en los años sucesivos hasta el quinto año.

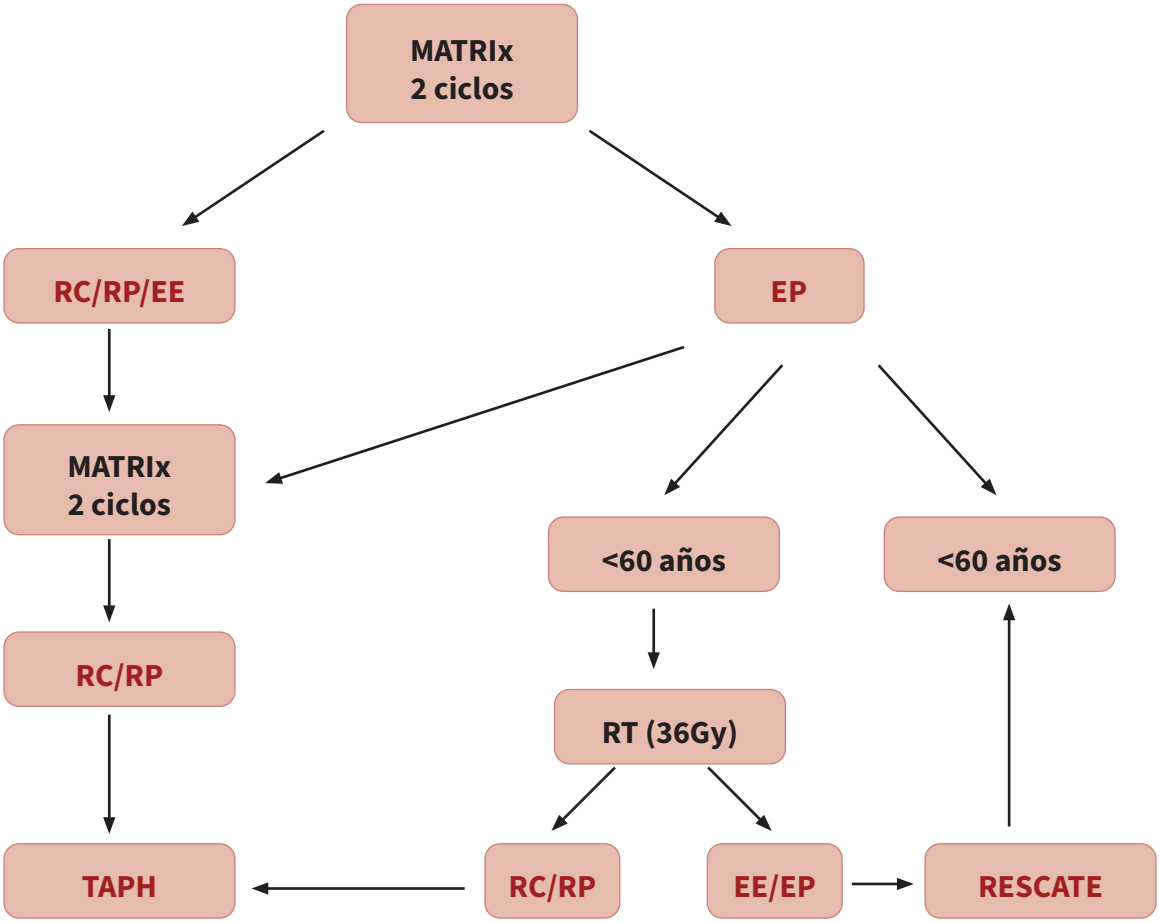
EVALUACION DE LA RESPUESTA

Se hará según criterios de Macdonald con la modificación del concepto de respuesta parcial menor (<RP):

- ✓ RESPUESTA COMPLETA: Desaparición de todo realce tumoral tras la realización de TC o RM con un intervalo de por lo menos un mes desde la exploración anterior, sin requerimiento de dexametasona y con estabilidad o mejoría neurológica.
- ✓ RESPUESTA PARCIAL: Reducción del 50% del tamaño de realce tumoral en la TC o RM (medición de dos diámetros máximos) que se mantenga al menos un mes, con dosis de dexametasona estable o reducida y situación neurológica estable o mejorada.
- ✓ ENFERMEDAD PROGRESIVA: Aumento de tamaño de realce tumoral ≥25% o algún nuevo tumor en CT o MR o empeoramiento neurológico* y dosis de dexametasona estable o aumentada.
- ✓ ENFERMEDAD ESTABLE: Cualquier otra situación.

* Un deterioro neurológico claro puede considerarse progresión/recidiva del tumor siempre que se excluyan causas del deterioro de origen no tumoral (reducción prematura esteroides, miopatía corticoidea, epilepsia no controlada, toxicidad por antiepilépticos, causas sistémicas como embolia pulmonar, hiperglicemia, infección).

ALGORITMO DE TRATAMIENTO



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía Clínica Asistencial GELTAMO de Tratamiento del Linfoma Cerebral Primario en pacientes sin inmunodeficiencia, versión 2019, páginas 2 a 10.

Linfoma de la Zona Marginal

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL

Introducción

Los linfomas de la zona marginal (LZM) representan aproximadamente el 8-10% de los linfomas no Hodgkin en adultos y se dividen en tres subtipos: linfoma de la zona marginal esplénico (LZME), linfoma de la zona marginal nodal (LZMN) y linfoma de la zona marginal asociado a tejido linfoide de mucosas (MALT). Se caracterizan por su curso indolente y su asociación con enfermedades autoinmunes e infecciones crónicas.

El diagnóstico se basa en:

- Historia clínica y exploración física completa.
- Biopsia del órgano afectado con estudio histopatológico e inmunohistoquímico.
- Estudios complementarios según la localización:
    - Linfoma MALT gástrico: endoscopía digestiva alta con biopsia y pruebas para Helicobacter pylori.
    - Linfoma MALT pulmonar: TAC torácico.
    - Linfoma MALT ocular: pruebas para Chlamydia psittaci.
- Estudios de imagen: Tomografía computarizada (TAC) cérvico-toraco-abdominal y en algunos casos resonancia magnética (RM) o PET-TC.
- Biopsia de médula ósea en LZME y LZMN.
- Citometría de flujo e hibridación in situ fluorescente (FISH) en casos seleccionados.

3. Clasificación y Estudio de Extensión

- Linfoma MALT: Principalmente extraganglionar, afecta el tracto digestivo, pulmones, glándulas salivales y tejidos oculares.

- LZME: Infiltración esplénica y frecuentemente médula ósea, con linfocitos circulantes anormales.
- LZMN: Predomina en ganglios linfáticos sin compromiso esplénico o extranodal significativo.
- La clasificación de Lugano se utiliza para evaluar la extensión de la enfermedad.

Factores Pronósticos

- Índice MALT-IPI basado en edad ≥70 años, estadio avanzado y niveles elevados de LDH**.**
- Índice LZM-IPI, que considera LDH elevada, hemoglobina <12 g/dL, linfocitos <1x10^9/L y subtipo de LZM.
- La progresión en los primeros 24 meses (POD24) se asocia con peor supervivencia.

Tratamiento.

Primera línea según subtipo y estadio:

- Linfoma MALT:
    - Estadio I-II sin factores de riesgo: Radioterapia local (30-36 Gy).
    - Estadio I-II con H. pylori positivo: Terapia erradicadora antibiótica (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol por 14 días).
    - Estadio III-IV o sintomático: Rituximab en monoterapia o combinado con quimioterapia (RB o R-CHOP en casos seleccionados).
- LZME:
    - Pacientes asintomáticos o con enfermedad estable: Observación.
    - Con citopenias o esplenomegalia sintomática: Rituximab en monoterapia o combinado con quimioterapia (RB o R-CVP).
    - En caso de compromiso significativo de médula ósea: Rituximab más agentes alquilantes (Clorambucilo o Bendamustina).
- LZMN:
    - Pacientes con afectación ganglionar limitada: Radioterapia local.
    - Pacientes con afectación extensa o síntomas sistémicos: Rituximab con Bendamustina (RB) o R-CHOP según carga tumoral.

Segunda línea (Recaída o Enfermedad Refractaria):

- Linfoma MALT recurrente: Rituximab en monoterapia o Lenalidomida más Rituximab (R2).
- LZME refractario: Inhibidores de tirosina kinasa de Bruton (Ibrutinib o Zanubrutinib en casos refractarios).
- LZMN con recaída ganglionar: Quimioterapia con RB o R-CHOP en combinación con inmunoterapia.
- Radioterapia en enfermedad localizada recidivante.

Tercera línea y opciones de rescate:

- Linfoma MALT: Venetoclax en casos con mutaciones en BCL2.
- LZME y LZMN: Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes jóvenes con recaídas múltiples.
- Ensayos clínicos con terapias dirigidas en centros de referencia.

Seguimiento y Evaluación de Respuesta:

- Examen clínico y pruebas de imagen cada 3-6 meses en los primeros 2 años, luego anualmente.
- PET/TC en casos seleccionados para evaluar respuesta.
- Reevaluación con biopsia en caso de progresión.

Consideraciones Especiales

- Vigilancia estrecha en pacientes con enfermedades autoinmunes.
- Profilaxis y tratamiento oportuno de infecciones en pacientes inmunosuprimidos.
- Educación del paciente sobre signos de recaída y efectos adversos del tratamiento.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Linfomas. Linfomas marginales. 1ª Edición. Buenos Aires, Argentina: SAH; 2023. p. 537-554.

Linfoma de Células del Manto

Tratamiento de 1ª línea en pacientes con edad < 65 años y "fit" (no frágil):

- No se dispone de un tratamiento considerado estándar.
- Considerar radioterapia (4-24 Gy) o seguimiento cercano en estadios localizados.
- Pacientes con cuadro localizado que fueron estadificados con estudios de tomografía y son candidatos a tratamiento con Radioterapia (RT), considerar realizar estudios de mayor extensión para la estadificación como PET/TC, biopsia de médula ósea y estudios endoscópicos gastrointestinal.
- Se recomienda estudio de LCR y profilaxis del SNC.

