

## Trasplante de progenitores hematopoyéticos en la mielofibrosis

Raúl Martínez-Castro<sup>1</sup>, Gilberto Barranco-Lampón<sup>2,3</sup>, Luara Arana-Luna<sup>4</sup>, José L. Álvarez-Vera<sup>4</sup>, Flavio Rojas-Castillejos<sup>5</sup>, Rosalinda Peñalosa-Ramírez<sup>6</sup>, Adrián A. Carballo-Zarate<sup>7</sup>, Irma Olarte-Carrillo<sup>1,8</sup>, Jaime Israel-García Minamy<sup>4</sup>, Javier López-Salazar<sup>4</sup>, Juan J. Navarrete<sup>9</sup>, Arturo Espinosa-Partida<sup>10</sup>, Yanet Ventura-Enríquez<sup>11,12</sup>, Josué I. Ruiz-Contreras<sup>4</sup>, Oyuky G. Aguirre-Reyes<sup>13</sup>, Irene Anaya-Cuéllar<sup>14</sup>, Jocelyn Aguilar-Luévano<sup>15</sup>, Hugo F. Díaz-Ramírez<sup>4</sup>, Wilfrido Herrera-Olivares<sup>16</sup>, José A. Aguilar-Hidalgo<sup>4</sup>, Luisa Ma. Alcívar-Cedeño<sup>17</sup>, Álvaro Hernández-Caballero<sup>18</sup>, Lourdes Elena Galaz-Cordero<sup>4</sup>, José A. de la Peña-Celaya<sup>4</sup>, Pamela Elena Báez-Islas<sup>19</sup>, Ramón A. Bates-Martín<sup>20</sup>, Ana Ma. de la Luz Cano-León<sup>21</sup>, Ma. Eugenia Espitia-Ríos<sup>4</sup>, Diego Barbosa<sup>4</sup>, Javier Morales-Adrián<sup>22</sup>, Martín J. Pacheco<sup>4</sup>, Nancy Delgado-López<sup>3</sup>, Yvette Neme-Yunes<sup>23</sup>, Alba E. Morales-Hernández<sup>25</sup>, Aldo Mújica-Martínez<sup>12</sup>, Alejandra B. Pérez-Lizardi<sup>3</sup>, Karen D. Pérez-Gómez<sup>25</sup>, Gabriel Barragán-Ibáñez<sup>26</sup>, Adolfo Martínez<sup>27</sup>, Karen Flores-Ordúñez<sup>28</sup>, Paulina Ramírez-Hoyos<sup>29</sup>, Ma. de los Ángeles Rosales-López<sup>4</sup>, Brenda L. Acosta-Maldonado<sup>30</sup>, Marco A. Jiménez-Ochoa<sup>31</sup>, Katheryn B. Garzón-Velásquez<sup>32</sup>, Eleazar Hernández-Ruiz<sup>4</sup>, Bosco M. McNally-Guillén<sup>33</sup>, Erick E. Saucedo-Montes<sup>34</sup>, Carolina Aguilar-Andrade<sup>35,36</sup>, Cindy L. Vivas-Arteaga<sup>4</sup>, Lidia V. Guerra-Alarcón<sup>37</sup>, Andrea I. Milán-Salvatierra<sup>38</sup>, Dafne I. Campa-Monroy<sup>3</sup>, Xóchitl Cota-Range<sup>39</sup>, Patricia Estrada-Domínguez<sup>25</sup>, Alinka S. García-Camacho<sup>3,40</sup>, Carolina García-Castillo<sup>41</sup>, Luisa I. Banda-García<sup>41</sup>, Vanía Rodríguez-Sánchez<sup>4</sup>, Luis A. Meillón-García<sup>22</sup>, Elizabeth Urbina-Escalante<sup>3</sup>, Mario A. Martínez-Ramírez<sup>42</sup>, Sergio J. Loera-Fragoso<sup>43</sup>, Jorge Martínez-Corona<sup>44</sup>, Nidia Zapata-Canto<sup>2,45</sup>, Sue C. Gómez-Cortés<sup>3</sup>, Jesús E. Medina-Cora<sup>46</sup>, Liliana Mojica-Balderas<sup>47</sup>, Juan M. Pérez-Zúñiga<sup>4</sup>, Fernando J. Pérez<sup>48</sup>, José L. López-Arroyo<sup>40</sup>, Juan F. Zazueta-Pozos<sup>1</sup>, Eduardo Romero-Martínez<sup>49</sup>, Hilda Romero-Rodelo<sup>50</sup>, Ana L. Tapia-Enríquez<sup>14</sup>, Emely J. Soriano-Mercedes<sup>4</sup>, Óscar Salazar-Ramírez<sup>51</sup>, Shendel Paulina Vilchis-González<sup>52</sup>, Fredy Tepepa-Flores<sup>4</sup> y Martha Alvarado-Ibarra<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; <sup>2</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Salina Cruz, Oax., México; <sup>6</sup>Servicio de Hematopatología, Hospital de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, Oax., México; <sup>7</sup>Servicio de Hematopatología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; <sup>8</sup>Biología molecular, Hospital General de México, Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Servicio de Hematopatología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; <sup>10</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Belisario Domínguez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México; <sup>11</sup>Banco de Sangre, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; <sup>12</sup>Servicio de Hematología, Hospital Centro Médico Naval, Ciudad de México, México; <sup>13</sup>Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chih., México; <sup>14</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Presidente Lázaro Cárdenas, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Chihuahua, Chih., México; <sup>15</sup>Servicio de Hematología, Hospital H+ Querétaro, Querétaro, Qro., México; <sup>16</sup>Servicio de Hematología, Hospital Regional de Puebla, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Puebla, Pue., México; <sup>17</sup>Servicio de Hematología, Grupo Médico Móvil, Manabí, Ecuador; <sup>18</sup>Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México; <sup>19</sup>Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Zona No. 14, Hermosillo, Son., México; <sup>20</sup>Servicio de Hematología, Hospital Regional 1 de Octubre, Ciudad de México, México; <sup>21</sup>Servicio de Hematología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Querétaro, Qro., México; <sup>22</sup>Servicio de Hematología, Hospital Regional de Mérida, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Mérida, Yuc., México; <sup>23</sup>Servicio de Hematología, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México; <sup>24</sup>Servicio

