

HEMATOLOGIA

ARTÍCULO ORIGINAL

Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario. Rol del Epcoritamab

Fiebre de origen desconocido como presentación de linfoma intravascular de células grandes B

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapias anticoagulantes 86 años después. Viejas y nuevas drogas. Viejos y nuevos errores
Heterogeneidad molecular en mieloma múltiple

Trastornos plaquetarios hereditarios: una revisión narrativa de la literatura

ATENEO DE LA RESIDENCIA

Síndrome de Kilt. Causa infrecuente de trombosis ileofemoral bilateral. Reporte de caso

Encefalopatía inducida por ifosfamida (EII): Reporte de un caso.

ATENEO SAH

Leucemia mieloide aguda variantes poco frecuentes en pediatría. A propósito de un caso. (Ateneos SAH - reunión mensual interdisciplinaria de discusión de casos)

CASO CLÍNICO

Linfoma de Burkitt con infiltración del sistema nervioso central asociado al VIH. Un caso de respuesta al tratamiento

Accidente cerebrovascular isquémico secundario a deficiencia de antitrombina III: reporte de caso clínico

¿Otros linfomas?: Enfermedad de castleman y virus herpes humano 8

NUEVAS DROGAS

Glofitamab: presente y futuro en el tratamiento de Linfoma Difuso de Células Grandes B





27° CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

MAR DEL PLATA 2025

2° TUTORIAL

de Hematología
EHA-SAH

3° CONGRESO

Argentino de Hematología
Pediátrica

13° CONGRESO

del Grupo Rioplatense
de Citometría de Flujo

13° CONGRESO

Argentino de Enfermería
Hematológica



Vení al congreso



Sentí el congreso



Viví el congreso



5 - 8 NOVIEMBRE 2025

SHERATON HOTEL - COSTA GALANA

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista se encuentra indizada en: SCIELO, NÚCLEO BÁSICO, LATINDEX, DIALNET, LILACS, SIIC Data Bases, BIREME BRASIL, REDIB, DOAJ.



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidenta: Dra. Juliana Martínez Rolón – Fundaleu, CABA, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Secretaria General:** Dra. Natalia Schütz – Hospital Italiano, CABA, Argentina.

Secretaria de Actas: Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina.

Tesorera: Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina.

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

Secretaria de Redacción: Dra. Cristina Duboscq, Hospital Británico, CABA

Comité Editor

Carricondo, Emiliano - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina

Rosa, Claudio - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Mariela Escalante
Producción y Comercialización

Glicela Díaz
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe
Corrector Gramatical

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lía
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Casais, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina

Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Erramospe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina

Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina

Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, Silvana
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina

Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina

Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churrucá-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España

Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Ponzninbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina

Quarichioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

Sciuccati, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina

Wannesson, Luciano
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 29 Nº 1 • Enero - Abril 2025 • Publicada en Abril de 2025 • Buenos Aires, Argentina

Edición: Sociedad Argentina de Hematología: Julián Alvarez 146 - C1414 DRD - TEL/FAX: (54-11) 4855-2452 / 2485

www.sah.org.ar / e-mail: revista@sah.org.ar / contacto: Mariela Escalante

Hematología se distribuye cuatrimestralmente en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Argentina de Hematología

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

El contenido de los artículos y de los avisos publicitarios no reflejan necesariamente la opinión del Editor



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 29 Nº 1 • Abril 2025

CONTENIDO

EDITORIAL

José M. Ceresetto 9

ARTÍCULO ORIGINAL

Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario. Rol del epcoritamab

Zerga M 11

Fiebre de origen desconocido como presentación de linfoma intravascular de células grandes B

Altube A, Sanzo M, Nocetti E, Grinson S, Mazzocchi O, Contardo D, Carbia C, Brodsky A, Díaz de la Fuente F, Sciaccaluga D, Cabral C, Malusardi C, Auat M, Cordini G, Martínez E. 22

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapias anticoagulantes 86 años después. Viejas y nuevas drogas. Viejos y nuevos errores

Korin JD 28

Trastornos plaquetarios hereditarios: una revisión narrativa de la literatura

Jaramillo-Aguilar DS, Jaramillo-Aguilar SX, Jaramillo-Aguilar LA, Quichimbo-Contreras KA, Marín-Peralta PA 42

ATENEO DE LA RESIDENCIA

Síndrome de Kilt: causa infrecuente de trombosis ileofemoral bilateral. Reporte de caso.

Cavia S, Wolhein DS, Bernard H, Chávez L, Benavidez N, Beligoy M, Devecchi A, Marull M, Fernández C, Ventos R 52

Encefalopatía inducida por ifosfamida (EII): Reporte de un caso.

Arbeletche L, Fazio P, Lucas Condori MK, Valerga Couste J, Riva ME 56

ATENEO

Leucemia mieloide aguda, variantes poco frecuentes en pediatría. A propósito de un caso.

Castro Silvera L, González Palumbo S, Cruz C, Gaillard MI, Martínez MP, Guiñazú K, Fernández M, Dieuzeide MP, González Correas A, Soria M, Prada S, Fernández Escobar N, Ferraro C 60

CASO CLÍNICO

Linfoma de Burkitt con infiltración del sistema nervioso central asociado al VIH. Un caso de respuesta al tratamiento.

Rodríguez V, Lozano C, Rodríguez J, Correa A..... 71

Accidente cerebrovascular isquémico secundario a deficiencia de antitrombina III: reporte de caso clínico

Wilches Meza A, Navarro J, Martínez Guerrero G, García Osorio A, Rodríguez Orozco J, Arenas López K, González Torres E, Chaytili Gómez K..... 78

¿Otros linfomas?: Enfermedad de Castleman y virus herpes humano 8

Melchiori P, Risau E, Rodríguez-Zubieta M, García L, Real A, Trucco J, Romano V..... 84

NUEVAS DROGAS

Glofitamab: presente y futuro en el tratamiento de Linfoma Difuso de Células Grandes B

Orlova María 89



ferinject®

carboximaltosa férrica - 50mg/mL

Nueva generación de hierro IV^{1,2}:
rapidez³, eficacia y alta tolerabilidad
en el tratamiento de la anemia^{4,5}

Molécula exclusiva que permite
el tratamiento con 1.000 mg
de hierro IV con aplicación
de al menos 15 minutos.^{3,6,7}



Eficacia en la
reposición de hierro
en diversas
comorbilidades.^{7,8,9}



Mayores
beneficios en
términos de
tolerabilidad.^{1,2,3}



Mayor adherencia
al tratamiento
y mejor calidad
de vida para el
paciente.^{4,5}

www.temislostalo.com.ar

CSL Vifor



LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.

Zepita 3178 (C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

1. World Health Organization. World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity. Disponible em: <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity>. Acceso em: 27 nov. 2022. 2. World Health Organization. A different scale: Global action to address obesity. Disponible em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/05/24/default-calendar/a-different-scale-global-action-to-address-obesity>. Acceso em: 27 nov. 2022. 3. Vigitel Brasil 2021. Estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados Brasileiros e no distrito federal em 2021. Disponible em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-contudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas>. Acceso em: 27 nov. 2021. 4. Bertli LV, Viegas F, Marchesini C, Villas Boas ML, Valazi AC. Consenso brasileiro do manejo nutricional de pacientes com anemia pós cirurgia bariátrica. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica; 2022. 5. Benotti PN, Wood GC, Dove JT, Kaberi-Otarod J, Still CD, Gerhard GS, et al. Iron deficiency is highly prevalent among candidates for metabolic surgery and may affect perioperative outcomes. Surg Obes Relat Dis. 2021;17(10):1692-9. 6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23. 7. Knight T, D'Sylva L, Moore B, Barish CF. Burden of Iron Deficiency Anemia in a Bariatric Surgery Population in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(10):946-54. 141 8. Enani G, Bilgic E, Lebedeva E, Delisle M, Vergis A, Hardy K. The incidence of iron deficiency anemia post-Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a systematic review. Surg Endosc. 2020;34(7):3002-10. 9. Gant T. Iron deficiency and overload. In: Kaushnansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burris LJ, et al.

Carta del director

Dr. José M. Ceresetto.

jceresetto@intramed.net



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 9-10
Enero - Abril 2025

Estimados colegas y amigos:

Este 2024 cumplimos con la **revista HEMATOLOGIA** dos años de la indización en SciELO. Con la Dra Duboscq cuando ingresamos en la dirección de la revista en enero del 2012 solo teníamos una idea en mente, conseguir ingresar a la revista en la biblioteca virtual más importante de habla hispana del mundo. SciELO está conformada por las bibliotecas de todos los países de Latinoamérica y desde Argentina está a cargo del núcleo básico de publicaciones científicas, dirigido desde el CONICET, que se encarga de evaluar e indizar a las diferentes revistas científicas. Para nosotros en HEMATOLOGIA la biblioteca PUBMED no era una alternativa válida puesto que exigen que la publicación sea exclusivamente en inglés y ese no era el objetivo desde la Sociedad Argentina de Hematología. Queríamos empezar con el concepto de que los colegas sientan la necesidad de escribir, pero en nuestra lengua.

SciELO significa Scientific Electronic Library Online y es la red que provee acceso abierto a los contenidos de revistas científicas indizadas. Esto permite a HEMATOLOGIA ingresar en un prestigioso circuito de publicaciones científicas para generar contenidos académicos de alta calidad que puedan ser referenciados y adquiridos por los colegas de toda la región.

Por supuesto que hubo que hacer cambios en la revista que por momentos parecían imposibles. Hubo que modernizar la plataforma para ingresar los artículos por medio del sistema OJS, conseguir la inscripción de los autores en ORCID (Open Researcher and Contributor ID) además de preservar digitalmente a los documentos. Pero fundamentalmente con Cristina tuvimos que convencer a colegas y amigos (ustedes) que escribir un artículo original que aporte al acervo científico de los hematólogos era algo fundamental para crecer como sociedad científica. Que educar e investigar no es una pérdida de tiempo, por más que muchas veces no nos signifique una remuneración económica.

Luego de 10 años de trabajo y de luchar contra molinos de viento conseguimos en 2022 ingresar a la biblioteca virtual SciELO. Desde 2023 figuran todas las publicaciones de HEMATOLOGIA en esta base de datos con acceso libre para todo el mundo.

Haciendo un breve resumen de las estadísticas del año 2024 HEMATOLOGIA fue visitada por 133.338 lugares de más de 30 países diferentes. Después de las 7500 personas de nuestro país que revisaron artículos de la revista, Estados Unidos de América, España y México aportaron cerca de 3500 visitantes cada uno. Y no solo vieron nuestras publicaciones. También se animaron a escribir. Aún desde sitios tan distantes como India o Israel nos mandan artículos científicos para ser evaluados por nuestro comité. Cada vez vemos más estudios clínicos o revisiones hechas por colegas de la región como Colombia, Ecuador, Chile y México. En el 2024 se publicaron además de los tres números ordinarios otros tres números extraordinarios con los contenidos científicos del congreso del CAHT, el congreso internacional de LLC y las jornadas internacionales de la SAH. Y para el 2025 ya contamos con un número extraordinario especial con el Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Tromboembólica Venosa, realizado en forma conjunta entre la Sociedad Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Hematología.

Todo esto ha generado nuevos desafíos y cambios que hablan de la dinámica diferente de la revista HEMATOLOGIA. Nuevos integrantes han llegado al comité editor de esta publicación y otros han dejado su lugar en algunas de las diferentes secciones. Para todos aquellos que nos acompañaron hasta aquí en el difícil camino de hacer de la revista una publicación interesante y amena solo tengo palabras de agradecimiento.

Uno de los cambios de este año en el comité editor de HEMATOLOGIA es que la secretaria de redacción a cargo de la Dra en química Cristina Duboscq quedará ahora en manos de Fernando Chuliber, permitiendo que las nuevas generaciones aprendan como manejar al órgano de difusión oficial de la Sociedad Argentina de Hematología.

Cristina fue mucho más que la secretaria de la revista. Fue mi consejera y amiga para enfrentar el complejo mundo de la dirección de una publicación científica. Siempre atenta a los detalles y con un espíritu insaciable para escribir y conseguir que otros escriban, fue marcando el norte para muchas de las decisiones que tomamos juntos para transformar HEMATOLOGIA.

En la revista todavía seguimos necesiéndolos. A cada uno de los hematólogos que conforman nuestra Sociedad Argentina de Hematología. A los que escriben todo el tiempo sus *papers* para revistas internacionales y a los jóvenes residentes cuyos mejores trabajos de investigación final (TIF) del curso superior de especialista en hematología publicamos desde hace varios años.

La única manera de que esta publicación mantenga los altos estándares que se requirieron para ingresar a SciELO es que todos aportemos nuestro granito de arena. Necesitamos buenas ideas, buenos trabajos científicos y buenos casos clínicos que nos ayuden a tratar y entender a los pacientes más complejos.

Muchas gracias, Cristina por todos estos años y por tu dedicación. Para el resto seguiremos para adelante, como siempre.

José Ceresetto
Director

Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario. Rol del epcoritamab

Bispecific antibodies in the treatment of relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. Role of epcoritamab

Zerga, Marta 

Instituto de Oncología "Angel H Roffo"; Hospital Alemán. CABA, Argentina

melizerga@hotmail.com

Fecha recepción: 11/2/2025
Fecha aprobación: 30/4/2025



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 11-21
Enero - Abril 2025

Palabras claves: epcoritamab, anticuerpos biespecíficos, linfomas recaídos/refractarios.

Keywords: epcoritamab, bispecific antibodies, relapsed/refractory lymphomas.

Resumen

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin. Cuando los pacientes no responden al tratamiento inicial (refractarios primarios) o recaen luego de haber alcanzado una primera remisión completa, si fueran elegibles para altas dosis de quimioterapia, son habitualmente tratados con un esquema de inmunquimioterapia de rescate, seguido de consolidación con autotrasplante de médula ósea, en caso de haber respondido al tratamiento de segunda línea. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados recaen luego del mismo. El tratamiento con una nueva línea de inmunquimioterapia en estos pacientes refractarios o recaídos antes del año del trasplante muestra resultados desalentadores, con medianas de supervivencia global de tan sólo 6 meses. Asimismo, los pacientes con DLBCL recaídos o refractarios (R/R) que sean ineluctables para trasplante, presentaban hasta hace

poco tiempo muy pocas alternativas terapéuticas. En los últimos años han surgido nuevas estrategias como la incorporación del polatuzumab vedotín al esquema de rituximab y bendamustina, los anticuerpos biespecíficos (glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab y odronextamab), la combinación de tafasitamab y lenalidomida, además de la terapia CAR-T. Entre estas alternativas mencionadas, el epcoritamab ha sido recientemente aprobado por la ANMAT para pacientes con DLBCL R/R a al menos dos líneas terapéuticas. El presente trabajo revisa su mecanismo de acción, los resultados del trabajo central EPCORE NHL1, así como las recomendaciones para su administración, con especial énfasis en la premedicación sugerida, y el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células inefectivas. También se revisan los ajustes de dosis en poblaciones especiales y las recomendaciones acerca de la vacunación de estos pacientes.

Summary

Diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) is the most common subtype of non-Hodgkin lymphoma. When patients do not respond to the initial treatment (primary refractory) or relapse after first complete remission, if they are eligible for high-dose chemotherapy, they are usually treated with a rescue immunochemotherapy regimen, followed by consolidation with autologous bone marrow transplantation, if they have responded to the second-line treatment. However, approximately half of transplanted patients relapse after transplantation. Treatment with a new line of immunochemotherapy in these refractory or relapsed patients before one year after transplantation shows disappointing results with median overall survival of only 6 months. In addition, patients with relapsed or refractory (R/R) DLBCL who are ineligible for transplant, until recently had very few therapeutic alternatives. In recent years, new strategies have emerged, such as the incorporation of polatuzumab vedotin to the rituximab and bendamustine regimen, bispecific antibodies (glofitamab, epcoritamab, mosunetuzumab and odronextamab), the combination of tafasitamab and lenalidomide, in addition to CAR-T therapy. Among these mentioned alternatives, epcoritamab has recently been approved by the ANMAT for patients with DLBCL R/R to at least two therapeutic lines.

The present work reviews its mechanism of action, the results of the pivotal EPCORE NHL 1 trial, as well as the recommendations for its administration, with special emphasis on the suggested premedication, and the treatment of cytokine release syndrome and neurotoxicity syndrome associated with immunoeffector cells. Dose adjustments in special populations and recommendations on patients' vaccination are also reviewed.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin, representando el 25% de los mismos⁽¹⁾. Con el tratamiento de inmunoterapia de primera línea (R-CHOP, R-DA EPOCH o similar) se logra curar a más de la mitad de los pacientes. No obstante, una proporción de pacientes no responde al tratamiento inicial (refractarios primarios) o recaen luego de haber alcanzado una primera remisión

completa. Cuando estos pacientes recaídos y refractarios son elegibles para altas dosis de quimioterapia, habitualmente son tratados con un esquema de inmunoterapia de rescate, seguido de consolidación con autotrasplante de médula ósea (TAMO), en caso de haber respondido al tratamiento de segunda línea. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados recaen luego del mismo. El tratamiento con una nueva línea de inmunoterapia en estos pacientes refractarios o recaídos antes del año del trasplante muestra resultados desalentadores, con medianas de supervivencia global de tan sólo 6 meses⁽²⁾. Asimismo, los pacientes con DLBCL recaídos o refractarios (R/R) que sean inelegibles para TAMO, presentaban hasta hace poco tiempo muy pocas alternativas terapéuticas.

En los últimos años han surgido nuevas estrategias, como la incorporación del polatuzumab vedotín al esquema de rituximab y bendamustina⁽³⁾, los anticuerpos biespecíficos (glofitamab⁽⁴⁾, epcoritamab⁽⁵⁾, mosunetuzumab⁽⁶⁾ y odronextamab⁽⁷⁾), la combinación de tafasitamab y lenalidomida⁽⁸⁾, además de la terapia CAR-T^(9,10).

El epcoritamab ha sido aprobado por FDA⁽¹¹⁾ y recientemente por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁽¹²⁾. En nuestro país, la ANMAT lo aprobó recientemente en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de DLBCL no especificado (NOS), DLBCL a partir de la transformación de linfomas indolentes y linfomas B de alto grado en recaída o refractarios luego de dos o más líneas previas de tratamiento sistémico. También ha sido aprobado para linfoma folicular (LF) en recaída o refractario tras el fracaso de 2 líneas previas.

Mecanismo de acción

Los cuatro anticuerpos biespecíficos mencionados precedentemente se unen a un epítipo extracelular específico del antígeno CD20 de las células B y del antígeno CD3 de los linfocitos T endógenos (periféricos e intratumorales), de modo que esta unión simultánea induce la activación específica de los linfocitos T con la consecuente liberación de citoquinas que provocan la destrucción de los linfocitos B CD20+.

Los diferentes Ac biespecíficos se diferencian, entre otras cosas, por el sitio de reconocimiento del CD20⁽¹³⁾. Mosunetuzumab se une al CD20 en un

epítopo que comparte con rituximab. Glofitamab se une en un epítopo idéntico al de reconocimiento de obinutuzumab, mientras que epcoritamab y odronextamab reconocen el CD20 en un epítopo similar al de reconocimiento de ofatumumab, aunque reconocen epítomos diferentes dentro del CD20.

Epcoritamab es un anticuerpo biespecífico de inmunoglobulina humanizada G1 producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de DNA recombinante. Luego de la administración subcutánea del epcoritamab se produce una elevación moderada y transitoria de los niveles circulantes de varias citoquinas (IFN gamma, TNF alfa, IL6, IL2 e IL10), los cuales vuelven a su nivel basal antes de una nueva dosis.

Dichas citoquinas, además de estar involucradas en la eficacia terapéutica, son responsables de alguno de sus efectos adversos, como el síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS).

Resultados del estudio EPCORE NHL1

El estudio EPCORE NHL1 fue un estudio no aleatorizado, de rama única, de fase 2, con varias cohortes, multicéntrico, cuyo objetivo fue demostrar la eficacia y seguridad de la monoterapia con epcoritamab en pacientes con linfoma B de células grandes en recaída o refractario después de 2 o más líneas de tratamiento sistémico, con al menos un tratamiento previo que incluyera anticuerpos anti-CD20.

El estudio incluyó una etapa inicial con escalamiento de dosis⁽¹⁴⁾ y una segunda etapa de expansión.

La parte de expansión incluyó una cohorte de LNH agresivo, una cohorte de LNH indolente y una cohorte de linfoma del manto.

La cohorte central de LNH agresivo incluyó 157 pacientes (ptes), de los cuales 139 fueron DLBCL (incluyendo 12 ptes doble y triple hit, y 40 transformados desde un linfoma indolente), 9 ptes con linfomas B de alto grado, 5 linfomas foliculares grado 3B y 4 ptes con linfoma B primario mediastinal^(15,16). Se excluyeron pacientes con compromiso del SNC, trasplante alogénico previo o trasplante de órgano sólido, infecciones crónicas en curso, depuración menor de 45 ml/minuto, transaminasas elevadas x 3 veces el límite superior de la normalidad, fracción de eyección cardíaca menor al 45 % y enfermedad cardiovascular de significancia clínica.

El tratamiento incluyó dosis semanales durante los

primeros tres ciclos (con un escalamiento de dosis en el primer ciclo hasta la dosis plena de 48 mg), luego dosis cada dos semanas en los ciclos 4 al 9 y una dosis mensual a partir del décimo ciclo, hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

La cohorte de 139 pacientes con DLBCL tuvo una mediana de edad de 66 años (rango 22 a 83). El 96 % de los pacientes presentaban un estado funcional de 0-1. El 62% de los pacientes se hallaban en estadio IV, y la mediana de líneas previas de tratamiento fue de 3, con un rango de 2 a 11. El estudio incluyó 38% de pacientes previamente tratados con CAR-T (de los cuales 28% habían sido refractarios a CAR-T), 59% de pacientes con enfermedad refractaria primaria, 75% de pacientes refractarios a dos o más líneas previas consecutivas de tratamiento para el linfoma y 82% de pacientes refractarios a la última línea del tratamiento.

En cuanto a la eficacia, la tasa de respuesta global (RG) fue de 62% con 39% de remisiones completas (RC) y 23% de remisiones parciales (RP), observándose tasas de respuesta similares en individuos con o sin tratamiento previo con CAR-T (RG, 54%; RC, 34% vs. RG, 69%; RC, 42%, respectivamente). También se observaron tasas de respuesta similares en los diversos grupos etarios y no hubo diferencias significativas en las respuestas de acuerdo al número de líneas previas de tratamiento.

La mediana de duración de respuesta fue de 15,3 meses y la mediana de duración de la RC no fue alcanzada.

La mediana de tiempo para obtener algún grado de respuesta fue de 1,4 meses y la mediana de tiempo hasta la RC fue de 2.6 meses (rango de 1.2 a 10.2 meses).

La última publicación del estudio central en 2024⁽¹⁷⁾ mostró, con una mediana de seguimiento de 25,1 meses, una mediana de duración de respuesta de 17,3 meses y una mediana de sobrevida global de 18,5 meses para los linfomas B de alto grado y 19.4 meses para el DLBCL. La última actualización de este estudio fue presentada en el Congreso Americano de Hematología de 2024 donde, con 36 meses de mediana de seguimiento, la mediana de SG fue de 18,5 meses (95% CI, 11,7–27,7), pero no fue aún alcanzada en los pacientes en RC (95% CI, 36.4–NR). Asimismo, a los 36 meses, el 63% de aquéllos que habían alcanzado RC estaban vivos.

Las reacciones adversas más frecuentes (en más del

20 %) fueron el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), cansancio, neutropenia, reacciones en la zona de inyección, mialgias, dolor abdominal, fiebre, náuseas y diarrea.

Las reacciones adversas graves se observaron en el 52% de los pacientes. Las más frecuentes fueron SLC, ICANS e infecciones.

- El SLC de cualquier grado se observó en el 51% de los pacientes (siendo de grado 1 en el 31%, grado 2 en el 17%, y grado 3 en el 3%). Fue recurrente en el 17 % de los pacientes. El SLC de cualquier grado se produjo en el 6.6% de los pacientes luego de la primera dosis, 13% luego de la dosis intermedia y 44% luego de la primera dosis completa del ciclo 1 (día 15). La mediana de tiempo para la aparición del SLC luego de la primera dosis completa fue de 20.2 horas (rango de 0.2 a 7 días).
- Se produjo ICANS en el 6% de los pacientes (de grado 1 en el 4.2% y grado 2 en el 1.2%). La mediana de tiempo hasta el inicio del ICANS desde el inicio del tratamiento con epcoritamab fue de 16.5 días (intervalo de 8 a 141 días).
- En cuanto a la relación entre SLC e ICANS, el inicio del ICANS fue anterior al SLC en el 20% de los pacientes, concurrente en el 40%, posterior al SLC en el 10 % y en ausencia de SLC en el 30%.
- En el 25% de los pacientes tratados con epcoritamab se produjeron infecciones graves de cualquier grado (COVID 19, neumonía por COVID 19, neumonía, sepsis, bacteriemia y shock séptico), con una mediana de duración de 15 días (rango 4 a 125 días).
- La neutropenia de cualquier grado se observó en

el 31% de los pacientes (siendo de grado 3-4 en el 23%) con una mediana de duración de 15 días (rango de 2 a 155 días). La mitad de los pacientes con neutropenia recibieron factores estimulantes de colonias.

- Síndrome de lisis tumoral se observó en el 1.8% de los pacientes.
 - Reacción de brote tumoral (*tumor flare*) se observó en el 3% de los pacientes.
- en el 32 % de los ptes provocaron retrasos de dosis. Epcoritamab tiene además aprobación en monoterapia en linfoma folicular (LF) en base al ensayo clínico EPCORE NHL-1^(18,19). En este estudio se incluyeron 128 pacientes con LF recaídos/refractarios pre-tratados con una mediana de 3 líneas. Con una mediana de seguimiento de 17,4 meses, las tasas de RG y RC fueron del 82% y 62,5%, respectivamente. Hay que destacar que 86 pacientes adicionales se incluyeron en una cohorte de optimización de la escalada de dosis, con la adición de una dosis intermedia de 3 mg de epcoritamab el día +15 del ciclo 1, lo cual produjo una reducción de la incidencia y gravedad del CRS (48% de CRS global y 9% grado 2, sin eventos de mayor grado).

Guía práctica para la administración

1. Esquema de administración

Se recomienda contar con una dosis de tocilizumab endovenoso disponible antes de la administración de epcoritamab, para ser usado en caso de síndrome de liberación de citocinas en el primer ciclo, debiéndose contar con una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab.

2. Dosis recomendada de epcoritamab⁽²⁰⁾

Ciclo	Administración	Días	Dosis
1	Semanal	1	0,16 mg (dosis inicial)
		8	0.8 mg (dosis intermedia)
		15	48 mg (1ª dosis completa)
		22	48 mg
2 y 3	Semanal	1, 8, 15 y 22	48 mg
4 al 9	Cada 2 semanas	1, 15	48 mg
10 +	Cada 4 semanas	1	48 mg

Administración por vía SC (se recomienda en parte inferior del abdomen o en el muslo).

3. Premedicación para el síndrome de liberación de citoquinas (SLC)^(12,20)

Ciclo	Administración	Días	Dosis
1	Todos	Prednisolona 100 mg VO o IV, o Dexametasona 15 mg VO o IV	30 a 120 minutos antes de cada dosis semanal y durante 3 días seguidos luego de cada dosis
		Difenhidramina 50 mg VO o IV	
		Paracetamol 650 a 1000 mg VO	
2 en adelante	Ptes que tuvieron SLC de grado 2 o 3 con la dosis previa	Prednisolona 100 mg VO o IV, o Dexametasona 15 mg VO o IV	30 a 120 minutos antes de la dosis siguiente después de SLC de grado 2 o 3, y durante los tres días posteriores a la administración, hasta que la administración del agente no produzca ninguna reacción de SLC grado 2 o superior.

SLC de grado 4 implica interrupción permanente del tratamiento.

4. Otras recomendaciones:

- Profilaxis para *Pneumocystis jiroveci* e infecciones por herpes virus (TMS y aciclovir).
- No se deben administrar vacunas a virus vivos y/o atenuados simultáneamente con epcoritamab.
- Prevención de síndrome de lisis tumoral: hidratación adecuada y alopurinol, especialmente en ptes de mayor riesgo, por alta carga tumoral, tumores de rápida proliferación, y/o ptes con función renal alterada.
- Se recomienda internación durante las 24 horas posteriores a la dosis plena de 48 mg (día 15 del primer ciclo) a fin de detectar signos de SLC y/o síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS).
- Entrenar a pacientes y cuidadores sobre la consulta inmediata frente a dichos signos o síntomas.
- Reacción de brote tumoral (*tumor flare*): se han descrito manifestaciones como dolor localizado o tumefacción en algunos pacientes, como resultado de la afluencia de células T a las localizaciones tumorales. Ello resulta algo más frecuente en tumores voluminosos localizados muy próximos a las vías respiratorias o a un órgano vital, por lo cual se recomienda vigilar la aparición de la reacción de brote tumoral en localizaciones anatómicas críticas en pacientes tratados con epcoritamab.