Esquemas:

- R-CHOP/R-DHAP x 3 (ciclos alternados en total 3 R-CHOP y 3 R-DHAP).
- R-HyperCVAD/MTX – Citarabina a altas dosis 4 alternados.
- No olvidar administración de Filgrastim y de ser necesario, Eritropoyetina desde el inicio.

Consolidación:

- Trasplante autólogo de médula ósea y posterior mantenimiento con Rituximab cada 8 semanas por 3 años.

Tratamiento de 1ª en pacientes con edad > 65 años o menores "no fit" (frágiles).

Esquemas:

- R-B.
- R-CHOP.
- R-BAC.

- VR-CAP.
- R-CVP: Paciente muy frágil.
- Abstención terapéutica: en paciente muy frágil.
- Soporte transfusional.

Consolidación:

- Mantenimiento con Rituximab cada 8 semanas por 2 años.

Tratamiento de segunda línea:

Ante una recaída clínica, se recomienda la realización de una re biopsia para la subtipificación histopatológica, evaluar el estado de mutación TP53 y Ki-67%.

Entre las **terapias de rescate** se incluyen:

- Ibrutinib/Acalabrutinib (de elección en pacientes cardiópatas)/Zanubrutinib.
- R-B.
- R-Velcade.
- R-Lenalidomida.
- R-BAC.
- R-MINE/ESHAP.
- R-IFE.
- R-ICE.
- R-GEMOX.
- CAR-T (no disponible en Paraguay).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Linfomas. Linfoma del Manto. 1ª Edición. Buenos Aires, Argentina: SAH; 2023. p. 515-521.

Linfoma Folicular

DIAGNÓSTICO

- Confirmación histológica: Biopsia excisional de un ganglio linfático o tejido afectado.
- Inmunofenotipo: Identificar marcadores específicos (CD19, CD20, BCL2, BCL6, CD10).
- Genética:
    - Reordenamiento BCL2 con t(14;18) mediante FISH.
    - En casos seleccionados, evaluar mutaciones de genes como EZH2 o TP53.
- Imágenes: PET-TC para estadificación inicial y evaluación de carga tumoral.
- Estudios adicionales:
    - Biopsia de médula ósea.
    - Serologías para VHB, VHC y VIH.

Estratificación y Pronóstico:

- Clasificación Ann Arbor:
    - Estadios I y II: Enfermedad localizada.
    - Estadios III y IV: Enfermedad avanzada.
- Criterios GELF para identificar alta carga tumoral:
    - Lesión ganglionar ≥7 cm.
    - ≥3 ganglios con diámetro >3 cm.
    - Derrames serosos significativos, síntomas B o citopenias graves.
- **Índices pronósticos**:

    - FLIPI, FLIPI2 o m7-FLIPI para estratificar el riesgo.

TRATAMIENTO

Estadios Localizados (I-II):

- Radioterapia (RT): 24 Gy en campo afectado.
- Opcional: Rituximab como monoterapia en pacientes no aptos para RT.

Estadios Avanzados (III-IV):

- Baja carga tumoral:
    - Estrategia de observación (“watch and wait”) en pacientes asintomáticos.
    - Rituximab en monoterapia si se requiere tratamiento leve.
- Alta carga tumoral:
    - Inmunoquimioterapia:
        - Rituximab/Obinutuzumab + CHOP (R-CHOP).
        - Rituximab/Obinutuzumab + Bendamustina (R-Benda).
    - Mantenimiento:
        - Rituximab/Obinutuzumab cada 2 meses por 2 años para prolongar la supervivencia libre de progresión.

RECAÍDAS O PROGRESIÓN

- **Primera recaída**:
    - Reutilización de inmunoquimioterapia (R/O-CHOP o R/O-Benda).
    - Considerar trasplante autólogo en pacientes jóvenes.
- **Segunda recaída**:
    - Terapias dirigidas como Lenalidomida + Rituximab.
- **Tercera recaída:**
    - Mosunetuzumab.

SEGUIMIENTO

- **Clínico**:
  - Visitas cada 3-6 meses durante los primeros 2 años y luego cada 6-12 meses.
- **Imágenes**:
  - PET-TC para evaluar respuesta o sospecha de progresión.
- **Monitoreo de Enfermedad Residual Mínima**:
  - Opcional, basado en PCR para BCL2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías de Diagnóstico y Tratamiento en Linfomas. Linfoma Folicular. 1ª Edición. Buenos Aires, Argentina: SAH; 2023. p. 507-513.

Tricoleucemia

La Tricoleucemia es una neoplasia linfoproliferativa crónica de células B, caracterizada por la presencia de células con proyecciones citoplasmáticas ("células peludas") y suele manifestarse con pancitopenia y esplenomegalia. El diagnóstico se basa en:

- Evaluación Clínica: Identificar síntomas como fatiga, infecciones recurrentes, hemorragias y esplenomegalia.
- Análisis de Laboratorio:

- Hemograma Completo: Detectar pancitopenia, especialmente monocitopenia.

- Frotis de Sangre Periférica: Observación de células peludas características.

- Procedimientos Diagnósticos:

- Aspirado y Biopsia de Médula Ósea: La médula suele ser hipercelular con fibrosis, y el aspirado puede resultar en "punción seca". La biopsia muestra infiltración por células peludas.

- Inmunofenotipificación por Citometría de Flujo: las células peludas expresan marcadores como CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25 y CD103.

TRATAMIENTO DE LA TRICOLEUCEMIA

El tratamiento de la tricoleucemia depende de la sintomatología y la severidad de la enfermedad:

- Observación: En pacientes asintomáticos con citopenias leves, puede optarse por una vigilancia activa sin iniciar tratamiento inmediato.

Terapia de Primera Línea:

Análogos de Purinas: Son la base del tratamiento inicial debido a su alta eficacia.

- Cladribina: Administrar 0,09 mg/kg por vía intravenosa diariamente durante 7 días consecutivos. Alternativamente, se puede administrar 0,14 mg/kg por vía subcutá-

nea durante 5 días consecutivos. Este régimen ha demostrado inducir remisiones completas en aproximadamente el 80% de los pacientes.

- Pentostatina: Dosis de 4 mg/m^2 por vía intravenosa cada dos semanas hasta alcanzar una remisión completa o máxima respuesta, generalmente después de 8 a 12 dosis.

Terapias de Segunda Línea y en casos refractarios

- Rituximab: Anticuerpo monoclonal anti-CD20. Se administra a una dosis de 375 mg/m^2 por vía intravenosa una vez por semana durante 4 a 8 semanas. Es especialmente útil en pacientes que no responden a análogos de purinas o que presentan recaídas.
- Inhibidores de BRAF: Aproximadamente el 90% de los pacientes con Tricoleucemia presentan la mutación BRAF V600E. Los inhibidores de BRAF han mostrado eficacia en pacientes con enfermedad refractaria o en recaída.
  - Vemurafenib: Dosis de 960 mg por vía oral dos veces al día. Los estudios han demostrado tasas de respuesta completa del 35% y respuesta parcial del 40% en pacientes tratados con vemurafenib.
- Inhibidores de BTK: El ibrutinib, un inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton, ha mostrado actividad en tricoleucemia refractaria.
  - Ibrutinib: Dosis de 420 mg por vía oral una vez al día hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- Esplenectomía: Considerar en pacientes con esplenomegalia sintomática significativa o en aquellos que no responden a terapias sistémicas.

SEGUIMIENTO Y MONITOREO

Después del tratamiento, es esencial un seguimiento regular para detectar recaídas y manejar posibles complicaciones:

- Evaluaciones Periódicas: Realizar hemogramas completos y exámenes físicos cada 3 a 6 meses durante los primeros dos años, y luego de forma anual si el paciente permanece en remisión.
- Reevaluación de la Médula Ósea: Considerar biopsias de médula ósea si hay sospecha de recaída o si los conteos sanguíneos se deterioran.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

- Infecciones: Debido a la inmunosupresión asociada con la enfermedad y su tratamiento, es crucial la profilaxis antimicrobiana y la monitorización estrecha para detectar infecciones oportunistas.

- Vacunación: Se recomienda la vacunación contra patógenos comunes, incluyendo neumococo e influenza, antes de iniciar terapias inmunosupresoras.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Leucemia de células pilosas - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic.
2. Leucemia de células peludas - Leukemia & Lymphoma Society.
3. Tratamiento de la leucemia de células pilosas (PDQ®) - Instituto Nacional del Cáncer.

Linfoma de Hodgkin

RECOMENDACIONES GENERALES

- Historial y examen físico que incluya:

Síntomas B (fiebre inexplicable >38°C; sudores nocturnos intensos; o pérdida de peso >10% del peso corporal en los 6 meses siguientes al diagnóstico), intolerancia al alcohol, prurito, fatiga, estado funcional, y examen de regiones linfoides, bazo e hígado.

- Hemograma completo + Eritrosedimentación.

- Panel metabólico completo, lactato deshidrogenasa (LDH) y prueba de función hepática.

- Prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y serologías virales básicas.

- Prueba de embarazo para mujeres en edad fértil antes de cada quimioterapia citotóxica o radioterapia (RT).

- Pruebas de función pulmonar sobre todo si utilizara régimen ABVD.

- Biopsia de médula ósea adecuada si hay citopenias inexplicables que no sean anemia y FDG-PET negativa.

- Ecocardiograma y ECG: consideración de atorvastatina si está indicada la quimioterapia basada en antraciclinas está indicada.

- RM de zonas seleccionadas, con contraste a menos que esté contraindicado.

- Siempre debe realizarse Biopsia escisional, desaconsejando la realización de punciones ganglionares.

- Se recomienda un PET/TC basal ya que, comparado con una TAC, mejora la estadificación y la valoracion de respuestas.

- Las recomendaciones de la clasificación de Lugano sugieren no realizar biopsia de MO a los pacientes que son estadificados con PET/TC y no tienen lesiones hipermetabólicas focales en médula.

- Considerar preservación de la fertilidad.