### \*Correspondencia:

Martha Alvarado-Ibarra

E-mail: normoblasto@gmail.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 04-05-2022

Fecha de aceptación: 09-05-2022

DOI: 10.24875/GMM.M22000667

Gac Med Mex. 2022;158(Supl 3):40-46

Disponible en PubMed

[www.gacetamedicademexico.com](http://www.gacetamedicademexico.com)

de Hematología, Hospital General de Zona No. 27, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; <sup>25</sup>Servicio de Hematología, Hospital Instituto Mexicano del Seguro Social Chihuahua, Hospital General de Zona No. 1, Chihuahua Chih., México; <sup>26</sup>Servicio de Hematología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México; <sup>27</sup>Laboratorio de Hematología, Hospital General de México, Ciudad de México, México; <sup>28</sup>Servicio de Hematología, Hospital General de Zona No. 24, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México; <sup>29</sup>Medicina Interna, Hospital Español de México, Ciudad de México, México; <sup>30</sup>Unidad de trasplante de médula ósea, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>31</sup>Unidad de trasplante de médula ósea, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México, México; <sup>32</sup>Medicina transfusional, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; <sup>33</sup>Servicio de Hematología, Trasplante de médula ósea, Centro Médico de Especialidades, Ciudad Juárez, Chih., México; <sup>34</sup>Banco de Sangre, Hospital General Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Tampico, Tampico, Tamps., México; <sup>35</sup>Banco de Sangre, Instituto Nacional de Cardiología, Ciudad de México, México; <sup>36</sup>Hospitalización, Instituto Mexicano del Seguro Social Carlos MacGregor, Ciudad de México, México; <sup>37</sup>Servicio de Hematología, Grupo CREHO, Guatemala, Guatemala; <sup>38</sup>Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México; <sup>39</sup>Servicio de Hematología, San Telmo Medical Center, Aguascalientes, Ags., México; <sup>40</sup>Servicio de Hematología, Oncología Integral Satélite, Estado de México, México; <sup>41</sup>Servicio de Hematología, Hospital Central Militar, SEDENA, Ciudad de México, México; <sup>42</sup>Servicio de Hematología, Hospital Regional B, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Veracruz, Ver., México; <sup>43</sup>Servicio de Hematología, Hospital Santiago Ramon y Cajal de Durango, Durango, Dgo., México; <sup>44</sup>Servicio de Hematología, Hospital Regional Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Guadalajara, Jal., México; <sup>45</sup>Servicio de Hematología, Médica Sur, Ciudad de México, México; <sup>46</sup>Servicio de Hematología, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Manuel Cárdenas de la Vega, Culiacán, Sin., México; <sup>47</sup>Servicio de Hematología, Hospital Universitario Martín Dockweiler, Santa Cruz, Bolivia; <sup>48</sup>Servicio de Hematología, Hospital Central Norte, PEMEX, Ciudad de México, México; <sup>49</sup>Servicio de Hematología, C.H. 5 de Diciembre, Mexicali, B.C., México; <sup>50</sup>Servicio de Hematología, Hospital Fray Junípero Serra, Tijuana, B.C., México; <sup>51</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; <sup>52</sup>Servicio de Hematología, Hospital General Regional No. 2, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

