

MANEJO DE LA APLASIA MEDULAR EN LA DEFERVESCENCIA DE LA CURVA DE LA

COVID-19

CONSIDERACIONES GENERALES CON RESPECTO A LA PANDEMIA POR SARS-COV2

Durante el periodo comprendido entre principios de marzo y principios de mayo de 2020, hemos sufrido una ola de la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-Cov2. Los hospitales, en general, y las unidades de cuidados intensivos, en particular, han presentado índices de ocupación de pacientes graves verdaderamente históricos. Ello ha obligado a retrasar todos los tratamientos y procedimientos hospitalarios no urgentes, tanto quirúrgicos como médicos. Las razones generales para la restricción de los tratamientos durante estos meses han sido: 1) limitar la posibilidad de que los pacientes sean vehículo de la infección del resto de la población; 2) limitar la posibilidad de contagio de los propios pacientes en el entorno hospitalario; 3) reducir la posibilidad de que acontezcan complicaciones secundarias a los tratamientos más intensivos en un periodo de recursos hospitalarios limitados.^{1,2}

Sin embargo, desde mediados de mayo de 2020, la situación ha mejorado significativamente en nuestro entorno. Nadie puede saber si esta mejoría será transitoria o sostenida en el tiempo, pero existe una seria preocupación universal de que, en semanas o en meses, un nuevo brote de la COVID-19 (de menor, similar o mayor gravedad) se imponga y vuelva a poner en jaque a los servicios sanitarios y a toda la sociedad. Y ese riesgo se mantendrá, muy posiblemente, hasta el eventual descubrimiento de una vacuna frente al SARS-Cov2 que sea eficaz y que esté disponible para toda o la mayor parte de la población mundial.

Este estado de incertidumbre, nos obliga a los especialistas y los servicios sanitarios a una permanente adaptación a la situación del momento, sin perder de vista lo que puede ocurrir más adelante.

Precisamente por la mejoría actual y por debida alerta en el futuro próximo, debemos aprovechar esta fase para dar la oportunidad a nuestros pacientes de recibir tratamientos y procedimientos, a menudo potencialmente curativos, que han sido demorados durante los pasados meses por las razones expuestas más arriba. En otras palabras, si los meses de marzo a mayo se han caracterizado por el aplazamiento, en los momentos actuales parece lógico recuperar los retrasos y ampliar progresivamente el espectro de tratamientos y procedimientos a realizar. Y debemos hacerlo con relativa premura.

MANEJO DE LA APLASIA MEDULAR

La aplasia medular (AM) es una enfermedad caracterizada por el fracaso de la función hematopoyética y las consiguientes citopenias periféricas y es, en general, una urgencia médica.^{3,4}

Las principales armas terapéuticas para los pacientes con AM son el trasplante de médula ósea y el tratamiento médico con drogas, principalmente los inhibidores de la calcineurina (el más habitual es la ciclosporina A), eltrombopag y la globulina anti-timocítica.³

A continuación, se presenta un breve comentario de cada uno de los principales agentes terapéuticos y del trasplante de médula ósea para pacientes con AM.³

- **AGENTES TERAPÉUTICOS**

- **Inhibidores de la calcineurina (ICN).** El tratamiento con ICN no sólo no parece incrementar significativamente el riesgo, sino que algunas experiencias apuntan a que podría ejercer un efecto protector frente al desarrollo de las formas más graves de la COVID-19. Esto parece ser debido a su potencial efecto inhibidor de la replicación viral y, sobre todo, a la modulación de la respuesta inmune excesiva del huésped frente a la infección.⁵⁻⁸ Por tanto, el empleo de ciclosporina A (CsA) o tacrolimus sería adecuado para los pacientes que lo requieran.
- **Eltrombopag (EPAG).** Este agonista del receptor de la trombopoyetina oral, está aprobado por la FDA y la EMA para pacientes refractarios a tratamiento inmunosupresor (segunda línea) y por la FDA para pacientes con AM sin tratamientos previos (primera línea) no candidatos a trasplante. A día de hoy, no se han reportado efectos adversos de EPAG sobre la evolución de la infección por SARS-Cov2, por lo que habría que considerarlo un fármaco seguro en el contexto epidemiológico actual.¹
- **Globulina anti-timocítica (ATG).** Al igual que ocurre con otros agentes que producen depleción profunda de la celularidad T, el incremento de la morbilidad infecciosa es un efecto adverso bien conocido del uso de ATG.^{1,2} No existen, sin embargo, datos específicos con respecto al SARS-CoV2. Con todo, aunque durante la máxima efervescencia de la COVID-19 parecería lógico limitar su administración, en el momento actual parece

razonable emplearlo, siempre que la relación riesgo/beneficio sea favorable.