Tabla1.Factores de riesgo desfavorable para estadios localizados

Factores de riesgo	GHSG	EORTC	NCCN
Masa voluminosa en mediastino	≥ 1/3 *	≥ 0.35	> 1/3
Enfermedad extraganglionar	Si*	No	Sí
Áreas nodales	≥ 3	≥ 4	≥ 3
VSG	≥ 50 o ≥ 30 (con sínt. B)	≥ 50 o ≥ 30 (con sínt. B)	≥ 50
Síntomas B	No	No	Sí
Enfermedad voluminosa	No	No	> IO cm
Edad	No	≥ 50 años	No

GHSG German Hodgkin Study Group, EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer, NCCN National Comprehensive Cancer Network.

*Según el GHSG los pacientes con estadío IIB y masa abultada en mediastino o enfermedad extraganglionar se consideran estadío avanzado.

Factores de riesgo desfavorable para estadíos avanzados (Índice de Hasenclever) (Estadíos III y IV) IPS (International Prognostic Score)

• Albúmina < 4 gr/dL.

• Hemoglobina < 10,5 g/dL.

• Sexo masculino.

• Edad ≥ 45 años.

• Estadío IV.

• Leucocitosis ≥ 15.000/mm^3.

• Linfocitopenia (< 8% de los glóbulos blancos en el recuento diferencial o de 600/mm^3 en cifras absolutas).

Estadios Localizados en pacientes de 18 – 60 años:

Estadios localizados sin factores de riesgo desfavorable:

• ABVD x 2 → PET negativo (Deauville 1-2) → ABVD x 2* (Estudio FIL H10).

→ ABVD x 1 + RT (Estudio FIL H10).

• ABVD x 3 → PET negativo (Deauville 1-2) → fin de tratamiento (Estudio RAPID y GATLA LH05) o RT consolidación (RAPID).

Conducta en casos de PET interino positivo:

• RATHL: continuar con ABVD x 4.

• GATLA LH05: continuar con ABVD x 3 + RT (30 Gy).

Conducta en casos de PET positivo (Deauville 3-4):

• Rotar a esquema de 2 línea: GATLA: ABVD x 3 + RT en zonas hipermetabólicas en PET interino.

Pacientes con PET índice de Deauville 5 se consideran refractarios; se sugiere cambio a estrategia terapéutica de rescate, se debe rebiopsiar. Evaluación de la respuesta y seguimiento Evaluación de fin de tratamiento con PET a las 3 - 4 semanas de finalizada la quimioterapia, aguardar 3 meses post RT.

Seguimiento de estos pacientes con examen físico y laboratorio completo cada 3-4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

Estadíos localizados con factores de riesgo desfavorable:

- Nivolumab-AVD x 4 ciclos + ISRT 30 Gy (Sintomas B/Masa Bulky).
- Brentuximab vedotin (BV)-AVD + G-CSF x 4 ciclos + ISRT 30 Gy (adaptado a BREACH).

*La omisión de la RT en pacientes con un PET negativo es aún objeto de discusión, dado que podría aumentar la tasa de recaídas en un 4-6%, sin diferencias en la sobrevida global. Sería factible asumir este riesgo con la intención de disminuir el número de pacientes irradiados, lo que podría traducirse en menores complicaciones a largo plazo.

Estadio Avanzado en pacientes de 18 – 60 años:

- **Nivolumab-AVD x 6 ciclos,** evaluación con PET TC Scan:

- Deauville 1-3: seguimiento.

- Deauville 4-5: Biopsia Negativo: seguimiento.

Biopsia Positiva: pasar a segunda línea.

- **BrECAD x 2 + Filgrastim (sc)** por 2 ciclos, evaluación con PET-TC Scan:

- Deauville 1-3: BrECAD + Filgrastim por 2 ciclos más (completar 4 ciclos).

Reevaluacion por PET-TC Scan:

  - Negativo pasar a seguimiento.
  - Positivo: Rebiopsiar: - si es negativa la biopsia irradiar.

- si es positiva pasar a segunda línea.

- Deauville 4-5: Biopsiar.

  - Si biopsia es negativa realizar 4 ciclos más de BrECAD + Filgrastim. Realizar evaluación con PET-TC Scan: - Negativo pasar a seguimiento.

- Positivo: rebiopsiar si es negativa la biopsia irradiar; si es positiva pasar a segunda línea de tratamiento.

- **BrAVD + Filgrastim** x 6 ciclos, evaluación con PET-TC Scan:

- Deauville 1-3: seguimiento.

- Deauville 4-5: rebiopsiar, si Negativo: seguimiento.

Positiva: pasar a segunda línea.

Estadio Avanzado en pacientes mayores de 60 años:

El LH en pacientes de edad avanzada se asocia con peores respuestas. Los síntomas B, el mal estado funcional, la celularidad mixta, el subtipo histológico EBV+ y las comorbilidades médicas son más frecuentes en esta población.

Los regímenes de quimioterapia estándar se asocian a reducciones de dosis, toxicidad del tratamiento y mortalidad relacionada con el tratamiento en pacientes de edad avanzada.

Existen pocos datos prospectivos que evalúen alternativas a las terapias estándar en pacientes >60 años. Selección del tratamiento de primera línea en estos pacientes debe basarse en el juicio clínico, con el objetivo de minimizar la toxicidad y maximizar la eficacia.

Los regímenes enumerados deben considerarse en pacientes >60 años o en aquellos que no

sean aptos para una terapia intensiva para reducir/minimizar la toxicidad.

No se ha demostrado que estos regímenes superen los peores resultados de la enfermedad observados en pacientes >60 años.

Se recomienda un ensayo clínico cuando esté disponible.

La radioterapia local o la radioterapia de campo extendido solas son opciones cuando la terapia sistémica no se considera factible o segura.

En pacientes con antecedentes de RT en cuello es necesario el control anual con dosaje TSH, y en los casos de haber recibido RT mediastinal se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardíaca.

Estadio I – II:

Enfermedad favorable:

- A(B)VD (2 ciclos) + Radioterapia.
- A(B)VD (3 ciclos) ± ISRTf (si RC).

Enfermedad Desfavorable:

- A(B)VD (2 ciclos) seguido de AVD (4 ciclos), si la FDG-PET es negativa después de 2 ciclos de A(B)VD. Los pacientes con un FDG-PET positiva tras 2 ciclos de A(B)VD necesitan un tratamiento individualizado.
- BV x 2 ciclos seguidos de AVD x6 ciclos, condicionalmente seguido de BV x 2 ciclos en pacientes con RC o RP y sin neuropatía.
- Nivolumab-AVD x 4 ciclos + ISRT.

Estadio III – IV:

- BV x2 ciclos seguidos de AVD x 6 ciclos, seguido de BV x 2 ciclos en pacientes con RC o RP y sin neuropatía (si contraindicaciones para CPI).
- Nivolumab-AVD x 6 (preferido).

Tabla 2.

Esquema de Seguimiento pacientes Remisión	
Control en consultorio	Cada 3-6 meses durante 1-2 años, luego cada 6-12 meses hasta el año 3, luego anualmente.
Vacunas	vacuna anual contra la gripe y otras vacunas según esté clínicamente indicado.
Laboratorio	Hemograma, plaquetas, VSG (si está elevada en el momento del diagnóstico inicial), perfil químico según esté clínicamente indicado. Hormona estimulante de la tiroides (TSH) al menos una vez al año si hay RT en el cuello.
Asesoramiento	Reproducción sexual, hábitos de salud, psicosociales, cardiovasculares, concienciación sobre la mama, riesgo de cáncer de piel, discusión al final del tratamiento.
Imágenes	Estudio de imagen no es necesario solamente ante sospecha de recaída. La FDG-PET/TC sólo debe realizarse si la última FDG-PET/TC fue Deauville 4-5, para confirmar la RC al final de todo el tratamiento prescrito, incluida la RT. Una vez negativo, no debe repetirse FDG-PET/CT a menos que se evalúen hallazgos sospechosos - La FDG-PET/TC de vigilancia no debe realizarse de forma rutinaria debido al riesgo de falsos positivos. Las decisiones de tratamiento no deben ser basadas únicamente en la FDG-PET; es necesaria una correlación clínica o patológica.

Toxicidad Tardía

Debido a la alta tasa de curabilidad de la patología y la larga sobrevida de los pacientes, deben considerarse los efectos tóxicos tardíos de la terapéutica los cuales deben monitorearse en forma periódica en el seguimiento de los pacientes. Ellos son:

• Hematológicos: mielodisplasia y leucemia aguda.

• Pulmonares: aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de lesiones fibróticas, especialmente en tabaquistas.

• Cardíacos: insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria.

• Infecciosos: inmunodeficiencia post quimioterapia.

• Neoplásicos: aumento del riesgo de neoplasias secundarias, en especial cáncer de mama en mujeres jóvenes tratadas con irradiación de mediastino, aumento del riesgo de cáncer de pulmón en tabaquistas, aumento del riesgo de sarcoma en áreas irradiadas y cáncer de tiroides.

• Neurológicos: neuropatías, atrofia muscular.

• Alteraciones de la fertilidad: relacionadas en especial al uso de alquilantes.

• Psiquiátricos: ansiedad y depresión.

Pacientes Refractarios primarios o Recaídos candidatos a trasplante:

Realizar siempre una biopsia confirmatoria, si es negativa pasar a seguimiento.

Si es positiva referir al paciente a un centro de referencia para inicio de segunda línea.

Para seleccionar la segunda línea tener en cuenta que linea realizó previamente y si recibió o no Radioterapia.

Si no utilizó en primera línea CPI (puntos de control inmunitario) basar la terapia de rescate en CPI + Quimioterapia. Ejemplo: Pembrolizumab + GVD / Nivolumab + ICE.

Si recibió CPI utilizar anti-CD30 combinado con Quimioterapia. Ejemplo: BrEshap.

La segunda línea realizar por 3 a 4 ciclos reevaluar respuesta con PET-TC Scan.

- Deauville 1-3: llevar al paciente a Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).
- Deauville 4-5: rebiopsiar, si es negativa llevar a TAPH.

En pacientes quimiorefractarios valorar ensayos clínicos y si no están disponibles plantear Trasplante Alogénico/Haploidéntico.