- Síndrome hemofagocítico: altamente infrecuente, resulta de una respuesta inmunológica extrema con activación excesiva de macrófagos y linfocitos T con liberación descontrolada de citoquinas, con activación de células del sistema inmunológico, que lleva a la hemofagocitosis.

5. Recomendaciones para el manejo del síndrome de liberación de citoquinas (SLC)^(21,22)

El SLC se caracteriza por la presencia de fiebre, pudiendo asociarse a hipotensión e hipoxia. Menos frecuentemente escalofríos, taquicardia, cefalea y disnea.

Teniendo en cuenta que el principal síntoma diagnóstico del SLC es la fiebre, se recomienda controlar y registrar la temperatura tres veces al día en los cuatro días siguientes a la administración del epcoritamab.

Asimismo, se deberán tener en cuenta otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión.

Si los pacientes experimentaran SLC se los deberá controlar con mayor frecuencia durante la dosis siguiente de epcoritamab.

La mayoría de los casos de SLC ocurren en el primer ciclo, especialmente en la dosis completa del día 15, por lo que se recomienda la internación por 24 horas.

Grado de SLC	Tratamiento	Modificación de dosis de epcoritamab
Grado 1 Temperatura mayor 38°C	Antipiréticos e hidratación IV. Dexametasona (10 a 20 mg) (opcional). Considerar tocilizumab en caso de edad avanzada, alta carga tumoral, células linfomatosas circulantes o fiebre refractaria a antipiréticos. Dosis de tocilizumab: 8 mg/kg IV en 1 hora, sin superar 800 mg por dosis. Repetir dosis a las 8 horas si fuera necesario (máximo de 2 dosis en 24 horas).	Suspender epcoritamab hasta resolución del SLC
Grado 2 Temperatura mayor 38°C + Hipotensión que no requiera vasopresores y/o Hipoxia que requiera O2 a bajo flujo (menos de 6 litros/minuto).	Antipiréticos e hidratación IV. Considerar dexametasona. Tocilizumab. Si SLC fuera refractario a dexametasona y tocilizumab, administrar inmunosupresores alternativos y metilprednisolona 1000 mg/día IV hasta mejoría clínica.	Suspender epcoritamab hasta resolución del SLC
Grado 3 Temperatura mayor 38°C + Hipotensión que requiera un vasopresor y/o Hipoxia que requiera O2 a alto flujo (mascarilla facial, mascarilla con reservorio o máscara Venturi) (más de 6 litros/minuto).	Antipiréticos e hidratación IV. Dexametasona (10 a 20 mg IV cada 6 horas). Tocilizumab. Si SLC fuera refractario a dexametasona y tocilizumab, administrar inmunosupresores alternativos y metilprednisolona 1000 mg/día IV hasta mejoría clínica.	Suspender epcoritamab hasta resolución del SLC. En caso de SLC de grado 3 que dure más de 72 h se debe interrumpir el epcoritamab. Interrumpir si hay más de dos eventos separados de SLC de grado 3, incluso si cada uno se resolvió a grado 2 en 72 horas.
Grado 4 Temperatura mayor 38°C + Hipotensión que requiera dos vasopresores y/o Hipoxia que requiera ventilación con presión positiva (CPAP, BIPAP, ARM)	Antipiréticos e hidratación IV. Dexametasona (10 a 20 mg IV cada 6 horas). Tocilizumab. Si SLC fuera refractario a dexametasona y tocilizumab, administrar inmunosupresores alternativos y metilprednisolona 1000 mg/día IV hasta mejoría clínica.	Interrumpir permanentemente el epcoritamab.

6. Recomendaciones para el manejo del síndrome de neurotoxicidad asociado a células inmunoefectoras (ICANS)

El ICANS puede manifestarse con afasia, siendo la afasia de expresión el síntoma más frecuente (86 % de los casos de ICANS), seguido por la disgrafía. Otras manifestaciones en las formas más severas de

ICANS son la alteración del grado de conciencia, deterioro cognitivo, debilidad motora, crisis comiciales y edema cerebral. La mayoría de los casos ocurren el primer ciclo, pero pueden iniciarse en forma más retrasada.

Se deberán descartar otras causas de síntomas neurológicos.

Grado	Tratamiento	Modificación de dosis de epcoritamab
<p>Grado 1 Puntuación ICE* 7 a 9, o nivel de conciencia disminuido: despierta de manera espontánea.</p>	<p>Dexametasona 10 mg IV cada 12 horas. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar dexametasona 10 mg cada 12 horas y elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.</p>	<p>Suspender epcoritamab hasta resolución del cuadro.</p>
<p>Grado 2 Puntuación ICE* 3 a 6, o nivel de conciencia disminuido: despierta en respuesta a la voz</p>	<p>Dexametasona 10 a 20 mg IV cada 12 horas. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar Dexametasona 10 mg cada 12 horas y, elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.</p>	<p>Suspender epcoritamab hasta resolución del cuadro.</p>
<p>Grado 3 Puntuación ICE* 0-2 o nivel de conciencia disminuido: despierta sólo en respuesta a estímulo táctil, o crisis convulsiva, ya sea cualquier crisis convulsiva clínica, focal o generalizada que se resuelve rápidamente o crisis no convulsivas en EEG que se resuelve con intervención. o presión intracraneal elevada: edema focal/local en estudio por imágenes.</p>	<p>Dexametasona 10 a 20 mg IV cada 6 horas. Si no haya respuesta: iniciar metilprednisolona 1000 mg/día. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar dexametasona y, si no hay respuesta, iniciar metilprednisolona 1000 mg/día y elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.</p>	<p>Ante el primer episodio de ICANS grado 3 se recomienda suspender el tratamiento hasta la resolución del cuadro. Se si produce un segundo episodio grado 3 se deberá interrumpir permanentemente el epcoritamab.</p>
<p>Grado 4 Puntuación ICE* 0 o nivel de conciencia disminuido en cualquiera de los casos siguientes: • No es posible despertar al paciente o se necesitan estímulos táctiles vigorosos o repetidos. • Estupor o coma o Crisis convulsivas ya sea convulsión prolongada que amenaza la vida (más de 5 minutos) o crisis eléctricas o clínicas repetitivas sin retorno al estado inicial entre una y otra o hallazgos motores como debilidad motriz focal profunda (hemiparesia o paraparesia), presión intracraneal elevada/edema cerebral con edema cerebral difuso en neuroimagen, adopción de posturas de descebreación o decorticación o parálisis del VI o papiledema.</p>	<p>Dexametasona 10 a 20 mg IV cada 6 horas. Si no hay respuesta: iniciar metilprednisolona 1000 mg/día. Considerar anticonvulsivantes no sedantes (levetiracetam) hasta resolución del ICANS Sin SLC concurrente: no se recomienda tocilizumab. Con SLC concurrente: administrar dexametasona y si no hay respuesta iniciar metilprednisolona 1000 mg/día y elegir preferentemente inmunosupresores alternativos al tocilizumab.</p>	<p>Interrumpir permanentemente el epcoritamab.</p>

Evaluación del índice de ICE*:

- Orientación: orientado para año, mes, ciudad, hospital (4 puntos)
- Nombrar 3 objetos (3 puntos)
- Seguir instrucciones (1 punto)

- Escritura de una frase (1 punto)
 - Atención (contar hacia atrás desde 100 de diez en diez) (1 punto)
- Si no se puede despertar al paciente, corresponde 0 puntos (ICANS grado 4).

Evento adverso	Gravedad	Conducta
Infecciones	Grados 1-4	Suspender epcoritamab frente a infección activa hasta que la misma se resuelva. En caso de infección grado 4, considerar interrupción permanente.
Neutropenia	PMN menor de 500 x 10 ⁹ /L	Suspender hasta recuento superior a 500 x 10 ⁹ /L. Uso de factores estimulantes de colonias de acuerdo a normas institucionales.
Trombocitopenia	Plaquetas menos de 50000 x 10 ⁹ /L	Suspender hasta recuento mayor de 50000 x 10 ⁹ /L
Otros EA	Grado 3 o mayor	Suspender hasta resolución a grado 1 o estado basal

8. Recomendaciones en poblaciones especiales⁽²⁰⁾

Condición	Recomendación	
Insuficiencia renal	Leve a moderada	No requiere ajuste de dosis
	Grave	Sin datos disponibles
Insuficiencia hepática	Leve a moderada	No requiere ajuste de dosis
	Grave	Sin datos disponibles
Edad avanzada (mayor 65 años)	No requiere ajuste de dosis	
Población pediátrica	Sin datos disponibles	
Mujeres en edad fértil	Método anticonceptivo eficaz hasta 4 meses post tratamiento	
Embarazo	Contraindicado	
Lactancia	Interrumpir lactancia durante el tratamiento y hasta 4 meses posteriores a última dosis.	

9. Recomendación sobre vacunación⁽¹²⁾

Las vacunas inactivadas son seguras, pero su eficacia durante el tratamiento con bispecíficos es dudoso. Las vacunas vivas están contraindicadas. Se recomiendan las siguientes vacunas:

- Vacunación estacional frente a influenza antes del comienzo del invierno. Seguir las recomendaciones de los expertos en cuanto a la vacuna del COVID.
- Vacuna antineumocócica conjugada.
- Vacuna frente a varicela zoster. La misma no exige del uso de la profilaxis con aciclovir o valaciclovir.
- Se puede considerar la vacunación frente a *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae B*,

especialmente en casos de hipogammaglobulinemia severa y asplenia funcional. La eficacia de las mismas no está bien documentada.

- Se debe recomendar las vacunaciones estacionales de los convivientes y del personal sanitario en contacto con estos pacientes.
- Realizar vacunaciones según recomendaciones de expertos antes de realizar viajes a áreas endémicas de ciertas infecciones, pero evitando vacunas vivas.

Perspectivas futuras

Los anticuerpos bispecíficos como agentes únicos también se están investigando en etapas más precoces de tratamiento para pacientes con LNH-B,

incluso en primera línea. Asimismo, se encuentran en investigación combinaciones de epcoritamab con otras terapias, de modo que hay muchos estudios clínicos que actualmente están reclutando pacientes con diferentes combinaciones.

Conclusiones

Durante los últimos años han surgido nuevas opciones terapéuticas para los pacientes con DLBCL R/R, no todas ellas disponibles aún en nuestro medio. Las mismas intentan ser resumidas en la siguiente tabla:

Esquema	Indicación	Línea de tratamiento
Tafasitamab + lenalidomida ⁽²³⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R (incluyendo DLBCL a partir de transformación) y que no sean elegibles para TAMO.	Segunda línea o ulterior.
Polatuzumab vedotín + rituximab-bendamustina ^(3,24)	Ptes adultos con DLBCL R/R que no sean elegibles para TAMO.	Segunda línea o ulterior.
Epcoritamab ⁽¹⁶⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos líneas de tratamiento.	Tercera línea o ulterior.
Glofitamab ⁽⁴⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos líneas de tratamiento.	Tercera línea o ulterior.
Axicabtagene ciloleucel ^(9,25)	Ptes adultos con linfomas de células grandes refractarios a primera línea de inmunoterapia o recaídos dentro del año de la primera línea.	Segunda línea o ulterior.
	Ptes adultos con DLBCL R/R luego de 2 o más líneas, incluyendo primario mediastinal, linfomas B de alto grado, DLBCL transformados a partir de linfoma folicular y pacientes adultos con linfoma folicular R/R.	Tercera línea o ulterior.
Tisagenlecleucel ⁽²⁶⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos o más líneas de tratamiento, incluyendo DLBCL transformados a partir de linfomas foliculares y linfomas B de alto grado.	Tercera línea o ulterior.
Lisavabtagene maraleucel ⁽²⁷⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos o más líneas de tratamiento, incluyendo DLBCL transformados a partir de linfomas indolentes, linfomas B de alto grado, linfoma primario mediastinal y linfoma folicular grado 3B.	Tercera línea o ulterior.
Loncastuximab tesirine ⁽²⁸⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R, luego de dos o más líneas de tratamiento, incluyendo DLBCL transformados a partir de linfomas de bajo grado y linfomas B de alto grado.	Tercera línea o ulterior.
Selinexor ⁽²⁹⁾	Ptes adultos con DLBCL R/R incluyendo DLBCL transformado a partir de linfoma folicular.	

Sin duda, el desafío de los próximos tiempos será tratar de definir cuál es la mejor opción terapéutica para los pacientes con DLBCL refractarios o recaídos precozmente.

Dicha elección deberá considerar múltiples factores, algunos vinculados con el paciente (edad, comorbilidades), otros relacionados con la enfermedad y sus tratamientos previos (subtipo, estadio, líneas terapéuticas previas, respuestas obtenidas y duración de las mismas), así como factores vinculados con la opción terapéutica elegida (perfil de seguridad, vía de administración, duración del tratamiento, experiencia del médico tratante, complejidad del centro para abordar los eventos adversos, etc.).

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, Roche y Biosidus por concepto de conferencias y por parte de Takeda, Abbvie y Janssen por concepto de asesorías.

Bibliografía

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines: B-Cell Lymphomas v3.2022. Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf. Accessed May 18, 2022.
2. Crump M, Neelapu S, Farooq U et al. Outcomes in refractory diffuse large B cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood*. 2017; 130(16):1800-1808.
3. Sehn L, Herrera A, Flowers C et al. Polatuzumab Vedotin in Relapse or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020;38 (2):155-165.
4. Dickinson M, Carlo Stella C, Morschhauser F et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;387:2220-2231.
5. Thieblemont C, Phillips T, Ghesquieres H et al. Primary results of subcutaneous epcoritamb dose expansion in patients with relapsed or refractory large B cell lymphoma: a phase 2 study. Presented at 2022 EHA Congress, Vienna, Austria. Abstract LB2364.
6. Budde LE, Sehn LH, Matasar MJ et al. Mosunetuzumab monotherapy is an effective and well-tolerated treatment option for patients with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL) who have received ≥ 2 prior lines of therapy: pivotal results from a phase I/II study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):127.
7. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH et al. Odronektamab, a human CD20 \times CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol*. 2022;9(5):e327–e339.
8. Nedved A, Maddocks K, Nowakowski G. Clinical Treatment Guidelines for Tafasitamab plus Lenalidomide in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B cell Lymphoma. *The Oncologist*. 2023;28:199-207.
9. Al-Mansour M, Al-Foheidi M, Ibrahim E. Efficacy and safety of second-generation CAR T-cell therapy in diffuse large B cell lymphoma: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2020;13(4):1-4.
10. Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma: a paradigm shift? *Blood*. 2022;139(18):2737-46.
11. FDA grants accelerated approval to epcoritamb-bysp for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma and high grade B cell lymphoma. FDA. May 19, 2023.
12. Guía de manejo de Anticuerpos Biespecíficos para Linfomas no Hodgkin de GELTAMO, 2025.
13. Falchi L, Vardhana SA, Salles GA. Bispecific antibodies for the treatment of B-cell lymphoma: promises, unknowns, and opportunities. *Blood*. 2023;141(5):467-480.
14. Hutchings M, Mous R, Clausen MR et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamb in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet*. 2021;398(10306):1157-1169.
15. Thieblemont C, Karimi Y, Jurczak W et al. Subcutaneous Epcoritamb induces deep, durable complete re-

- missions in relapsed/refractory large B cell lymphoma: longer follow up from the pivotal Epcore NHL-1 Trial. *Hematol Oncol.* 2023;41:142-144.
16. Vose JM, Cheah CY, Clausen MR et al. Year Update from the Epcore NHL-1 Trial: Epcoritamab Leads to Deep and Durable Responses in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood.* 2024;144(Supplement 1):4480.
 17. Thieblemont C, Karimi Y, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B cell lymphoma: 2 year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia.* 2024;38:2653-2662.
 18. Linton KM, Jurczak W, Lugtenburg P et al. Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosures from the Epcore NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort. *Blood.* 2023;143:1655.
 19. Linton KM, Vitolo U, Jurczak W et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024;11(8):e593-e605.
 20. TEPKINLY. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2024.
 21. Crombie JL, Graff T, Falchi L et al. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood.* 2024;143(16):1565-1575.
 22. Vose J, Feldman T, Chamuleau M et al. Mitigating the Risk of Cytokine Release Syndrome (CRS): Preliminary Results from a DLBCL Cohort of Epcore NHL 1. *Blood.* 2023;142:1729-1731.
 23. Salles G, Duell J, González Barca E et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;7:978-988.
 24. POLIVY (polatuzumab vedotin-piiq). Prescribing Information. South San Francisco, CA: Genentech Inc; 2019. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/761121s000lbl.pdf. Accessed April 16, 2022.
 25. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel). Prescribing Information. Santa Monica, CA: Kite Pharma Inc; 2017. Available at <https://www.fda.gov/media/108377/download>. Accessed April 3, 2022.
 26. KYMRIAHA (tisagenlecleucel). Prescribing Information. East Hanover, NJ: Novartis; 2017. Available at <https://www.fda.gov/media/107296/download>. Accessed April 22, 2022.
 27. BREYANZI (lisocabtagene maraleucel). Prescribing Information. Bothell, WA: Juno Therapeutics; 2021. Available at <https://www.fda.gov/media/145711/download>. Accessed April 22, 2022.
 28. ZYNLONTA (loncastuximab tesirine-lpyl). Prescribing Information. Epalinges, Switzerland: ADC Therapeutics SA. 2021. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/761196s000lbl.pdf. Accessed April 19, 2022.
 29. XPOVIO (selinexor). Prescribing Information. Newton, MA: Karyopharm Therapeutics; 2019. 2019. Available at https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf. Accessed April 7, 2022. nia: When there are no randomized controlled trials.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Fiebre de origen desconocido como presentación de linfoma intravascular de células grandes B

Fever of unknown origin as a presentation of intravascular large B-cell lymphoma



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 22-27
Enero - Abril 2025

Altube A¹, Sanzo M², Nocetti E³, Grinspon S⁴, Mazzocchi O⁴, Contardo D⁴, Carbia C³, Brodsky A³, Díaz de la Fuente F², Sciacaluga D², Cabral C², Malusardi C¹, Auat M¹, Cordini G³, Martínez E³.

¹Laboratorio de Citometría de Flujo, División Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

²Departamento de Patología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

³División Hematología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

⁴Departamento de Medicina Interna, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

altubea@hospitaldeclinicas.uba.ar

Fecha recepción: 8/3/2025
Fecha aprobación: 22/4/2025

Palabras claves: fiebre de origen desconocido, linfoma intravascular, anemia.

Keywords: fever of unknown origin, intravascular lymphoma, anemia.

Resumen

El linfoma intravascular de células grandes B (IVLBCL por sus siglas en inglés) es un linfoma de difícil diagnóstico debido a la ausencia de signos y síntomas patognomónicos, la ausencia de adenopatías y la presencia de manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen fiebre de origen desconocido, malestar general y anemia. Conocer las diferentes formas de presentación permitirá un diagnóstico precoz y, en consecuencia, un mejor pronóstico para estos pacientes. Este estudio retrospectivo analizó los síntomas de presentación, las características clínicas y de laboratorio, el comportamiento y el manejo terapéutico de 4 pacientes diagnosticados con IVLBCL en nuestro hospital durante los últimos 15 años. Todos los pacientes presentaron fiebre de origen desconocido, ausencia de linfadenopatías, anemia, aumento de ferritina sérica, marcado aumento de LDH y de β 2-microglobulina, y 3 de 4 pacientes presentaron monocitosis. En 3 de 4 casos se observaron síntomas neurológicos. Si bien la tomografía por emisión de positrones mostró captación en médula ósea en 2 de los 3 pacientes donde se realizó este estudio, sólo 1 de estos pacientes presentó compromiso por histología. En 2 pacientes el diagnóstico de IVLBCL se realizó por biopsia aleatoria de piel de apariencia normal (RSB: random skin biopsy). La presencia de fiebre de origen desconocido justifica la toma de RSB, ya que ha permitido realizar diagnósticos tempranos de este tipo de linfoma. Conocer las distintas formas de presentación de esta enfermedad resultará en un diagnóstico precoz y, en consecuencia, en mejores resultados para estos pacientes.

Summary

Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL) presents diagnostic challenges due to the absence of pathognomonic signs and symptoms, lack of lymphadenopathy, and the presence of nonspecific clinical manifestations such as fever of unknown origin, malaise, and anemia. Recognizing its diverse clinical presentations is essential for early diagnosis and improved patient outcomes.

This retrospective study analyzed the presenting symptoms, clinical and laboratory findings, clinical course and treatment strategies in four patients diagnosed with IVLBCL at our institution over the past 15 years. All patients presented with fever of unknown origin, absence of lymphadenopathy, anemia, elevated serum ferritin, markedly increased levels of lactate dehydrogenase and β 2-microglobulin, and monocytosis in three of the four cases. Neurological symptoms were also observed in three patients.

Positron emission tomography (PET) showed bone marrow uptake in two of the three patients who underwent the scan; however, histologic confirmation of marrow involvement was found in only one case. In two patients, the diagnosis was established via random skin biopsy of clinically normal-appearing skin. Given the presence of fever of unknown origin, random skin biopsy should be considered, as it may facilitate early identification of IVLBCL.

Increased awareness of the varied clinical presentations of IVLBCL can lead to earlier diagnosis and, consequently, better outcomes for these patients.

Introducción

El linfoma intravascular de células grandes B (IVLBCL por sus siglas en inglés) es un linfoma extranodal, raro y agresivo. Se caracteriza por el crecimiento de linfocitos clonales dentro de la luz de vasos sanguíneos de pequeño y mediano tamaño. La Organización Mundial de la Salud (OMS) lo clasifica como un subtipo de linfoma de células grandes B y reconoce tres variantes: la variante clásica, la cutánea y la asociada a síndrome hemofagocítico. El diagnóstico de IVLBCL es un desafío clínico debido a que suele presentarse con una sintomatología inespecífica que incluye fiebre de origen desconocido, malestar general y anemia. La variabilidad de los síntomas es debida a la oclusión de los pequeños vasos en los distintos órganos por las células neoplásicas⁽¹⁾. La ausencia de

adenopatías y la rara afectación de sangre periférica hacen aún más difícil su diagnóstico, y un retraso en éste, a menudo, resulta en desenlaces fatales⁽²⁾. Este linfoma es considerado una enfermedad sistémica, y conocer sus distintas formas de presentación resultará en un diagnóstico precoz y, en consecuencia, en mejores resultados para estos pacientes.

Esta publicación describe los síntomas de presentación, las características clínicas y de laboratorio, así como la evolución y el manejo terapéutico de 4 pacientes con IVLBCL diagnosticados en nuestro hospital durante los últimos 15 años.

Materiales y métodos

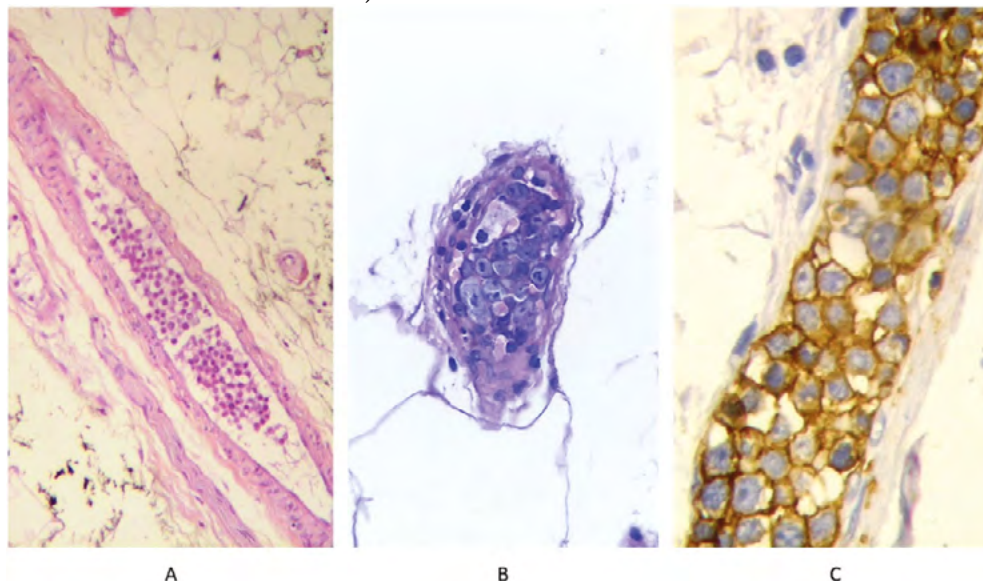
Pacientes

En esta serie de casos, se realizó una revisión retrospectiva de los registros de pacientes diagnosticados en nuestro hospital con IVLBCL según los criterios de la OMS, entre junio de 2010 y enero de 2025. Para cada paciente se recopilaron datos sobre edad, sexo, características clínicas y de laboratorio, tratamiento recibido y respuesta obtenida.

Resultados

Un total de 4 pacientes fueron diagnosticados con IVLBCL. No hubo prevalencia de sexo y la edad promedio fue de 59,5 años, con una mediana de 61,5 años (rango, 49-66 años). El diagnóstico histopatológico se realizó con biopsia de piel en dos pacientes y biopsia de pulmón y riñón en los otros dos (Figura 1). Las características clínicas basales de los pacientes al momento del diagnóstico se presentan en la tabla 1. Todos los pacientes presentaron fiebre de origen desconocido. No se detectaron linfadenopatías, esplenomegalia ni hepatomegalia en ninguno de ellos. Las alteraciones hematológicas incluyeron anemia en todos los casos y trombocitopenia en un solo caso. Ninguno de los pacientes presentó linfocitosis, sin embargo, 3 de los 4 presentaban monocitosis. Todos los casos presentaron valores elevados de LDH, ferritina sérica y PCR. Los valores de VSG resultaron elevados en 3 de 4 pacientes, en uno de los casos no pudo hallarse el dato. Se detectó hipoalbuminemia en 3 de 4 pacientes. El valor de creatinina se encontró levemente aumentado sólo en uno de los casos y corresponde al paciente con sitio de diagnóstico inicial en pulmón, pero cabe señalar que este paciente presentó recaída con compromiso renal. En el paciente con diagnóstico inicial a través

Figura 1. Análisis anatomopatológico. En A tejido adiposo perirrenal y en B tejido celular subcutáneo. Células linfoides neoplásicas de mediano y gran tamaño en vasos de pequeño y mediano calibre (A: H&E, 200X y B: H&E, 400X). Los linfocitos neoplásicos presentan irregularidad nuclear y nucléolos evidentes (B: H&E, 400X), también evidencian positividad de manera intensa con CD20 (C: inmunohistoquímica, 400X). H&E: hematoxilina-eosina.



de biopsia renal el valor de creatinina fue normal y la biopsia renal se realizó por haber presentado una lesión hipercaptante por PET-TC (tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -fluorodesoxiglucosa - tomografía computada) a dicho nivel. Al momento del diagnóstico, la FAL se halló aumentada en la mitad de los casos y la GGT en 2 de los 3 casos en que fue estudiada. Los niveles de $\beta 2$ -microglobulina estuvieron elevados en todos los pacientes.

El estudio de medula ósea (MO) evidenció compromiso por linfoma sólo en uno de los casos, tanto por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) como por estudio histopatológico, con un porcentaje de infiltración por linfocitos clonales del 3% sobre la celularidad total. Se observaron imágenes de hemofagocitosis en la mitad de los pacientes.

Al momento del diagnóstico sólo en un caso se detectaron linfocitos clonales en sangre periférica (SP) por CFM. En otro de los pacientes la detección fue al momento de la recaída.

Se realizó biopsia aleatoria de piel de apariencia normal (RSB: *random skin biopsy*) en 3 de 4 pacientes y el diagnóstico de IVLBCL se hizo en 2 de estas 3 muestras. Al examen físico, uno de estos pacientes no evidenció compromiso cutáneo; por el contrario, el otro paciente presentó "piel de naranja" en la región abdominal infraumbilical, incluso, este pacien-

te presentó descamación de la piel post tratamiento. Los síntomas neurológicos estuvieron presentes en 3 de 4 pacientes y las manifestaciones clínicas fueron: afasia de expresión, apraxia y bradipsiquia; mononeuropatía múltiple constatada por electromiografía; neuropatía sensitiva de miembros inferiores y alteración transitoria en la percepción de los colores. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) por CFM se realizó en 3 pacientes. De éstos, dos habían presentado síntomas neurológicos y en ninguno de los tres se detectaron linfocitos clonales. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro mostró múltiples imágenes de isquemia en el paciente con apraxia y bradipsiquia, pero sólo cuando estos síntomas progresaron. En el paciente con neuropatía sensitiva y percepción cromática alterada la RMN sólo se evidenciaron lesiones isquémicas que no pudieron explicar estos cambios en la visión. Debido a la inespecificidad de este síntoma y a que el evento fue transitorio, estas imágenes se interpretaron como cambios isquémicos propios de la edad, por lo que sólo recibió quimioterapia profiláctica para sistema nervioso central (SNC).