## Resumen

El objetivo de este trabajo es generar recomendaciones sobre el manejo del trasplante alogénico de células madre (alo-SCT) en la mielofibrosis primaria (MFP). Se utilizó una revisión sistemática integral de artículos publicados entre 1999 y 2015 (enero) como fuente de evidencia científica. Las recomendaciones se produjeron mediante un proceso Delphi en el que participó un panel de 23 expertos designados por la European LeukemiaNet y el European Blood and Marrow Transplantation Group. Las preguntas clave incluyeron la selección de pacientes, la selección de donantes, el manejo previo al trasplante, el régimen de acondicionamiento, el manejo posterior al trasplante, la prevención y el manejo de la recaída después del trasplante. Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio 2 o alto y edad < 70 años deben ser considerados candidatos para alo-SCT. Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio 1 y edad < 65 años deben ser considerados candidatos si presentan anemia refractaria dependiente de transfusiones, o un porcentaje de blastos en sangre periférica > 2%, o citogenética adversa. La esplenectomía previa al trasplante debe decidirse caso por caso. Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio 2 o alto que carecen de un hermano compatible con el antígeno leucocitario humano (HLA) o de un donante no emparentado deben inscribirse en un protocolo que utilice donantes no idénticos de HLA. PB se consideró la fuente más apropiada de células madre hematopoyéticas para trasplantes de hermanos y donantes no emparentados compatibles con HLA. La intensidad óptima del régimen de acondicionamiento aún debe definirse. Se consideraron adecuadas estrategias como la suspensión de los fármacos inmunosupresores, la infusión de linfocitos del donante o ambas para evitar la recaída clínica. En conclusión, proporcionamos recomendaciones basadas en consenso destinadas a optimizar el alo-SCT en MFP. Se destacaron las necesidades clínicas insatisfechas.

**PALABRAS CLAVE:** Mielofibrosis. Trasplante alogénico. Supervivencia global. Mortalidad no relacionada a recaída.

## Transplantation of hematopoietic progenitors in myelofibrosis

### Abstract

The objective of this work is to generate recommendations on the management of allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) in primary myelofibrosis (PMF). A comprehensive systematic review of articles published between 1999 and 2015 (January) was used as a source of scientific evidence. The recommendations were produced through a Delphi process involving a panel of 23 experts appointed by the European LeukemiaNet and the European Blood and Marrow Transplantation Group. Key questions included patient selection, donor selection, pre-transplant management, conditioning regimen, post-transplant management, prevention, and management of post-transplant relapse. Patients with

intermediate-2 or high-risk disease and age < 70 years should be considered candidates for allo-SCT. Patients with intermediate-risk 1 disease and age < 65 years should be considered candidates if they have refractory transfusion-dependent anemia, or a peripheral blood (PB) blast percentage > 2%, or adverse cytogenetics. Splenectomy prior to transplantation must be decided on a case-by-case basis. Patients with intermediate-2 or high-risk disease who lack a human leukocyte antigen (HLA)-matched sibling or unrelated donor should be enrolled in a protocol that uses HLA non-identical donors. PB was considered the most appropriate source of hematopoietic stem cells for transplants from HLA-matched unrelated donors and siblings. The optimal intensity of the conditioning regimen has yet to be defined. Strategies such as discontinuation of immunosuppressive drugs, infusion of donor lymphocytes, or both were considered adequate to prevent clinical relapse. In conclusion, we provide consensus-based recommendations aimed at optimizing allo-SCT in PMF. Unmet clinical needs were highlighted.