Consolidación post – Trasplante:

Consolidación con Brentuximab vedotin post-TACPH: La administración de BV (16 ciclos en su dosis habitual) post TACPH ha demostrado mejorar la SLP en pacientes con alto riesgo de recaída (Estudio AETHERA). El mayor beneficio se observó en pacientes con ≥ 2 factores de mal pronóstico: recaída dentro de los primeros 12 meses o refractariedad a la 1° línea, respuesta parcial o enfermedad estable luego del último tratamiento, enfermedad extraganglionar, síntomas B, necesidad de más de una línea de rescate.

++ En pacientes mayores de 60 años valorar Monoterapia con CPI/Brentuximab o Radioterapia.

Pacientes con Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular:

Tiene características que difieren del LH clásico:

• afecta con mayor frecuencia a pacientes de sexo masculino.

• presentación asintomática con enfermedad localizada en la mayoría de los casos.

• habitualmente curso indolente.

• menor compromiso mediastinal. Si bien la mayoría de los pacientes evoluciona favorablemente con remisiones prolongadas, algunos pueden presentar recaídas tardías (15-30%) o transformación a un linfoma no Hodgkin B agresivo (7 a 12% a 10 años). La estadificación, el uso del PET y la evaluación de los factores de riesgo es similar que en el LH clásico.

TRATAMIENTO

1. Estadío IA sin factores de riesgo desfavorable:

• RT en campo comprometido (RT CC) 30-36 Gy.

• Estadío "0" (por biopsia escisional total de lesión única). Vigilancia activa en caso de contraindicación para RT.

• ABVD x 2 (± Rituximab) + RT 20 Gy.

• Rituximab monoterapia (4 dosis semanales).

2. Estadío IIA sin factores de riesgo desfavorable:

• RT campo comprometido.

• ABVD x 2 (± Rituximab) + RT CC 20 Gy.

3. Estadíos I/IIA con ≥ 1 factor de riesgo y estadíos I/IIB sin masa voluminosa ni compromiso extranodal:

• ABVD x 4 (± Rituximab) + RT CC 30 Gy.

• R-CHOP x 4 + RT CC 30 Gy.

4. Estadío II B con masa voluminosa o compromiso extranodal, estadíos III y IV

• ABVD X 6 (± Rituximab) ± RT CC 30 Gy.

• R-CHOP x 6 ± RT CC 30 Gy.

• Rituximab en monoterapia.

Tratamiento del LHPLN en recaída:

En todos los casos se debe realizar nueva biopsia para descartar transformación histológica. Confirmado el diagnóstico de LHPLN, la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con estrategias no intensivas. No existe un tratamiento estándar.

• Pacientes con recaída tardía, baja carga tumoral, curso clínico indolente: Rituximab mono-

terapia, RT sola, QT convencional (ABVD, CHOP) ± Rituximab ± RT.

• Pacientes con recaída temprana < 2 años, compromiso de médula ósea o hepático, curso clínico agresivo: altas dosis de QT y TACPH (especialmente si habían recibido QT en 1ª línea). En los pacientes con transformación a linfoma no Hodgkin B agresivo las opciones incluyen R-CHOP o altas dosis de Quimioterapia y TACPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. Blood 2021; 138:427-438.

2. Ansell SM, Radford J, Connors JM, et al. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2022; 387:310-320. (ECHELON-1)

3. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet 2024; 404:341-352.

4. Brockelmann PJ, Buhnen I, Meissner J, et al. Nivolumab and doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine in early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma: Final analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group phase II NIVAHL trial. J Clin Oncol 2023; 41:1193-1199.

5. EORTC/LYSA/FIL H10: Federico M, Fortpied C, Stepanishyna Y, et al. Long-term follow-up of the Response-Adapted Intergroup EORTC/LYSA/FIL H10 trial for localized Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2024; 42:19-25.

6. Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, et al. Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): A multicenter, open-label, randomized, phase II trial. J Clin Oncol 2023; 41:327-335.

7. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, et al. Positron emission tomography-guided treatment in early-stage favorable Hodgkin lymphoma: Final results of the international, randomized phase III HD16 trial by the German Hodgkin Study Group. J Clin Oncol 2019; 37:2835-2845. (GHSG H16)

8. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2024; 391:1379-1389.

9. Luminari S, Fossa A, Trotman J, et al. Long-term follow-up of the Response-Adjusted Therapy for Advanced Hodgkin Lymphoma trial. J Clin Oncol 2024; 42:13-18. (RATHL study)

10. Mauch P, Ng A, Aleman B, et al. Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. Eur J Haematol Suppl 2005;(66):68-76.

11. Mei MG, Lee HJ, Palmer J, et al. Response-adapted anti-PD1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. Blood 2022; 139:3605-3616.

12. Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H, et al. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2021:39:3109-3117.

13. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 2015; 372:1598-1607. (RAPID study)

14. Straus DJ, Jung SH, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of non-bulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood 2018;132:1013-1021. (CALGB 50604)

Linfomas T y NK

TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS T

1. PERIFÉRICOS GANGLIONARES:

En este apartado incluiremos los siguientes subtipos histológicos:

- Linfoma anaplásico de células T grandes (LACG).
- Linfoma de células T periférico no especificado (LCTP-NE).
- Linfoma de células T angioinmunoblástico (LTAI).
- Linfoma con fenotipo T folicular helper (LTFH).

Recomendaciones sobre el tratamiento de 1ª línea de los LTP ganglionares:

1. En LCTP-NE, LTAI y LTFH, recomendamos quimioterapia de inducción tipo CHOP cada 21 días, por un total de 6 ciclos (recomendación grado 2, nivel de evidencia B). Una alternativa razonable en pacientes menores de 60 años sin comorbilidades relevantes es utilizar CHOEP cada 21 días por 6 ciclos (recomendación grado 2, nivel de evidencia B).
2. En LACG, recomendamos quimioterapia de inducción tipo Brentuximab-CHP cada 21 días si CD30 + > 7%, por un total de 6 ciclos (recomendación grado 1, nivel de evidencia A).
3. En pacientes en estadios localizados se puede plantear radioterapia como consolidación si se utiliza unaquimioterapia de inducción abreviada (recomendación grado 2, nivel de evidencia C). En aquellos pacientes con LACG ALK+, una opción terapéutica consistiría en 3 ciclos de CHOP+/- BV seguido de radioterapia local. (Nivel de evidencia C). (Recommandation LYSA).
4. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser incluidos en ensayos clínicos con nuevos fármacos (recomendación grado 1, nivel de evidencia C).

PAPEL DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN LA 1ª LÍNEA

Los regímenes basados en la quimioterapia tipo CHOP han sido los más utilizados de forma tradicional para tratar los linfomas de células T periféricos (LCTP) ganglionares. Sin embargo, a excepción del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) ALK-positivo, el pronóstico del resto de subtipos es malo, con tasas de supervivencia global (SG) a los 5 años de alrededor del 30%.

Recomendaciones sobre el papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos en la 1ª línea:

- Los pacientes con LACG ALK-negativo, LTAI y LTP no especificado podrían beneficiarse de la realización de un TAPH como consolidación de la 1ª RC (grado 2B).
- Se discutirá para pacientes elegibles e IPI > 1; excepto LACG ALK+.
- Alotrasplante de progenitores hematopoyeticos como priera línea solo en pacientes jovenes con lesion de la medula espinal, de lo contrario no hay indicación.

TRATAMIENTO DE RESCATE

En casos refractarios al tratamiento de primera línea o en recaída tras una respuesta previa la estrategia de rescate se decidirá en función de la edad, comorbilidades, tratamiento previo y si el paciente es candidato a recibir trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

La primera opción terapéutica en estos casos debería ser la participación en un ensayo clínico.

En caso de no disponer de esta posibilidad, el punto más importante a valorar es si el paciente es candidato a TPH autólogo o alogénico. En caso afirmativo lo primero es obtener una respuesta a un tratamiento de rescate en monoterapia o combinación previo al trasplante.

Esquemas de tratamiento de rescate: Bendamustina monoterapia, BV - Bendamustina, ICE, IVOX, DHAX.

Bendamustina monoterapia:

Bendamustina 2 días/21 días	Dosis (mg/m²)	Duración	Vía	Día
Bendamustina	120	30 min	IV	1,2

- Dosis de linfoma de células T: Bendamustina = 120 mg/m² Día 1 y Día 2 cada 3 sema-

nas. Ref: Damaj G et al. J Clin Oncol 2012; 31:104-110.

- Adaptación de la dosis: dependiendo de las toxicidades.

BV - Bendamustina:

BV- Benda 2 días/21 días	Dosis (mg/m²)	Duración	Vía	Día	Dosis reducida
Brentuximab vedotin	1.8 mg/Kg		IV	1	-
Bendamustina	120	30-60 min	IV	1,2	60 mg/m²

Cuestión de tratamiento intensivo para pacientes elegibles.

- Ref. Aubrais et al .Salvage therapy with brentuximab-vedotin and bendamustine for patients with R/R PTCL: a retrospective study from the LYSA group Blood Adv (2023) 7 (19): 5733–5742.

ICE:

	Dosis (mg/m²)	Duración	Vía	Día	Dosis reducida
Etoposide (VP16)	100	60 min	IV	1-3	-
Ifosfamida (HLX)	5.000	Goteo 24 hs	IV	2	
Mesna	5.000		IV	2	
Mesna	2.000 mg a las 2 horas y 6 horas de finalizar la ifosfamida			3	
Carboplatino AUC 5	5.000 AUC 5	30-60 min	IV	2	60 mg/m²

- Premedicación, antieméticos.
- G-CSF 300µg/día SC desde D6, durante 5 días.
- Ifosfamida (5.000 mg/m²) infundida continuamente durante 24 horas el día 2 con mesna;
- Carboplatino (área bajo la curva 5; dosis máxima, 800 mg) el día 2.
- Anticoncepción durante 6 meses después de la última dosis de quimioterapia.

- Antiemético.
- Hidratacion y premedicación.
- Proteccion gástrica.
- Profilaxis antiinfecciosa: TMP-SMX 400 mg/día VO. Valaciclovir 500 mg/día VO.