Los síntomas respiratorios estuvieron presentes en la mitad de los pacientes y las manifestaciones clínicas fueron, en uno de los casos, tos no productiva sin hallazgos patológicos en el PET-TC y en el otro

Tabla 1. Características clínicas basales de los pacientes al momento del diagnóstico

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
Edad	57	66	49	66
Sexo	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Sitio de diagnóstico	Riñón	Piel	Pulmón	Piel
Hallazgos de laboratorio				
Recuento GB (x10 ⁹ /L)	11.00	6.55	7.69	9.66
Neutrófilos (%)	62	42	56	65
Linfocitos (%)	32	40	17	13
Monocitos (%)	5	15	23	16
Hemoglobina (g/L)	111	111	105	85
Recuento plaquetas (x10 ⁹ /L)	44	329	227	244
LDH (UI/L)	855	878	1788	702
PCR (mg/L)	28	8	29	186
VSG (mm/h)	<i>extraviado</i>	76	79	136
Ferritina (µg/L)	>1500	>1500	1260	>1600
Albúmina (g/L)	34	31	37	27
Bilirrubina total (mg/L)	8	5	5	5
Creatinina (mg/L)	5.9	7.5	10	8.5
FAL (IU/L)	316	83	77	123
GGT (IU/L)	40	<i>no testeado</i>	33	85
β2-microglobulina (mg/L)	3.1	5.8	6.1	4.3
Síntomas B				
Fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí
Sudoración nocturna	Sí	No	Sí	No
Pérdida de peso	Sí	No	Sí	No
Linfoadenopatías	No	No	No	No
Hepatomegalia	No	No	No	No
Esplenomegalia	No	No	No	No
Signos y síntomas respiratorios	Tos no productiva	No	Disnea	No
Signos y síntomas neurológicos	Parestesia y debilidad de miembros inferiores. Mononeuropatía múltiple	Afasia de expresión, apraxia, bradipsiquia	No	Neuropatía sensitiva. Cambios visuales
Lesiones en piel	No detectables	No detectables	No detectables	Sí
Hemofagocitosis en MO	Sí	No	No	Sí
Compromiso de MO (%)	Sí (3% de infiltración)	No detectable	No detectable	No detectable
Células tumorales en SP por CFM	No detectable	No detectable	No detectable	0,27%
PET-TC (captación)	Riñón, MO, hígado, bazo y glándula tiroides	Endometrio, vagina y amígdalas	no testeado	MO
Quimioterapia	RCHOP + TIT	RCHOP + TIT	RCHOP + TIT	RCHOP + TIT+MTX prof.
SLP	1 mes	1 mes	12 meses	libre de enfermedad

En azul parámetros fuera de los valores de referencia y hallazgos anormales. Valores de referencia: recuento GB (glóbulos blancos): 4-11 x10⁹/L, neutrófilos: 43-65 %, linfocitos: 21-46 %, monocitos: 5-12 %, hemoglobina: 120-140 g/L. Recuento plaquetas: 150-450 x10⁹/L, LDH (lactato deshidrogenasa): 135-250 IU/L, PCR (proteína C reactiva): menor a 5 mg/L, VSG (velocidad de sedimentación globular): hasta 15 mm/h, ferritina sérica: 10-120 µg/L, albúmina: 35-52 g/L, bilirrubina total: hasta 10 mg/L, creatinina: 5.0-9.0 mg/L, FAL (fosfatasa alcalina): 35-104 IU/L, GGT (gamma glutamil transpeptidasa): 5-36 IU/L, β2-microglobulina: 0.8-2.2 mg/L.

TIT: triple terapia intratecal. MTX prof.: metotrexato profilaxis. SLP: sobrevida libre de progresión.

caso disnea progresiva con disminución de la saturación de oxígeno y prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) disminuida en grado severo. Si bien la TC de tórax de éste último evidenció aumento de la atenuación en vidrio esmerilado a nivel de parénquima pulmonar bilateral, la biopsia de pulmón que condujo al diagnóstico se realizó debido a la alteración de las pruebas funcionales respiratorias y no al hallazgo tomográfico, que en un primer momento había sido interpretado como secundario a un proceso infeccioso.

Con respecto a los hallazgos en el PET-TC, el paciente 1 mostró imágenes de concentración patológica del radiotrazador en riñón, hígado, MO, bazo y lóbulo tiroideo izquierdo. En la paciente 2 en endometrio, vagina y ambas amígdalas, y fueron interpretadas como inespecíficas/reactivas. En el paciente 3 no se realizó PET al momento del diagnóstico. Por último, en la paciente 4 se evidenció incremento de la actividad metabólica de la MO en esqueleto axial y apendicular. En la tabla 1 se presenta la comparación del compromiso de MO por PET-TC versus el estudio histopatológico.

Todos los pacientes fueron tratados con esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y terapia intratecal con metotrexato (MTX), citarabina y dexametasona, a excepción de un paciente que, además, recibió profilaxis con MTX sistémico. Cabe aclarar que el paciente con compromiso de SNC se encontraba en plan de recibir tratamiento con alcance a parénquima cerebral, pero falleció luego del primer ciclo de R-CHOP. Al momento de escribir este manuscrito sólo uno de los pacientes continuaba libre de enfermedad (el tiempo de seguimiento actual es de 33 meses), el resto de los pacientes fallecieron por causas relacionadas al linfoma, a saber, falla en la etapa de inducción y causas relacionadas al trasplante autólogo de células madre. La supervivencia libre de progresión del paciente 3 fue de doce meses hasta la recaída, luego de la cual realizó quimioterapia de rescate seguido de consolidación con trasplante autólogo de médula ósea falleciendo a los dos meses posteriores al trasplante.

Discusión

Este estudio presenta la experiencia de un centro de salud en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con IVLBCL. El mal pronóstico de esta enfermedad

se debe en parte a la demora en el diagnóstico relacionada con su presentación clínica variable e inespecífica⁽³⁾.

La mediana de edad de presentación de nuestros pacientes fue, en promedio, 9 años menor a la reportada en las series occidental⁽⁴⁾ y asiática⁽²⁾. No hubo diferencia en cuanto a la prevalencia de género, al igual que lo descrito en estas series. Todos nuestros pacientes presentaron la variante clásica del IVLBCL.

La fiebre de origen desconocido, el síntoma sistémico más frecuentemente reportado, estuvo presente en todos nuestros pacientes, así como los valores elevados de LDH y la ausencia de linfadenopatías. La fiebre de origen desconocido, per se, es una indicación para realizar biopsia de MO, sin embargo, debe destacarse que sólo en uno de nuestros pacientes se encontró compromiso en el estudio histopatológico. Estos resultados se aproximan más a lo reportado por Ferreri *et al.*⁽⁴⁾ en la serie occidental, donde el compromiso de MO fue del 30%, que a lo reportado recientemente por Matsue *et al.*⁽²⁾ en la serie oriental, donde el compromiso fue del 60%.

El diagnóstico de IVLBCL mediante RSB ha permitido realizar diagnósticos tempranos de este linfoma con alta sensibilidad y especificidad^(2,5). Las manifestaciones cutáneas son heterogéneas, observándose lesiones que van desde “piel de naranja” hasta tumores o nódulos ulcerados. Al momento del diagnóstico el compromiso cutáneo sólo está presente en el 40% de los casos; por esta razón, y en base a nuestros resultados y a las recomendaciones de expertos, la presencia de fiebre de origen desconocido justifica la toma de RSB⁽⁶⁾, asegurándose que la muestra obtenida incluya tejido celular subcutáneo.

Al igual que lo reportado en la literatura, los parámetros de laboratorio más frecuentemente alterados en nuestros pacientes fueron anemia, aumento de β 2-microglobulina, hipoalbuminemia y marcado aumento de LDH, ferritina sérica, VSG y PCR. Es importante destacar que la monocitosis es la primera vez que se reporta en una serie de casos de pacientes con IVLBCL.

Luego de los síntomas B, los síntomas neurológicos son los más frecuentemente reportados en los pacientes con IVLBCL⁽⁷⁾. Si bien la RMN puede ser útil para evaluar el compromiso neurológico, no existen signos patognomónicos, y muchos de los hallazgos reportados son inespecíficos y están relacionados

a cambios isquémicos, que probablemente estarían producidos por la oclusión de los pequeños capilares cerebrales por parte de las células neoplásicas^(2,6). El compromiso renal en el IVBCL se reporta en el 2-13% de los casos, y la presentación clínica puede ir desde proteinuria leve a síndrome nefrótico, insuficiencia renal, aumento del tamaño de los riñones o lesión renal⁽⁸⁾. En nuestra serie, sólo un paciente presentó lesión renal al momento del diagnóstico con función renal conservada y otro paciente presentó proteinuria en rango no nefrótico, pero al momento de la recaída.

Greer *et al.*⁽⁷⁾ reportan que los síntomas respiratorios están presentes en el 21% de los pacientes diagnosticados con IVLBCL, y pueden incluir disnea, tos o insuficiencia respiratoria con estudios por imágenes normales. En ausencia de enfermedad parenquima-

tosa pulmonar, la medición disminuida de la DLCO sugiere enfermedad vascular pulmonar y, si además se acompaña de síntomas sistémicos, debería considerarse este tipo de linfoma que afecta a la microvasculatura⁽⁹⁾.

Si bien el PET-TC mostró captación patológica en médula ósea en 2 de 3 pacientes, sólo en uno se confirmó compromiso por histopatología. Se requerirán estudios más específicos para comprender el contexto reactivo en el que se desarrolla este linfoma.

Ante un paciente con fiebre de origen desconocido, es importante considerar al IVLBCL dentro de los diagnósticos diferenciales y conocer la variabilidad de manifestaciones clínicas que pueden acompañar a este linfoma. Hacer un diagnóstico precoz impacta directamente en el pronóstico del paciente.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Murase T, Yamaguchi M, Suzuki R et al. Intravascular large B-cell lymphoma (IVLBCL): a clinicopathologic study of 96 cases with special reference to the immunophenotypic heterogeneity of CD5. *Blood*. 2007;109(2):478-485.
2. Matsue K, Abe Y, Narita K et al. Diagnosis of intravascular large B cell lymphoma: novel insights into clinicopathological features from 42 patients at a single institution over 20 years. *Br J Haematol*. 2019;187(3):328-336.
3. Nakamura S, Ponzoni M, Campo E. Intravascular large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al., (Eds). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition). International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017: 319-320.
4. Ferreri AJ, Dognini GP, Campo E et al. Variations in clinical presentation, frequency of hemophagocytosis and clinical behavior of intravascular lymphoma diagnosed in different geographical regions. *Haematologica*. 2007;92(4):486-492.
5. Matsue K, Abe Y, Kitadate A et al. Sensitivity and specificity of incisional random skin biopsy for diagnosis of intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;133(11):1257-1259.
6. Ponzoni M, Campo E, Nakamura S. Intravascular large B-cell lymphoma: a chameleon with multiple faces and many masks. *Blood*. 2018;132(15):1561-1567.
7. Geer M, Roberts E, Shango M, Till BG, Smith SD, Abbas H, Hill BT, Kaplan J, Barr PM, Caimi P, Stephens DM, Lin E, Herrera AF, Rosenbaum E, Amengual JE, Boonstra PS, Devata S, Wilcox RA, Kaminski MS, Phillips TJ. Multicenter retrospective study of intravascular large B-cell lymphoma treated at academic institutions within the United States. *British Journal of Haematology*. 2019; 186(2): 255-262.
8. Pothen L, Aydin S, Camboni A, Hainaut P. Nephrotic syndrome without kidney injury revealing intravascular large B cell lymphoma. *BMJ Case Rep*. 2019;12(6):e229359.
9. Nguyen TT, Sekiguchi H, Yi ES, Ryu JH. Occult Diffuse Neoplasm in the Lungs: Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *American Journal of Medicine*. 2021; 134(7): 926-9.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Terapias anticoagulantes 86 años después. Viejas y nuevas drogas. Viejos y nuevos errores

Anticoagulant therapies 86 years later. Old and new agents.
Old and new mistakes

Korin JD[®].

Sanatorio de los Arcos, Buenos Aires, Argentina.

jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 11/2/2025

Fecha aprobación: 29/4/2025



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 28-41
Enero - Abril 2025

Palabras claves: anticoagulantes,
errores más frecuentes.

Keywords: anticoagulant agents,
more frequent errors.

Resumen

Desde la década del 30 a la fecha, la variedad de agentes anticoagulantes se ha incrementado, siendo notable la persistencia en el empleo clínico de la droga inicial, la heparina no fraccionada, seguida por dicumarínicos, heparinas de bajo peso molecular, fondaparinux, bivaluridina, argatrobán, danaparoides y anticoagulantes de acción directa. Las indicaciones varían en amplitud y duración, pero resulta constante para todas estas drogas la presencia frecuente de errores en su indicación o administración. Esto resulta en efectos adversos posibles o reales severos y hasta mortales, con origen principal en el equipo responsable del tratamiento. Se analizan en esta actualización algunos factores contribuyentes, las equivocaciones más frecuentes observables con los diferentes fármacos y los métodos más efectivos para evitarlas.

Summary

Since the 30's the variety of anticoagulant agents has been increased, being remarkable that unfractionated heparin still remains in clinical use. Consequently, vitamin K antagonists, low molecular weight heparin, fondaparinux, bivaluridin, danaparoid, argatroban and lately direct oral anticoagulants entered at the clinical field. Indications for each drug had different scenarios and duration of their administration. What has remained constant for them all was the presence of errors in prescriptions or dispensing, with potential or real adverse and even mortal effects, which were originated mainly in the clinical management team. In this update some identified factors are analyzed as well as the more frequent mistakes for the different agents and ways to avoid them.

Introducción

Un error clínicamente significativo puede ocurrir en la decisión de indicar o en el proceso de prescripción en sí, resultando en una reducción de la efectividad o en un aumento del riesgo de provocar daño, comparado con la práctica aceptada. No se considera error la no adherencia a estándares como las guías nacionales o los prospectos de las drogas, si eso refleja una práctica aceptada^(1,2). La internación de un paciente es una circunstancia que aumenta el riesgo de errores⁽³⁾. Datos de USA⁽⁴⁾ y del Reino Unido⁽⁵⁾ muestran que ocurren errores en alrededor del 1.5% de las internaciones, y un 25% de ellos son serios. Un registro holandés revela que la prescripción de anticoagulantes fue responsable del 8.3% de los errores cometidos en la fase hospitalaria⁽⁶⁾. Otros autores incriminan a los anticoagulantes como responsables del 40% de los errores terapéuticos⁽⁷⁾.

Causas identificables en los errores de tratamientos anticoagulantes durante la internación

Una teoría llamada del queso suizo (Emmental) para la explicación de riesgos de mala función en un sistema u organización es empleada actualmente para explicar accidentes diversos o mala práctica médica⁽⁸⁾. Este queso se caracteriza por una distribución al azar de agujeros internos de diferente tamaño y ubicación, producida por las burbujas de anhídrido carbónico durante la fermentación. El hecho de no estar alineadas asegura que el queso no se parta, pero son condiciones latentes para esa complicación. Las áreas sólidas donde no se formaron burbujas son los factores protectores para evitar un resultado no deseado. Del mismo modo, el autor propone fallos activos y condiciones latentes para explicar accidentes o desenlaces inapropiados y que hay defensas, barreras o protecciones que pueden explicar por qué no se llega a una catástrofe. FALLOS ACTIVOS son responsabilidad en la práctica médica del personal en contacto directo con los pacientes (administrativos, auxiliares, enfermeros, médicos, técnicos, etc.) que cometen actos inadecuados. Estos actos pueden clasificarse según el autor en deslices, lapsos, errores y violaciones. Se incluye un ejemplo potencial de cada uno en el caso de errores de anticoagulación.

DESLICES: errores de ejecución de un acto médico o administrativo. Ejemplo: considerar no urgente iniciar una medicación como sería dejar para el día siguiente un tratamiento anticoagulante que debería

ser suministrado de inmediato.

LAPSOS: omisión de un paso en un plan de acción. Ejemplo: no calcular la depuración de creatinina al indicar un anticoagulante con eliminación renal preferente, ya sea heparina de bajo PM (HBPM) o un anticoagulante oral de acción directa (DOAC) y excreción renal, como es el dabigatrán.

ERRORES: mala interpretación de las reglas por ignorancia o escaso entrenamiento. Ejemplo: indicar concentrados de complejo protrombina (CCP) en un paciente que no sangra y tiene una razón internacional normatizada (RIN) prolongada.

VIOLACIONES: desvíos deliberados de reglas de seguridad. Ejemplo: autorizar una anestesia peridural a 3 h de la última dosis terapéutica de enoxaparina.

CONDICIONES LATENTES existen en toda organización, y el ámbito hospitalario suele ser desafortunadamente rico en ellas, pudiendo estar algo ocultas o ser muy evidentes. Ejemplos en el área que nos ocupa: la institución puede tener una carpeta de protocolos de acción, pero no se renueva como debería o el personal encargado de ejecutarlos no los encuentra o no los cumple por exceso de trabajo que produce interrupciones durante la prescripción. La falta de equipamiento (bombas de infusión) es un motivo obvio para administrar inadecuadamente un anticoagulante EV. La carencia de supervisión durante las guardias con escaso personal y trabajo sobrecargado lleva a la falta de corrección de errores posibles de ser enmendados antes de llegar al paciente. Objetivos conflictivos suelen ser condiciones crónicas en determinados ámbitos donde lo primordial es disminuir al máximo los gastos en salud mientras se aceptan tratamientos de alta complejidad que no admiten restricciones por temas económicos. Finalmente, falta de educación continua y entrenamiento son déficits corregibles pero difíciles de instrumentar en un personal que trabaja a doble o triple turno en diferentes sitios para lograr un salario que condiga con sus necesidades.

Detectar y comentar errores ajenos, aunque necesario, suele ser visto en forma desagradable por los que los cometieron. Una actitud frecuente en estos casos es la negación de haber cometido un error o el juicio despectivo hacia el observador o hacia la verdad científica siempre provisional. Que el conocimiento científico sea limitado, parcial y perfectible no significa que siempre sea hipotético o conjetural. Lo

razonable al criticar es adoptar una actitud abierta a posteriores precisiones o rectificaciones, evitando un dogmatismo que pueda impedir el progreso.

LOS ERRORES EN TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE ABARCAN TODO EL ESPECTRO DE FÁRMACOS

La línea del tiempo (Figura 1) muestra el inicio de la aplicación clínica de todos los agentes anticoagulantes desde la década del 30 a la fecha.

Heparinas

Es llamativo que sigamos utilizando heparina no fraccionada (HNF) en varias indicaciones, algunas incluso en forma excluyente, a pesar de ser un producto biológico del intestino porcino y que ha resistido a través del tiempo escasez de materia prima⁽⁹⁾ y accidentes hemorrágicos por contaminaciones⁽¹⁰⁾

y representar el paradigma de una droga con múltiples blancos⁽¹¹⁾.

La dosis de HNF es proporcional al peso del paciente. El error más común entonces es no pesarlo y administrar desde el ingreso dosis terapéuticas inadecuadas. El segundo error que viene desde el inicio de los tratamientos con este agente es modificar la dosis por los resultados del aPTT.

El aPTT es una determinación disponible en la inmensa mayoría de las instituciones, pero su correlación con la concentración útil de heparina (heparinemia por antiXa cromogénico) es pobre (Figura 2) y se ve afectado por la concentración de varias proteínas de fase aguda que lo acortan, o por la presencia de inhibidores de interferencia, como en el síndrome antifosfolípido.

Desde hace casi 30 años se alienta a emplear los niveles de heparinemia para los ajustes de dosis de HNF o de HBPM^(12,13). (Figura 3)

Figura 1.

ANTICOAGULANTES EN LA CLÍNICA. 88 AÑOS DE EMPLEO

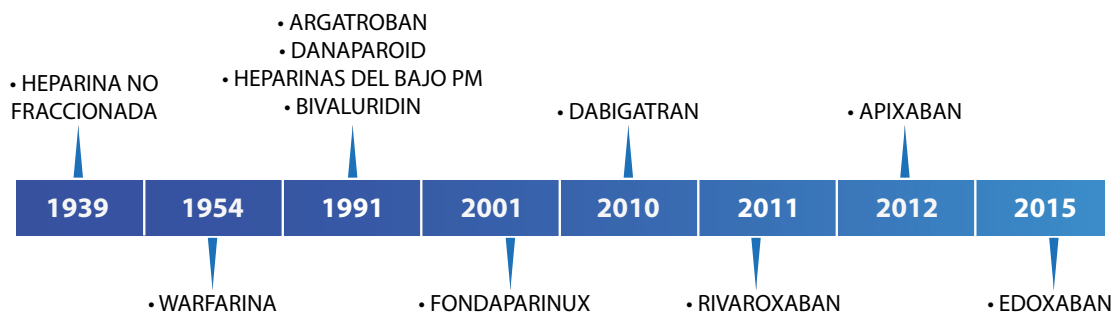
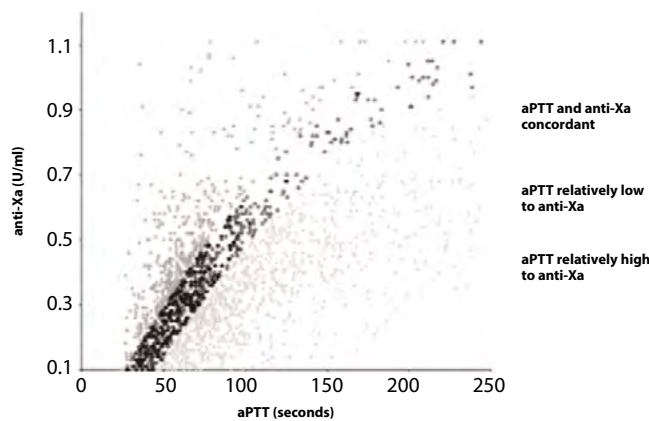


Figura 2. Correlación entre aPTT y heparinemia por anti-Xa

CORRELACION APTT-ANTI-XA EN PACIENTES CON HNF EV



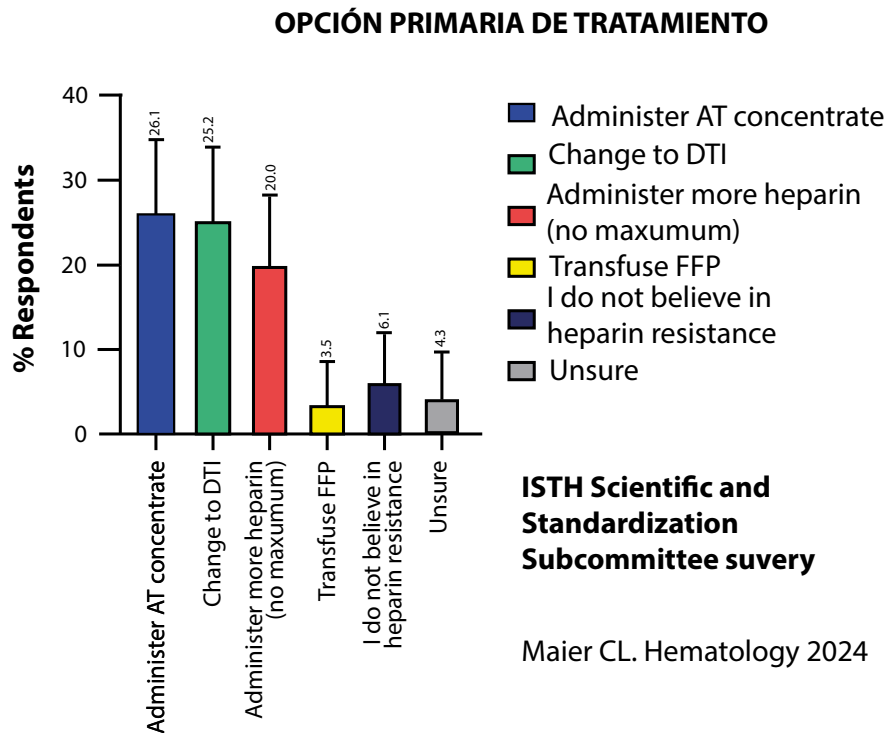
Price EA. Ann Pharmacother 2013

Figura 3. Dosis y blanco terapéutico de HNF y HBPM según vía de administración.



Los ajustes de dosis por aPTT han sido y siguen siendo una tortura para el internista y para el paciente. A modo de ejemplo, este estudio de un lugar de excelencia en anticoagulación. Hylek y col⁽¹⁴⁾ describen una población de 311 pacientes tratados en un período de 6 meses en el Massachusetts General Hospital con HNF en dosis terapéutica. Indicaciones: tromboembolismo venoso 134, accidente cerebrovascular isquémico cardioembólico 122 y trombosis arterial periférica 55. Hallaron una relación dosis-respuesta muy variable con HNF dosificada por el peso de los pacientes. Una vez logrado un aPTT en rango terapéutico, sólo el 29% lo mantuvo en las dos determinaciones siguientes. En promedio los 3 primeros días de tratamiento tuvieron 4 dosis diferentes de HNF. Sólo el 7% de los pacientes mantuvo aPTT constante en rango terapéutico los primeros 4 días. El 54% de los pacientes tuvo una suspensión prolongada de la infusión de HNF al menos una vez. La HNF produjo hemorragia mayor en el 4.8% de esta población y sólo el 20% de los pacientes durante la superposición de HNF con warfarina lograron tener un RIN de 2 por dos días consecutivos al 4° día de heparinización. Pese a estos resultados las guías recomiendan monitorear por aPTT con nivel 1C⁽¹⁵⁾. Otro error frecuente relativo al tratamiento con HNF es la consideración de resistencia a la heparina. En su acepción de mayor impacto clínico, puede definirse como trombosis en presencia de heparina. Este concepto abarca entonces tanto a dosis insuficientes por obesidad mórbida⁽¹⁶⁾ como a heparina-FP4 produciendo anticuerpos que generan inmunotrombosis (trombosis inducida por heparina

o HIT)⁽¹⁷⁾. Dos patologías se asocian a trombosis a pesar de dosis habituales de HNF: el síndrome antifosfolípido⁽¹⁸⁾ y las neoplasias⁽¹⁹⁾. Otra definición de resistencia a la heparina es puramente de laboratorio: anti-Xa menor de 0.35 UI/mL medido por método cromogénico con un reactivo que contenga antitrombina (AT). Menos precisa aún es la definición de incapacidad de obtener aPTT mayor de 1.5 veces el basal con dosis convencionales de heparina. O la necesidad de recurrir a dosis de HNF mayores a 30 UI/kg/hora para alcanzar un anti-Xa terapéutico. En circuitos cardiopulmonares, resistencia se define por una dosis mayor a 500 U/kg para lograr ACT mayor o igual a 480 seg. Con todas estas definiciones confusas y contradictorias no es raro esperar respuestas de encuestas a expertos sobre cuál es el tratamiento ideal para la resistencia a la heparina, que muestran la incertidumbre reinante^(20,21) (Figura 4) El siguiente es un comentario sobre una omisión frecuente en el tratamiento de HIT en la Argentina y que involucra a un derivado de heparina. No contamos en nuestro país con danaparoides, argatroban ni bivaliridina para los pacientes que padecen trombocitopenia inducida por heparina y trombosis. Fondaparinux sólo consta del pentasacárido de las heparinas no fraccionadas o de bajo PM y no forma complejo inmunogénico con PF4. En caso de no padecer trombosis puede emplearse dosis de 2.5 mg diarios SC como profilaxis. Con objetivo terapéutico la dosis es 7.5 mg diarios SC. En ambos casos el principal obstáculo es la presencia de insuficiencia renal que produce bioacumulación.

Figura 4. Encuesta de ISTH sobre tratamiento de la resistencia a heparina

Un estudio comparando fondaparinux en HIT con los tratamientos habituales muestra similar riesgo de sangrado (20%) y efectividad (16.5% de recurrencia) que los medicamentos estándar⁽²²⁾. El tratamiento es costoso y molesto por la inyección diaria. Sería prudente rotar a DOAC con situación clínica estable.

Finalmente, un error consagrado por los años de mal uso involucra al puenteo con dosis terapéuticas de HBPM o *bridging*. Para la gran mayoría de los pacientes “*No bridging is good bridging*”. Hay excepciones:

- Reemplazo valvular mitral,
- ACV isquémico reciente por FA u otra patología cardioembólica,
- TVP proximal o TEP de menos de un mes de anticoagulación y necesidad de suspensión transitoria que no amerita filtro en vena cava inferior.

Nunca hacer *bridging* en paciente previamente medicado con DOAC que pueda reiniciarlo.

En TEV, un meta-análisis muestra sangrado de cualquier clase 3,9% empleando *bridging* con HBPM vs 0.4% sin *bridging* y recurrencia de TEV 0.7% vs 0.5% con las mismas conductas (más sangrado, igual y muy bajo peligro de TEV)⁽²³⁾.