**KEYWORDS:** Myelofibrosis. Survival. Allogeneic transplantation. Mortality.

A pesar de la aparición de nuevas terapias (principalmente el inhibidor de JAK ruxolitinib), el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) sigue siendo la única modalidad terapéutica con potencial curativo en la mielofibrosis (MF). En la práctica, dado que la mediana de edad al diagnóstico es de 65 años, solo una minoría de los pacientes serían candidatos a este procedimiento.

### Indicaciones de trasplante alogénico

Dentro de las indicaciones específicas para la realización de alo-TPH en los pacientes con mielofibrosis primaria (MFP) y secundaria (MFS), con base en la clasificación *Dynamic International Prognostic Index* (DIPSS), se encuentran aquellos con<sup>1,2</sup>:

- Riesgo intermedio 2 con base en la escala DIPSS.
- Riesgo alto con base en la escala DIPSS.
- Edad < 70 años.
- Los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio 1 y edad > 65 años deben ser considerados candidatos si presentan anemia refractaria dependiente de transfusión, un porcentaje de blastos en sangre periférica (SP) del 2% o citogenética adversa.
- En pacientes jóvenes (< 65 años) con riesgo intermedio 1 se considera el trasplante en casos específicos, como lo son mutaciones desfavorables: EZH2, ASXL1, SRSF2, IDH1/2, U2AF1 y citogenética desfavorable.

En los casos de riesgo bajo, la utilidad del trasplante es limitada y controvertida, al momento sin una indicación<sup>1</sup>.

**Tabla 1. Escala MTSS (Myelofibrosis Transplant Scoring System)**

Variables	Puntuación
Edad > 57 años	1
Karnofsky < 90%	1
Ausencia CARL/MPL	2
ASLX1	1
Donador no relacionado o incompatibilidad HLA	2
Leucocitos > 25 ml/mm <sup>3</sup>	1
Plaquetas < 150,000	1
Riesgo	
Bajo	0-2
Intermedio	3-4
Alto	5
Muy alto	6-9

Adaptada de Hernández-Boluda et al., 2020<sup>6</sup>.

### Predictores

A la hora de seleccionar los pacientes candidatos a trasplante es fundamental definir el pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, solo una minoría de los pacientes con MF en realidad se someten a trasplante.

Los factores que impactan negativamente en la supervivencia postrasplante fueron determinados a partir de un estudio retrospectivo de la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), con casi 3,000 pacientes, y fueron: la edad > 60 años, el Karnofsky < 90% y el desarrollo de fallo de injerto o de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) grado III-IV o la recaída<sup>3</sup>.

**Tabla 2. Tipos de acondicionamiento**

Acondicionamiento	Mieloablatoivo	Régimen de intensidad reducida
Edad	< 45 años	45-70 años
Esquema de acondicionamiento	Ciclofosfamida + Bu IV Ciclofosfamida/ICT	Fludarabina + BU IV Fludarabina + melfalán
SG a 5 años	50-53%	51-60%
Tasa de EICH G II-IV	28%	31%
Incidencia acumulada de mortalidad sin recaída a 1, 3 y 5 años <sup>1</sup>	25.5% - 1 año 32.2% - 3 años 34.6% - 5 años	26.3% - 1 año 32.8% - 3 años 34.4% - 5 años
Mortalidad a 100 días	18-35%	5.8% <sup>3</sup>

BU: busulfano; EICH: enfermedad de injerto contra huésped crónica; ICT: irradiación corporal total; SG: supervivencia global.

