

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOBREVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES CON LINFOMA DE BURKITT. EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

OA-103 (17671)

Torres Pereyra, V.; Guanchiale, L.; Basquiera, A.; Montivero, A.; García, M. Hospital Privado Universitario De Córdoba, Córdoba, Argentina  
**Tipo:** Serie de casos - **Categorías:** Linfomas agresivos, Clínica Adultos

**Introducción:** El linfoma de Burkitt (LB) es una neoplasia maligna de células B rara y muy agresiva, que representa el 1-2% de todos los linfomas del adulto, con alta incidencia en pacientes inmunosuprimidos, especialmente cuando se asocia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El tratamiento estándar consiste en regímenes específicos que incorporan ciclos intensivos de quimioterapia capaces de atravesar la barrera hematoencefálica más rituximab. Los más utilizados son R-CODOX-M, IVAC, R-DAEPOCH, HYPER-CVAD con tasas de Supervivencia Global (SG) a 3 años entre 77 y 89%. Evidencia de la vida real mostrada en estudios a los de los trials con SG a los 3 años del 70% según un estudio publicado en el año 2021 que estudió más de 600 pacientes de 30 centros en todo el mundo. Los factores pronósticos negativos son: edad avanzada, compromiso de médula ósea (MO) y del sistema nervioso (SNC) al diagnóstico. No pareciera tener impacto desfavorable en la SG el estado del VIH ni el estadio de la enfermedad al diagnóstico. En nuestro centro en los últimos años se han utilizado diferentes esquemas de tratamiento basados en Rituximab y poliquimioterapia. Nuestro objetivo fue describir las características clínicas de nuestros pacientes al diagnóstico, SG, las toxicidades y complicaciones más frecuentes asociadas con cada esquema de tratamiento utilizado en el periodo comprendido entre los años 2009 y 2021. **Objetivos:** Describir características clínicas, factores de riesgo y SG en pacientes adultos tratados en nuestra institución con LB. Determinar y comparar las toxicidades más frecuentes presentadas por los pacientes que recibieron tratamiento con el esquema Burkimab13 versus otros esquemas basados en rituximab y quimioterapia. Determinar la SG en pacientes con LB sometidos a Tratamiento según Protocolo Burkimab13 versus otros esquemas basados en rituximab y quimioterapia. **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes mayores de 18 años al diagnóstico de LB. Se incluyeron todos los pacientes sometidos a tratamiento desde el año 2009 a 2021 en nuestro centro. La fuente de información fueron historias clínicas informatizadas. Las variables resultado fueron evaluadas con análisis de supervivencia por método de Kaplan-Meier, utilizando el software EZR. **Resultados:** Fueron evaluados 29 pacientes (mediana de edad 44 años; rango 18 - 83). Relación masculino/femenino 4:1. Asociación con VIH: 11 pacientes (38%). Estadios al diagnóstico: estadios I/II 7 pacientes (24%), estadios III/IV 22 pacientes (76%). Compromiso en MO 6 pacientes (20%). Compromiso en SNC 4 pacientes (13%). Recibieron tratamiento con Burkimab13 13 pacientes (46.4%), con R-DAEPOCH 8 pacientes (28.5%), con HYPER-CVAD 2 pacientes (7.1%), con otros esquemas 5 pacientes (17.8%) y 1 paciente no recibió tratamiento. De los 13 pacientes que recibieron Burkimab13, el 100% presentó toxicidad hematológica, el 84% presentó infecciones y el 7.7% muerte por infección. Otras toxicidades fueron: renal (23%) y neurológica (7.7%). La SG a 3 años de todo el grupo fue de 76%. La SG a 3 años según el estado de VIH positivo vs negativo fue de 88 % vs 60% p 0.231. La SG a 3 años según el estadio al diagnóstico fue para estadios I/II vs III/IV de 77% vs 69% p 0.99. La SG a 3 años según el esquema de tratamiento fue para Burkimab13 vs otros esquemas de 82% vs 76% p 0.54. **Conclusiones:** Los pacientes con LB no mostraron diferencias significativas en términos de SG según su estado de VIH, estadio al diagnóstico, compromiso de MO o SNC. El esquema Burkimab13 demostró altas tasas de Remisión Completa (RC) el 77%. Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa la SG fue mayor en los pacientes que recibieron Burkimab13 comparada con los pacientes que recibieron otros esquemas basados en Rituximab y poliquimioterapia en nuestra población y con estudios de evidencia de la vida real publicados, si bien el n de nuestro trabajo es pequeño. Las toxicidades más frecuentes fueron hematológicas pero mayormente de grados 2-3.