En FA y reemplazos valvulares, el estudio PERIOP 2⁽²⁴⁾ encontró sangrado mayor de 1.3% haciendo *bridging* vs 2% sin HBPM y tromboembolismo 1% vs 1.2% (sin beneficio).

Dicumarínicos

Uno de los errores más frecuentes con estas drogas es considerarlas como un grupo uniforme (Figura 5). El problema principal es que, considerando que la bibliografía está dominada por el aporte de los países del hemisferio norte que emplean warfarina, las recomendaciones en dosificación, dosis de carga y suspensiones por intercurencias, difieren radicalmente de las apropiadas para acenocumarol y fenprocoumon. La determinación de polimorfismos de las enzimas hepáticas metabolizadoras, si bien útiles para comprender la variabilidad de las dosis diarias de cada una de ellas, no resultaron apropiadas para disminuir el riesgo de sangrado o calcular a priori las dosis de inicio⁽²⁵⁾. Cuatro factores incidieron para el abandono de las determinaciones de estos polimorfismos antes del inicio del tratamiento: a) la demora en obtener los resultados, b) los algoritmos algo complejos para adaptar las dosis a los genotipos CYP2C9 y VKORC1 para cada una de las drogas anti vitamina K; c) estos polimorfismos explican sólo alrededor de la mitad de las variaciones en los requerimientos de dosis apropiadas y d) la aparición simultánea de los DOAC, mucho más simples para la práctica clínica y con al menos igual efectividad.

La búsqueda del Santo Grial (RIN 2-3) se complica

Figura 5.

TODOS LOS HOMBRES FUERON CREADOS IGUALES PERO CON POLIMORFISMOS, LOS DICUMARINICOS, EN CAMBIO, NO SON IGUALES ENTRE SÍ

PARAMETRO	WARFARINA	ACENOCUMAROL	FENPROCUMON
Variabilidad de dosis diaria	1.5 a 14 mg	0.5 a 9 mg	0.75 a 9 mg
Vida media	S Warfarina 24-33 h R Warfarina 35-58 h	S acenocumarol 1.8 h R accnocumarol 6.6 h	110-130 h
Metabolismo	CYP2C9 VKORC1	CYP2C9 VKORC1	CYP2C9 y CYP3A4 VKORC1

al analizar los otros factores involucrados en la variabilidad de las dosis entre pacientes y en diferentes circunstancias clínicas de un mismo individuo: edad avanzada, sexo femenino, peso y talla escasos, aporte de vitamina K de la dieta, adherencia, interacciones medicamentosas, hepatopatías, insuficiencia cardíaca, función tiroidea, estado febril y la pandemia de COVID.

Otro error conceptual fue asimilar un subrogante (RIN en rango) a un objetivo (evitar trombosis disminuyendo al mínimo el riesgo de sangrado). 180/267 episodios de hemorragia mayor o clínicamente relevante en el registro italiano ISCOAT ocurrieron con RIN 2-3 o menor⁽³⁰⁾.

Factores importantes para la hemorragia bajo dicumarínicos son, además, la inestabilidad de la dosis, el período inicial y la duración prolongada del tratamiento, patologías concomitantes, empleo simultáneo de aspirina, anti P2Y12 y anti-inflamatorios no esteroides^(26,27).

Los índices de riesgo de sangrado son de valor predictivo moderado. El índice VTE-Bleed⁽²⁸⁾, por ejemplo, tiene un área bajo la curva de 0.69.

Índice VTE-Bleed

- Cáncer 2
- Hipertensión no controlada en hombres 1
- Anemia 1.5
- Historia de sangrado 1.5
- Edad mayor de 60 años 1.5
- Insuficiencia renal 1.5

RIESGO BAJO: 2 puntos o menos

RIESGO ALTO: mayor de 2 puntos

Las clínicas de anticoagulación han sido un factor importante para el manejo apropiado de estas drogas⁽²⁹⁾. Errores y complicaciones muy frecuentes se registran en la práctica diaria durante los ingresos de pacientes anticoagulados con dicumarínicos a los Servicios de Emergencias.

Ejemplos:

1. Paciente ingresa anticoagulado con dicumarínicos en rango o DOAC en dosis adecuada. Motivo de ingreso: fiebre y disnea, sin requerimiento inmediato de conductas invasivas. SUSPENDEN ORALES y ROTAN A DOSIS COMPLETA DE HBPM. Aunque tengan RIN 3 o hayan recibido el DOAC a la mañana del ingreso. COMENTARIO: sobreutilización de HBPM para una situación no invasiva.
2. Paciente con reemplazo valvular aórtico anticoagulado con acenocumarol 2 mg diarios ingresa febril con infección de prótesis femoral reciente. Hemocultivos + para *Candida* y *S. aureus* meticilino-resistente. Indicación de Infectología: daptomicina y anidulafungina. Dosis de dicumarínicos estable por RIN entre 2 y3. Pre alta se decide medicar con ciprofloxacina, rifampicina y fluconazol. Esta interacción implicaría una rotación obligada a enoxaparina a dosis terapéutica por el tiempo que dure el tratamiento anti-infeccioso (¿más remoción de la prótesis?). Se discute el caso con Infectología para lograr continuar con acenocumarol. Alta con trimetoprima y anidulafungina.

COMENTARIO: evitar si es posible interacciones medicamentosas deletéreas para la anticoagulación.

3. Paciente con hematoma subdural laminar traumático sin requerimiento quirúrgico por accidente de tránsito. Anticoagulado por fibrilación auricular con CHAD₂S₂VASc 3. Recibe warfarina 5 mg diarios. RIN de ingreso 2.3. Indicación: 1000 UI CCP sin vitamina K. COMENTARIO: si el paciente no tiene sangrado activo no tiene indicación de CCP y menos aún si se lo indica sin vitamina K, aunque ésta no tenga un efecto reversor inmediato y las recomendaciones de las guías están hechas para pacientes tratados con warfarina, con mayor vida media que el acenocumarol.
4. Paciente con TEV hace 5 años y elección de tratamiento extendido con acenocumarol 14 mg por semana. Ingresar por hernia inguinal atascada. RIN 4.5. Vitamina K EV 10 mg. A las 6 h el equipo quirúrgico urge operarlo. Nuevo RIN 2.1. 1000 UI CCP EV. Cirugía sin complicaciones. A la mañana siguiente, RIN 1.3. Indican enoxaparina 1 mg/kg cada 12 hs. Al segundo día postoperatorio, hemorragia en la herida que requiere reoperación. COMENTARIO: sobredosificación de HBPM para un TEV de hace 5 años.

Por los errores frecuentes observados en estas circunstancias se acompaña un algoritmo con las indicaciones de reversión con vitamina K y CCP⁽³⁰⁾ (Figura 6).

DOAC

Los DOAC han sido concebidos como agentes anti-coagulantes a demostrar en ensayos clínicos igualdad o superioridad sobre los estándares terapéuticos del momento. Tienen la ventaja inapreciable de no requerir monitoreo, sino solamente evitar acumulación en caso de insuficiencia renal o eventualmente distinta efectividad en extremos de peso corporal, siguiendo los paradigmas en idioma inglés, “one size fits almost all”. Algunos expertos en Hemostasia y Trombosis insistieron en identificar casos que merecían la medición de concentración plasmática. El concepto es válido no para ajustar dosis sino para aumentar la seguridad de intervenciones en esos pacientes o eventual tratamiento con antidotos específicos (Figura 7).

Los DOAC son drogas que producen efectos adversos similares que sus comparadores sin necesidad de monitoreo. Los datos que avalan esto en la práctica diaria (no en los estudios clínicos con pacientes más controlados en sus variables) son sangrado anual 1% con AVK en clínicas de anticoagulación en 1593 pacientes con TEV(31) y 1.2% con rivaroxabán en el estudio XALIA(32). En el caso de presentar sangrado mayor, los dicumarínicos tienen una mortalidad promedio del 20%(33), el mismo que el rivaroxabán 20 mg en el estudio EINSTEIN CHOICE(34).

Un estudio francés de la vida real compara la efectividad de DOAC vs HBPM/AVK en TEV (Figura 8).

Figura 6. Algoritmo de reversión de dicumarínicos. Tomado de Garcia D, Circulation, 2012

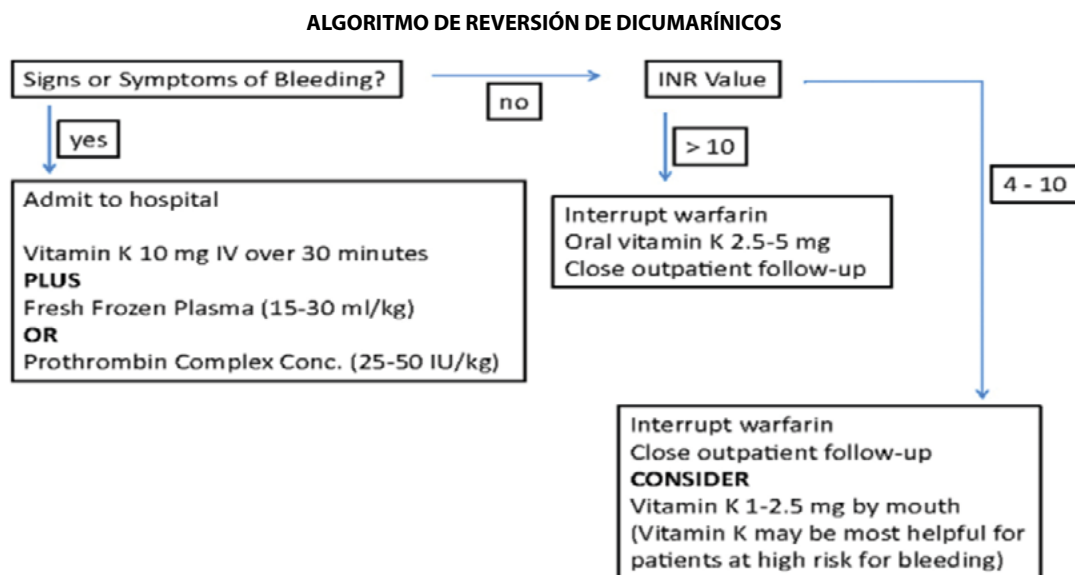


Figura 7. DOAC no tienen necesidad de monitoreo habitual
DOAC: ONE SIZE FITS ALMOST ALL



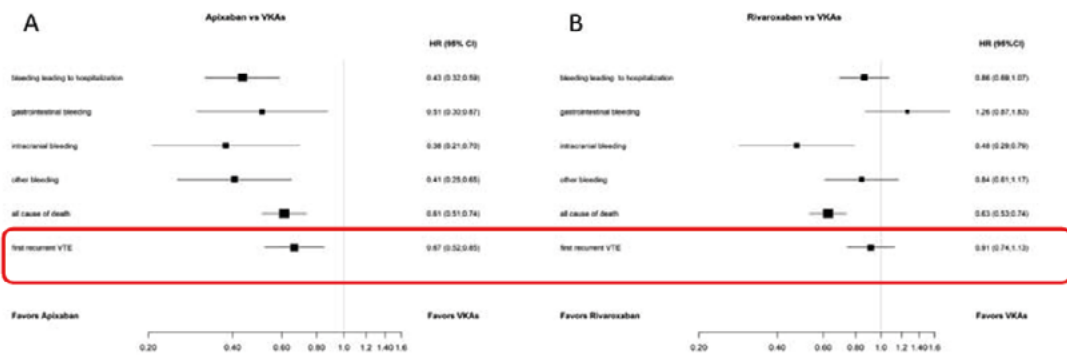
PRIMER ERROR: INSISTIR EN MONITOREAR CUANDO NO HACE FALTA

Figura 8. Comparación de apixabán y rivaroxabán vs HBPM/AVK en TEV. Mayor efectividad y seguridad para apixabán

“REAL WORLD” DOAC VS AVK EN TROMBOEMBOLISMO VENOSO. EFECTIVIDAD

DROGAS QUE PRODUCEN IGUAL EFECTIVIDAD SIN MONITOREO

Estudio nacional francés. TEV sin cáncer. Apixaban 10440 pt. Rivaroxaban 36922 pt. AVK +/- HBPM 10775 pt.



Bertoletti L. Thromb Haemost 2022

Figura 8. DOAC vs acenocumarol en ACV isquémico, TIA y mortalidad

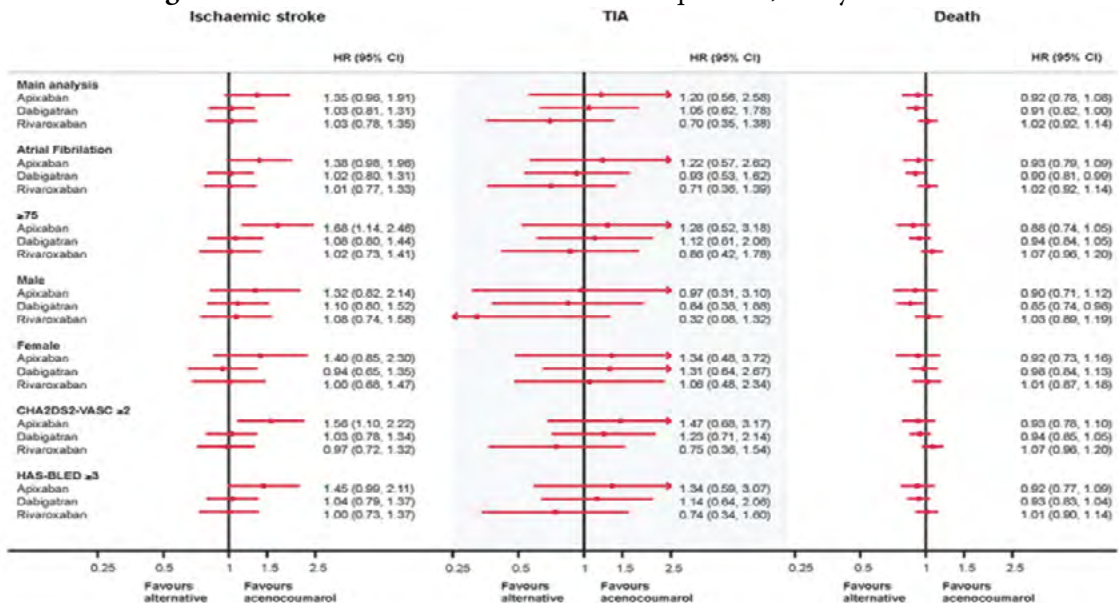
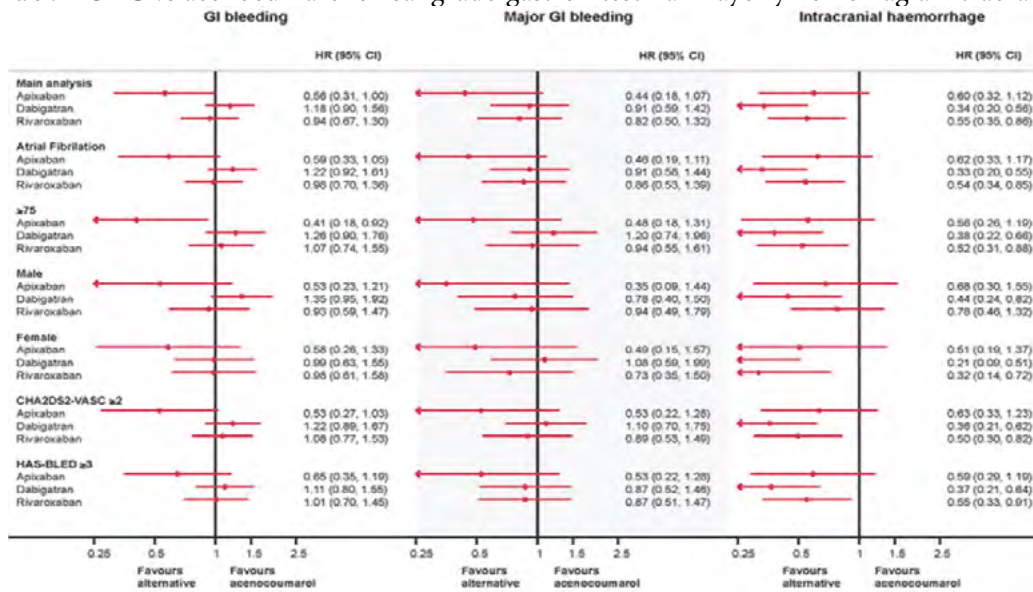


Figura 9. DOAC vs acenocumarol en sangrado gastrointestinal mayor y hemorragia intracranial

¿En qué circunstancias podría ser de utilidad conocer la concentración de DOAC?

Estas drogas no tienen rangos terapéuticos establecidos ni uniformidad en los métodos de determinación de la concentración. No hay validación de cuál sería la concentración mínima susceptible de provocar sangrado en caso de una emergencia o de plantearse usar un antídoto. Queda claro que, tomando dosis fijas, no tiene sentido medir la concentración para variar la dosis. La figura 10 muestra circunstancias de urgencia (sangrado, intervenciones no programadas, recurrencia trombotica, necesidad de trombólisis en ACV isquémico) donde podría ser de utilidad conocer la concentración de DOAC para la toma de decisiones o interpretación del grado de adherencia del paciente. En situaciones no urgentes, la pregunta sería si hay concentraciones adecuadas en extremos de peso o bajo drogas que interactúan, en fallo renal o hepático y en condiciones no ideales para la absorción gastrointestinal como la cirugía bariátrica⁽³⁶⁾.

Las mediciones de DOAC muestran una gran variabilidad interindividual (coeficiente de variación en el pico de concentración 46% y en el valle 63%) e intraindividual (34% en el pico y 37% en el valle)⁽³⁷⁾. La correlación entre concentraciones altas en el valle y sangrado no permiten una conducta predecible con esa información, y los niveles de DOAC aumentan fuertemente con la edad avanzada de los pacientes^(38,39).

Las pruebas globales, mucho más accesibles, son de

utilidad relativa para la toma de decisiones en urgencias⁽³⁶⁾.

- Un tiempo de protrombina normal y un aPTT normal no descartan concentraciones potencialmente productoras de sangrado en ningún DOAC.
- Un tiempo de protrombina o un aPTT prolongado hacen más probable esas concentraciones.
- Un tiempo de trombina normal asegura que no hay dabigatran circulante, pero uno moderadamente prolongado no correlaciona con riesgo de sangrado por dabigatran.
- Un ensayo para heparina por anti-Xa < 0.1 UI/ml indica probable ausencia de los agentes anti-Xa orales mientras que uno > de 0.1 UI/ml indica presencia probable de ellos.
- Un tiempo de trombina diluido o un tiempo de ecarina normal pueden ser de utilidad para confirmar concentraciones de dabigatran < 50 ng/mL, sin que esto asegure ausencia de posibilidad de sangrado.
- Un ensayo específico para cada agente anti-Xa es necesario para confirmar concentraciones < 50 ng/mL sin que esto asegure ausencia de posibilidad de sangrado.

Dos conductas potencialmente inapropiadas con DOAC son la administración simultánea prolongada de doble antiagregación plaquetaria y el empleo de dosis bajas de apixaban para protección contra el sangrado^(40,41).

El empleo de aspirina o doble antiagregación con

Figura 10. Indicaciones potenciales para medir concentración de DOAC.
SI NO VA A CAMBIAR LA DOSIS, NO MIDA LA CONCENTRACIÓN

URGENCIAS	NO URGENCIAS	
<input type="checkbox"/> SANGRADO: <i>Antídoto?</i>	<input type="checkbox"/> EXTREMOS DE PESOS	<i>Dosis adecuada?</i>
<input type="checkbox"/> INTERVENCIONES NO PROGRAMADAS: <i>Posponer? Antídoto?</i>	<input type="checkbox"/> INTERACCIÓN MEDICAMENTOSA	<i>Amiodarona, Rifampicina, Fenitoina,</i>
<input type="checkbox"/> RECURRENCIA: <i>Mala adherencia?</i>	<input type="checkbox"/> FALLO RENAL o HEPÁTICO	<i>Carbamazepina, Azólicos</i>
<input type="checkbox"/> TROMBOLISIS POR STROKE: <i>Mayor riesgo de HIC?</i>	<input type="checkbox"/> ABSORCIÓN NO SEGURA	<i>Cirugía bariátrica</i>

SIN RANGOS TERAPÉUTICOS ESTABLECIDOS. VARIABILIDAD EN LOS MÉTODOS DE DETERMINACIÓN DE CONCENTRACIÓN. VALIDEZ CLÍNICA NO ESTABLECIDA CON UN UMBRAL DE 30-50 ng/mL

un DOAC en forma prolongada demostró, en un trabajo de 509 pacientes, que constituía un 11% de las indicaciones erróneas. Ambas drogas pueden emplearse juntas en síndrome coronario agudo con stents, arteriopatía periférica, estenosis carotídeas sintomáticas y en ESUS, pero preferentemente por menos tres meses.

La dosis baja de apixabán (2.5 mg cada 12 h) puede emplearse después del tratamiento inicial en TEV para tratamiento extendido. No ha sido evaluada en la etapa inicial del TEV. En profilaxis primaria o secundaria de fibrilación auricular esta dosis puede emplearse si hay dos de tres criterios presentes: peso < 60 kg, edad > 80 años, creatinina > 1.5 mg/dL. La evidencia para esta conducta es escasa: involucra solamente al 4.7 % de los pacientes tratados con apixabán en el estudio ARISTOTLE (428/9120)⁽⁴²⁾.

En profilaxis de TEV post cirugía ortopédica mayor o en pacientes con cáncer y riesgo elevado de TEV, la dosis es 2.5 mg cada 12 h, independientemente de los parámetros anteriores.

Algunos estudios que analizaron errores en anticoagulación

Un estudio nacional dinamarqués⁽⁴³⁾ analizó 147 incidentes hospitalarios relacionados con este tema durante 6 meses de 2014, sobre una población de 88158 pacientes tratados con warfarina, 23466 con dabigatrán, 16085 con rivaroxabán y 8024 con apixabán. 7 eventos fatales y 83 serios, el resto no serios. El 78% de los eventos ocurrieron durante la etapa de prescripción, incluyendo todos los casos fatales. 5/7 de los eventos fatales fueron por exceso de dosis. Los cambios entre sectores del hospital y especialmente

los egresos (43%) fueron las áreas más frecuentes donde se produjeron los errores. Fue más frecuente en admisión y en cirugía el exceso de dosis sobre la dosis insuficiente. Lo opuesto en los egresos. No hubo errores en el sector Enfermería, siendo el cuerpo médico el responsable de todos ellos. Los errores ocurrieron con heparina, warfarina y DOAC en forma proporcional a la cantidad de anticoagulados con esos agentes.

El *Pennsylvania Patient Safety Reporting System (PA-PSRS)*⁽⁴⁴⁾ describió 831 errores en el transcurso de 12 meses considerando sólo warfarina y DOAC. Los errores más frecuentes (32.5%) fueron omisiones de dosis, otros (órdenes confusas, dosis equivocadas, pacientes equivocados, medicación errónea) 18.5% y dosis excesivas 11.7%. No hubo casos fatales. 81.5% de los errores fueron por warfarina y 34% comprometieron mayores de 80 años. En oposición al estudio anterior 31% de las omisiones fueron responsabilidad del Sector Enfermería y 36% de los médicos. En 28% de los errores fue responsabilidad de Farmacia por la falta de envío del medicamento. Los traslados de un sector a otro del hospital fueron responsables del 6% de las omisiones de dosis. Los errores por excesos de dosis ocurrieron por no valorar el RIN elevado de ese día o no interrupción de heparina mientras se iniciaba un DOAC o sumatoria de DOAC con profilaxis con HNF para profilaxis o de DOAC y warfarina en un mismo paciente. Métodos de reducción de riesgos de errores fueron evitar órdenes verbales, estandarización de horarios de administración de las drogas orales, obligación de que conste el peso y la depuración de creatinina en las historias clínicas electrónicas, institución

de un Servicio de Anticoagulación responsable del seguimiento de los pacientes, doble control de enfermería y Farmacia, protocolos de reversión de anticoagulación y educación de médicos, enfermeras y pacientes.

El-Bosily HM y col⁽⁴⁵⁾ analizaron en un hospital terciario en Giza, Egipto los errores más frecuentes con HNF, dos HBPM y warfarina. Para HNF hubo igual frecuencia de errores de dosis bajas que de dosis excesivas, para enoxaparina el error más frecuente fue de baja dosificación, seguida por indicación incorrecta. En cambio para tinzaparina el error más frecuente fue dosis excesiva y para warfarina, dosis insuficientes y no consideración de interacciones medicamentosas. *Bridging*, profilaxis de TEV y no adherencia a las guías fueron los factores más importantes para producir errores.

Dreijer AR y col⁽⁶⁾ publicaron un registro sobre 30 meses de errores en anticoagulación en Holanda. Los errores ocurrieron en la fase hospitalaria en el 93% de los casos. Los errores fueron cometidos por los médicos (errores humanos) en el 53.4% de los eventos. En el 37.1% los errores estuvieron en la fase de prescripción.

Los errores fueron en el 56.2% en la prescripción de heparinas de bajo PM en relación con *bridging* y cirugías, con dicumarínicos en el 27%, con heparina no fraccionada en el 6.8% y con DOAC en el 3%. Se hicieron dos investigaciones, una anterior a la publicación de guías nacionales de tratamiento y otra a posteriori. Lamentablemente, las guías no mejoraron los niveles de error.

Medidas para disminuir los errores en anticoagulación

Además de educación médica continua en los sistemas de salud, concientización e instrucciones sencillas para los pacientes y el empleo más frecuente de las clínicas de anticoagulación, inclusive para la prescripción inicial y seguimiento en el caso de los DOAC^(46,47) parece claro que las instituciones necesitan un Servicio que detecte y corrija los errores observables en la práctica diaria. Este Servicio debería estar formado por personal interesado en el tema que comprenda al menos personal médico, de Farmacia y de Enfermería que son las áreas más frecuentemente comprometidas según los datos antes mencionados. A modo de ejemplo, este trabajo analiza las contribuciones alcanzadas por el aporte

de un farmacéutico clínico en esta área⁽⁴⁸⁾. Las áreas donde más detecciones y correcciones se lograron fueron: dosificación errónea en insuficiencia renal (37%), ausencia de profilaxis de TEV (20%), empleo incorrecto de DOAC en profilaxis (17%), RIN por debajo de rango con necesidad de *bridging* (10%), sobredosis de DOAC (5%), anticoagulación innecesaria (5%), dosis terapéuticas en lugar de dosis profilácticas (2%), bajas dosis de DOAC (2%), tiempo de administración de anticoagulante incorrecto (2%). Como puede apreciarse, todos temas de importancia en la práctica diaria.

Conclusiones

Errar es humano, pero reconocer el error para no volver a cometerlo es, al menos, inteligente, aunque tampoco es divino.

La anticoagulación en cualquiera de sus formas se asocia a errores peligrosos para el paciente por hemorragia o trombosis.

La hospitalización es una situación de riesgo por la comorbilidad agregada y la eventual necesidad de rotación o suspensión del agente antitrombótico, pero puede ser a la vez el sitio de detección de errores en atención primaria con anticoagulantes.

Las recomendaciones de las guías para anticoagulación y el manejo de sus complicaciones deben adaptarse a las opciones terapéuticas más empleadas en el medio en que se trabaja (acenocumarol vs warfarina en nuestro país y considerar la experiencia local)⁽⁴⁹⁾.

La colaboración de un equipo de Farmacia es de marcada utilidad para la corrección de errores en el manejo intrahospitalario. De lo contrario, el hematólogo en consulta es el responsable de advertir y enmendar el error (y tratar de no cometer su propio error).

Los tratamientos con DOAC no están exentos de errores. No se corrigen midiendo niveles de anticoagulación sino indicando la dosis adecuada siguiendo las guías y evitando aspirina simultánea que aumenta el riesgo hemorrágico.

Desde los ensayos clínicos iniciales con HNF para profilaxis de TEV en Suecia⁽⁵⁰⁾ hasta la próxima ola de los inhibidores de FXI⁽⁵¹⁾, la anticoagulación ha recorrido un largo camino tachonado de éxitos pese a los baches que el error humano inevitablemente produce. Drogas con menos riesgo hemorrágico son deseables y están en ensayo, pero también exigirán aplicación correcta y adherencia al tratamiento por pacientes adecuadamente motivados.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos: A mis mentores, Julio Sánchez Ávalos, Norma Tartas, Felisa Molinas, Lucía Kordich, William Bell y Jack Hirsch.

A mis ex residentes y rotantes por sus planteos innovadores y las discusiones motivadoras.

A mis colegas cardiólogos y clínicos de piso y de Guardia por sus contribuciones incluyendo errores.

A nuestro equipo del Sanatorio de los Arcos por el entusiasmo y las ganas de seguir juntos en una tarea enriquecedora de aprendizaje y asistencia.