Recomendaciones de tratamiento de rescate

1. En pacientes candidatos a TPH, se recomienda tratamiento de rescate seguido de consolidación con TAPH siempre y cuando demuestren quimiosensibilidad y no se haya realizado antes (recomendación 1, nivel de evidencia B).
2. En pacientes con enfermedad localizada antes o después del tratamiento de rescate puede ser útil la radioterapia (recomendación 1, nivel de evidencia B).
3. En casos no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o pacientes ancianos con baja tolerancia a la poliquimioterapia se recomienda uno de los regímenes de rescate anteriormente expuestos
5. Preferiblemente en monoterapia o en poliquimioterapia con fármacos menos tóxicos (recomendación 2, nivel de evidencia B).
6. En el LACG CD30+ se recomienda Brentuximab como primera línea de tratamiento de rescate (recomendación 1, nivel de evidencia B).
7. En pacientes de muy mal pronóstico, quimiorresistentes, buen estado general y sin comorbilidades o importantes, un tratamiento de rescate seguido de consolidación con Alo-TPH puede ser la alternativa con mayores opciones de éxito (recomendación 2, nivel de evidencia B).
8. En pacientes en previsión de realización inmediata de TPH (TAPH o Alo-TPH con donante ya disponible) se recomiendan regímenes de rescate intensivos basados en poliquimioterapia (recomendación 2, nivel de evidencia B).
9. En pacientes candidatos a consolidación con Alo-TPH con donante en búsqueda, se recomiendan estrategias de rescate basadas en monoterapia que permitan mantener más tiempo la administración del fármaco y la respuesta (recomendación 2, nivel de evidencia B).
10. La mejor opción de tratamiento para pacientes con LCTP en recaída o refractariedad es, en la mayoría de los casos, su inclusión en ensayos clínicos que incorporen

nuevos fármacos, dados los malos resultados que se obtienen con la quimioterapia convencional (recomendación grado 1, nivel de evidencia C).

PAPEL DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS Y DE LA TERAPIA CELULAR EN EL TRATAMIENTO DE RESCATE

Terapia celular:

La terapia celular con linfocitos T modificados genéticamente para expresar un antígeno quimérico (CAR-T) ha revolucionado el tratamiento de los linfomas B. En el caso de los linfomas T, el desarrollo de esta terapia se encuentra con algunas dificultades como encontrar el antígeno adecuado sobre el que dirigir el CAR, el riesgo de contaminación del producto de aféresis por la enfermedad, la severa inmunodepresión T que puede causar al paciente y como no, el riesgo de fratricidio.

Recomendaciones sobre TPH en el tratamiento de rescate:

1. En pacientes candidatos a TPH se recomienda tratamiento de rescate seguido de consolidación con TAPH siempre y cuando demuestren quimiosensibilidad y no lo hayan recibido en primera línea (recomendación grado 1, nivel de evidencia B).
2. En pacientes de muy mal pronóstico, quimiorresistentes, buen estado general y sin comorbilidades, un tratamiento de rescate seguido de consolidación con alo-TPH puede ser la alternativa con mayores opciones de éxito (recomendación grado 2, nivel de evidencia B).

2. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE CELULAS T/NK EXTRAGANGLIONARES:

En este apartado se incluirá el tratamiento de los siguientes subtipos histológicos:

- Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal.
- Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE).
- Linfoma T intestinal epiteliotrópico monomórfico (LITME).
- Desorden linfoproliferativo indolente T o NK del tracto gastrointestinal.
- Linfoma T hepatoesplénico (LTHE).

- Linfoma anaplásico de célula grande asociado a prótesis mamaria (LACG-APM).

RECOMENDACIONES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS T/NK EXTRAGANGLIONARES

Linfoma extraganglionar NK/T, tipo nasal:

- La primera línea de terapia en estadios localizados será la administración de quimioterapia (basada en L-ASA) + radioterapia (recomendación grado 2, nivel de evidencia B). En casos seleccionados con estadio I y sin factores adversos se puede plantear la radioterapia sola.
- La primera línea en estadios avanzados es el esquema el esquema DDGP (primera opción) o SMILE asociado o no a radioterapia (recomendación grado 2, nivel de evidencia B). Se puede considerar candidatos a TAPH en primera remisión a aquellos pacientes con factores de riesgo adversos (recomendación grado 3, nivel de evidencia C).
- En recaída tras esquema SMILE o DDGP, las opciones terapéuticas son investigacionales (AspaDexMet o GELOX). En aquellos casos que logren alcanzar una respuesta objetiva y sean candidatos a un trasplante alogénico, es una opción a considerar (recomendación grado 3, nivel de evidencia C).

Linfoma T asociado a enteropatía (LTAE):

- En primera línea, el esquema de elección es IVE-MTX seguido de TAPH. En aquellos que no son candidatos a terapias intensivas y/o TAPH, considerar el esquema CHOP (recomendación grado 2, nivel de evidencia B).
- En recaída, las opciones son investigacionales (recomendación grado 3, nivel de evidencia C).

Linfoma T hepatoesplénico (LTHE):

- En primera línea, en pacientes candidatos a terapia intensiva, se aconseja ICE o el esquema IVAC seguido de trasplante alogénico (recomendación grado 3, nivel de evidencia C).
- En recaída, las opciones son investigacionales (recomendación grado 3, nivel de evidencia C).

Linfoma Anaplásico de Célula Grande Asociado a Prótesis Mamaria (LACG-APM):

- El estadiaje quirúrgico que incluye la exéresis completa de prótesis con cápsula y márgenes limpios es el tratamiento definitivo para los estadios IA-C. (Recomendación grado 2, nivel de evidencia B).
- Para los estadios ≥IIA adicionalmente a la cirugía se debe de administrar quimioterapia sistémica siguiendo las mismas recomendaciones que los pacientes afectos de un LACG ALK negativo nodal. (Recomendación grado 3, nivel de evidencia C).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de los Linfomas T/NK. GELTAMO 2024.

Protocolos de Acondicionamiento para Trasplantes de CPH

Protocolos de Acondicionamiento Alogénicos Mieloablativos:

- **Busulfán (Bu) Ciclofosfamida (Cy) y sus variaciones: dosis (días):**

- Bu VO 1 mg/kg c/6 h (-7, -6, -5, -4).
- Cy IV 60 mg/kg/d (-3, -2) o
- Bu IV 0,8 mg/kg c/6 h (-7, -6, -5, -4).
- Cy IV 60 mg/kg/d (-3, -2) o
- Cy 60 mg/kg/d (-8, -7).
- Bu IV 3,2 mg/kg/d (-6, -5, -4, -3).

Se recomienda la utilización de la formulación IV de Bu y utilizar primero Cy (esquema Cy/Bu) ya que se ha asociado a menor MRT. En caso de usar primero Cy se recomienda que pasen 48 h al menos entre la última dosis de Bu y la infusión de PH. En caso de contar únicamente con Bu VO iniciar con esta medicación debido al potencial emetógeno de la Cy.

Su uso está ampliamente recomendado para diferentes neoplasias hematológicas, pero sobre todo para leucemias agudas y LMC. Tanto para auto como alo-TPH.

- **Fludarabina (Fluda) y Busulfan (Bu): dosis (días):**

- Fluda 30 mg/m^2/d (-6, -5, -5, -4).
- Bu IV 1,6 mg/kg c/12 h (-7, -6, -5, -4) o
- Fluda 30 mg/m^2/d (-6, -5, -5, -4).
- Bu IV 3,4 mg/kg/d (-7, -6, -5, -4).

Es una variante de Bu/Cy que persigue reducir la toxicidad y aprovechar la sinergia entre Fluda y Bu.

Los resultados en comparación con Bu/Cy sugieren al menos equivalencia en los resultados del TPH.

- **Principalmente indicado en leucemias agudas en alo-TPH**.

- Cy Irradiación Corporal Total (ICT): dosis (días):
- ICT 2-2,25 Gy c/12 h (-7, -6, -5, -4).
- Cy IV 60 mg/kg/d (-3, -2) o
- Cy IV 60 mg/kg/d (-6, -5).
- ICT 2-2,25 Gy c/12 h (-4, -3, -2, -1).

Se suele recomendar iniciar con la ICT para que los efectos secundarios de la QT no interfieran con la ICT. Sin embargo, no existen datos que sugieran que un orden es superior al otro.

La ICT se puede aplicar el mismo día de la infusión (día 0) antes de la infusión de los PH.

Su uso está ampliamente recomendado para diferentes neoplasias hematológicas, pero sobre todo para leucemias agudas y LMC. Tanto para trasplante autólogo como alogénico.

- **Secuencial: dosis (días):**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-11, -10, -9, -8, -7).
- Idarubicina 12 mg/m^2/d IV (-11, -9, -7).
- ARA-C 2 g/m^2/d IV (-11, -10, -9, -8, -7).
- Mel 70 mg/m^2/d IV (-3, -2).

Utilizado en alo-TPH en pacientes con enfermedad activa (LMA/SMD) con la intención de administrar un tratamiento de rescate y a la vez la realización del TPH. No se considera una indicación estándar. Puede reemplazarse la Idarubicina por Mitoxantrona.

Requiere profilaxis de conjuntivitis y toxicidad neurológica por el ARA-C. Vigilar función renal por la Fluda. El Mel requiere hidratación especial. La profilaxis de EICR recomendada es con CsA (hasta +90) y MMF (hasta +28).

- **Trasplante Haploidéntico con Ciclo Post sin ICT Mieloablativo:**

- Fludarabina 30 mg/m^2 IV (-6, -5, -4, -3, -2).
- Ciclofosfamida 14,5 mg/kg IV (-6, -5).
- Busulfán 3,2 mg/kg (IV) (-4, -3, -2).

- **Trasplante Haploidéntico con Ciclo Post con ICT Mieloablativo:**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-6, -5, -5, -4).
- ICT 1,5 Gy c/12 h (-4, -3, -2, -1).

Acondicionamientos de Intensidad Reducida (AIR):

- **Flu Bu 2: dosis (días):**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-9, -8, -7, -6, -5).
- Busulfán IV 0,8 mg/kg c/6 h (-6, -5), o
- IV 3,2 mg/kg/d (-6, -5), o
- VO 1 mg/kg/d (-6, -5).

Es uno de los esquemas de intensidad reducida más empleados. Sin embargo, un reciente estudio aleatorizado ha mostrado que la combinación Fluda/Treo se asocia a menor MRT.