DROGAS CON BLANCO EN LAS MITOCONDRIAS PROMUEVEN LA SUPERVIVENCIA DE CÉLULAS DE LMC BAJO REPROGRAMACIÓN METABÓLICA INDUCIDA POR HIPOXIA

OA-062 (17422)

Kornblihtt, J.; Salaverry, L.; Gil Folgar, M.; Rey, E.; Cabral Lorenzo, M.; Lombardo, T.; Blanco, G.

Hospital De Clínicas José De San Martín, Caba, Argentina  
**Tipo:** Serie de casos - **Categorías:** Leucemia mieloide crónica, Básica

**Introducción:** LMC en fase acelerada o crisis blástica a menudo adquieren resistencia a muchos fármacos convencionales (x ej. inhibidores de tirosina kinasa, TKIs). Esta progresión podría asociarse a reprogramación metabólica con > adaptación a hipoxia (HMR) y escasez de nutrientes. La HMR es una causa potencial de resistencia a fármacos. Cada vez más se reconoce el papel anabólico de las mitocondrias bajo HMR, que es independiente de la síntesis de ATP y sostiene el crecimiento celular aún en situaciones adversas. La respuesta clásica a hipoxia se asume con incremento de la captación de glucosa para apoyar la glicólisis, aumento de mitofagia (eliminación de mitocondrias por autofagia), reducción de la masa mitocondrial (MM) y activación de vías de señalización para disminuir la respiración celular (OXPHOS). Pero esta visión clásica considera sólo el rol bioenergético de las mitocondrias como fuente de ATP. Se presume entonces que la reactivación de OXPHOS (con ácido dicloroacético (DCA) que activa la piruvato deshidrogenasa (PDH) o el aumento de MM x inhibición de la mitofagia (con vincristina (VCR) que inhibe la red de microtúbulos o Mdivi1 que impide la fisión mitocondrial) o el incremento de la biogénesis mitocondrial (con ácido valproico, VPA), serían buenas estrategias para evitar el rescate de la muerte celular por hipoxia (RHD). **Objetivos:** Evaluar si estas cuatro drogas, en forma individual o combinada, podrían sensibilizar a las células K562 (derivadas de LMC en crisis blástica) para su muerte celular en hipoxia. **Material y métodos:** Células K562 expuestas a VPA, VCR, DCA y Mdivi1 se incubaron x 72h a 37°C, un grupo con 5% de CO2 en aire ambiental (21% de O2) (normoxia) y otro dentro de una cámara de hipoxia MIC-101 con 5% de CO2 y 95% de N2. Luego se marcaron con nonyl-naranja-acridina (NAO) para evaluar contenido mitocondrial de cardiolipina oxidada (oxCL), reducida (rdCL) y la MM, con TMRE para medir potencial de membrana mitocondrial (MMP), con iodo de propidio para evaluar muerte celular y con 2NBDG para evaluar la captación de glucosa. Todo se analizó por citometría de flujo. La potencia citotóxica (EC50) se evaluó mediante la ecuación de efecto medio. **Resultados:** El bloqueo de mitofagia por VCR y Mdivi1 rescata las células de la muerte por hipoxia. En hipoxia severa, < 40% de las células K562 lograron sobrevivir. Contrastando con el paradigma de que TMRE afecta la adaptación a la hipoxia, tanto Mdivi1 como VCR produjeron RHD con viabilidad cercana a 90%. VCR pero no Mdivi1 mostró < captación de glucosa que las células no tratadas. El incremento de biogénesis mitocondrial rescata las células de la muerte por hipoxia VPA a baja dosis (< 4 mM) produjo una RDH con casi 90% de viabilidad, con TMRE y VCR significativa de captación de glucosa (similar a las células basales en normoxia). El aumento de PDH por DCA rescató las células de la muerte por hipoxia. Contrastando la noción de que DCA sería tóxico al activar el ciclo de Krebs, vemos una viabilidad celular > 90% y en este caso con TMRE y VCR absorción de glucosa. Sinergrismo entre VPA y VCR en células bajo hipoxia. Llamativamente, VPA + VCR fue muy sinérgica, con enorme potencia relativa de ambas drogas y casi sin viabilidad celular al eliminar el efecto de RHD. Este resultado destaca que TMRE con bloqueo de la mitofagia acumula un gran daño mitocondrial (TRD) que causa muerte celular masiva. **Conclusiones:** En contraste con la adaptación clásica de las células a hipoxia, los fármacos que aumentan la MM tuvieron un gran RDH de células LMC-BC ya sea bloqueando la mitofagia (VCR o Mdivi1) o induciendo la biogénesis (VPA). Sin embargo, el bloqueo de la mitofagia junto con aumento de biogénesis mitocondrial fue muy tóxica x la acumulación de mitocondrias dañadas. DCA también tuvo un fuerte efecto de RDH activando la PDH y el ciclo de Krebs, a la vez que produjo gran TMRE. Todos estos cambios con rescate del daño x hipoxia se acompañaron de < captación de glucosa, destacando la importancia del rol anabólico de las mitocondrias en hipoxia. Como tal el paradójico RDH por drogas que con blanco en las mitocondrias, aumentan su masa. Drogas metabólicas como el CB847 podrían utilizarse en combinaciones para superar esta clase de resistencia en CML-BC.