Bibliografía

1. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS: To Err Is Human: Building a Safer Health System. Institute of Medicine, Committee on Quality of Health Care in America. Washington, National Academy Press, 2000.
2. Oyeboode Flemi. Clinical errors and medical negligence. *Med Princ Pract.* 2013;22:323-333.
3. Bell CM, Brener SS, Gunraj N y col. Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA.* 2011; Aug 24;306(8): 840-7.
4. Barber ND, Dean BS. The incidence of medication errors and ways to reduce them. *Clinical Risk.* 1998; 4:103-6.
5. Dean BS, Schachter M, Vincent C y col. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care.* 2002;11: 340-344.
6. Dreijer AR, Diepstraten J, Bukkems y col. Anticoagulant medication errors in hospitals and primary care: a cross-sectional study. *Int J Qual Health Care.* 2019 Jun 1;31(5):346-352.
7. Piazza G, Nguyen TN, Closs D y col. Anticoagulation-associated adverse drugs events. *Am J Med.* 2011;124(12): 1136-1142.
8. Reason J. 1990. Human Error. Cambridge University Press, Cambridge. <https://doi.org/10.1017>
9. Vilanova E, Tovar AM & Mourão PA. Imminent risk of a global shortage of heparin caused by the African Swine Fever afflicting the Chinese pig herd. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2019;17 (2),254-256.
10. Li B, Suwan J, Martin JG y col. Oversulfated chondroitin sulfate interaction with heparin-binding proteins: new insights into adverse reactions from contaminated heparins. *Biochem Pharmacol.* 2009;Aug 1;78(3):292-300.
11. Lindahl U, Li JP. Heparin-An old drug with multiple potential targets in COVID-19 therapy. *JTH.* 2020; 2422-2423. Doi: 10.1111/jth.14898.
12. Baker BA, Adelman MD, Smith PA. Inability of the activated partial thromboplastin times to predict heparin levels. Time to reassess guidelines for heparin assays. *Arch Intern Med.* 1997; 157(21):2475-2479. Doi:10.1001/archinte.1997.00440420107010.
13. Price EA, Nguyen JJ, Krishnan HM, Bowen GR, Zehnder JL. Discordant aPTT and anti-Xa values and outcomes in hospitalized patients treated with intravenous unfractionated heparin. *Ann Pharmacother.* 2013; 47: 151-158.
14. Hylek EM, Regan S, Henault LE y col. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med.* 2003;163 (5):621-627. Doi:10.1001/archinte.163.5.621.
15. Worcestershire Acute Hospitals Guideline on the use and monitoring of intravenous unfractionated Heparin (UFH) in adults. WAHT-HAE-010. 2024.
16. Inman KR, Gerlach AT. Use of subcutaneous lepirudin in an obese surgical intensive care unit patient with heparin resistance. *Ann Pharmacother.* 2009;43;10:1714-1718.
17. Greinacher A, Warkentin ET. Thrombotic Anti PF4 immune disorders: HIT, VITT and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2023 Dec 8;2023(1):1-10. Doi: 10.1182/hematology.2023000503.
18. Rondina MT, Pendleton RC, Wheeler M, Rodgers GM. The treatment of venous thromboembolism in special populations. *Thromb Res.* 2007;119(4):391-402. Doi: 10.1016/j.thromres.2006.05.015.
19. Frere C, Farge D, Schrag D, Prata PH, Connors JM. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous

- thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol.* 2022; 21;15:69. Doi: 10.1186/s13045-022-01289-1.
20. Levy JH, Sniecinski RM, Rocca B et al. Defining heparin resistance: communication from the ISTH SSC subcommittee of perioperative and critical care thrombosis and hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2023;21(12):3649-3657.
 21. Maier CL, Connors JM, Levy JH. Troubleshooting heparin resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2024 Dec 6; 2024(1): 186-191 Doi: 10.1182/hematology.2024000659.
 22. Linkins LA, Hu G, Warkentin TE. Systematic review of fondaparinux for heparin-induced thrombocytopenia: When there are no randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018 Aug 9;2(4):678-683. Doi: 10.1002/rth2.12145.
 23. Baumgartner C, de Kouchkovsky I, Whitacker E, Fang MC. Periprocedural Bridging in Patients with Venous Thromboembolism: A Systematic Review. *Am J Med.* 2019; Jun; 132(6):722-732.e7. Doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.004
 24. Kovacs MJ, Wells PS, David R Anderson DR y col. Postoperative low molecular weight heparin bridging treatment for patients at high risk of arterial thromboembolism (PERIOP2): double blind randomized controlled trial. *BMJ.* 2021;Jun 9: 373: n1205. Doi: 10.1136/bmj. N 1205.
 25. Verhoef TI, Redekop WK, Daly AK y col. Pharmacogenetic-guided dosing of coumarin anticoagulants: algorithms for warfarin, acenocoumarol and phenprocoumon. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 77 (4626-641.
 26. Shoeb M, Fang MC. Assessing bleeding risks in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis.* 2013;35:312-319.
 27. Korin J. Hemorragia por dicumarínicos: incidencia, factores de riesgo y comparación con los nuevos anticoagulantes orales. *Medicina (Buenos Aires).* 2012;72:419-424.
 28. Badescu MC, Ciocoiu M, Badulescu OV y col. Prediction of bleeding events using the VTE-BLEED risk score in patients with venous thromboembolism receiving anticoagulant therapy (Review). *Exp Ther Med.* 2021;5:1344-1350.
 29. Ceresetto JM, Duboscq C, Korin J y col. Consenso Argentino en gestión efectiva de clínicas de anticoagulación para uso de dicumarínicos. *Medicina (Buenos Aires)* 2020;80 (Supl. IV):1-26.
 30. Garcia D, Crowther M. Reversal of Warfarin. Case-Based Practice Recommendations. . 2012; 125:2944-2947.
 31. Palareti G, Antonucci E, Miglaccio L y col. Vitamin K antagonist therapy: changes in the treated populations and in management results in Italian anticoagulation clinics compared with those recorded 20 years ago. *Intern Emerg Med.* 2017;12(8):11091119. Doi: 10.1007/s11739-017-1678-9.
 32. Ageno W, Mantovani LG, Haas S y col. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Hematol.* 2016;3(1):E12-E21.
 33. Bradshaw PJ, Hung J, Knuiman M y col. Warfarin Use and Mortality, Stroke, and Bleeding Outcomes in a Cohort of Elderly Patients with non-Valvular Atrial Fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2019;12(1):2155. Doi: 10.4022/jafb.2155.
 34. Weitz JI, Lensing AW, Prins MH et al, on behalf of the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017;376(13):1211-22.
 35. Rodriguez-Bernal CL, Santa-Ana-Tellez Y, García Sempere A y col. Clinical outcomes of nonvitamin K oral anticoagulants and acenocoumarol for stroke prevention in contemporary practice: A population-based propensity-weighted cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:632-643.
 36. Mithoowani S, Siegal D. Role of Anti-Xa and drug level monitoring. *Hematology.* 2024;1:178-185.
 37. Testa S, Tripodi A, Legnani C y col. Plasma levels of direct oral anticoagulants in real life patients with atrial fibrillation: Results observed in four anticoagulation clinics. *Thromb Res.* 2016;137:178-183.
 38. Reilly PA, Lehr TE, Haertter S y col. The Effect of Dabigatran Plasma Concentrations and Patient Characteristics on the Frequency of Ischemic Stroke and Major Bleeding in Atrial Fibrillation Patients: The RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *JACC.* 2014;4:321-328.
 39. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E y col. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet.* 2015 Jun 6;385(9984):2288-95.
 40. Raccach BH, Erlichman Y, Muszkat M. Prescribing Errors With Direct Oral Anticoagulants and Their

- Impact on the Risk of Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2021 Nov;26(6):601-610. doi: 10.1177/10742484211019657.
41. Gallastegui N, Masias C. Should older patients with low weight and CKD receive full dose of acute proximal DVT? *Hematology.* 2023;1:614-616.
 42. Granger CB, Alexander JH, Mc Murray JJV y col. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-992.
 43. Henriksen JN, Nielsen LP, Hellebek A y col. Medication errors involving anticoagulants: Data from de Danish patient safety database. *Pharma Res Per.* 2017;5:3 e00307. doi 10/1002/prp2.307.
 44. Andreica I, Grissinger M. Oral anticoagulants: A review of common errors and risk reduction strategies. *Pennsylvania Patient Safety Advisory.* 2015;12:54-61.
 45. El -Bosily HM, El Meguid KRM, Sabri NA y col. Physicians' adherence to evidence-based guidelines as a major predictor of anticoagulant-related medication error incidence and severity. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88:3730-3740.
 46. Ceresetto JM; Tajer CD; Duboscq C y col.; Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACs) anti Xa y anti IIa. *Medicina (Buenos Aires).* 2022;82(supe 8):1-55.
 47. Korin, J. Evaluación del paciente a tratar con anticoagulantes orales directos (DOAC) o dicumarínicos. *Hematología.* 2019;21(3),302-309.
 48. Sharma M, Krishnamurthy M, Snyder R, Mauro J. Reducing error in anticoagulant dosing via multidisciplinary team rounding at point of care. *Clin Pract.* 2017;7:72-74. doi:10.4081/cp.2017.953.
 49. Fondevila CG, Grosso SH, Santarelli MT, de Tezanos Pinto M. Reversal of excessive oral anticoagulation with a low oral dose of vitamina K1 compared with acenocoumarin discontinuation. A prospective, randomized, open study. *Blood Coagulation Fibrinolysis.* 2001;1:9-16.
 50. Crafoord C. Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand.* 1937;79:407-26.
 51. Ruff CT, Patel SM, Giugliano RP y col. Abrelacimab versus Rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *NEJM.* 2025;392:361-371.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Trastornos plaquetarios hereditarios: una revisión narrativa de la literatura

Inherited platelet disorders: a narrative literature review

Jaramillo-Aguilar DS^{1*}, Jaramillo-Aguilar SX^{1,2}, Jaramillo-Aguilar LA^{3,4},
Quichimbo-Contreras KA¹, Marín-Peralta PA¹.

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

² Servicio de Medicina Interna, Hospital "Vicente Corral Moscoso",
Ministerio de Salud Pública. Cuenca, Ecuador.

³ Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

⁴ Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitario del Río. Cuenca, Ecuador.

damarysjaramillo@gmail.com

Fecha recepción: 23/11/2024

Fecha aprobación: 30/4/2025



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 42-51
Enero - Abril 2025

Palabras claves: agregación plaquetaria,
hemostasis,
plaquetas,
trastornos de las plaquetas sanguíneas,
trombopoyesis.

Keywords: platelet aggregation,
hemostasis,
platelets,
blood platelet disorders,
thrombopoiesis.

Resumen

Las plaquetas juegan un rol importante en la coagulación. Los trastornos plaquetarios hereditarios (TPHs) son entidades heterogéneas, poco frecuentes, causadas por anomalías genéticas, y actualmente subdiagnosticadas y subregistradas. El objetivo de la presente revisión de la literatura fue describir los principales TPHs y sus mutaciones, y reconocer las claves clínicas y de laboratorio para el diagnóstico y manejo oportunos. Los TPHs están asociados principalmente a defectos genéticos específicos de la estructura, producción o función de ciertas proteínas del citoesqueleto, gránulos y receptores de la membrana plaquetaria. Otros están causados por alteraciones de la línea germinal y factores de transcripción. El espectro clínico de los TPHs puede ser muy

variable, incluso dentro de un mismo trastorno, yendo desde una presentación indolente hasta una amenaza para la vida. La investigación de los TPHs partirá de una sospecha diagnóstica bien fundamentada, una vez que se haya realizado un análisis meticuloso del historial clínico del paciente y el curso clínico de la enfermedad. La identificación de los genes involucrados es clave en el tratamiento y pronóstico de los TPHs. El tratamiento curativo es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. El pronóstico es malo una vez instauradas la mielofibrosis y la pancitopenia, dado el caso. Finalmente, dada la baja prevalencia y la alta morbimortalidad de los TPHs, es imperativa la actualización y formación continua de los profesionales del área de la salud.

Abstract

Platelets play a pivotal role in coagulation. Inherited platelet disorders (IPDs) are rare and heterogeneous conditions caused by genetic abnormalities, which remain underdiagnosed and underreported. This literature review aimed to describe the main IPDs and their associated mutations while highlighting the clinical and laboratory keys for timely diagnosis and management. IPDs are primarily linked to specific genetic defects affecting the structure, production or function of cytoskeletal proteins, granules and platelet membrane receptors. Others are caused by germline mutations and transcription factor deficiencies. The clinical spectrum of IPDs is highly variable, even within the same disorder, ranging from asymptomatic cases to life-threatening presentations. The investigation of IPDs begins with a well-founded clinical suspicion following a meticulous analysis of the patient's medical history and the disease course. Identifying the implicated genes is crucial for determining treatment strategies and prognosis. The only curative treatment is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Prognosis is poor once myelofibrosis and pancytopenia develop. Finally, given the low prevalence and high morbidity and mortality associated with IPDs, continuous education and training for healthcare professionals are imperative.

Introducción

Los trastornos plaquetarios hereditarios (TPHs) constituyen un grupo de trastornos heterogéneos causados por anomalías genéticas que se expresan en alteraciones de la coagulación. Existen alrededor de 60 tipos de TPHs asociados con mutaciones de aproximadamente 75 genes⁽¹⁾.

La prevalencia real de estos trastornos no ha sido determinada. Sin embargo, podría oscilar entre un caso por cada 100.000 o hasta 1.000.000 habitantes, dependiendo del TPH y la población de estudio^(1,2). El solapamiento de la clínica con trastornos plaquetarios frecuentes, sumada la complejidad diagnóstica, la falta de disponibilidad de pruebas diagnósticas y el pobre entrenamiento clínico de los profesionales de la salud sobre el tema, sólo magnifican el subdiagnóstico y subregistro de los TPHs hasta ahora conocidos⁽²⁾.

Es así que, con el objetivo de describir los principales TPHs y sus mutaciones, así como de reconocer las

claves clínicas y de laboratorio para el diagnóstico y manejo oportunos, se llevó a cabo la presente revisión de la literatura.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scopus, SciELO y LILACS, en español e inglés, desde enero de 2019 a marzo de 2024. Se emplearon los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH) correspondientes para hemostasis, trombopoyesis, *thrombopoiesis*, plaquetas, *platelets*, "agregación plaquetaria", "*platelet aggregation*", "trastornos de las plaquetas sanguíneas", y "*blood platelet disorders*". Se incluyeron revisiones sistemáticas y no sistemáticas de la literatura, artículos originales, originales breves y extractos de libros. Además, archivos históricos, actualizaciones, consensos y guías de práctica clínica consultados de forma independiente en las páginas web oficiales de sociedades de hematología y grupos de investigación de Reino Unido, Estados Unidos, España y otros países. Se excluyeron elementos duplicados, poco claros, no relacionados con el tema, de acceso pago, de tipo editoriales, cartas al editor y literatura gris. De tal forma, se seleccionaron 43 estudios para síntesis y revisión. Finalmente, se plantearon recomendaciones con énfasis en la actualización médica continua y la investigación de los TPHs.

Trastornos plaquetarios hereditarios**Enfermedades plaquetarias por alteraciones del citoesqueleto**

La alteración congénita de ciertas proteínas esenciales para la estructura y función del citoesqueleto plaquetario interfiere con la liberación de las plaquetas durante la etapa final de la trombopoyesis. Clínicamente, estos TPHs están asociados con trombocitopenias asindrómicas.

Primero, la trombocitopenia relacionada con *DIAPH1* (DIAPH1-RT), un trastorno de herencia autosómica dominante, se caracteriza por una disfunción marcada de la señalización y codificación de las proteínas de superficie plaquetaria. El gen *DIAPH1*, localizado en el cromosoma humano 5q31.3, se encarga de codificar a la proteína diáfisis-1, que actúa también como factor de nucleación de la actina y está involucrada en la regulación del citoesqueleto de la actina⁽³⁾. Esta alteración, por tanto, genera una depleción cuantitativa y cualitativa

del número de plaquetas⁽⁴⁾. La DIAPH1-RT debe sospecharse ante la presencia de trombocitopenia y neutropenia moderadas, así como sordera neurosensorial precoz y/o ceguera progresiva. Las alteraciones en el gen *DIAPH1* p.Arg1213X son suficientes para confirmar el diagnóstico^(3,4).

Segundo, la enfermedad relacionada con *MYH9* (MYH9-RD) es resultado de las mutaciones del gen *MYH9*, que codifica la cadena pesada de la miosina no muscular IIA (NMMHC-IIA). Su herencia es de carácter autosómico dominante y puede estar presente desde el nacimiento o desarrollarse a lo largo de la vida. Hasta la fecha se han descrito 200 pedigrís⁽⁵⁾. Se deberá sospechar MYH9-RD en individuos con manifestaciones hemorrágicas tempranas, pérdida auditiva neurosensorial, nefropatía glomerular, o catarata presenil⁽⁶⁾. La presencia de trombocitopenia ($<150 \times 10^9/L$), macrocitosis plaquetaria y cuerpos de Döhle son característicos. Los últimos se encuentran presentes en el 42-84% de los casos, y son resultado de la presencia de la miosina-9 mutante. Además, enzimas como la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gamma-glutamiltansferasa séricas se encuentran elevadas. La identificación de al menos una variante patogénica heterocigótica del gen *MYH9*, a través de pruebas moleculares como el análisis de secuencias o el análisis de eliminación/duplicación dirigida a genes, permitirán confirmar el diagnóstico. La plaquetopenia inmune es el principal diagnóstico diferencial. De hecho, el 30% de los pacientes suelen ser abordados incorrectamente por esta causa^(5,6).

Tercero, el síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA) es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X que se presenta en 1:100 000 nacidos vivos. Está caracterizado por la presencia de mutaciones del gen *WAS*, el cual codifica al regulador citoesquelético de la actina en las células hematopoyéticas (WASp), una proteína citoplasmática multifuncional encargada de la señalización celular y formación de sinapsis inmunológicas⁽⁷⁾. El SWA se clasifica como clásico (grave), neutropenia ligada al cromosoma X (XLN) y trombocitopenia ligada al cromosoma X (XLT). Se sospechará de SWA en pacientes, especialmente de sexo masculino, con trombocitopenia congénita e historial de sangrado, eczema, inmunodeficiencias primarias, y/o neoplasias malignas. Los estudios complementarios relevan trombocitopenias severas ($<50 \times 10^9/L$). Otros hallazgos incluyen niveles elevados

de proteína C reactiva, y disminución del número y función protectora de las células T. La detección de la proteína WASp, hallazgos anormales en el tejido linforreticular y la disminución del número de folículos con centros germinales regresivos en la citometría de flujo permitirá concretar el diagnóstico⁽⁸⁾.

Enfermedades plaquetarias por alteraciones de los gránulos

Los trastornos sindrómicos debidos a defectos congénitos de los gránulos plaquetarios son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan la producción, función, y/o contenido de los gránulos plaquetarios α o δ . Estos TPHs pueden manifestarse con una variedad de síntomas, incluida la tendencia aumentada a la hemorragia, anomalías cutáneas y complicaciones sistémicas.

Primero, el síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva rara y potencialmente fatal, causada por mutaciones del gen *LYST*, que afecta el número y contenido de los gránulos densos plaquetarios⁽⁹⁾. Los pacientes presentan albinismo oculocutáneo parcial, tendencia leve al sangrado, disfunción neurológica progresiva y estados de inmunodeficiencia. Su desarrollo durante la infancia (SCH clásico), es la forma más grave. Por el contrario, el SCH atípico es propio de la adolescencia y la edad adulta, y es más leve. Además, se ha observado que los individuos con al menos una variante genética tienen formas más leves de la enfermedad y viceversa⁽¹⁰⁾. La presencia de gránulos lisosomales gigantes dentro de los leucocitos en el frotis de sangre periférica es el signo patognomónico de este síndrome. Otras alteraciones como la neutropenia y la presencia de cuerpos de inclusión a nivel de los neutrófilos e inclusiones peroxidasa positivas en mieloblastos y promielocitos medulares también están presentes⁽¹¹⁾. Dado que su diagnóstico es complejo y ha sido poco estandarizado, la utilización de la agregometría de transmisión de luz, la citometría de flujo y la microscopía electrónica son herramientas claves⁽¹²⁾. Por otro lado, el uso de pruebas genéticas moleculares y técnicas de secuenciación complementarias permitirá la identificación de una o más de las 147 variantes patogénicas bialélicas del gen *LYST*^(9,10,13).

Segundo, el síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) es una entidad multisistémica rara, heterogénea, de herencia autosómica recesiva, causada por la

mutación de genes involucrados en el tráfico vesicular intracelular y definida por un defecto en la secreción de melanosomas y los gránulos δ plaquetarios^(14,15). El albinismo oculocutáneo y la tendencia al sangrado excesivo son síntomas característicos (déficit de AP-3, BLOC-1, -2, -3). Otras manifestaciones incluyen nistagmos, hipoplasia foveal, disminución de la agudeza visual y estrabismo. Además, un subconjunto de individuos presentan fibrosis pulmonar (déficit de AP-3 y BLOC-3), colitis granulomatosa discapacitante (déficit de BLOC-3), trastornos neuropsicológicos (déficit de BLOC-1, -2), estados de inmunodeficiencia (déficit de AP-3)^(16,17) y, por ende, infecciones bacterianas recurrentes⁽¹⁵⁾. El déficit o ausencia de agregación plaquetaria, la disminución o ausencia de gránulos δ plaquetarios y la presencia de ceroides de lipofuscina dentro del sistema reticuloendotelial en la microscopía electrónica son hallazgos sugestivos⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. La identificación de las variantes patogénicas bialélicas como AP3B1, AP3D1, BLOC1S3, BLOC1S5, BLOC1S6, DTNBP1, HPS1, HPS3, HPS4, HPS5, y HPS6 a través de la secuenciación de próxima generación es fundamental en la confirmación del diagnóstico, su manejo y pronóstico^(14,17,18). Sin embargo, el diagnóstico molecular de un subtipo particular puede ser difícil, porque no hay una asociación directa entre el genotipo y fenotipo del SHP⁽¹⁸⁾.

Tercero, el síndrome de Griscelli (SG) es un trastorno autosómico recesivo, causado por mutaciones de los genes que codifican las proteínas involucradas en el tráfico de orgánulos, como *MYO5A*, *RAB27A* o *MLPH*. Se clasifica en tres tipos⁽¹⁹⁾. Los pacientes debutan con albinismo parcial y alteraciones neurológicas centrales (tipo 1), albinismo parcial e inmunodeficiencia (tipo 2) y sólo albinismo (tipo 3). El SG tipo 2 es de interés, porque las mutaciones del gen *RAB27A* están asociadas con la activación no controlada de los linfocitos T y macrófagos, así como la interrupción del transporte intracelular de proteínas específicas y la síntesis defectuosa de los gránulos δ plaquetarios. Es así que el SG tipo 2 está asociado con el desarrollo de linfocitosis hemofagocítica y sangrado de intensidad moderada a severa^(19,20). Pese a que los recuentos plaquetarios suelen ser normales, se observa una reducción de la respuesta de agregación plaquetaria. Además, concentraciones séricas bajas de neutrófilos, inmunoglobulinas e

isohemaglutininas, así como la liberación defectuosa de los gránulos citolíticos y la disfuncionalidad generalizada de los linfocitos T y NK⁽¹⁹⁻²¹⁾. El principal diagnóstico diferencial del SG tipo 2 es el SCH, siendo la presencia de gránulos citoplasmáticos gigantes a nivel de los leucocitos la principal diferencia. El diagnóstico se confirma mediante el análisis genético de las variantes patogénicas de *MYO5A*, *RAB27A*, o *MLPH*. Sin embargo, estos estudios no siempre están disponibles. Por tal motivo, los ensayos funcionales en linfocitos citotóxicos o los niveles de expresión de proteínas *RAB27A* son enfoques alternativo útiles^(19,21).

Cuarto, el síndrome de la plaqueta gris (SPG) es un trastorno plaquetario raro, causado por mutaciones homocigotas específicas del gen *NBEAL2* y sus variantes, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por el déficit congénito y severo de los gránulos α y su contenido en megacariocitos y plaquetas⁽²²⁾, además de la desregulación de las respuestas inmunes⁽²³⁾. Otros genes como *GATA1*, *VPS33B*, *VIPAS39*, *GFI1B*, y *PLAU* también han sido estudiados. Clínicamente los individuos con SPG presentan esplenomegalia, diátesis hemorrágica mucocutánea leve a moderada y síntomas y signos sugestivos de enfermedades autoinmunes tiroideas, dermatológicas, músculo-esqueléticas, entre otras⁽²²⁻²⁴⁾. La macrotrombocitopenia moderada con plaquetas grandes, agranulares y grisáceas, las altas concentraciones de vitamina B12 y la fibrosis de la médula ósea son alteraciones comunes⁽²⁵⁾. Los recuentos leucocitarios bajos, la disminución de la granulación de los neutrófilos y monocitos, la formación y retención de gránulos específicos, la presencia de autoanticuerpos, el aumento de los marcadores de la respuesta inmune y los cambios en los perfiles transcriptómicos y proteómicos de las células inmunitarias son alteraciones clave en el proceso diagnóstico^(22,24,26). Para los fines pertinentes, se recomienda realizar frotis de sangre periférica, análisis de médula ósea y microscopía electrónica de transmisión^(22,25). Es frecuente observar imágenes de emperopolesis en la médula ósea. El neoplasma mielóide y el síndrome mielodisplásico con fibrosis de médula ósea son los diagnósticos diferenciales del SPG. Por último, la secuenciación de próxima generación permitirá conocer las variantes asociadas al gen *NBEAL2* y definir el diagnóstico^(22,25).

Enfermedades plaquetarias por alteraciones de los receptores de membrana

Los trastornos sindrómicos debidos a defectos de los receptores de la membrana plaquetaria abarcan aquéllos relacionados con los receptores Ib/IX/V y α Ib β 3. Los receptores de proteínas adhesivas (p.ej.: colágeno, fibronectina, etc.) y agonistas solubles (p.ej.: ADP, tromboxano A2, trombina, etc.) también han sido identificados.

Primero, la trombocitopenia amegacariocítica congénita (CAMT) es un trastorno hereditario poco frecuente de insuficiencia de la médula ósea que se manifiesta con trombocitopenia grave desde el nacimiento, resultado de una megacariopoyesis ineficaz, con frecuencia progresa hacia una anemia aplásica durante los primeros años de vida. No se trata de un trastorno monogénico único, ya que el término CAMT ha sido utilizado para describir entidades con diferentes bases etiológicas. El CAMT clásico, que afecta principalmente al sistema hematopoyético, está causado principalmente por mutaciones en el gen *MPL*, que codifica el receptor de la trombopoyetina (THPO); en algunos casos, se han identificado también mutaciones en el gen *THPO* mismo, aunque este último no se relaciona con un receptor directamente. Asimismo, se ha descrito una forma de CAMT asociada con sinostosis radiocubital (RUSAT), la cual puede no ser clínicamente evidente, y que se ha vinculado principalmente con mutaciones en el gen *MECOM*, y más raramente en *HOXA11*. Las mutaciones en *MPL* previamente documentadas incluyen C268T, G304C, G305C, G578A, F104S, P635L, R102P, R257C, R257L, W154R, 1,499delT y Q186X. De acuerdo con el patrón de herencia autosómico recesivo, los antecedentes familiares juegan un papel importante en su desarrollo^(27,28). Clínicamente, se han descrito dos tipos de CAMT: la CAMT-1, que se debe a la pérdida completa del dominio intracelular del receptor de MPL y se asocia con trombocitopenia severa, riesgo de hemorragia intracraneal e insuficiencia medular, y la CAMT-2, que se relaciona con defectos en la glicosilación del receptor. El diagnóstico debe sospecharse cuando los recuentos plaquetarios son inferiores a 50.000 células/ μ L en el primer día o mes de vida. Además, los niveles plasmáticos de THPO suelen encontrarse elevados hasta 10 veces por encima de los valores normales. La biopsia de médula ósea constituye la prueba diagnóstica de referencia, mostrando una

reducción o ausencia de megacariocitos. En esos casos, se recomienda realizar un estudio genético dirigido al gen *MPL*, ya que la presencia de mutaciones homocigóticas o heterocigóticas confirma el diagnóstico⁽²⁷⁾. El diagnóstico diferencial incluye otras causas de trombocitopenia neonatal, como el SWA, anemia de Fanconi, y síndrome de trombocitopenia con aplasia radia⁽²⁸⁾.

Segundo, de entre los defectos del complejo de la glicoproteína (GP) Ib/IX/V, el más conocido es el síndrome de Bernard Soulier (SBS). Éste es un trastorno hereditario poco común, de carácter autosómico recesivo, asociado a mutaciones bialélicas de los genes *GPIBA* (GPIb α), *GPIBB* (GPIb β) y *GP9* (GPIX), parte del complejo GPIb-IX-V. Las mutaciones del gen *GP9* son las más frecuentes⁽²⁹⁾. Por el contrario, la subunidad GPIb α está relacionada con un patrón de comportamiento autosómico dominante monoalélico raro⁽³⁰⁾.