- **Flu/Bu2 Tiotepa (TT) (AIR): dosis (días):**

- TT 5 mg/kg IV (-7, -6).
- Fludarabina 50 mg/m^2/d IV (-5, -4, -3).
- Busulfán IV 3,2 mg/kg/d (-4, -3).

Utilizado en alo-TPH. La combinación de este esquema con profilaxis basada en anticalcineurínico y rapamicina se puede asociar a mayor toxicidad endotelial (SOS y MAT).

- **Flu/Bu3/TT (AIR): dosis (días):**

- TT 5 mg/kg/d IV (-7, -6).
- Fludarabina 50 mg/m^2/d IV (-5, -4, -3).
- Busulfán IV 3,2 mg/kg/d (-6, -4, -3).
- ATG 2 mg/kg/d IV (-4, -3, -2).

Utilizado principalmente en trasplante alogénico de SCU.

- **Flu Treosulfan (Treo): dosis (días):**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-6,-5, -4, -3, -2).
- Treo 10 mg/m^2/d IV (-4, -3, -2).

Como AIR en pacientes con LMA/SMD ha mostrado una reducción de la MRT en comparación con Fluda/Bu2, sin que se haya observado un aumento en la recidiva. Mejor SLE y SG que Fluda/Bu2.

- **Flu/Mel 140 (AIR): dosis (días):**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-8,-7, -6, -5,-4).
- Melfalán 70 mg/m^2/d IV (-3, -2).

Utilizado en alo-TPH. Algunos estudios retrospectivos sugieren menor REC posTPH que Flu/Bu2.

- **Trasplante Haploidéntico con Ciclo Post sin ICT Intensidad Reducida:**

- Fludarabina 30 mg/m^2 IV (-6, -5, -4, -3, -2).
- Ciclofosfamida 14,5 mg/kg IV (-6, -5).
- Busulfán 3,2 mg/kg (IV) (-3, -2).

- **Trasplante Haploidéntico con Ciclo Post con ICT Intensidad Reducida:**

- Fludarabina 30 mg/m^2 IV (-6, -5, -4, -3, -2).
- Ciclofosfamida 14,5 mg/kg IV (-6, -5).
- ICT 2 Gy (-1).

Acondicionamientos No Mieloablativos:

- **Flu/ICT: dosis (días):**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-4, -3, -2).
- ICT 2Gy (-1).

Utilizado en alo-TPH. La ICT se puede administrar el mismo día de la infusión de los PH. Este esquema no produce neutropenia profunda. Para pacientes frágiles.

- **Flu/Cy +/-ICT +/-ATG: dosis (días):**

- Fludarabina 50 mg/m^2/d IV (-7, -6, -5, -4, -3).
- Cy 60 mg/kg/d IV (-2).
- ICT 2 Gy (-1).
- ATG 2 mg/kg IV (-3, -2, -1).

Utilizado en alo-TPH. La Cy requiere profilaxis de cistitis hemorrágica. La ICT se puede administrar el mismo día de la infusión de los PH. La ATG requiere premedicación especial. Existen diversas dosis de ATG, algunos esquemas usan el 50% de esta dosis.

Aplasia Medular

- **Cy Inmunoglobulina Anti timocitos de Conejo (ATG): dosis (días):**

- Cy 50 mg/kg/d (-5, -4, -3, -2).
- ATG 2,5 mg/kg (-5, -4, -3, -2).

Principalmente en alo-TPH por AMG y enfermedades no neoplásicas.

En general se prefiere el uso de ATG de Conejo respecto a la ATG de caballo en pacientes con aplasia que reciben un TPH (a diferencia de lo que se recomienda en los pacientes que reciben ATG como parte de la TIS).

- **Flu/Cy/ATG: dosis (días):**

- Fludarabina 30 mg/m^2/d IV (-5, -4, -3, -2).
- Cy 30 mg/kg/d IV (-5, -4, -3, -2).
- ATG 2.5 mg/kg/d IV (-3, -2, -1).

Principalmente en alo-TPH por AMG y enfermedades no neoplásicas y en pacientes que reciben un TPH de DnE.

En pacientes jóvenes la dosis de Cy puede incrementarse hasta 50 mg/kg/d.

- **Adición de ATG: dosis (días):**

- ATG 15: 3,75 mg/kg/d IV (-5, -4, -3, -2).
- ATG 8: 2 mg/kg/d IV (-5, -4, -3, -2).
- ATG 4: 2 mg/kg/d IV (-3, -2) o (-2, -1).

La ATG se puede añadir a cualquier acondicionamiento considerando el riesgo de injerto contra receptor vs recaída de la enfermedad de base. A ser evaluado según protocolos del Centro y Equipo.

Existen muy diversas formulaciones de ATG dosis y posologías de ATG según la intensidad de la DLT que se quiera lograr. Las más habituales oscilan entre 4 y 10 mg/kg (ATG de conejo). La dosis total se divide en varios días teniendo en cuenta que cuanto más cerca esté del día 0, mayor es el efecto IS.

- **Protocolo Ciclo Post para trasplantes Haploidénticos:**

Una vez culminado el acondicionamiento estándar añadir:

- Ciclofosfamida 50 mg/kg IV (+3, +4) Se sugiere uso de peso ajustado según protocolo asistencial.
- Mesna (+3, +4) Según protocolo asistencial.
- Ciclosporina o Tacrolimus IV: Añadir según protocolo asistencial desde el día -1/+5 y hasta el día +180.
- MMF: 1 g cada 8 horas desde el día 0/+5 hasta el día +35.

Hay reportes de dosis menores de ciclofosfamida para pacientes añosos o cardiópatas que van de 25 mg/kg x 2 a 40 mg/kg x 2. También uso de ATG añadida al protocolo para disminuir riesgo de CRS post trasplante. Inicio precoz de CNI y MMF también se asocian a menor CRS post trasplante sin incremento de injerto contra receptor.

Se sugiere revisión regular de este protocolo por encontrarse en constante avance.

- **Acondicionamientos de AutoTPH:**
- **BEAM: dosis (días):**

- BCNU: 300 mg/m^2 (-6).
- Etopósido 200 mg/m^2/d (-5, -4, -3, -2).
- ARA-C 200 mg/m^2 c/12 h (-5, -4, -3, -2).
- Mel 140 mg/m^2/d (-1).

Esquema utilizado para linfomas TAPH. Su uso en alo-TPH está en la frontera entre el AMA y el AIR.

- **BEAM en fresco: dosis (días):**

- BCNU: 300 mg/m^2 (-4).
- Etopósido 250 mg/m^2/d (-4, -3, -2).
- ARA-C 300 mg/m^2 c/12 h por 5 dosis (-4, -3, -2).
- Mel 140 mg/m^2/d (-2).

Esta modificación permite mantener las dosis totales de cada quimioterápico y mantener al menos 48 horas entre el ultimo goteo de citostáticos y la infusión.

En caso de disnea, valorar rápido el uso de corticoides debido al riesgo de toxicidad pulmonar por BCNU.

- **BEAC: dosis (días):**

- BCNU: 300 mg/m^2/d IV (-6).
- Etopósido 200 mg/m^2/d IV (-5, -4, -3, -2).
- ARA-C 200 mg/m^2 c/12h IV (-5, -4, -3, -2).
- Cy 1,5-2,5 g/m^2/d IV (-4, -3, -2).

Esquema utilizado para linfomas en TAPH en ausencia de Melfalán.

Requiere cuidados especiales por el ARA-C. Requiere profilaxis de cistitis hemorrágica por la Cy.

- **TEAM: dosis (días):**

- TT: 300 mg/m^2 IV (-6).
- Etopósido 200 mg/m^2/d IV (-5, -4, -3, -2) [2].
- ARA-C 200 mg/m^2 c/12 h IV (-5, -4, -3, -2) [3].
- Mel 140 mg/m^2/d IV (-1).

Esquema utilizado para linfomas en TAPH. Utilizado como modificación del BEAM. Escasos resultados publicados.

- **BeEAM: dosis (días):**

- Bendamustina: 160-200 mg/m^2 IV (-7, -6).
- Etopósido 200 mg/m^2/d IV (-5, -4, -3, -2) [2].
- ARA-C 200 mg/m^2 c/12h IV (-5, -4, -3, -2) [3].
- Mel 140 mg/m^2/d IV (-1).

Esquema utilizado para linfomas en TAPH. Utilizado como modificación del BEAM en casos de ausencia de BCNU.

- **CBV: dosis (días):**

- BCNU: 100-150 mg/m^2 IV (-8, -7, -6).
- Etopósido: 400 mg/m^2 c/12 h IV (-8, -7, -6).
- Cy: 1800 mg/m^2 IV (-5, -4, -3, -2).

Esquema utilizado para linfomas en TAPH.

La dosis total de BCNU superior a 300 mg/m² se asocia a un incremento en la toxicidad. La dosis total nunca debe exceder los 450 mg/m² debido a una inaceptable toxicidad pulmonar. Las dosis de etopósido son variables en diferentes estudios oscilando.

- **BCNU/TT: dosis (días):**

- BCNU 400 mg/m²/d (-6).

- TT 5 mg/kg/d (-5, -4).

Esquema utilizado en concreto para pacientes con LNH con afectación de SNC debido a la capacidad de ambos fármacos para traspasar la barrera hematoencefálica.

- **Mel 200: dosis (días):**

- Mel 200 mg/m2/d IV(-2 o -1).

El Mel requiere hidratación especial. Esperar mínimo 24 horas entre fin de infusión del Melfalan y reinfusión de CPH.

Se usa principalmente en MM (esquema preferido) y amiloidosis. En pacientes con amiloidosis con afectación renal y/o cardiaca valorar reducir la dosis total a 100-140 mg/m².

- **Bu/Mel: dosis (días):**

- Bu 3,2 mg/kg/d IV (-5, -4, -3).

- Mel 140 mg/m²/d IV (-1).

Utilizado en MM. Con este acondicionamiento el Bu debe ser IV. El uso de formulaciones orales se asocia a alto riesgo de toxicidad. El Mel requiere hidratación especial. El Bu requiere profilaxis anticonvulsivante.