Otro modelo propuesto por Bacigalupo et al., basado en una cohorte de 40 pacientes con MF que recibieron acondicionamiento de intensidad reducida, identificó una disminución de supervivencia post-trasplante asociada a más de 20 transfusiones de hematíes, esplenomegalia previa a trasplante > 22 cm y donador no relacionado, donde los estadia en dos categorías: riesgo alto, dos o más factores de riesgo y supervivencia a cinco años del 8% en comparación con el 77% del grupo de bajo riesgo, de 0 a 1 factores de riesgo<sup>4</sup>.

## Escalas pronósticas

La supervivencia de los pacientes con MF que han recibido diferentes tratamientos puede ser calculada por las escalas que se utilizaron para establecer la indicación del trasplante, DIPSS y DIPSS Plus, sin embargo, estas mismas escalas no predicen supervivencia de manera individual después del trasplante. La excepción es el *score* MYSEC-PM, que se utiliza para MFS a policitemia vera o trombocitosis esencial, donde cada uno de los cuatro grupos de riesgo se mantiene en el postrasplante.

Recientemente, en 2019, se incorporó una escala pronóstica específica del pretrasplante que predice mortalidad no relacionada a recaída, denominada *Myelofibrosis Transplant Scoring System* (MTSS), incluyendo tanto MFP como MFS. Utiliza siete ítems que demostraron ser predictores independientes de supervivencia por medio del análisis multivariante: edad mayor de 57 años, Karnofsky menor del 90%, ausencia de mutaciones CALR o MPL, mutación ASLX1, donador no relacionado o con incompatibilidad de antígeno leucocitario humano (HLA), cuenta

leucocitaria mayor de 25,000/mm<sup>3</sup> y plaquetas menores de 150,000. Clasifica a los pacientes en cuatro grupos de acuerdo con la supervivencia global a 5 años posterior al trasplante: riesgo bajo (90%), intermedio (77%), alto (50%) y muy alto (34%). Se sugiere el cálculo y la discusión con el paciente en todos los candidatos a trasplante, sin embargo, en población española fue útil para identificar un subgrupo de pacientes con mala evolución, mas no se pueden delinear los cuatro grupos de riesgos<sup>5</sup> (Tabla 1).

## Acondicionamiento

A pesar de que está bien establecido que el alo-TPH es la única opción curativa, este procedimiento solo se realiza en el 5-10% de los casos por la edad de presentación de la enfermedad y una alta tasa de mortalidad. La edad es la variante que determina el tipo de acondicionamiento al que debe ser sometido el paciente, dividiéndolo en dos grupos (Tabla 2).

En el estudio multicéntrico realizado por la EBMT con el esquema de acondicionamiento mieloablatoivo se encontró por análisis multivariado que los factores que impactan en la mortalidad de los pacientes, supervivencia global (SG) y mortalidad no relacionada con la recaída son: la edad avanzada (> 50 años), donador no emparentado y estado funcional con Karnofsky menor de 80<sup>6</sup>.

En los esquemas de intensidad reducida se ha identificado que los factores que impactan en la SG y mortalidad no relacionada con la recaída son: edad de 60-70 años, donador no compatible y estado funcional deficiente. Como acondicionamiento se

prefiere el esquema de combinación de fludarabina con ciclofosfamida (120 mg/kg), por una probabilidad mayor de supervivencia general del 68%<sup>7,8</sup>.

## Selección del donador y fuentes de obtención

Entre los pacientes que recibieron un trasplante alogénico de un donador relacionado 100% idéntico, donador 100% idéntico no relacionado y un donador haploidéntico, la SG a cinco años fue del 56, 48 y 34%. La mortalidad no relacionada con el trasplante fue menor entre los donadores relacionados 100% idénticos<sup>9</sup>.

En relación con la fuente de obtención de células progenitoras hematopoyéticas, los estudios publicados no han mostrado una diferencia entre los resultados obtenidos entre médula ósea y SP, sin embargo, en algunos reportes se ha observado un mayor injerto en los pacientes que recibieron células progenitoras hematopoyéticas provenientes de SP.