- **Eritropoyetina (EPO).** El empleo de este factor estimulante puede ser de utilidad en algunos pacientes con AM, particularmente cuando el tratamiento empieza a ser efectivo.³ En los casos en los que se observe su utilidad, no existe inconveniente para la administración subcutánea de EPO en el momento epidemiológico actual.
- **Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF).** El empleo de G-CSF en los pacientes con AM puede ser considerado en pacientes seleccionados con infecciones bacterianas o fúngicas activas o alto riesgo de presentarlas, siempre que se compruebe que es eficaz en el paciente concreto. Debe evitarse, no obstante, su uso prolongado o fuera de las circunstancias referidas.³
- **Esteroides.** Los cortico-esteroides no tienen papel alguno en el manejo de la AM, salvo como pre-medicación del ATG y como profilaxis y tratamiento de la enfermedad del suero. Fuera de estos contextos, la administración de cortico-esteroides debe evitarse porque no son eficaces y porque incrementan significativamente el riesgo de infección.³
- **Triple terapia (ATG/CsA/EPAG).** El empleo de esta combinación de fármacos ha redundado en los mejores resultados en AM, en el menor tiempo.^{9,10} El poder liberar a los pacientes de sus necesidades transfusionales y de su dependencia hospitalaria es, en el momento actual, más importante que nunca. Por tanto, debemos tratar de emplear la triple terapia, en las distintas líneas, siempre que esté en nuestra mano.

- **TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (TMO)**

El TMO de hermano HLA idéntico es el tratamiento de elección de primera línea de los pacientes menores de 40 años con AM muy grave, grave y menos grave con requerimientos transfusionales o infecciones.³ El TMO debe ofrecerse con inmediatez a los pacientes de nuevo diagnóstico y a aquellos que hubieran podido quedar en espera durante los meses pasados. Dicha inmediatez cobra especial relevancia si se tiene en cuenta que el efecto linfo-deplector del ATG del acondicionamiento es limitado en el tiempo y que el efecto de los ICN que los pacientes recibirán durante meses o años post-trasplante parece no predisponer, sino incluso proteger frente a la reacción hiper-inmune que, a

menudo, es la causa del fallecimiento de los pacientes con COVID-19.⁵⁻⁸ En otras palabras, cuanto antes trasplantemos a estos pacientes, aprovechando esta fase de mejoría de la situación epidemiológica de la pandemia por SARS-Cov2 , mejor para sus opciones de curación.

Con respecto a la indicación del TMO (de hermano HLA idéntico o de donantes alternativos) en segunda o ulteriores líneas terapéuticas, el razonamiento sería similar. Si la indicación es el TMO, hagámoslo pronto. Una limitación evidente para ello es el hecho de que el curso de la pandemia y la normativa que rige la donación, no son uniformes en los distintos países y la disponibilidad de donantes no emparentados (DNE), por tanto, no es la misma que antes de la COVID-19. A menudo, sin embargo, con ayuda del REDMO/F. I. J. Carreras, podremos contar con estrategias, como la priorización de donantes españoles, que nos permitan disponer de un DNE en tiempo adecuado para nuestro paciente.

La metodología del trasplante (fuente de progenitores, acondicionamiento, profilaxis frente a la EICR, duración de la inmunosupresión, etcétera) no tienen porqué variar con respecto a la de otros momentos. Ahora más que nunca, conviene tener muy en cuenta que el *gold standard* del acondicionamiento de algunos tipos de trasplantes ha cambiado durante los últimos años a favor de la intensidad reducida, como es el caso de los TMO de DNE HLA 10/10.¹¹

OTRAS CONSIDERACIONES

Si todos los pacientes con AM deben ser tratados con prontitud, esto es particularmente cierto para los casos con neutropenias más profundas y/o más requerimientos transfusionales.¹