Los defectos del complejo GPIb/IX/V condicionan la disfunción o ausencia de la función de adhesión plaquetaria y el mantenimiento de la estructura del esqueleto de actina. Los signos clínicos típicos aparecen en la infancia e involucran sangrados mucocutáneos de intensidad y severidad variadas, aunque también puede presentarse después de intervenciones quirúrgicas o traumatismos menores⁽³¹⁾. Las formas bialélicas del SBS suelen ser más graves que las monoalélicas, por tal motivo el diagnóstico suele retrasarse hasta una media de 16 años o suele manejarse de forma errónea como plaquetopenia inmune. Característicamente, el SBS se presenta con trombocitopenia y volumen plaquetario medio >12.4 fl⁽²⁹⁾. En etapas iniciales, la agregometría con búsqueda de respuesta a la ristocetina permitirá diferenciar entre el SBS y la enfermedad de von Willebrand. El diagnóstico de certeza se establecerá con la demostración de la alteración de la agregación plaquetaria a través de la citometría de flujo, en la que se identificarán valores reducidos de CD42a (GPIX), CD42b (GPIb α), CD42c (GPIb β) y CD42d (GPV)⁽³²⁾. Para los casos monoalélicos, las pruebas anteriores pueden reportar falsos negativos, por lo que los análisis de biología molecular permitirán asentar el diagnóstico⁽²⁹⁾.

Tercero, la trombastenia de Glanzmann (TG) es una patología hereditaria rara, de tipo autosómico recesivo, que afecta la función de las glicoproteínas de la membrana plaquetaria codificadas por los genes *ITGA2B* e *ITGB3*, siendo estas la integrina α Ib

(GPIIb) y la integrina $\beta 3$ (GPIIIa), respectivamente. Se pueden definir tres tipos de TG en dependencia del déficit cuantitativo o cualitativo de GPIIb-IIIa⁽³³⁾. En la TG tipo 1, la forma más común, la cantidad de GPIIb-IIIa es menor del 5% de lo normal. En el tipo 2, la cantidad de GPIIb-IIIa oscila entre el 5% y 20% de lo normal. Por el contrario, en el tipo 3 existen concentraciones normales de GPIIb-IIIa, pero ésta no funciona correctamente. Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en el primer año de edad. Por tal motivo, el diagnóstico suele establecerse casi siempre en la infancia, a una edad promedio de 5 años. Es común la presencia de epistaxis y sangrado gingival, así como sangrados profusos asociados a intervenciones quirúrgicas menores; sin embargo, no existe una correlación clara entre el genotipo y fenotipo de la enfermedad⁽³⁴⁾. Se ha observado que gran parte de los pacientes presentan mejoría en la edad adulta. Para su diagnóstico y clasificación se emplean pruebas de análisis de la función plaquetaria (PFA-100), agregometría con búsqueda de respuesta a la ristocetina y citometría de flujo para cuantificar la deficiencia de CD41 (GPIIb) y CD61 (GPIIIa)⁽³⁴⁾. Las pruebas moleculares sirven para confirmar el diagnóstico o bien para identificar a posibles portadores⁽³⁵⁾. Un diagnóstico diferencial importante son los trastornos de la activación de la integrina $\alpha IIb\beta 3$ por defectos en las vías de señalización tipo CalDAG-GEFI con variantes en *RASGRP2*⁽³⁶⁾. En contraste con la TG, éstos se caracterizan por la no unión de la integrina $\alpha IIb\beta 3$ al anticuerpo PAC-1 y agregación plaquetaria normal con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA).

Otros

Neoplasias mieloides con predisposición genética y trastornos plaquetarios preexistentes

Las denominadas neoplasias mieloides con predisposición genética y trastornos plaquetarios preexistentes fueron introducidas en la clasificación de neoplasias hematológicas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016⁽³⁷⁾. Estas enfermedades son de herencia autosómica dominante y pueden ocurrir en ausencia de signos sindrómicos o físicos, e incluso en ausencia de historia familiar⁽³⁸⁾. Son causadas por alteraciones específicas de la línea germinal del gen 26 del dominio de repetición de la anquirina (ANKRD26-RT) o de los factores de transcripción ETV6 y RUNX1. Juntos representan

alrededor de la cuarta parte de todos los casos de trombocitopenia hereditaria (18%, 3% y 5%, respectivamente)⁽³⁹⁾. Se ha observado también que estas alteraciones pueden adquirirse⁽³⁸⁾.

La trombocitopenia tipo-2 (ANKRD26-RT), la trombocitopenia tipo-5 (ETV6-RT) y el trastorno plaquetario familiar con propensión a leucemia mieloide aguda (FPD/AML) relacionado con *RUNX1* y sus variantes patogénicas se asocian con el desarrollo de neoplasias mieloides o linfoides entre el 10 al 45% de los casos^(39,40).

Estos trastornos se manifiestan entre la segunda y quinta década de vida, mientras que la trombocitopenia está presente desde el nacimiento⁽³⁹⁾. En general, el sangrado, de intensidad leve a moderada, no es clínicamente relevante⁽⁴¹⁾. No obstante, la presencia de un sangrado prolongado, de intensidad moderada a severa y la fácil aparición de hematomas lo es. Por otro lado, la trombocitopenia aislada, la presencia de disfunción plaquetaria y el tamaño plaquetario normal deben tenerse en cuenta. Aunque fenotípicamente estos trastornos son similares, cada uno tiene una penetrancia distinta de malignidad y un rango diferente de alteraciones somáticas asociadas con su desarrollo^(38,40,41).

El diagnóstico molecular y genético temprano es esencial⁽⁴²⁾, ya que el genotipo subyacente determina la historia natural de la enfermedad y su manejo^(39,41). La secuenciación de próxima generación y la medicina de precisión han facilitado el diagnóstico de estas patologías^(39,43). Además, se deben realizar una biometría hemática con recuento plaquetario manual y una aspiración o biopsia de médula ósea con análisis citogenético. El examen basal de médula ósea releva un número normal o aumentado de megacariocitos típicamente displásicos, pudiendo superponerse con las características de otros trastornos hematológicos como la plaquetopenia inmune o el síndrome mielodisplásico esporádico. Se hará énfasis en los cambios de la celularidad, displasia, porcentaje de blastos, evolución citogenética clonal y mutaciones somáticas^(38,39,42). Éste se realizará cuando se sospeche alguna neoplasia hematológica o se encuentren anomalías del recuento plaquetario^(39,41).

Tratamiento, pronóstico, complicaciones y seguimiento

La identificación de los genes involucrados es clave en el tratamiento y pronóstico de los TPHs. En

general, el tratamiento de elección es el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, aunque actualmente se están desarrollando terapias génicas y personalizadas^(1,2,9,11,19,21,28,32-34,39,42,43). El pronóstico es malo una vez instauradas la mielofibrosis y la pancitopenia^(6,10,16,19,23,25,27,29,38). La causa principal de muerte son los sangrados profusos, seguido por infecciones recurrentes (p.ej.: *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, etc.), la aparición de enfermedades autoinmunes (p.ej.: esclerosis múltiple, diabetes tipo 1, enfermedad de Crohn, síndrome de Sjögren, etc.), y el desarrollo de neoplasias hematológicas (leucemia, linfoma, mieloma, etc.)^(9,11,16,21,23,28,32,33,38,41).

Conclusiones

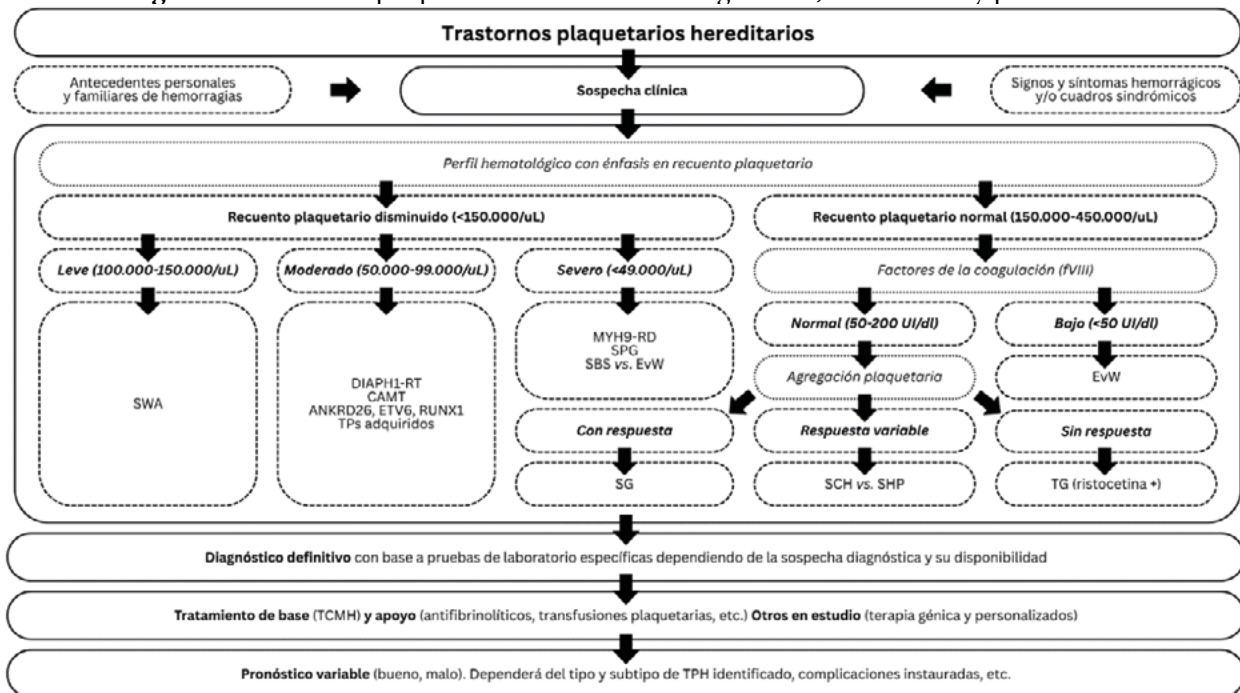
El espectro clínico de los TPHs puede ser muy variable, incluso dentro de un mismo trastorno. De forma característica, suelen asociarse a manifestaciones hemorrágicas. Aunque su diagnóstico constituye un desafío, los hemogramas y otras pruebas hematológicas básicas suelen ser orientadores. De manera que estos datos sentarán las bases para la elección de estudios más avanzados, entre éstos los paneles

genéticos. El manejo de los TPHs se debe individualizar, considerando la situación clínica de cada individuo y la patología *per se*; pero, de forma general, se pueden usar antifibrinolíticos y transfusiones plaquetarias. Su pronóstico está ligado a un manejo oportuno y la severidad clínica de la patología.

Recomendaciones

Dada la baja prevalencia y la alta morbimortalidad de los TPHs, es imperativa la actualización y formación continua de los profesionales de la salud, especialmente de hematólogos, oncólogos y laboratoristas clínicos, sobre: 1) diagnóstico clínico, sospecha y confirmación, 2) análisis e interpretación de pruebas diagnósticas sensibles y específicas, 3) manejo y tratamiento oportuno, personalizado y multidisciplinario, y 4) seguimiento a corto, mediano y largo plazo del paciente y la enfermedad. De manera que la investigación de los TPHs partirá de una sospecha diagnóstica bien fundamentada, una vez que se haya realizado un análisis meticuloso del historial clínico del paciente y el curso clínico de la enfermedad. Finalmente, en la **Figura 1** se presentan pautas para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los TPHs.

Figura 1. Trastornos plaquetarios hereditarios: diagnóstico, tratamiento y pronóstico.



Abreviaturas: *ANKRD26*: gen 26 del dominio de repetición de la anquirina; *ETV6*: factor de transcripción *ETV6*; *CAMT*: trombocitopenia amegacariocítica congénita; *DIAPH1-RT*: trombocitopenia relacionada con *DIAPH1*; *EvW*: enfermedad de von Willebrand; *MYH9-RD*: enfermedad relacionada con *MYH9*; *RUNX1*: factor de transcripción *RUNX1*; *SBS*: síndrome de Bernard Soulier; *SCH*: síndrome de Chediak-Higashi; *SG*: síndrome de Griscelli; *SHP*: síndrome de Hermansky-Pudlak; *SPG*: síndrome de la plaqueta gris; *SWA*: síndrome de Wiskott-Aldrich; *TCMH*: trasplante de células madre hematopoyéticas; *TG*: trombostenia de Glanzmann; *TPH*: trastornos plaquetarios hereditarios; *TPs*: trastornos plaquetarios. **Elaboración:** los autores. **Fuente:** bibliografía consultada. [Imagen fue creada en www.canva.com.]

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Palma-Barqueros V, Revilla N, Sánchez A y col. Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview. *Int J Mol Sci*. 2021; 22:4521. doi: 10.3390/ijms22094521.
- Bourguignon A, Tasneem S, Hayward CP. Screening and diagnosis of inherited platelet disorders. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022; 59:405-444. doi: 10.1080/10408363.2022.2049199.
- Rabbolini D, Liang HPH, Morel-Kopp M-C y col. Building platelet phenotypes: Diaphanous-related formin 1 (*DIAPH1*)-related disorder. *Platelets*. 2022; 33:432-442. doi: 10.1080/09537104.2021.1937593.
- Chiereghin C, Robusto M, Massa V y col. Role of Cytoskeletal Diaphanous-Related Formins in Hearing Loss. *Cells*. 2022; 11:1726. doi: 10.3390/cells11111726
- Pecci A, Ma X, Savoia A, Adelstein RS. *MYH9*: Structure, functions and role of non-muscle myosin IIA in human disease. *Gene*. 2018; 664:152-167. doi: 10.1016/j.gene.2018.04.048.
- Pecci A, Klersy C, Gresele P y col. *MYH9*-related disease: a novel prognostic model to predict the clinical evolution of the disease based on genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2014; 35:236-247. doi: 10.1002/humu.22476.
- Blundell MP, Worth A, Bouma G, Thrasher AJ. The Wiskott-Aldrich syndrome: The actin cytoskeleton and immune cell function. *Dis Markers*. 2010; 29:157-175. doi: 10.3233/DMA-2010-0735.
- Hassanpour M, Salybekov AA, Kobayashi S, Asahara T. CD34 positive cells as endothelial progenitor cells in biology and medicine. *Front Cell Dev Biol*. 2023; 11:1128134. doi: 10.3389/fcell.2023.1128134.
- Carneiro IM, Rodrigues A, Pinho L y col. Chediak-Higashi syndrome: Lessons from a single-centre case series. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019; 47:598-603. doi: 10.1016/j.aller.2019.04.010.
- Morimoto M, Nicoli E-R, Kuptanon C y col. Spectrum of *LYST* mutations in Chediak-Higashi syndrome: a report of novel variants and a comprehensive review of the literature. *J Med Genet*. 2024; 61:212-223. doi: 10.1136/jmg-2023-109420.
- Fioredda F, Skokowa J, Tamary H y col. The European Guidelines on Diagnosis and Management of Neutropenia in Adults and Children: A Consensus Between the European Hematology Association and the Eu-Net-INNOCHRON COST Action. *HemaSphere*. 2023; 7:e872. doi: 10.1097/HS9.0000000000000872.
- Pathare A, Al Adawi KSH, Al Adawi K, Al Balushi B, Al Falahi K, Wali Y. Clinical, laboratory and ultrastructural findings in patients with storage pool disease: A case series. *Pediatr Hematol Oncol J*. 2023; 8:207-212. doi: 10.1016/j.phoj.2023.10.002.
- Kuptanon C, Morimoto M, Nicoli E-R y col. cDNA sequencing increases the molecular diagnostic yield in Chediak-Higashi syndrome. *Front Genet*. 2023; 14:1072784. doi: 10.3389/fgene.2023.1072784.
- Pennamen P, Le L, Tingaud-Sequeira A y col. *BLOC1S5* pathogenic variants cause a new type of Hermansky-Pudlak syndrome. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2020; 22:1613-1622. doi: 10.1038/s41436-020-0867-5.
- Boeckelmann D, Wolter M, Neubauer K y col. Hermansky-Pudlak Syndrome: Identification of Novel Variants in the Genes *HPS3*, *HPS5*, and *DTNBP1* (*HPS-7*). *Front Pharmacol*. 2022; 12. doi: 10.3389/fphar.2021.786937.
- Miranda C, Javaheri N, Carlson A, Aijaz A, Nallapeta N. Hermansky-Pudlak syndrome-associated inflammatory bowel disease: a systematic review on

- clinical manifestations and investigations into optimal management. *Gastroenterology*. 2024; 166:S36. doi: 10.1053/j.gastro.2023.11.107.
17. Pruthi RK, Majerus J, Chen D. Genetic Study of Patients with Severe Dense Granule Deficiency: Unraveling the Underlying Genetic Complexity of Hermansky-Pudlak Syndrome. *Blood*. 2023; 142:1221. doi: 10.1182/blood-2023-179976.
 18. Bastida JM, Morais S, Palma-Barqueros V y col. Identification of novel variants in ten patients with Hermansky-Pudlak syndrome by high-throughput sequencing. *Ann Med*. 2019; 51:141-148. doi: 10.1080/07853890.2019.1587498.
 19. Castaño-Jaramillo L-M, Lugo-Reyes SO, Cruz-Muñoz ME y col. Diagnostic and therapeutic caveats in Griscelli syndrome. *Scand J Immunol*. 2021; 93:e13034. doi: 10.1111/sji.13034.
 20. Ohishi Y, Ammann S, Ziaee V y col. Griscelli Syndrome Type 2 Sine Albinism: Unraveling Differential RAB27A Effector Engagement. *Front Immunol*. 2020; 11:612977. doi: 10.3389/fimmu.2020.612977.
 21. Al-Mofareh M, Ayas M, Al-Seraihy A y col. Hematopoietic stem cell transplantation in children with Griscelli syndrome type 2: a single-center report on 35 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2020; 55:2026-2034. doi: 10.1038/s41409-020-0885-6.
 22. Pluthero FG, Kahr WHA. Gray platelet syndrome: NBEAL2 mutations are associated with pathology beyond megakaryocyte and platelet function defects. *J Thromb Haemost JTH*. 2021; 19:318-322. doi: 10.1111/jth.15177.
 23. Sims MC, Mayer L, Collins JH y col. Novel manifestations of immune dysregulation and granule defects in gray platelet syndrome. *Blood*. 2020; 136:1956-1967. doi: 10.1182/blood.2019004776.
 24. Collins JH, Mayer L, Lopez JAG. Immune dysregulation, autoimmunity, and granule defects in gray platelet syndrome. *J Thromb Haemost*. 2023; 21:1409-1419. doi: 10.1016/j.jth.2023.03.032.
 25. Tariq H, Perez Botero J, Higgins R, Medina E. Gray Platelet Syndrome Presenting with Pancytopenia, Splenomegaly, and Bone Marrow Fibrosis. *Am J Clin Pathol*. 2021; 156. doi: 10.1093/ajcp/aqaa229.
 26. Aarts CEM, Downes K, Hoogendijk AJ y col. Neutrophil specific granule and NETosis defects in gray platelet syndrome. *Blood Adv*. 2021; 5:549-564. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002442.
 27. Savoia A, Dufour C, Locatelli F y col. Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: clinical and biological consequences of five novel mutations. *Haematologica*. 2007; 92:1186-1193. doi: 10.3324/haematol.11425.
 28. Germeshausen M, Ballmaier M. CAMT-MPL: congenital amegakaryocytic thrombocytopenia caused by MPL mutations - heterogeneity of a monogenic disorder - a comprehensive analysis of 56 patients. *Haematologica*. 2021; 106:2439-2448. doi: 10.3324/haematol.2020.257972.
 29. Savoia A, Kunishima S, Rocco D y col. Spectrum of the Mutations in Bernard-Soulier Syndrome. *Hum Mutat*. 2014; 35. doi: 10.1002/humu.22607.
 30. Ma J, Chen Z, Li G, Gu H, Wu R. A novel mutation in GP1BA gene in a family with autosomal dominant Bernard Soulier syndrome variant: A case report. *Exp Ther Med*. 2021; 21:1-1. doi: 10.3892/etm.2021.9791.
 31. Effendi I, Nadeem A, Sarfraz S, Shahid M, Farooq M, Anand A. Bernard Soulier syndrome: A case report from Pakistan. *Clin Case Rep*. 2023; 11:e7767. doi: 10.1002/ccr3.7767.
 32. Farhan S, Iqbal I, Ahmed N. Bernard Soulier Syndrome: 10 years' experience at a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2019; 35:705-708. doi: 10.12669/pjms.35.3.980.
 33. Fiore M, Giraudet J, Alessi M y col. Emergency management of patients with Glanzmann thrombasthenia: consensus recommendations from the French reference center for inherited platelet disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 18:171. doi: 10.1186/s13023-023-02787-2.
 34. Mathews N, Rivard G-E, Bonnefoy A. Glanzmann Thrombasthenia: Perspectives from Clinical Practice on Accurate Diagnosis and Optimal Treatment Strategies. *J Blood Med*. 2021; 12:449-463. doi: 10.2147/JBM.S271744.
 35. Botero JP, Lee K, Branchford BR y col. Glanzmann thrombasthenia: genetic basis and clinical correlates. *Haematologica*. 2020; 105:888-894. doi: 10.3324/haematol.2018.214239.
 36. Canault M, Alessi M-C. RasGRP2 Structure, Function and Genetic Variants in Platelet Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020; 21:1075. doi: 10.3390/ijms21031075.
 37. Swerdlow S, Campo E, Harris N y col. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Geneva, Switzerland: WHO Press. (2009). <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=1&codcol=70&codcch=4002>. [Accessed June 5, 2024]
 38. Weinberg OK, Kuo F, Calvo KR. Germline

- Predisposition to Hematolymphoid Neoplasia: 2017 Society for Hematopathology/European Association for Haematopathology Workshop Report. *Am J Clin Pathol.* 2019; 152:258-276. doi: 10.1093/ajcp/aqz067.
39. Bastida J, Marín-Quílez A, Zamora A y col. Inherited Thrombocytopenias Predisposing to Hematologic Neoplasms. Experience of the Spanish Group for Inherited Platelet Disorders (GEAPC). *Blood.* 2023; 142 (Supplement 1):1357. doi: 10.1182/blood-2023-180690.
40. Homan CC, Scott HS, Brown AL. Hereditary platelet disorders associated with germ line variants in RUNX1, ETV6, and ANKRD26. *Blood.* 2023; 141:1533-1543. doi: 10.1182/blood.2022017735.
41. Sullivan MJ, Palmer EL, Botero JP. ANKRD26-Related Thrombocytopenia and Predisposition to Myeloid Neoplasms. *Curr Hematol Malig Rep.* 2022; 17:105-112. doi: 10.1007/s11899-022-00666-4.
42. Schlegelberger B, Mecucci C, Wlodarski M. Review of guidelines for the identification and clinical care of patients with genetic predisposition for hematological malignancies. *Fam Cancer.* 2021; 20:295-303. doi: 10.1007/s10689-021-00263-z.
43. Clark A, Thomas S, Hamblin A y col. Management of patients with germline predisposition to haematological malignancies considered for allogeneic blood and marrow transplantation: Best practice consensus guidelines from the UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar, NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group and the British Society of Blood and Marrow Transplantation and cellular therapy (BSB-MTCT). *Br J Haematol.* 2023; 201:35-44. doi: 10.1111/bjh.18682.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Síndrome de Kilt: causa infrecuente de trombosis ileofemoral bilateral. Reporte de caso.

Kilt syndrome: uncommon cause of bilateral ileofemoral thrombosis. Case report

Cavia S¹ ; Wolhein DS¹ ; Bernard H¹ ; Chávez L¹ ; Benavídez N¹ ; Beligoy M¹ ; Devecchi A¹ ; Marull M¹ ; Fernández C¹ ; Ventos R² .

¹*Servicio de Hematología - Hospital Escuela Dr. Ramón Madariaga. Posadas, Misiones. Argentina.*

²*Servicio de Clínica Médica - Hospital Escuela Dr. Ramón Madariaga. Posadas, Misiones. Argentina.*

caviasergio@gmail.com

Fecha recepción: 15/11/2024

Fecha aprobación: 14/4/2025



ATENEO
DE LA RESIDENCIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 52-55
Enero - Abril 2025

Palabras claves: de Kilt, trombosis bilateral, agenesia vena cava.

Keywords: Kilt syndrome, bilateral thrombosis, cava vein agenesis.

Resumen

La ausencia de la vena cava inferior es una afección poco común, descubierta usualmente de forma casual. Se describe en la literatura actual como un factor de riesgo poco frecuente de TVP. La presencia de anomalías renales y de la VCI en los estudios por imágenes junto con trombosis de las extremidades inferiores se conoce colectivamente como síndrome de Kilt (aunque las anomalías renales no son excluyentes de dicho síndrome). Presentamos un caso de síndrome de Kilt, diagnosticado por primera vez a los 32 años de edad, en contexto de dolor intensidad 10/10 en miembro inferior izquierdo asociado a edema y asimetría.

Summary

The absence of the inferior cava vein is a rare condition, usually discovered by chance. It is described in the current literature as a rare risk factor for DVT. The presence of renal and ICV abnormalities on imaging studies along with lower extremity thrombosis is collectively known as Kilt syndrome (although renal abnormalities are not exclusive of Kilt syndrome). We present a case of Kilt syndrome, diagnosed for the first time at 32 years of age, in the context of pain intensity 10/10 in the left lower limb associated with edema and asymmetry.

Material y método: Descripción de un caso clínico y revisión de la literatura.

Caso clínico

Paciente de 32 años de edad de sexo masculino, sin antecedentes patológicos de importancia, que refiere iniciar en el mes de abril del 2024 con dolor intensidad 10/10, edema, eritema e impotencia funcional del miembro inferior derecho, realizando únicamente tratamiento sintomático con analgésicos tipo AINES. Por progresión de los síntomas 2 semanas después con afectación del miembro contralateral decide consultar a servicio de emergencia de nuestro nosocomio realizándose al ingreso ecodoppler venoso bilateral, constatándose trombosis femoral bilateral.

El examen físico revela aumento de diámetro y temperatura de ambos miembros inferiores.

Se decide instauración de tratamiento con enoxaparina a 1 mg/kg cada 12 h, sin presentar mejoría a las 72 h, con respecto al dolor y edema, por lo que se decide la realización de una angiotomografía de abdomen y pelvis con contraste, constatándose, además del compromiso profundo de ambas venas ilíacas, la malformación anatómica de la vena cava inferior e informándose como agenesia de la misma (Figura 1 y 2).

Al solicitarle al paciente estudios previos, se comprueba que en una resonancia de columna por antecedente de hernia de disco ya se informaba la malformación anatómica.

Figura 1. Tac de abdomen (corte coronal). Ambas venas ilíacas dilatadas tortuosas heterogéneas con defecto de relleno post contraste vena cava inferior colapsada, se asocia además de tejido celular subcutáneo. Riñones de forma, tamaño y situación normales sin alteraciones densitométrías. Hallazgos vinculables a trombosis de ambas venas ilíacas y agenesia de vena cava inferior.

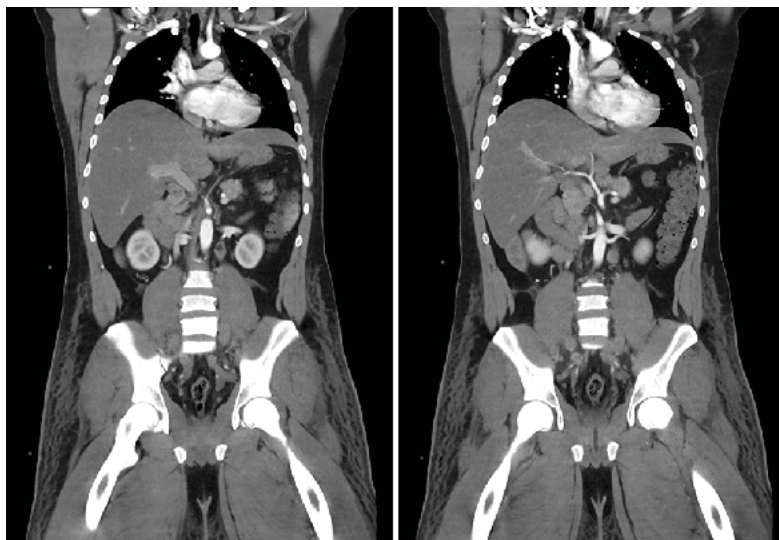
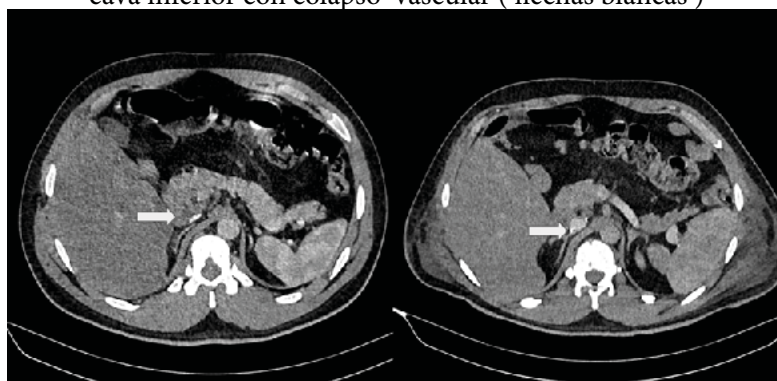


Figura 2. Tac de abdomen (corte axial). Se logra apreciar la malformación a nivel infrarrenal de la vena cava inferior con colapso vascular (flechas blancas)



Con dichos hallazgos y ante la sospecha de síndrome de Kilt, se decide interconsultar con el servicio de Hemodinamia para evaluación y tratamiento.