En los trasplantes con células provenientes de cordón umbilical se ha descrito un alto riesgo de falla de injerto. Murata et al, compararon el trasplante proveniente de médula ósea vs. el de cordón umbilical no relacionado, encontrando una recuperación hematológica significativamente menor en los trasplantados de cordón y una mayor mortalidad no relacionada con el trasplante (41 vs. 16 %;  $p = 0.046$ )<sup>10</sup>.

## Consideraciones especiales

### Esplenectomía e irradiación pretrasplante

La esplenectomía previa al trasplante se recomienda en pacientes sintomáticos, especialmente con esplenomegalia de gran tamaño (> 20 cm). La esplenectomía se relaciona con un menor tiempo de recuperación de neutrófilos y plaquetas postrasplante, así como incremento la SG y supervivencia libre de enfermedad, sin incrementar la recaída o mortalidad asociada a recaída. Sin embargo, se debe considerar la mortalidad perioperatoria de aproximadamente un 5-10% y las complicaciones (30%) como infecciones, trombosis y hemorragia. Se ha descrito la probabilidad de presentar una transformación leucémica después del evento quirúrgico, sin embargo el grupo de Bacigalupo et al. describió que se trata de una redistribución de los blastos circulantes después de la

cirugía más que de una evolución clonal propia de la enfermedad<sup>11</sup>.

Otra alternativa para pacientes con esplenomegalia no candidatos a cirugía o con pérdida de respuesta a inhibidores JAK2 es el uso de irradiación esplénica, que tiene como objetivo reducir el tamaño del bazo y sus síntomas asociados, con una duración media de la respuesta de aproximadamente seis meses. El rango de dosis total va de 150 a 6,500 cGy, administrados de forma fraccionada. Las complicaciones que se pueden presentar son pancitopenia (26%), infecciones y hemorragia (16%). Su aplicación no impacta en falla de injerto, incidencia de EICH aguda o crónica, recaída o SG<sup>12,13</sup>.

La realización de estas estrategias de manera pretrasplante aún no son recomendadas por alguna guía de tratamiento, ya que sus resultados son controvertidos; sin embargo son opciones terapéuticas en pacientes seleccionados.

### Uso de ruxolitinib pretrasplante

El uso de ruxolitinib en torno al pretrasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) ha demostrado mejoras significativas en los síntomas constitucionales y la esplenomegalia, mejorando el desenlace en TCPH sin importar el estatus mutacional de JAK2. La experiencia acumulada indica la eficacia de ruxolitinib al disminuir los días para el injerto, el riesgo de falla a injerto y la EICH aguda (36%) y la EICH III-IV (8%)<sup>14-15</sup>.

Se recomienda iniciar ruxolitinib al menos dos meses antes del trasplante. Para evitar un efecto de rebote debido a la liberación de citocinas al suspender ruxolitinib, se debe realizar el destete de la siguiente forma: iniciar el día 6 antes del acondicionamiento con 20 mg c/12 h, 15 mg c/12 h, 10 mg c/12 h, 5 mg c/12 h, 5 mg c/24 h y suspender un día antes del inicio del acondicionamiento.

Se describieron siete casos de eventos adversos graves como choque cardiogénico, síndrome de lisis tumoral y muerte con una suspensión brusca. Al momento se considera que no hay efectos adversos graves si hay un adecuado destete<sup>14</sup>.

El mejor efecto se ve en los pacientes que responden al tratamiento con ruxolitinib (> 50% de disminución de bazo, disminución de > 10 cm en esplenomegalia o la resolución completa de la esplenomegalia), tuvieron una SG a dos años del 91 vs. 32% con los que no tuvieron respuesta<sup>16</sup>.

## Evaluación postrasplante

Tras el trasplante, la resolución de la fibrosis puede ser relativamente tardía (entre 6 y 12 meses), por lo que no es necesario realizar una biopsia medular de control antes de los seis meses. En el caso de los pacientes con MF con alguna mutación (*driver* o no), debe efectuarse un control periódico postrasplante en SP, utilizando, cuando sea posible, técnicas moleculares cuantitativas, ya que la persistencia de estas alteraciones a partir del día +100 se ha correlacionado con el riesgo de recaída. Su uso en combinación con el quimerismo puede condicionar el manejo de la inmunosupresión o la indicación de infusiones de linfocitos. En caso de existir alteraciones cromosómicas, deben realizarse estudios citogenéticos postrasplante para comprobar si estas han desaparecido.