TRÍOXIDO DE ARSÉNICO Y RESISTENCIA A FÁRMACOS EN CÉLULAS DE LMC BAJO REPROGRAMACIÓN METABÓLICA INDUCIDA POR HIPOXIA

OA-063 (17423)

Kornblihtt, J.; Salaverry, L.; Rey, E.; Gil Folgar, M.; Cabral Lorenzo, M.; Lombardo, T.; Blanco, G.

Hospital De Clínicas José De San Martín, Caba, Argentina  
**Tipo:** Serie de casos - **Categorías:** Leucemia mieloide crónica, Básica

**Introducción:** La progresión de LMC, fase de crecimiento acelerado y crisis blástica con baja respuesta a inhibidores de tirosina kinasa (TK) y otros fármacos, se asocia a inestabilidad genómica y expresión de genes asociados a reprogramación del metabolismo celular. Estos programas metabólicos de leucemias agresivas cambian dinámicamente adaptándose a factores microambientales como hipoxia y escasez de nutrientes. Recientemente se demostró que la reprogramación metabólica inducida por hipoxia (RMH) reduce la expresión de BCR-ABL1 e induce resistencia a ITK y otras drogas citotóxicas. Esto podría deberse a los cambios que tienen las mitocondrias en hipoxia, que influyen tanto en la activación de la apoptosis como en el metabolismo. En hipoxia, las mitocondrias elaboran metabolitos esenciales para la proliferación clonal en lugar de producir ATP. El trióxido de arsénico (ATO), utilizado en leucemia promielocítica, podría contribuir a revertir la resistencia por RMH ya que es muy tóxico para las mitocondrias y produce apoptosis bloqueando la cadena respiratoria y el ciclo de Krebs. CCCP es un fármaco que bloquea sólo la cadena respiratoria produciendo falla mitocondrial y apoptosis, mecanismo común a la gran mayoría de fármacos anti-leucémicos que inducen apoptosis. **Objetivos:** Comparar la potencia citotóxica de ATO y CCCP en normoxia e hipoxia; evaluando los cambios en viabilidad, masa mitocondrial (MM), potencial de membrana mitocondrial (MMP) y tasa de captación de glucosa, para determinar si el ATO revertiría la resistencia a fármacos inducida por RMH. **Material y métodos:** Células K562 (LMC en crisis blástica) tratadas con conc. crecientes de ATO o CCCP se incubaron x 72h a 37°C un grupo con 5% de CO2 en aire ambiental (21% de O2) (normoxia) y otro en una cámara de hipoxia MIC-101 con 5% de CO2 y 95% de N2. Luego se marcaron con nonyl-naranja-acridina (NAO) para evaluar el contenido mitocondrial de cardiolipina oxidada (oxCL) y reducida (rdCL) y la MM, con TMRE para medir MMP, con iodo de propidio para evaluar muerte celular y con 2NBDG para evaluar la captación de glucosa. Todo se analizó por citometría de flujo. La potencia citotóxica (EC50) se evaluó mediante la ecuación de efecto medio. **Resultados:** Efecto citotóxico de ATO en normoxia: células mostraron una