Se realiza posteriormente angiografía, confirmando la agenesia de vena cava inferior infrarrenal con colapso superior por lo que se decide en un primer momento la colocación de un filtro de vena cava retrohepático. Posteriormente, a la semana, se decide nueva intervención para infusión de trombolíticos rTPA (10 mg de alteplasa en bolo, correspondientes a 5.800.000 UI) con posterior colocación de catéter para infusión continua, 90 mg como perfusión intravenosa a velocidad constante durante 2 horas hasta una dosis máxima total de 100 mg.

A las 24 h, encontrándose en unidad de coronaria, se controla APTT y fibrinógeno en rango, por lo que se inicia bomba de infusión de heparina manteniendo el APPT en rango terapéutico entre 1.5 y 2.5 del valor superior normal.

Presenta franca mejoría clínica y control sintomático, por lo que se decide rotar a enoxaparina y cabalgamiento con anticumarínicos.

Actualmente se encuentra en seguimiento ambulatorio con buena evolución.

Durante la internación se realizaron además los siguientes exámenes complementarios:

Ecodoppler cardíaco: dentro de parámetros normales (para descartar otras malformaciones anatómicas).

Estudios de trombofilia (factor V de Leyden y mutación protombina G20210A): normales.

JAK2 - citometría de flujo para HPN: sin hallazgos patológicos.

RNM de columna lumbar (previo a la internación): se observa dilatación de estructura de aspecto vascular venoso epidural en el segmento lumbar bajo, asociada a múltiples imágenes compatibles con vasos dilatados e irregulares en la región retroperitoneal del segmento comprendido entre L4 y L5, con dilatación de estructuras venosas en espacios paravertebrales. Este hallazgo podría estar relacionado a congestión y circulación colateral secundaria a agenesia de vena cava inferior.

Discusión

El síndrome de Kilt es extremadamente raro, presentándose en pacientes de sexo masculino, jóvenes, con TVP ileofemoral bilateral extensa, asociada a agenesia de vena cava inferior, pudiendo coexistir o no con malformaciones renales⁽¹⁾.

Las anomalías de la vena cava inferior en sí mismas son raras y ocurren en aproximadamente en el 0,6 al 2 % de los individuos con cardiopatía estructural congénita, pero sólo en el 0,3 al 0,6 % de la población general.

Las anomalías más comunes de la VCI son la VCI doble, la VCI del lado izquierdo, la agenesia o ausencia de la VCI y la vena renal izquierda retroaórtica. En pacientes jóvenes con TVP, se estima que existe una tasa más alta de anomalías de la VCI que en la población general, es decir, un 5% en comparación con el 0,5% esperado⁽⁴⁾.

La ausencia de algún segmento de una VCI madura a menudo se diagnostica de manera incidental, más comúnmente durante la evaluación de la TVP (como en nuestro caso) o en otras imágenes transversales de rutina del abdomen y la pelvis.

Se reconoce que la ausencia de VCI está asociada con una TVP idiopática. La TVP en presencia de una VCI ausente se presenta con mayor frecuencia en varones jóvenes y, generalmente, en ausencia de factores desencadenantes.

Las anomalías de la VCI son consecuencia de la persistencia o regresión anormal de las venas embriológicas. La ausencia de toda la VCI es de origen embriológico, mientras que la ausencia de sólo la VCI infrarrenal, como en el caso presentado, probablemente se deba a una trombosis intrauterina o perinatal⁽²⁾.

En el contexto clínico correcto, las anomalías de la VCI y el síndrome de Kilt deben considerarse en pacientes que presentan TVP bilaterales proximales, extensas y recurrentes y en aquéllos con insuficiencia venosa de aparición temprana⁽³⁾.

La embriogénesis de la VCI es compleja. La VCI normal se compone de cuatro segmentos: hepático, suprarrenal, renal e infrarrenal. El segmento hepático deriva de la vena vitelina. La vena subcardinal derecha se desarrolla en el segmento suprarrenal mediante la formación de la anastomosis subcardinal-hepática. El segmento renal se desarrolla a partir de las anastomosis suprasubcardinal y postsubcardinal derechas. Se acepta generalmente que el segmento infrarrenal deriva de la vena supracardinal derecha. En la región torácica, las venas supracardinales dan lugar a las venas ácigos y hemiacigos. En el abdomen, las venas postalinales son reemplazadas progresivamente por las venas subcardinales y supracardinales, pero persisten en la pelvis como las

venas ilíacas comunes⁽⁵⁾. Algunos autores proponen que la ausencia de la VCI puede ser el resultado de una trombosis perinatal o de una trombosis intrauterina, con obliteración y posterior reabsorción⁽⁶⁾. Sin un desarrollo normal de la VCI infrarrenal, las venas iliofemorales drenan en las venas ácigos y hemiácigos a través de colaterales paravertebrales anteriores. Como todos los vasos colaterales son mucho más pequeños en calibre con respecto a la VCI normal, es comprensible que dichas vías colaterales puedan conducir a estasis venosa crónica y trombosis de la extremidad inferior⁽⁴⁾.

La agenesia de la VCI infrarrenal es una anomalía rara.

Los pacientes con agenesia de la VCI pueden presentar un cuadro clínico variado. Algunos pueden ser asintomáticos y la ausencia de la VCI se encuentra como un hallazgo incidental; otros pueden

presentarse con trombosis venosa y sus consecuencias, como en nuestro caso⁽⁵⁾.

No ha habido un consenso claro en la literatura sobre el manejo de los pacientes con agenesia de la VCI y trombosis venosa. La mayoría de los pacientes descritos han sido tratados con anticoagulación y medias elásticas. Pocos han requerido intervención quirúrgica para el alivio de los síntomas. La duración del tratamiento con anticoagulación tampoco ha sido bien descrita en la literatura. A diferencia de los factores de riesgo adquiridos, que pueden ser corregibles, los pacientes con el factor de riesgo de ausencia de VCI infrarrenal pueden tener un riesgo de tromboembolia de por vida. Se necesitan más estudios de seguimiento de estos pacientes para determinar la recurrencia de los síntomas, la duración del tratamiento, las opciones alternativas de tratamiento y el pronóstico⁽⁴⁾.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Onbaş O, Kantarci M, Koplay M, Olgun H, Alper F, Aydinli B, Zirek H, Ceviz N. Congenital anomalies of the aorta and vena cava: 16-detector-row CT imaging findings. *Diagn Interv Radiol*. 2008 Sep;14(3):163-71.
2. Li SJ, Lee J, Hall J, Sutherland TR. The inferior vena cava: anatomical variants and acquired pathologies. *Insights Imaging*. 2021 Aug 30;12(1):123. doi: 10.1186/s13244-021-01066-7.
3. Droog W, van Beek AJ, Kooijman R. An extraordinary cause for deep venous thrombosis. *BMJ Case Rep*. 2011 Feb 9;2011:bcr0120102695. doi: 10.1136/bcr.01.2010.2695.
4. Bami S, Vazquez Y, Chorny V, Goldfisher R, Amodio J. Deep Venous Thrombosis of the Leg, Associated with
5. Agnesis of the Infrarenal Inferior Vena Cava and Hypoplastic Left Kidney (KILT Syndrome) in a 14-Year-Old Child. *Case Rep Pediatr*. 2015;2015:864047. doi: 10.1155/2015/864047.
6. Bassa BA, Ryan D, Reid E, Bolster F, Breslin T. A rare case of KILT syndrome in Ireland: A case report. *Thrombosis Update*. 2023;10:100131. doi: 10.1016/j.tru.2023.100131. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666572723000020>)
6. Castro FJ, Pérez C, Narváez FJ, Gacia A, Biosca M, Vilaseca J, Vives J, Argiles JM. Agenesia de vena cava inferior como factor de riesgo de tromboembolismo pulmonar [Congenital absence of the inferior vena cava as a risk factor for pulmonary thromboembolism]. *An Med Interna*. 2003 Jun;20(6):304-6.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Encefalopatía inducida por ifosfamida (EII): Reporte de un caso.

Ifosfamide-induced encephalopathy: A case report

Arbeletche L^{ORCID}, Fazio P^{ORCID}, Lucas Condori MK^{ORCID},
Valerga Couste J^{ORCID}, Riva ME^{ORCID}.

*Servicio de Hematología, Hospital Interzonal General de Agudos General San
Martín de La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

juliavalergacouste@gmail.com

Fecha recepción: 25/11/2024
Fecha aprobación: 23/4/2025



**ATENEO
DE LA RESIDENCIA**

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 56-59
Enero - Abril 2024

Palabras claves: encefalopatía,
ifosfamida,
azul de metileno,
tiamina.

Keywords: encephalopathy,
ifosfamide,
methylene blue,
thiamine.

Resumen

La toxicidad neurológica por ifosfamida es un efecto adverso potencialmente fatal, con una incidencia de 10 a 30%. Se encuentra documentado en la literatura que la mayoría de los efectos secundarios neurotóxicos se producen dentro de los primeros 5 días de la infusión e incluyen fatiga, somnolencia, alucinaciones, convulsiones, coma y muerte. El tratamiento con azul de metileno y tiamina puede reducir la duración y severidad de los síntomas. **Reporte de caso:** Paciente masculino de 43 años con diagnóstico de Linfoma Hodgkin recaído/refractario a múltiples líneas de tratamiento, recibe como último esquema ICE (ifosfamida 2500 mg/m² dos veces/día). Presenta a las 72 horas de la infusión síntomas de encefalopatía de rápida progresión. Luego de descartar causas infecciosas y metabólicas, por alta sospecha de toxicidad por ifosfamida se instaura tratamiento con azul de metileno y tiamina con buena respuesta al mismo. **Discusión:** Por ser un efecto adverso con alta morbimortalidad, es fundamental tener un alto nivel de sospecha para lograr un diagnóstico rápido y oportuno e instaurar el tratamiento adecuado a la brevedad.

Abstract

Ifosfamide-related encephalopathy (EII) is a potentially fatal adverse effect, with an incidence between 10 and 30%. According to the literature, the neurotoxic effects occur within the first 5 days of infusion and include fatigue, somnolence, hallucinations, seizures, coma and death. Treatment with methylene blue and thiamine can shorten the duration and severity of symptoms. **Case Report:** A 43-year-old man with relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma receives treatment with ICE protocol (ifosfamide 2500 mg/m² twice a day) and develops rapidly progressive encephalopathy 72 hours after the infusion. After ruling out infectious and metabolic causes, with a high index of suspicion of ifosfamide-related encephalopathy (EII), he starts treatment with methylene blue and thiamine with a favourable outcome. **Discussion:** EII is a serious and potentially fatal adverse event diagnosed by excluding other causes of encephalopathy. As such, a high index of suspicion is essential in order to establish an early diagnosis and treatment.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) presenta una alta tasa de curación con quimioterapia; sin embargo, entre el 10 % y el 30 % de los pacientes pueden experimentar recaídas o ser refractarios a la primera línea (R/R). En la enfermedad refractaria primaria, especialmente en pacientes con recaída dentro de los 12 meses de finalizado el tratamiento el pronóstico es particularmente adverso.

En pacientes jóvenes con LH R/R el tratamiento estándar actual es la quimioterapia de rescate seguida trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH). Dentro de las opciones de quimioterapia convencional contamos con diversos regímenes basados en platino que incluyen ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE), dexametasona, citarabina y cisplatino (DHAP), y etopósido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino (ESHAP) con tasas de respuesta global de 67 a 88%^(1,2). Otra opción en segunda línea son los inhibidores del checkpoint, con tasas de RG cercanas al 70% y de RC de aproximadamente el 20-30%, con SLP sostenidas.

La ifosfamida es un agente alquilante bifuncional, una oxazafosforina con una fórmula estructural similar a la ciclofosfamida, que necesita ser activada in vivo y posee una vida media de 4 a 8 hs, con amplia variación interindividual⁽³⁾.

Se utiliza en diferentes esquemas terapéuticos tanto para tumores sólidos como neoplasias hematológicas. Presenta múltiples efectos adversos como hepatotoxicidad, cardiotoxicidad, trastornos gastrointestinales, trastornos neurológicos y, como toxicidad limitante, la mielosupresión y urotoxicidad en forma de cistitis hemorrágica⁽⁴⁾.

En comparación con la ciclofosfamida presenta menor mielosupresión pero tasas más altas de cistitis hemorrágica, por lo que la hidratación abundante y los rescates con mesna son esenciales durante su administración⁽³⁾.

La toxicidad neurológica conocida como Encefalopatía Inducida por Ifosfamida (EII), tiene una incidencia estimada de 10 a 30% en los pacientes que reciben tratamiento con altas dosis. El diagnóstico oportuno es fundamental para instaurar un tratamiento apropiado y evitar su progresión a coma y muerte^(5,6,7).

A continuación, se presenta el caso de un paciente de 43 años con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que desarrolló neurotoxicidad luego de recibir un primer ciclo con esquema ICE y su manejo.

Caso clínico

Paciente masculino de 43 años con diagnóstico en 2012 de Linfoma de Hodgkin clásico, tipo esclerosis nodular, estadio IIIB y con un score pronóstico de Hasenclever (IPS) de 3, R/R a múltiples líneas de tratamiento: ABVD por 6 ciclos con el que logró respuesta parcial, ESHAP por tres ciclos con enfermedad estable, GVD por tres ciclos con el que obtuvo respuesta parcial y en agosto de 2013 TAMO + RT manteniendo respuesta parcial. A los 5 años presentó recaída de la enfermedad por lo que recibió Brentuximab Vedotin por ocho ciclos con progresión de enfermedad, Bendamustina por tres ciclos sin respuesta a la misma y finalmente Nivolumab por tres ciclos logrando respuesta parcial. En julio del 2024 presentó recaída de la enfermedad con síntomas B, derrame pleural y anemia, se indicó entonces esquema ICE [etopósido 100 mg/m² (día 1-3) EV, carboplatino AUC 5 máximo 750 mg (día 2) EV e ifosfamida 2500 mg/m² dos veces/día (día 2) EV con rescates con mesna según protocolo].

A las 72 hs del inicio de la quimioterapia el paciente presentó excitación psicomotriz, alucinaciones visuales y relajación de esfínteres. Luego el cuadro progresó con somnolencia, desorientación temporoespacial y finalmente mala mecánica ventilatoria, deterioro del sensorio con un puntaje en la escala de Glasgow de 10/15 (ocular 2- verbal 2- motriz 6), requerimiento de intubación orotraqueal y uso de vasopresores. Se interpretó dicho cuadro como una encefalopatía grado 3, que luego evolucionó a grado 4. Se indicaron estudios complementarios de laboratorio y como dato patológico se encontró hipoalbuminemia (27 g/l) con el resto de las determinaciones dentro del rango de la normalidad. El cuadro de excitación psicomotriz impidió la realización de TC de encéfalo y el estudio de líquido cefalorraquídeo excluyó causas neuro-infecciosas.

Descartadas otras causas y con diagnóstico presuntivo de neurotoxicidad por ifosfamida, se inició tratamiento con infusión endovenosa de azul de metileno 50 mg cada 8 hs diluido en 100 ml de dextrosa al 5% (iniciado a las 4 horas del comienzo de las manifestaciones clínicas), tiamina 100 mg EV cada 4 hs e hidratación abundante con cristaloides.

El paciente evolucionó favorablemente. A las 40 horas de instaurado el tratamiento se encontraba vigil, orientado en las 3 esferas y con respuesta a estímulos verbales. Presentó normalización de los parámetros

hemodinámicos, lo que permitió suspender los vasopresores y proceder a la extubación. A las 48 horas de iniciado el cuadro se suspendió el tratamiento.

Discusión

La ifosfamida es un agente alquilante derivado de las mostazas nitrogenadas con actividad anti tumoral. Es una prodroga que, a diferencia de la ciclofosfamida, requiere de su biotransformación para obtener actividad citotóxica. Como efecto adverso se ha descrito la toxicidad neurológica que se conoce como encefalopatía inducida por ifosfamida (EII).

Su fisiopatología no se comprende en totalidad. Se ha sugerido a la cloroetilamina y cloroacetaldehído metabolitos de la ifosfamida como responsables de la toxicidad neurológica. Por un lado, se produce la formación de 4-hidroxi-ifosfamida (metabolito activo) y por otro existe una segunda vía con liberación de cloroacetaldehído (metabolito tóxico) cuya acumulación es capaz de generar la depleción del glutatión intracelular cerebral. Otro de sus metabolitos, la cloroetilamina, contribuye a su acumulación al inhibir la respiración mitocondrial dependiente de flavoproteínas^(3,4).

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de la encefalopatía por ifosfamida se incluyen: bajo performance status (ECOG 2 a 4), altas dosis de ifosfamida (3 a 5 gramos/metro) en esquemas combinados o hasta 12 gramos/metro como monoterapia, infusiones cortas de menos de 6 horas, tratamientos previos con ifosfamida, tratamiento previo o concomitante con cisplatino, falla renal y/o hepática, hipoalbuminemia (menor a 35 gramos/litro), hipocalcemia, y enfermedad pélvica voluminosa (bulky)⁽⁴⁻⁸⁾. El paciente contaba con tres de estos factores de riesgo: hipoalbuminemia, altas dosis de ifosfamida e infusión concomitante con cisplatino.

La EII abarca un amplio espectro de síntomas, desde letargia, confusión, agitación hasta alucinaciones, convulsiones, coma e incluso la muerte en casos más severos. El diagnóstico es clínico y de exclusión, puede aparecer desde doce horas de iniciada la infusión hasta seis días más tarde. No se han identificado cambios electroencefalográficos o radiográficos específicos de esta afección. La clasificación del Instituto Nacional del Cáncer la divide en cuatro grados:

Grado 1: aturdimiento o ligera depresión del sistema

nervioso central. Grado 2: somnolencia o agitación. Grado 3: depresión intensa, alucinaciones leves o estupor. Grado 4: alucinaciones o coma^(7,8).

El paciente presentó excitación psicomotriz, alucinaciones visuales y relajación de esfínteres, lo que se interpretó como una encefalopatía grado 3 que luego progresó a grado 4 con deterioro del sensorio, requerimiento de intubación orotraqueal, uso de vasopresores y finalmente, coma. Luego de realizar múltiples estudios complementarios que permitieron descartar causas infecciosas y metabólicas de la encefalopatía, se inició tratamiento con abundante hidratación, azul de metileno 50 mg cada 8 hs diluido en 100 ml de dextrosa al 5% (iniciado 4 horas posterior del inicio del cuadro clínico) y tiamina 100 mg Ev cada 4 hs.

El tratamiento empírico de la EII involucra la suspensión de la infusión y corrección de factores precipitantes que estén presentes. En casos leves puede ser suficiente la terapia de soporte para la reversión de los síntomas, sin embargo, pacientes más graves pueden requerir de intervención farmacológica, la misma se basa en la administración endovenosa de azul de metileno y tiamina⁽⁴⁻⁷⁾.

El azul de metileno actúa como aceptor alternativo de electrones reemplazando a las flavoproteínas en la cadena respiratoria mitocondrial. Otro mecanismo de acción posible es la inhibición de las monoaminooxidasas plasmáticas y extrahepáticas reduciendo la acumulación de cloroacetaldehído.

La EII es similar a la encefalopatía de Wernicke, causada por el déficit severo de tiamina, razón por la cual se ha utilizado la vitamina B1 en pacientes con este cuadro observándose una importante mejoría sintomática e incluyéndose dentro del tratamiento de elección.

Otros tratamientos de soporte incluyen: la hemodiálisis y la albúmina endovenosa que proporciona sitios de unión para el cloroacetaldehído y previene su paso a través de la barrera hematoencefálica⁽⁷⁾.

Siempre que un paciente presente esta complicación durante el tratamiento con ifosfamida, se recomienda utilizar profilaxis ante nuevas dosis; sin embargo, su efectividad no está

completamente probada⁽⁵⁾. Asimismo, se desaconseja la continuidad del tratamiento con este agente quimioterápico en pacientes que hayan presentado efectos adversos severos.

Conclusión

La EII grado IV es una complicación poco frecuente, de presentación clínica heterogénea y potencialmente fatal. Es fundamental un alto nivel de sospecha que permita un diagnóstico temprano y la administración oportuna del tratamiento adecuado.

En este caso, teniendo en cuenta los síntomas neurológicos, la presencia de factores de riesgo, los exámenes complementarios dentro de parámetros normales y la buena respuesta al tratamiento con azul de

metileno y tiamina se interpretó como alta probabilidad diagnóstica de EII.

Cabe destacar el inicio temprano de la terapéutica recomendada (a las 4 horas del comienzo de los síntomas) logrando una respuesta ad integrum en menos de 48 horas.

De forma interdisciplinaria se decidió interrumpir el esquema ICE y continuar el tratamiento de la patología de base ingresando al paciente en un ensayo clínico.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Randall MP, Spinner MA. Optimizing treatment for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma in the era of immunotherapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(18). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15184509>
2. Agriello E, Alfonso Graciela, Ardaiz MC, Arriola J, Bergna MC, Cacchione R y col. Linfomas. En Dupont J, Vera M. Guías de diagnóstico y tratamiento. Edición 2023. Ciudad Autónoma de Buenos Aires; 2023.p 563-571.
3. Wagner T. Ifosfamide clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 1994;26(6):439-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8070218/>
4. Gusdon AM, Malani R, Chen X. Clinical and EEG characteristics of ifosfamide-related encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2019;36(2):150-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/WNP.0000000000000539>
5. Lee Brink A, Bowe C, Dains JE. Risk factors for ifosfamide-related encephalopathy in adult cancer patients: An integrative review. *J Adv Pract Oncol* [Internet]. 2020;11(4):368-80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.4.4>
6. Menon A, Enunwa CA, Read WL, James KP. Rare delayed ifosfamide encephalopathy: A case report of chemotherapeutic neurotoxicity. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2024;17(1):202-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000535952>
7. Kataria PS, Kendre PP, Patel AA. Ifosfamide-induced encephalopathy precipitated by aprepitant: A rarely manifested side effect of drug interaction. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2017;8(1):38-40. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/jpp.JPP_182_16
8. Ali Mohamed D, Semedo A, Adeyemi B, Hessissen L, El Kababri M, Allali N, et al. Reversible encephalopathy induced by ifosfamide with brain imaging. *Glob Pediatr Health* [Internet]. 2021;8:2333794X2110304. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2333794x211030415>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.














Leucemia mieloide aguda, variantes poco frecuentes en pediatría. A propósito de un caso.



ATENEO

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 60-70
Enero - Abril 2025

Acute myeloid leukemia, rare variants in pediatrics. A case report.

Castro Silvera L¹, González Palumbo S¹, Cruz C², Gaillard MI³,
Martínez MP³, Guiñazú K⁴, Fernández M⁴, Dieuzeide MP⁴,
González Correas A⁵, Soria M¹, Prada S¹, Fernández Escobar N¹,
Ferraro C¹.

¹Unidad de Hematología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio de Citogenética, Servicio de Genética. Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

³Sección de Inmunología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

⁴Unidad de Hematología, Bioquímica, Hospital de Niños R. Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina.

⁵Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

laucastrosil@gmail.com; crislucianaferraro@gmail.com

Fecha recepción: 30/4/2025

Fecha aprobación: 7/5/2025

ATENEO SAH - REUNIÓN MENSUAL INTERDISCIPLINARIA DE DISCUSIÓN DE CASOS

Palabras claves: rearrreglos de KMT2A, ZBTB16::RAR α , leucemia mieloide.

Keywords: rearrangements of KMT2A, ZBTB16::RAR α , myeloid leukemia.

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica es una enfermedad heterogénea. Los avances que se han realizado en el campo de la genética han generado cambios dinámicos en la definición de subentidades específicas, permitiendo una mejor comprensión y tratamiento de esta enfermedad. Es así que la 5ta clasificación de la WHO (*World Health Organization*) divide a las LMA en: LMA con alteraciones genéticas definidas, LMA definidas por diferenciación y sarcoma mieloide. En este trabajo describimos un caso de LMA en una paciente pediátrica, con alteraciones citogenéticas complejas, cuyo diagnóstico, clasificación y tratamiento requirieron colaboración interdisciplinaria. Se presenta también una revisión de la literatura actual sobre el tema.

Abstract

Pediatric acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease. Advances in genetics have led to dynamic changes in the definition of specific subentities, allowing for a better understanding and treatment of this disease. Thus, the WHO's fifth classification divides AML into: AML with defining genetic abnormalities, AML defined by differentiation and myeloid sarcoma. In this paper, we describe a case of AML in a pediatric patient with complex cytogenetic alterations, whose diagnosis, classification, and treatment required interdisciplinary collaboration. A review of the current literature on the subject is also presented.

Introducción

La leucemia aguda es la principal causa de enfermedad oncológica en pediatría, representa en la Argentina el 37,4%, el 18% corresponde a leucemias mieloides agudas, según el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA). Los avances en el conocimiento de la citogenética y lo molecular han permitido mejorar la estratificación de los grupos de riesgo y, por ende, estrategias de tratamiento adecuadas a dichos riesgos. Es así que la 5ta clasificación de la WHO divide a las LMA en: LMA con alteraciones genéticas definidas, en LMA definidas por diferenciación y sarcoma mieloides. En este trabajo describimos un caso de LMA en una paciente pediátrica con alteraciones citogenéticas complejas, detallando su diagnóstico, tratamiento y evolución.

Se realiza una revisión de la literatura sobre las variantes poco frecuentes de la leucemia promielocítica aguda (LPA) como la fusión *ZBTB16::RARα* y los reordenamientos del gen *KMT2A*, discutiendo sus características, pronóstico y estrategias de tratamiento.

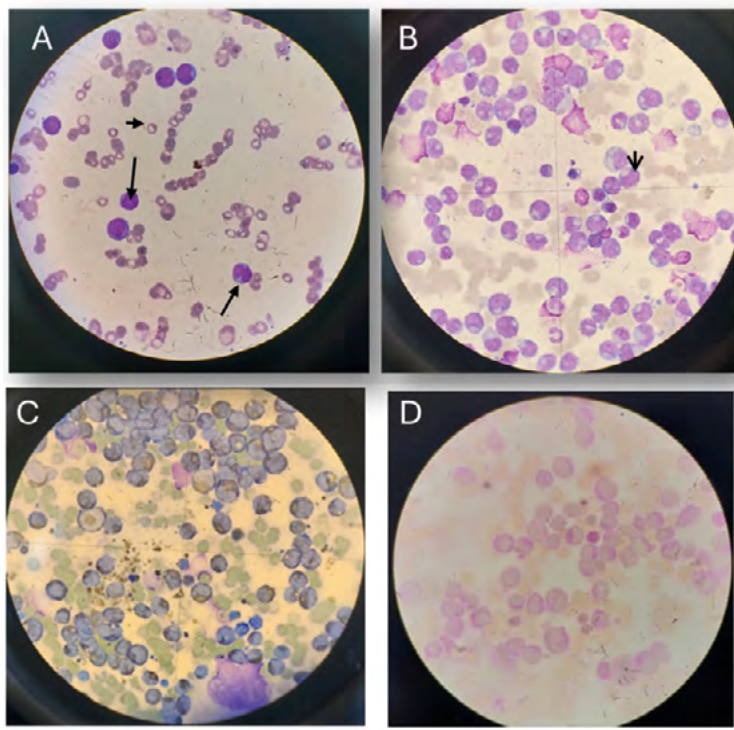
Caso clínico

Paciente femenina de 2 años de edad, sin antecedentes previos, consulta por edema bpalpebral de 3 meses de evolución, agregando, en las 72 horas previas, exoftalmos y tumoraciones frontoparietales. Examen físico con palidez mucocutánea, exoftalmos, edema bpalpebral, tumoración inmóvil frontoparietal derecha, sin adenopatías ni visceromegalias.

Se solicita hemograma: Hb 7.1 g/dL, plaquetas 119.000/mm³, leucocitos 5200/mm³, fórmula leucocitaria con predominio linfocitario, células patológicas inmaduras que impresionan blastos de estirpe mieloides. (Figura 1A). Coagulograma: TP 90% APTT 40 segundos. Radiografía de tórax y ecografía abdominal dentro de parámetros normales.