El fallo del injerto es uno de los riesgos postrasplante, con una incidencia estimada tras RIC del 2-24%, según distintas series. El riesgo está condicionado por el tipo de donante, la intensidad del acondicionamiento, la celularidad administrada, el grado de fibrosis y el tamaño de la esplenomegalia. Si tras el fallo no se produce reconstitución autóloga, el único tratamiento posible sería un segundo trasplante.

La disfunción de injerto se define por la presencia de al menos dos citopenias (hemoglobina < 10 g/dl, neutrófilos totales <  $1.0 \times 10^9/l$  y plaquetas <  $30 \times 10^9/l$ ) al día +30 del trasplante, requerimiento transfusional en presencia de quimerismo completo y en ausencia de EICH grave o recaída de la enfermedad.

La esplenomegalia persistente más allá del día 30 de trasplante representa un factor de riesgo para disfunción del injerto, se relaciona con un mayor aclaramiento de células hematopoyéticas por secuestro esplácnico, que sumado a la reducción significativa de expresión de VCAM1 en médula ósea puede explicar una disfunción del injerto de forma temprana en los pacientes con MF receptores de trasplante alogénico<sup>17</sup>.

## Ruxolitinib post-TCPH

Recientemente varios estudios están evaluando la posibilidad de mantener ruxolitinib durante el trasplante, hasta el injerto o al menos hasta el día +30. Los datos preliminares sugieren una buena tolerancia, bajas tasas de EICH, pero una alta frecuencia de reactivación de CMV, de 41%, también se describe la reactivación en una etapa más temprana del trasplante (22 vs. 54 días)<sup>18,19</sup>.

En los reportes de casos se observó que la reducción de la esplenomegalia fue más frecuente en aquellos que recibieron ruxolitinib en el periodo pretrasplante y postrasplante.

El mantenimiento post-TCPH con ruxolitinib no está bien establecido, un estudio piloto mostró mejores resultados en el grupo que utilizó ruxolitinib post-TCPH con una media de 20 meses, presentando una tolerabilidad bastante buena antes y después del TCPH.

En el grupo con ruxolitinib se encontró una tendencia a una menor frecuencia de recaídas (9 vs. 17%;  $p = 0.2$ ), pero se requieren más estudios para explorar este punto<sup>15</sup>.

Los síntomas de EICH agudo o crónico tuvieron mejoría con el tratamiento con ruxolitinib a dosis de 5 a 10 mg, con un adecuado perfil de seguridad, permitiendo su uso prolongado y disminuyendo el requerimiento de otros inmunosupresores<sup>20,21</sup>.

Sin embargo, el momento óptimo para iniciar ruxolitinib posterior a TCPH y su mantenimiento aún no están claros. Son necesarios estudios controlados con mayor número de pacientes para establecer el beneficio de ruxolitinib posterior al trasplante<sup>22</sup>.

## Recaída postrasplante

Los estudios de supervivencia a largo plazo realizados por la EBMT describen un riesgo de recaída del 25% a cinco años, con una mediana de recaída a los siete meses. El tratamiento de la recaída suele ser heterogéneo dependiendo del centro; como opciones se consideran la infusión de linfocitos del donante o un segundo trasplante<sup>4</sup>.

En estudios retrospectivos el uso de infusión de linfocitos del donante se realiza con una mediana de tres aplicaciones y se asoció con una respuesta del 56%; cuando se considera el empleo de la combinación de ambas estrategias se describe un quimerismo completo de hasta el 72% de los casos. Estos tratamientos se relacionan con una supervivencia libre de enfermedad a dos años del 67-70%<sup>4</sup>.

Otra medida empleada es la infusión de linfocitos del donante de manera preventiva, tomando en cuenta una EMR molecular por JAK2 detectable antes de la recaída. Con este tratamiento en estudios pequeños se obtiene un 100% de remisión molecular y no se reportaron casos de EICH grave, lo cual favorece el empleo de monitorización con EMR y tratamiento temprano.