<u>Medicación acompañante</u>:

1. Movilizadores: Plerixafor: 20-24mg subcutáneo 10-12 horas antes de la colecta acompañado de la estimulación regular con Filgrastim. Se recomienda el dosaje de Células CD34+ circulantes el día+4 de estimulación con filgrastim y su uso en caso de células circulantes inferiores a 5-20 (definir valor según cada centro). Principalmente para trasplante autólogo, descrito en donantes alogénicos pero con poca literatura acompañante.

2. Inmunosupresores:

   - Ciclosporina: Formulación IV 5-6 mg/kg dividido en 2 dosis cada 12 horas. Formulación Oral 15mg/kg dividido en 2 dosis cada 12 horas. Independiente de la formulación el dosaje debe realizarse en valle para mantener un rango terapéutico entre 200-300 los primeros 30 días, luego entre 150-200 los primeros 3 meses y luego iniciar el descenso lento para lograr la suspensión a los 6 meses post trasplante para indicaciones malignas y al año para indicaciones benignas.

   - Tacrolimus: Formulación IV 0,03mg/kg en 2 dosis cada 12 horas. Formulación oral 0,05mg/kg en 2 tomas cada 12 horas. Independiente de la formulación el dosaje debe realizarse en valle para mantener un rango terapéutico entre 10-15 los primeros 30 días, luego entre 5-10 los primeros 3 meses y luego iniciar el descenso lento para lograr la suspensión a los 6 meses post trasplante para indicaciones malignas y al año para indicaciones benignas.

   - Micofenolato de Mofetilo (MMF): Formulación oral o IV 15 mg/kg/día dividido en 3 dosis (dosis máxima 1g cada 8 horas) para trasplantes haploidénticos con suspensión el día +35. Obs: 500mg de Micofenolato de Mofetilo (MMF) es equivalente a 360mg de Acido de Mofetilo (MMA), sin embargo, el más utilizado para trasplantes de medula ósea y con mas literatura acompañante es el MMF.

La decisión del uso de Ciclosporina vs Tacrolimus depende de la experiencia del centro. No hay estudios comparativos que hayan demostrado superioridad de uno sobre en puntos comparativos de sobrevida global. El día de inicio de ambos depende del protocolo de acondicionamiento que será utilizado y debe ser valorado a nivel local en cada centro.

Para trasplantes con alto riesgo emetógeno como los haploidénticos, aplasias medulares o mieloablativos tipo BuCy (por la ciclofosfamida altas dosis) se recomienda la formulación EV de los inhibidores de calcineurina y el MMF, así como en pacientes con mucositis grado 3-4 que requieran nutrición parenteral total y aquellos con Enfermedad de Injerto Contra Receptor Gastrointestinal grado 3-4.

1. Antivirales: Si bien hay docenas de virus que pueden resultar fatales en el contexto de un paciente trasplantado y severamente inmunosuprimido por su prevalencia y manejo particular este protocolo se centrara en el Citomegalovirus.

En pacientes de bajo riesgo: Receptor y Donante seronegativos, Receptor y Donante seropositivos con injertos sin linfodepleción, compatibles y en trasplantes autólogos no se recomienda la búsqueda regular de infección por CMV salvo clínica sugerente.

En pacientes de alto riesgo: Receptor positivo para Donante negativo o a la inversa, pacientes que reciben timoglobulina en dosis altas (+7,5 mg/kg), linfodepletados con Ciclo Post, no compatibles (haploidénticos) y de Cordón se recomienda el uso de Letermovir de profilaxis hasta el día +100 post trasplante o en su defecto pesquisa semanal de carga viral para inicio de tratamiento con Ganciclovir o Valganciclovir. No se recomienda el tratamiento de profilaxis con Ganciclovir o Valganciclovir por su efecto toxico medular pudiendo llevar a fallas de injerto. El único fármaco aprobado para uso en profilaxis primaria es el Letermovir.

- Letermovir: 480mg VO por día desde el día +0 a +28 hasta el día +100.
- Ganciclovir y Valganciclovir: Se debe valorar cada caso de forma individual. Los rangos de carga viral para inicio de tratamiento son diferentes según el tipo de trasplante y también se debe tener en cuenta la cinética de la carga viral en el tiempo. Se recomienda consulta con infectología concomitante. No se recomienda el inicio en base a serología.

2. Antifúngicos: Salvo excepciones la profilaxis para Candida esta generalmente recomendada por lo cual este protocolo se centrará en el manejo de hongos filamentosos.

En pacientes de alto riesgo (alogénicos, leucemias agudas en inducción, pacientes con enfermedad de injerto contra receptor) las infecciones fúngicas invasivas pueden presentarse hasta en un 30% de los pacientes.

En casos de plaquetopenia severa, anemia y leucopenia se desaconsejan los estudios invasivos. En estos pacientes de alto riesgo de infecciones fúngicas la determinación semanal de Galactomanano sérico resulta en una alternativa segura de pesquisa tomando 0,5 como punto de corte para repetir el estudio en 48 horas y 0,8 en cualquier momento para inicio de tratamiento. El PCR para Aspergillus es ciertamente más sensible, pero tener en cuenta falsos positivos especialmente en pacientes con mucositis por reactividad con hongos intestinales. Estos estudios acompañados de estudios de imagen pertinentes pueden guiar el inicio precoz de tratamiento en pacientes hiporreactivos a la infección fúngica invasiva.

- Posaconazol: 200 mg 3 veces al día o 300 mg tabletas Gastroresistentes una vez al día hasta el día +100. De primera línea para profilaxis primaria de infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos en pacientes de alto riesgo.
- Voriconazol: IV 6 mg/kg por 2 dosis, luego 4 mg/kg cada 12 horas. Oral 200 mg cada 12 horas. No se recomienda su uso para profilaxis primaria por alta toxicidad. Podría considerarse en profilaxis secundaria. Se recomienda su dosaje en valle en sangre en caso de uso concomitante con medicación de metabolismo hepático al menos una vez en el curso del tratamiento.

- Anfotericina Desoxicolato y Liposomal: Reservada para uso en pacientes con infección por hongos filamentosos en los cuales esta contraindicado el uso de Voriconazol o en caso de infecciones por hongos resistentes que requieran tratamiento sinérgico (se recomienda evaluación por infectología). Se podría usar en pacientes que reciben tratamiento profiláctico con Posaconazol y se sospecha infección fúngica invasiva de brecha. Debido a la existencia en el mercado de diferentes formulaciones de anfotericina liposomal se sugiere corroborar la dosis y la indicación previo al uso ya que algunas formulaciones han demostrado ser inferiores a la Desoxicolato.

- Equinocandinas: Caspofungina, Anidulafungina y Micafungina. Presentan la ventaja de baja toxicidad hepática y renal, así como bajo perfil de interacciones con otros medicamentos. Sin embargo, no están recomendadas fuera de ensayo clínico para profilaxis primaria por falta de respaldo bibliográfico.

Terapia de Enfermedad de Injerto Contra Receptor:

- Ruxolitinib: Fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la Enfermedad de Injerto Contra Receptor Agudo y Crónico refractario al tratamiento con esteroides. Dosis: 10 mg cada 12 horas según tolerancia. El tratamiento, especialmente en casos de Enfermedad de Injerto Contra Receptor Crónico, debe mantenerse por meses o incluso años.

- Ibrutinib: Fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la Enfermedad de Injerto Contra Receptor Crónico refractario al tratamiento con esteroides. Dosis: 420 mg cada 24 horas según tolerancia. El tratamiento debe mantenerse por meses o incluso años. Obs: Debido a los efectos adversos su uso se encuentra en discusión actualmente prefiriéndose el Ruxolitinib como tratamiento.

Dentro de las medicaciones usadas como segunda línea para la Enfermedad de Injerto Contra Receptor podemos citar: Imatinib, Rituximab, MMF, Basiliximab, Metotrexate, Sirolimus, la fotoaferesis extracorpórea entre otros. No hay beneficio de una línea sobre otra por lo cual su uso y el orden de este queda a criterio de cada centro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. (2005). Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic hae-

matopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the acute leukemia working party (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Leukemia, 19, 2304–2312.

2. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. (2009). Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant, 15*, 1628–1633.

3. Battipaglia G, Mauff K, Wendel L, et al. (2021). Thiotepa-busulfan-fludarabine (TBF) conditioning regimen in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: an outcome analysis from the chronic malignancies working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant, 56*, 1593–1602.

4. Beelen DW, Trenschel R, Stelljes M, et al. (2020). Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol, 7*, e28–e39.

5. Blaise D, Tabrizi R, Boher JM, et al. (2013). Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer, 119*, 602–611.

6. Bornhäuser M, Kienast J, Trenschel R, et al. (2012). Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol, 13*, 1035–1044.

7. Bug G, Labopin M, Niittyvuopio R, et al. (2023). Fludarabine/TBI 8 Gy versus fludarabine/treosulfan conditioning in patients with AML in first complete remission: a study from the acute leukemia working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant, 58*, 710. https://doi.org/10.1038/s41409-023-01965-x

8. Chevallier P, Labopin M, Buchholz S, et al. (2012). Clofarabine-containing conditioning regimen for Allo-SCT in AML/ALL patients: a survey from the acute leukemia working party of EBMT. *Eur J Haematol, 89*, 214–219.

9. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. (1990). Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood, 76*, 1867–1871.

10. Craddock C, Jackson A, Loke J, et al. (2021). Augmented reduced-intensity regimen

does not improve postallogeneic transplant outcomes in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol, 39*, 768–778.

11. Danylesko I, Shimoni A, Nagler A. (2012). Treosulfan-based conditioning before hematopoietic SCT: more than a BU look-alike. *Bone Marrow Transplant, 47*, 5–14.

12. Duque-Afonso J, Finke J, Labopin M, et al. (2022). Comparison of fludarabine-melphalan and fludarabine-treosulfan as conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation—a registry study on behalf of the EBMT acute leukemia working party. *Bone Marrow Transplant, 57*, 1269–1276.

13. Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. (2002). Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for haemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood, 100*, 1201–1207.

14. Eder S, Canaani J, Beohou E, et al. (2017). Thiotepa-based conditioning versus total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol, 92*, 997–1003.