reducción de MMP dosis dependiente con apoptosis x daño de la membrana celular. EC50 de ATO a 72h fue 10.4 µM. A las 72h, la MM y captación de glucosa aumentaron con dosis inferiores a EC50. Efectos citotóxicos de CCCP en normoxia: CCCP (1-10 µM) causó rápido colapso de MMP inhibiendo por completo la cadena respiratoria. Con CCCP 10 µM, la apoptosis fue 100%, y la EC50 a 72h fue 17.83 µM. A pesar de inhibir la respiración celular y forzar la glicólisis (efecto Warburg), CCCP disminuyó la captación de glucosa, a la vez que aumentó la MM con dosis 1-3 µM. CCCP redujo su efecto citotóxico en hipoxia y paradójicamente rescató las células K562. A las 72h en hipoxia, las células K562 sin tratar tuvieron una viabilidad < 50% con gran aumento de la captación de glucosa. Por el contrario, CCCP (1 a 10 µM) produjo una disminución de la mortalidad celular dosis dependiente. Las células sobrevivientes mostraron una fuerte reducción de la captación de glucosa con valores similares a los observados en normoxia. ATO tuvo un efecto citotóxico similar en hipoxia y en normoxia con EC50 de 9.64 µM. Con dosis crecientes de ATO, la MM y la captación de glucosa aumentaron sensiblemente y la apoptosis fue mayor que las células sin tratar. **Conclusiones:** En normoxia, ATO y CCCP indujeron apoptosis por daño mitocondrial, forzando a las células a obtener ATP por glicólisis (efecto Warburg). Mientras que ATO incrementó la captación de glucosa acorde con la falla de la cadena respiratoria y aumento de la glicólisis, CCCP paradójicamente redujo la captación de glucosa. En hipoxia, también reduciendo la captación de glucosa, CCCP no sólo redujo su potencia citotóxica sino que aumentó la supervivencia con respecto a las células sin tratar. En cambio, la potencia de ATO fue similar en hipoxia y normoxia, indicando que RMH no afecta la potencia de ATO pero sí de CCCP y drogas con similar mecanismo. Esto se debería a que en hipoxia, ATO bloquea el ciclo de Krebs y de esa manera el rol anabólico mitocondrial. ATO combinado con otros fármacos podría ayudar a revertir la resistencia inducida por RMH.

COVID-19 EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC). EXPERIENCIA DE LA VIDA REAL EN ARGENTINA. SU IMPACTO EN ESTA NEOPLASIA HEMATOLOGICA.

OA-065 (17610)

Beligoy, L.; Enrico, A.; Moiraghi, B.; Troccoli, J.; Tosin, M.; Bendek, G.; Mariano, R.; Ruiz, A.; Freitas, M.; Rojas, F.; Devecchi, A.; Barbona, M.; Schweri, M.; Vitriu, A.; Vazquez, M.; Gomez, M.; Canonico, M.; Plaza, I.; Moreno, A.; Melillo, L.; Perez, M.; Riva, M.; Szelagowski, M.; Guerrero, O.; Figueroa, M.; Pavlovsky, C.; Penalba, R.; Juri, M.; Varela, A.; Riveros, D.; Larripa, I.; Bengio, R.; Franceschi, E.