La asistencia al hospital de los pacientes con AM, una vez en fase ambulatoria, debe limitarse a lo imprescindible y ser complementada con telemedicina, siempre que sea posible.^{1,2} El manejo inicial de la neutropenia febril debe hacerse, no obstante, inicialmente en el ámbito hospitalario.^{1,2}

Los pacientes deben cumplir, por supuesto, con las normas aplicables a la población general en cuanto al distanciamiento social, el uso de mascarillas, la higiene de las manos, etcétera. Estas prácticas deben ser observadas hasta que, de una u otra manera, se alcance la inmunidad de grupo frente al SARS-Cov2, lo cual no parece probable que ocurra en el corto plazo.^{1,2,12}

Como el resto de las personas, los pacientes con AM pueden padecer la COVID-19. Por ello, debemos mantener un alto índice de sospecha frente a esa posibilidad cuando se presenten síntomas compatibles (fiebre, tos, fatiga, etcétera).¹²

CONSIDERACIÓN FINAL

La AM es una urgencia médica y, como tal, su tratamiento debe ser iniciado lo antes posible desde su diagnóstico. Ello es particularmente importante en los casos que cursen con infecciones, neutropenias profundas y/o mayores requerimientos transfusionales. Por ello, el tratamiento de los pacientes con AM debe ser priorizado en nuestra situación epidemiológica actual. Y esto debe ser aplicable tanto a los pacientes con AM de nuevo diagnóstico como aquellos que pudieran haber recibido un manejo sub-óptimo temporal durante los meses pasados. La actitud a seguir en momentos posteriores, vendrá marcadas por el curso de la pandemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 and aplastic anemia. Guidelines of the American Society of Hematology. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-aplastic-anemia>
2. COVID-19: BM failure and PNH. Recommendations on behalf of the SAA-WP (EBMT). <https://www.ebmt.org/ebmt/documents/covid-19-bone-marrow-failure-and-pnh>
3. Vallejo C. Aplasia Medular Adquirida. En: Manual de Eritropatología. Madrid: Ambos Ed.; 2017.
4. Bacigalupo A, Oneto R, Schrezenmeier H, Hochsmann B, Dufour C, Kojima S, Zhu X, Chen X, Issaragrisil S, Chuncharunee S, Jeong DC, Giammarco S, Van Lint MT, Zheng Y, Vallejo C. First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001-2012. *Am J Hematol* 2018; 93: 643-8.
5. Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why choose cyclosporin A as first-line therapy in COVID-19 pneumonia. *Reumatol Clin* 2020; 16;S1699-258X(20)30044-9. Online ahead of print.
6. Tanaka Y, Sato Y, Sasaki T. Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses* 2013; 5: 1250–1260.
7. Cure E, Kucuk A, Cumhur Cure M. Cyclosporine therapy in cytokine storm due to coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Rheumatol Int.* 2020; 15:1-3. Online ahead of print.
8. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and Calcineurin Inhibitors: Should They Get Left Out in the Storm? *J Am Soc Nephrol* 2020 20;2020030348. Online ahead of print.
9. Winkler T, Fan X, Cooper J, Desmond R, Young DJ, Townsley DM, Scheinberg P, Grasmeyer S, Larochelle A, Desierto M, Valdez J, Lotter J, Wu C, Shalhoub RN, Calvo KR, Young NS, Dunbar, CE. Treatment optimization and genomic outcomes in refractory severe aplastic anemia treated with eltrombopag. *Blood* 2019; 133(24): 2575-2585.
10. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, Weinstein B, Valdez J, Lotter J, Feng X, Desierto M, Leuva H, Bevans M, Wu C, Larochelle A, Calvo KR, Dunbar CE, Young NS. Eltrombopag added

to standard immunosuppression for aplastic anemia. N Engl J Med. 2017;
376(16):1540-1550.

11. Anderlini P, Wu J, Gersten I, Ewell M, Tolar J, Antin JH, et al.
Cyclophosphamide conditioning in patients with severe aplastic anaemia
given unrelated marrow transplantation: a phase 1-2 dose de-escalation
study. Lancet Haematol 2015;2(9):e367-e375.
12. COVID-19: Guidance for Bone Marrow Failure Patients to Protect Against
Coronavirus. AA and MDS international Foundation.
<https://www.aamds.org/education/covid-19>

25 de mayo de 2020

J. Carlos Vallejo Llamas
Hospital Universitario Donostia
San Sebastián