15. Eapen M, Brazauskas R, Hemmer M, et al. (2018). Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv, 2*, 2095–2103.

16. Giebel S, Miszczyk L, Slosarek K, et al. (2014). Extreme heterogeneity of myeloablative total body irradiation techniques in clinical practice: a survey of the acute leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer, 120*, 2760–2765.

17. Giebel S, Labopin M, Socié G, et al. (2023a). Fludarabine or cyclophosphamide in combination with total body irradiation as myeloablative conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: an analysis by the acute leukemia working party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant, 58*, 506–513.

18. Giebel S, Labopin M, Schroeder T, et al. (2023b). Fludarabine versus cyclophosphamide in combination with myeloablative total body irradiation as conditioning for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation. A study from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Am J Hematol, 98*, 580–587.

19. Gruen A, Exner S, Kühl JS, Boehmer D, et al. (2022). Total body irradiation as part of

conditioning regimens in childhood leukemia—long-term outcome, toxicity, and secondary malignancies. *Strahlenther Onkol, 198*(1), 33–38.

20. Gorin NC, Labopin M, Czerw T, et al. (2017). Autologous stem cell transplantation for adult acute myelocytic leukemia in first remission—better outcomes after busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide: a retrospective study from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Cancer, 123*, 824–831.

21. Handgretinger R, Lang P. (2022). Could (should) we abandon total body irradiation for conditioning in children with leukemia? *Blood Rev, 56*, 100966.

22. Hassan M. (1999). The role of busulfan in bone marrow transplantation. *Med Oncol, 16*, 166–176.

23. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. (2016). Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. *Nat Rev Clin Oncol, 13*, 132.

24. Kröger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. (2017). Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). *J Clin Oncol, 35*, 2157–2164.

25. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, et al. (2017). Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica, 102*, 1810–1822.

Anexos

ANEXO 1

LISTADO DE DROGAS ESENCIALES – HEMATOLOGIA:

• CITOTÓXICOS:

- Citarabina 100 mg, 500 mg o 1 gr (inyectable).
- Cladribina 10 mg (inyectable).
- Trióxido de Arsénico 10 mg (inyectable).
- Azacitidina 100 mg (inyectable).
- Pegaspargasa 750 U/ml (inyectable).
- L – Asparaginasa 10.000 UI (inyectable).
- Bendamustina 100 mg (inyectable).
- Bleomicina 15 UI (inyectable).
- Busulfán 60 mg (inyectable).
- Leucovorina Cálcica 15 mg (comprimido) y 50 mg (inyectable).
- Carboplatino 150 y 450 mg (inyectable).
- Carmustina 100 mg (inyectable).
- Clorambucilo 2 mg (comprimido).
- Cisplatino 50 mg (inyectable).
- Ciclofosfamida 1 gr (inyectable).
- Dacarbazina 100 mg y 200 mg (inyectable).
- Daunorrubicina 20 mg (inyectable).
- Doxorrubicina 10 mg y 50 mg (inyectable).
- Doxorrubicina Liposomal 20 mg (inyectable).
- Etoposide 100 mg (inyectable).

- Fludarabina 10 mg (comprimido) y 50 mg (inyectable).
- Gemcitabina 200 mg y 1 gr (inyectable).
- Hidroxiurea 500 mg (comprimido).
- Ifosfamida 1 gr (inyectable).
- Idarrubicina 5 mg y 10 mg (inyectable).
- Melfalán 2 mg (comprimido) y Melfalán 50 mg (inyectable).
- Mercaptopurina 50 mg (comprimido).
- Metotrexato 50 mg y 500 mg (inyectable).
- Metotrexato 2.5 mg (comprimido).
- Mitoxantrona 20 mg (inyectable).
- Oxaliplatino 50 mg y 100 mg (inyectable).
- Procarbazina 50 mg (inyectable).
- Tiotepa 15 mg (inyectable).
- Vinblastina 10 mg (inyectable).
- Vincristina 1 mg (inyectable).
- Vinorelbine 10 mg/ml (inyectable).

• TERAPIAS DIRIGIDAS, ANTICUERPOS MONOCLONALES Y BIESPECÍFICOS:

- Ácido Transretinoico 10 mg (cápsulas).
- Bortezomib 3.5 mg (inyectable).
- Ibrutinib 140 mg (cápsulas).
- Imatinib 100 mg (comprimido).
- Nilotinib 200 mg (cápsula).
- Dasatinib 20 mg (comprimido).
- Bosutinib 100 mg (comprimido).
- Ponatinib 15 mg (comprimido).
- Interferón (inyectable).
- Peginterferón (inyectable).
- Rituximab 100 mg y 500 mg (inyectable).
- Acalabrutinib 100 mg (comprimido).
- Ruxolitinib 5 mg y 10 mg (comprimido).

- Obinutuzumab 1000 mg (inyectable).
- Venetoclax 100 mg (comprimido).
- Blinatumomab 35 mcg (inyectable).
- Inotuzumab 1 mg (inyectable).
- Eculizumab 10 mg/ml (inyectable).
- Crovalimab 340 mg/2 ml (inyectable).
- Polatuzumab 140 mg (inyectable).
- Daratumumab 1800 mg (inyectable).
- Carfilzomib 60 mg (inyectable).
- Brentuximab 50 mg (inyectable).
- Nivolumab 100 mg/10 ml (inyectable).
- Pembrolizumab 100 mg/ 4 ml (inyectable).
- Glofitamab 2.5 mg/2.5 ml (inyectable).
- Epcoritamab 4 mg (inyectable).
- Belantamab 100 mg (inyectable).
- Zanubrutinib 80 mg (cápsula).
- Mosunetuzumab 30 mg/30 ml (inyectable).
- Teclistamab 90 mg/ml (inyectable).
- Talquetamab 40 mg/ml (inyectable).
- Pirtobrutinib 100 mg (comprimido).

• INMUNOMODULADORES Y FACTORES ESTIMULANTES:

- Filgrastim 300 µg (inyectable).
- Plerixafor 20 mg/1 ml (inyectable).
- Eltrombopag 25 mg y 50 mg (comprimido).
- Eritropoyetina Humana 10.000 UI, 20.000 UI y 40.000 UI (inyectable).
- Lenalidomida 10 mg y 25 mg (comprimido).
- Pomalidomida 4 mg (comprimido).
- Talidomida 100 mg (comprimido).
- Luspatercept 75 mg (inyectable).

• INMUNOSUPRESORES:

- Timoglobulina de conejo (inyectable).
- Ciclosporina A (gotas e inyectable).
- Micofenolato Mofetil (comprimido).
- Tacrolimus 1 mg (comprimido).

• LISTADO COMPLEMENTARIO:

- Prednisona 5 mg, 20 mg y 50 mg (comprimido).
- Dexametasona (comprimido e inyectable).
- Metilprednisolona 500 mg (inyectable).
- Hidrocortisona 100 mg y 500 mg (inyectable).
- Alopurinol 300 mg (comprimido).
- Rasburicasa (inyectable).
- Ondansetrón (comprimido sublingual e inyectable).
- Mesna 100 mg/ml (inyectable).
- Ácido Zoledrónico 4 mg (inyectable).
- Pamidronato 90 mg (inyectable).
- Denosumab 60 mg (inyectable).
- Danazol 200 mg (comprimido).
- Anticoagulación: HBPM 40, 60, 80 mg (inyectable).
  Rivaroxabán 10 Y 20MG (comprimido).
  Apixabán 2.5 y 5 mg (comprimido).
- Oximetolona 50 mg (comprimido).
- Acido Acetil Salicílico 100 mg (comprimido).
- Deferasirox 250 mg y 500 mg (comprimido efervescente).
- Hierro Sacarato 100 mg/5 ml (inyectable).
- Tocilizumab 20 mg/ml (inyectable).

• ANTIBIÓTICOS:

- Levofloxacina 750 mg (comprimido e inyectable).
- Ciprofloxacina 500 mg (comprimido e inyectable).

- Trimetoprim – Sulfametoxazol 800/160 mg (comprimido).
- Claritromicina 500 mg (comprimido).
- Piperacilina – Tazobactam (inyectable).
- Ceftazidima 1 gr (inyectable).
- Amikacina 500 mg (inyectable).
- Meropenem 1 gr (inyectable).
- Imipenem 500 mg y 1 gr (inyectable).
- Vancomicina 500 mg (inyectable).
- Metronidazol 500 mg (inyectable).

• ANTIMICÓTICOS:

- Fluconazol 200 MG (inyectable).
- Voriconazol 200 mg (comprimido e inyectable).
- Anfotericina B Liposomal 50 mg (inyectable).
- Posaconazol 100 mg (comprimido).
- Equinocandinas: Caspofungina, Micafungina, Anidulafungina.

• ANTIVIRALES:

- Aciclovir 400 mg (Comprimido e inyectable) y 800 mg (comprimido).
- Valganciclovir 450 mg (comprimido).
- Ganciclovir 500 mg (inyectable).
- Letermovir 240 mg (comprimido).

ANEXO 2

• ESTUDIOS ESENCIALES:

- Citometría de Flujo: diagnóstica y para EMR.
- Citogenética Convencional.
- FISH.
- Biología Molecular.
- Inmunohistoquímica.
- PET-TC SCAN.
- RMN.
- TAC.
- Química de rutina.
- B2 - microglobulina.
- Dosaje de inmunoglobulinas.
- Dosaje de cadenas ligeras libres en suero.
- Proteinograma electroforético.
- Inmunofijación en suero y en orina.
- Dosaje de ácido fólico.
- Dosaje de Vitamina B12.
- Dosaje de Vitamina D 25 -OH.
- Perfil completo de hierro.
- Dosaje de Eritropoyetina.
- Densitometría ósea.

ANEXO 3

• OTRAS TERAPIAS:

- PUVA.
- Radioterapia.
- Radioterapia corporal total.

ANEXO 4

• INSUMOS:

- Aguja de aspirado de médula ósea.
- Aguja de biopsia de médula ósea.
- Microscopio óptico binocular.
- Kit de Aféresis.

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE

Enfermedades Hematológicas

ISBN: 978-99925-11-76-3

GOBIERNO DEL PARAGUAY

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y BIENESTAR SOCIAL