Hospital Perrando, Chaco, Argentina  
**Tipo:** Serie de casos - **Categorías:** Leucemia mieloide crónica, Clínica Adultos

**Introducción:** identificada en 2.019. Causa una infección con síntomas respiratorios leves a graves y aquellos que desarrollan neumonía pueden empeorar y fallecer por eventos hepáticos, renales, trombóticos, trastornos de coagulación y falla multiorgánica. La edad avanzada y comorbilidades correlacionan con mayor ingreso a Uti y mortalidad. Los pacientes (pts) inmunosuprimidos o con enfermedades neoplásicas pueden desarrollar síntomas más severos, aunque el impacto real del COVID-19 en pacientes hematológicos es incierto, desconociéndose la incidencia, manejo y consecuencias en pacientes con LMC. **Objetivos:** describir las características clínicas, tratamiento y evolución de los pts con LMC que cursan infección por COVID-19, determinar la mortalidad en esta población y evaluar características asociadas a mayor riesgo de muerte. **Material y métodos:** estudio retrospectivo analítico de cohorte. Se solicitó información de forma electrónica a través de un cuestionario de google forms y se difundió a los socios de la SAH, la misma contenía datos sobre diagnóstico, tratamiento de LMC y sobre tratamiento y resolución de COVID, diagnosticados entre junio 2020 y junio 2021. Las variables están representadas en medias y porcentajes. Se describe la tasa de mortalidad y se utiliza un análisis univariado para determinar las características asociadas a mayor riesgo de muerte. **Resultados:** Se reportaron 112 pts con diagnóstico de LMC y COVID-19, de 26 Centros de Argentina que atienden 1278 pts con LMC (8%). Edad media al diagnóstico de LMC 46,7 años; relación M/F: 1,5 (68/44), 49 pts presentaban entre 1 a 5 comorbilidades, la más frecuente hipertensión arterial sola o asociada (56%); LMC preexistente 98%, fase crónica (FC) 88%, se encontraban en 1ª línea (L) de tratamiento 51 pts, 2ª L 31, 3ª L 14, 4ª L 2, postransplante 5 y 4 otras líneas, 5 en remisión libre de tratamiento (TFR), 90 presentaban respuesta molecular, 69/43 pts diagnosticados durante 2021/2020 respectivamente; por PCR 101 pts, requirieron estudios de imágenes 49 pts, 65 fueron contactos estrechos, 15 pts monosintomáticos. Formas de presentación leves 74, moderados 23, severos 9, críticos 6. Diez fallecieron (9%) y 6 presentaron complicaciones durante la LMC sarcoma mieloide 1, leucopenia y neutropenia 3, anemia y trombocitopenia 2. Suspensión tratamiento ITK 25 pts; decisión personal 4, TFR 5, citopenias 2, trasplante 3, prolongación del QT e hipertensión pulmonar 1. La mortalidad por fase (F) y en análisis univariado mostró en FC 4%, F Acelerada 20% y Crisis Blástica 71,4% p < 0,001 y de acuerdo a respuesta al tratamiento hematológico 10%, Citogenética 0%, Molecular 4,5%, sin respuesta 55,6%. Mortalidad de acuerdo a edad los mayores de 70 0%, 50-70 20% y menores de 50 4,4% con una p 0,03. **Conclusiones:** Reportamos una mortalidad del 9% en nuestra población, sin significancia estadística entre tratamiento al COVID p 0,35 e ITK p 0,25. La mortalidad en FC es igual a la reportada en la literatura (4%) y las variables relacionadas fueron edad, comorbilidades y F avanzadas. Es necesarios contar con mayor casística y seguimiento prolongado para determinar mejor los factores de riesgo independientes del impacto del COVID-19 y el posible rol de los ITK en esta población.