## Financiamiento

La presente investigación recibió apoyo de Novartis.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Bibliografía

1. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, et al. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelobrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia*. 2015;29:2126-33.
2. Scott BL, Gooley TA, Sorrow ML, Rezvani AR, Linenberger ML, Grim J, et al. The dynamic International Prognostic Scoring System for myelofibrosis predicts outcomes after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012;119:2657-64.
3. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. *Blood*. 2019;133(20):2233-42.
4. Bacigalupo A, Innocenti I, Rossi E, Sora F, Galli E, Autore F, et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: 2021. *Front Immunol*. 2021;12:637512.
5. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Alvarez-Larran A, Martín AA, Benzaquen A, Aguirre L, et al. Predicting survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis: Performance of the Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) and development of a new prognostic model. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(12):2237-44.
6. McLornan D, Szydlo R, Koster L, Chalandon Y, Robin M, Wolschke C, et al. Myeloablative and reduced-intensity conditioned allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: A retrospective study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(11):2167-71.
7. Donal P, McLornan, Ibrahim Yakoub-Agha, Marie Robin, Yves Chalandon, Claire N. Harrison, Nicolaus Kroger. State-of-the-art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica* 2019;104(4):659-68.
8. Abellsson J, Merup M, Birgegård G, WeisBjerrum O, Brinch L, Brune M, et al. The outcome of allo-HSCT for 92 patients with myelofibrosis in the Nordic countries. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(3):380-6.
9. Gupta V, Malone AK, Hari PN, Ahn KW, Hu Z-H, Gale RP, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: A cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(1):89-97.
10. Murata M, Takenaka K, Uchida N, Ozawa Y, Ohashi K, Kim S-W, et al. Comparison of outcomes of allogeneic transplantation for primary myelofibrosis among hematopoietic stem cell source groups. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(8):1536-43.
11. Zhang L, Yang F, Feng S. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelofibrosis. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:2040620720906002.
12. Robin M, Zine M, Chevret S, Meignin V, Munoz-Bongrand N, Moatti H, et al. The impact of splenectomy in myelofibrosis patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(6):958-64.
13. Helbig G, Wiczorkiewicz-Kabut A, Markiewicz M, Krzemień H, Wójciak M, Białas K, et al. Splenic irradiation before allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Med Oncol*. 2019;36(16):16.
14. Ballinger TJ, Savani BN, Gupta V, Kroger N, Mohty M. How we manage JAK inhibition in allogeneic transplantation for myelofibrosis. *Eur J Hematol*. 2015;94(2):115-9.
15. McLornan DP, Yakoub-Agha I, Robin M, Chalandon Y, Harrison CN, Kroger N. State-of-the-art review: Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. *Haematologica*. 2019;104(4):659-68.
16. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to JAK1/2 inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):432-40.
17. Hart C, Klatt S, Barop J, Müller G, Schelker R, Holler E, et al. Splenic pooling and loss of VCAM-1 causes an engraftment defect in patients with myelofibrosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016;101(11):1407-16.
18. Kröger N, Shahnaz Syed Abd Kadir S, Zabelina T, Badbaran A, Christopeit M, Ayuk F, et al. Peritransplantation ruxolitinib prevents acute graft-versus-host disease in patients with myelofibrosis undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(10):2152-6.
19. Passweg JR, Baldomero H, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, Duarte R, et al. The EBMT activity survey report 2017: a focus on allogeneic HCT for nonmalignant indications and on the use of non-HCT cell therapies. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(10):1575-85.
20. Pu JJ, Poulosa J, Zhu J, Malysz J, Fanburg-Smith J, Bayerl M. Ruxolitinib maintenance post myelofibrosis allogeneic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(3 suppl):S123.
21. Mori Y, Ikeda K, Inomata T, Yoshimoto G, Fujii N, Ago H, et al. Ruxolitinib treatment for GvHD in patients with myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(12):1584-7.
22. Gupta V, Kosiorek HE, Mead A, Klisovic RB, Galvin JP, Berenzon D, et al. Ruxolitinib therapy followed by reduced intensity conditioning for hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis - Myeloproliferative Disorders Research Consortium 114 study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(2):256-64.