Tomografía axial computada de encéfalo y macizo facial: evidencia lesión lítica/infiltrativa extensa que asocia componente de partes blandas, afectación de huesos maxilares superiores con extensión al cuerpo y alas mayores del esfenoides, celdillas etmoidales, órbitas y calota (Figura 2: A, B y C).

Figura 1. A. Sangre periférica. Células con relación núcleo citoplasma aumentada, basofilia citoplasmática, presencia de granulaciones, núcleo con cromatina laxa, algunos presentan núcleo invaginado. B. Médula ósea. Células con alta relación núcleo-citoplasma, basofilia citoplasmática, núcleo con forma invaginada, con cromatina laxa, presencia de nucleolos, algunas células presentan arcoplasma, vacuolas, gránulos. Promieloblastos con presencia de bastones de Auer. C. MPO positiva +++. D. PAS positivo difuso.



Diagnóstico y estadificación

Punción aspiración de médula ósea: en la microscopía se observa celularidad conservada, serie megacariocítica disminuida. Serie eritroide 30%, linfocítica 23%, mielocítica 30%, blastos de estirpe mielocítica 65% (Figura 1B). Citoquímicas: mieloperoxidasa (MPO) positiva (+++), PAS (*periodic acid Schiff*) positivo (+) difuso (Figura 1C y D). **Citometría de flujo:** células patológicas: 59% de mediano tamaño y complejidad según parámetros de dispersión de luz, CD45+d, CD34(-), CD117(-), HLADR-, CD38+, CD13(+/-), CD33+, CD15+, MPOcit+, CD64+, CD11b+/-, CD300e-, CD56++, CD19(-), CD10(-), CD16(-), CD14(-), CD35(-), CD7(-), CD3sup (-), CD3cit (-), CD79acit (-), CD2 (-) (Figura 3).

Hallazgos inmunofenotípicos compatibles con LMA con diferenciación granulocítica.

Biología molecular: PCR cualitativa para *PML::RARα* t(15;17), *RUNX1::RUNX1T1* t(8;21), *CBFB::MYH11* A y B inv(16) o t(16;16), *FLT3-ITD* t(2;11), *KMT2A::AFF1* t(4;11), *BCR::ABL* p190 y p210 t(9;22). Todas negativas.

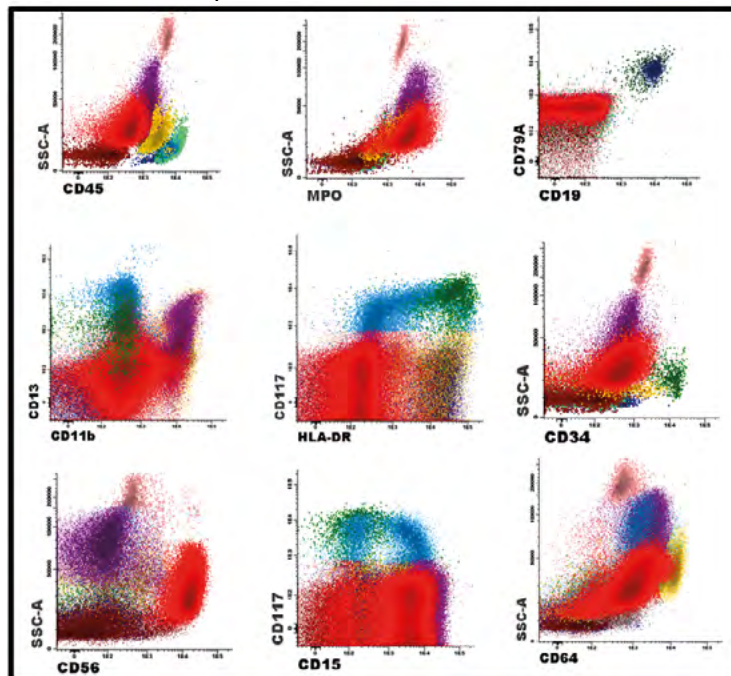
Citogenético: 47,XX,+6,t(11;17)(q23;q21) [16]/46,XX [4] (Figura 4A). Esta translocación compromete el cromosoma 11, donde se encuentra el gen de *KMT2A* y 17 para *RARα*; **FISH *RARα*:** negativo y **FISH *KMT2A*:** positivo (Figura 4B).

Se realiza el diagnóstico de LMA con rearreglo del *KMT2A* (*KMT2A-r*) t(11;17)(q23;q21). SNC negativo. Riego muy alto (VHR) según protocolo GATLA9-LMAP-18.

Figura 2. Tomografía axial computada de encéfalo y macizo facial.



Figura 3. Citometría multiparamétrica en material de médula ósea al diagnóstico



Tratamiento

Inicia tratamiento según la guía de tratamiento GAT-LA9-LMAP-18 y se solicita estudio de histocompatibilidad (HLA) a la paciente y familia. Realiza **doble inducción: MAE y HAM**. **MAE:** mitoxantrona 12 mg/m²/día en infusión de 6 h los días 3-5-7, citarabina (ARA-C) 100 mg/m²/día en infusión continua por 48 h, continúa 100 mg/m²/ cada 12 h por 10 dosis, etopósido (VP-16) 100 mg/m²/día en infusión de 1 h cada 24 h por 5 dosis del día 3 al 7 y punción lumbar con metotrexato (MTX) 10 mg, ARA-C 26 mg y dexametasona 4 mg (PL-TIT) el día 1º. **HAM:** HD ARA-C 3000 mg/m² cada 12 h en infusión de 3 h por 6 dosis los días 1 al 3, mitoxantrona 10 mg/m²/día en infusión de 6 h los días 1-3 y 5 y PL-TIT 1er. día del bloque. Se evalúa en remisión completa (RC). Continúa con

consolidación para VHR con HD ARA-C 1500 mg/m² cada 12 h en infusión de 3 h por 6 dosis los días 1-3 y 5, VP-16 150 mg/m²/día en infusión de 1 h cada 24 h los días 1 y 3, PL-TIT 1er. día del bloque.

Intensificación 1ª para VHR: HD ARA-C 1500 mg/m² cada 12 h en infusión de 3 h por 6 dosis los días 1-3 y 5, idarrubicina (IDA) 12 mg/m²/día en infusión de 2 h cada 24 h los días 1 y 3, PL-TIT 1er. día del bloque (Figura 5).

Al finalizar la misma se recibe estudio de HLA con donante histoidéntico relacionado (hermano menor de 1 año de edad). Se consolida el tratamiento en primera RC con trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, como indica la guía de tratamiento usada. Actualmente continúa en remisión completa a los 8 meses post trasplante, con buena evolución clínica.

Figura 4. A. Citogenético con trisomía 6 y t(11;17)(q23;q21). **B.** FISH con sonda Break *apart* (BA) para *KMT2A*, SPLIT +.

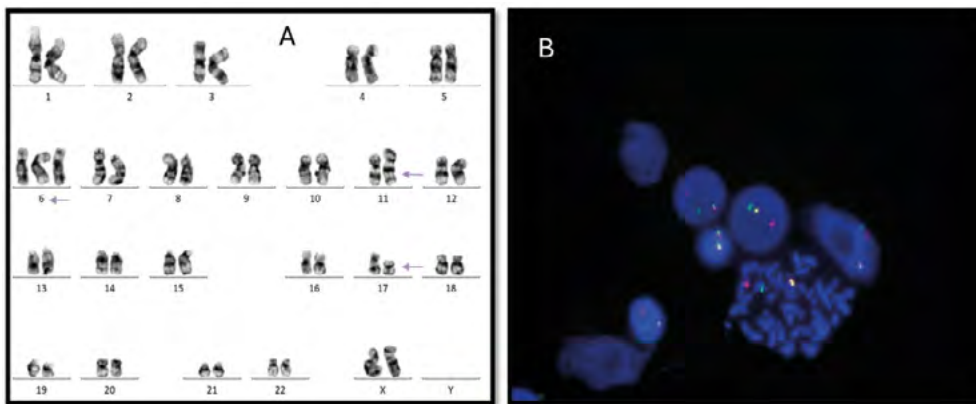
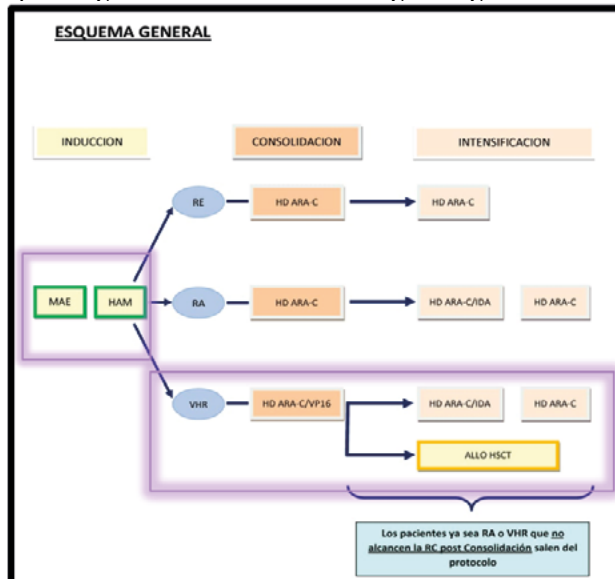


Figura 5. Esquema general de tratamiento según la guía GATLA9-LMAP-18.



Discusión

LPA Variantes: t(11;17)(q23;q21) - ZBTB16::RAR α

La leucemia promielocítica aguda (LPA) representa aproximadamente el 10% de las LMA⁽¹⁾. Constituyen una entidad con características clínicas y biológicas propias⁽²⁾. Corresponde a M3 y M3v (por variante microgranular) en la clasificación FAB⁽³⁾; y en la 5ta clasificación WHO integra el subgrupo de “LMA con anomalías genéticas recurrentes”⁽⁴⁾.

El inmunofenotipo característico para las M3 es: alto SSC, CD34(-/+), DR(-/+), CD117(-/+), MPOcit (+intenso), CD33(+intenso y homogéneo), CD13(-/+). A diferencia de los promielocitos normales, el CD15 es de baja expresión. Pueden expresar aberrantemente CD2 en un 25% y CD56 en un 20%, (éste último asociado a mayor riesgo). En la M3v los blastos presentan menor complejidad (bajo SSC) y más frecuentemente son CD34(+).

La expresión de marcadores de basófilos, como CD203c, se asocia a mayor riesgo de sangrado severo y a una menor sobrevida global⁽⁵⁾.

El 98% de las LPA se caracterizan por presentar la t(15;17)(q22;q21). Ésta genera el gen de fusión PML::RAR α . Descrito por primera vez en 1977⁽⁶⁾. El PML (*promyelocytic leukaemia*) se localiza en el cromosoma 15 y el RAR α (receptor α del ácido retinoico) en el 17⁽⁷⁾.

Puede ser detectada por el citogenético, FISH o PCR. Ésta última se utiliza para documentar la respuesta terapéutica y el monitoreo de la enfermedad residual mínima (ERM).

El 1-2% de las LPA restantes son las llamadas “LPA variantes”, dentro de ellas hasta la fecha se han descrito 15 variantes diferentes (Tabla 1). Los genes

implicados en las variantes de la LPA incluyen: ZBTB16, NPM, NuMA, STAT5b, PRKAR1A, FIP1L1, BCOR, NABP1, TBLR1, GTF2I, IRF2BP2, FNDC3B, ADAMDS17, STAT3 y TFG⁽³⁾.

El gen de fusión ZBTB16::RAR α t(11;17)(q23;q21), antes conocido como PLZF (*promyelocytic leukemia zinc finger*), es el más frecuentemente reportado, con 30 casos, representando el 0.8% de las LPA⁽³⁾. El gen RAR α , localizado en el brazo largo del cromosoma 17, en la banda q21, se fusiona con el dominio ZBTB16 localizado en el brazo largo del cromosoma 11, en la banda q23⁽⁸⁾.

La expresión de ZBTB6 está relacionada con múltiples procesos celulares, entre ellos la proliferación y la apoptosis celular. En la diferenciación celular mantiene en estado inactivo e indiferenciado a los progenitores hematopoyéticos. Interviene en el ciclo celular inhibiéndolo en fase G0/G1. Se expresa en diferentes células, como las células progenitoras hematopoyéticas⁽⁹⁾.

Se presenta más frecuentemente en varones, con una media de edad de 44.6 años (r: 3 meses - 76 años). Hasta el momento hay tres casos reportados en la literatura⁽¹⁰⁻¹²⁾. Frecuentemente debutan con leucocitosis >20.000x10⁹/L (r: 1.1 - 248.0x10⁹/L) y coagulopatía⁽¹⁰⁻¹⁴⁾.

La morfología descrita de los blastos es variada. En su mayoría presentan núcleos redondeados regulares, a diferencia de los clásicos bilobulados observados en la LPA M3. Citoplasma abundante con ausencia de gránulos o patrón granular fino o hipogranular, a diferencia las LPA M3 que presentan bastones de Auer. También pueden observarse neutrófilos aumentados hiposegmentados y cromatina aglutinada, conocidos

Tabla 1. Translocaciones en LPA encontradas en la literatura⁽³⁾. ATRA: ácido transretinoico, ATO: trióxido de arsénico.

Translocaciones en LPA				
Citogenético	Proteína de fusión	Nº de casos	ATRA	ATO
t(15;17)(q22;q21)	PML::RAR α		sensible	sensible
t(11;17)(q23;q21)	ZBTB16::RAR α	>30	insensible	insensible
t(5;17)(q35;q21)	NPM::RAR α	>10	sensible	no probado/ reportado
t(11;17)(q13;q21)	NUMA::RAR α	1	sensible	no probado/ reportado
der(17)	STAT5B::RAR α	>10	insensible	insensible
der(17)	PRKAR1a::RAR α	1	sensible	sensible
t(X;17)(p11;q12)	BCOR::RAR α	2	sensible	insensible
t(4;17)(q12;q21)	FIP1L1::RAR α	2	sensible	no probado/ reportado

como pseudo Pelger- Huët⁽¹¹⁾ (Figura 6). En la inmunohistoquímica son MPO positivas.

La respuesta tanto al ATRA, al ATO como a la quimioterapia convencional es controvertida, a pesar de compartir la misma parte del gen RARα. Es difícil sacar conclusiones, debido a que la mayoría de lo encontrado en la literatura se trata de reportes de casos (Tabla 1)⁽³⁾.

Algunos autores concluyen que tendrían menor tasa de respuesta al ATRA⁽¹⁵⁾. Podría deberse a la interacción de la porción ZBTB16 con co-represores de re-

ceptores nucleares, que lo vuelve resistente al ATRA. Además, la regulación aberrante de los genes diana de ZBTB16, reducen la respuesta de esta proteína de fusión a la diferenciación inducida por ATRA⁽¹⁶⁾.

A diferencia de las LPA, las LPA variantes presentan menor tasa de RC post inducción (67% vs. 87%), menor sobrevida libre de evento (SLE) (34% vs. 63%) y sobrevida global (SG) (60% vs. 83%) a 2 años. Las LPA ZBTB16::RARα dentro del grupo de las LPA variantes han demostrado tener SG y SLE aún menores⁽¹⁶⁾ (Figura 7).

Figura 6. A y B Promielocitos anormales: núcleos redondeados, granularidad citoplasmática densa y neutrófilos hipobulbados. **C y D** Granularidad citoplasmática relativamente escasa de los promielocitos. **E y F** Células mieloides hipobulbadas e hipogranulares junto con promielocitos anormales⁽¹¹⁾.

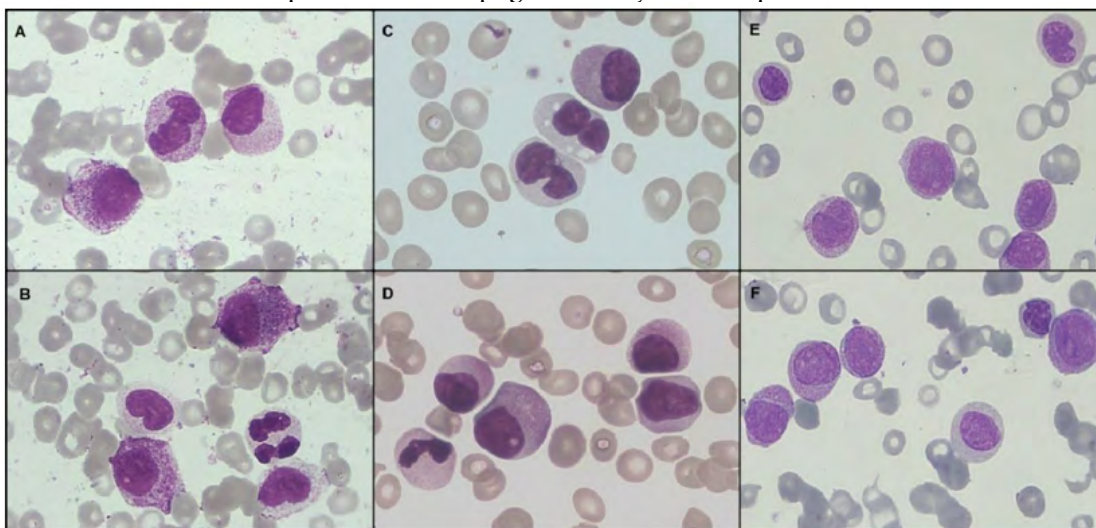
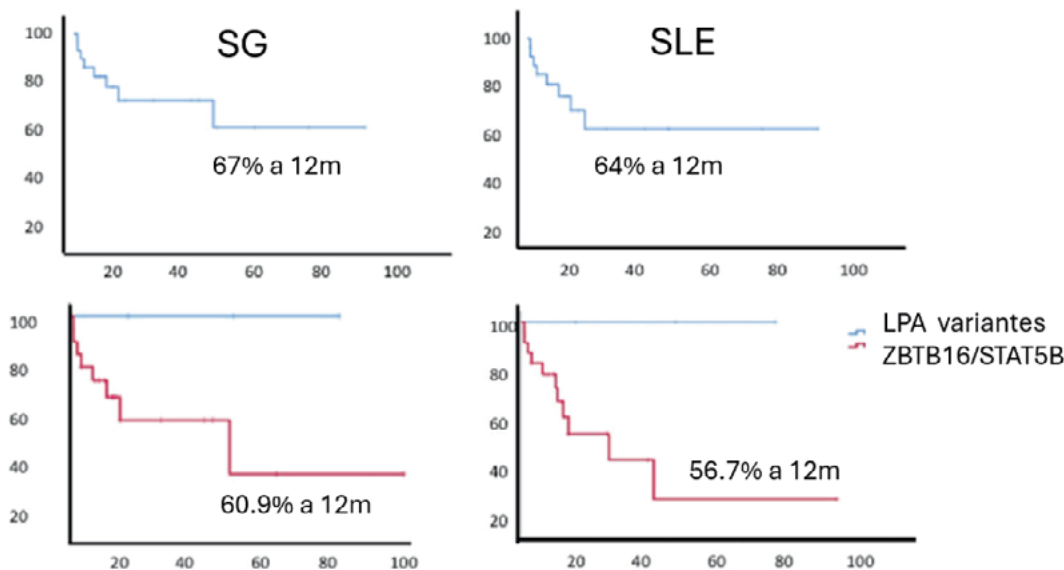


Figura 7. Sobrevida de pacientes con LPA variantes. SG: sobrevida global, SLE: sobrevida libre de eventos.



En pediatría se han reportado 3 casos que se resumen en la tabla 2.

Reordenamientos del gen *KMT2A*: *t(11;17)(q23;q21)* - *KMT2A::MLLT6*, *KMT2A::LASP1* y *KMT2A::ACACA*.

En 1992 se describió por primera vez el gen *KMT2A* (lisina metil transferasa A2), localizado en el cromosoma 11q23⁽¹⁷⁾. Este complejo ejerce función epigenética de vital importancia en el mantenimiento, diferenciación y desarrollo de los precursores hematopoyéticos, conservando la “memoria transcripcional” y asegurando la identidad celular.

Los reordenamientos que afectan al gen *KMT2A* se asocian a leucemias agudas linfoides, mieloides y de linaje ambiguo^(18,19). Están presentes tanto en población pediátrica como adulta, representando alrededor del 5% y el 10% respectivamente⁽²⁰⁾. También se encuentra en la mayoría de las leucemias secundarias a tratamiento quimioterápico previo, especialmente con inhibidores de topoisomerasa II⁽²¹⁾.

Su detección puede hacerse por citogenético y se confirma por FISH o RT-PCR. Pertenecen a uno de los genes “más promiscuos”, habiéndose detectado 145 translocaciones en pacientes con leucemia aguda⁽²²⁾.

Constituyen un 13-20% de las alteraciones genéticas en LMA⁽²³⁾. En la 5ta clasificación de la WHO, integra el subgrupo de “LMA con anormalidades genéticas recurrentes”⁽⁴⁾. Meyer y col., en su análisis de 3401 muestras de pacientes, describieron diferentes puntos de ruptura que se correlacionan, no sólo con distintos fenotipos de leucemias, sino que también le confieren diversas formas de presentación clínica y evolución⁽²²⁾. Esto le otorga a cada subtipo factor pronóstico y riesgo diferente, definiendo diferentes estrategias de tratamiento.

En las LMA con reordenamiento del *KMT2A* (*KMT2A-r*), el inmunofenotipo de los blastos más frecuente es la presencia de Ag con diferenciación monocítica (CD64+ intenso), CD 13 (-/débil). Expresión variable de CD56 se ha descrito. El 70% son positivas para la proteína de fusión 7.1⁽²⁴⁾.

Konoplev y col. estudiaron 102 pacientes adultos con LMA, identificando cinco inmunofenotipos asociados *KMT2A-r*: monocítico inmaduro (38%); mielomonocítico (22%); mieloblástico (22%); monocítico maduro (10%) y símil promielocítico (8%)⁽²⁵⁾.

Dentro del grupo de LMA *KMT2A-r*, la *t(11;17)(q23;q21)* es de baja frecuencia, representando el 1,6% de los reordenamientos⁽²⁶⁾. Se asocia con la

Tabla 2. Casos reportados en pediatría. M: masculino, AIE: citarabina + idarrubicina + etopósido, HAM altas dosis de citarabina + mitoxantrona, DNR: daunorrubicina, ICE: idarrubicina + citarabina+ etopósido, GO: gemtuzumab ozogamicina.

Caso	1 ⁽¹⁰⁾	2 ⁽¹¹⁾	3 ⁽¹¹⁾
Sexo	M	M	M
Edad	3 meses	15 años	7 años
Recuento de GB	>50.00 x 10 ⁹ /L	64.94 x 10 ⁹ /L	20 x 10 ⁹ /L
Coagulopatía	Sí	Sí	No
CID	No	No	No
Inmunofenotipo	CD56 ND	CD33+, CD117(-), CD13(-), CD56(-), MPO(ND), CD34(-), HLA-DR(-)	CD33+, CD117+, CD13+, CD56+, MPO+, CD34(-), HLA-DR (-)
Cariotipo	46, XY, t(11;17)(q23;q21)	Por PCR:	
PLZF- RARa	46, XY, t(11;17)(q23;q21) [18]		
Tratamiento	ATRA+ QMT (AIE/HAM/ Intensificación) mantenimiento	ATO x 45Días +DNR x3 ALTAS DOSIS DE ARAC x3 MANTENIMIENTO ATRA 14 días x 6 ciclos	ATRA+ICE ATRA+GO
RC/RC	Sí/No	Sí/No	Sí/No
Vivo	Sí (48 m)	Sí	Sí (86 m)

fusión de los siguientes genes: *KMT2A::MLLT6*, *KMT2A::LASP1* y *KMT2A::ACACA*. El *LASP1* se encuentra separado del *MLLT6* por 250 kb y ambos se encuentran entorno al gen *RARA*⁽²⁷⁾.

Balgobind y col. analizaron 756 pacientes pediátricos con *KMT2A-r*. De ellos 12 estaban en el grupo de la *t(11;17)(q23;q21)*. El 58% masculinos, la media de edad es de 9 años: menores de 2 años 4 pacientes, entre 2 y 9 años 3 y mayores de 9 años 5. La media de leucocitos al diagnóstico fue de 87.800/mm³; el subtipo FAB más frecuente M6; SNC+ 3 pacientes, hepatomegalia 7, esplenomegalia 3 y otras alteraciones citogenéticas 8⁽²⁶⁾.

La SLE para las LMA *KMT2A-r* es del 44%, la SG del 56% y la incidencia acumulada de recaída (IAR) del 35% a 5 años⁽²⁶⁾ (Figura 8).

Se identificaron varios reordenamientos con pronóstico clínico desfavorable: *t(6;11)(q27;q23) KMT2A::MLLT4*, *t(10;11)(p11.2;q23) KMT2A::ABL1*, *t(4;11)(q21;q23) KMT2A::AFF1* y *t(10;11)(p12;q23)*

KMT2A::AF10. Los pacientes con la *t(1;11)(q21;q23) KMT2A::MLLT11 (AF1Q)* mostraron una evolución favorable. Los pacientes con la *t(11;17)(q23;q21)*, como nuestro caso, presentaron pronóstico intermedio, con SLE del 42%, SG del 67% e IAR del 41%⁽²⁶⁾ (Figura 9).

La estratificación de grupos de riesgo, para el tratamiento adecuado en LMA pediátricas, se encuentra basada en características citogenéticas y moleculares al diagnóstico. En los últimos años se ha incorporado la respuesta a la inducción. Ésta última, monitorizada por enfermedad mínima residual (EMR), ha demostrado ser un factor pronóstico adverso independiente^(28,29).

Las LMA *KMT2A-r* son tratadas con esquemas quimioterápicos con antraciclínicos y dosis altas de citarabina. La consolidación, en pediatría, con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en primera RC, se encuentra definida como indicación en el grupo de riesgo muy alto. Aun así, es

Figura 8. Curvas de supervivencia de 756 pacientes con LMA *KMT2A-r* pediátricas⁽²⁶⁾.

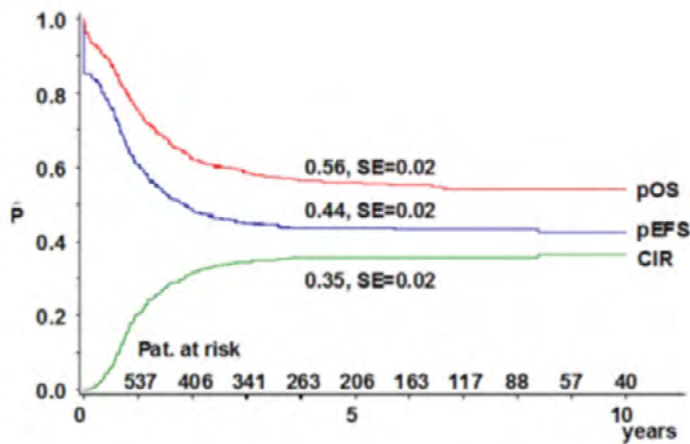
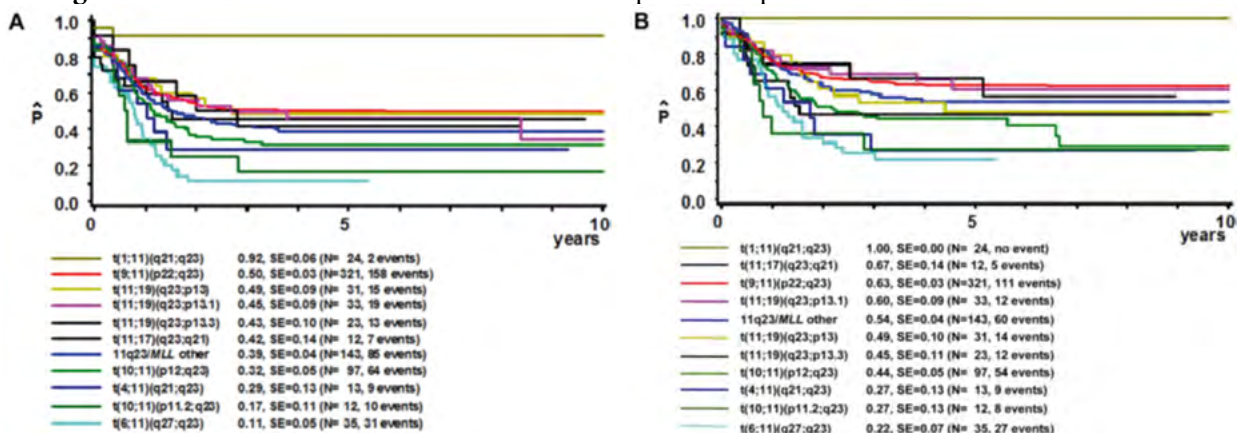


Figura 9. Curvas de supervivencia de LMA *KMT2A-r* pediátrica por translocaciones. A. SLE. B. SG⁽²⁶⁾.



controvertida, ya que se ha demostrado que mejora la SLE, pero no así la SG, lo cual podría deberse a la mortalidad asociada al trasplante.

En un análisis multicéntrico, van Weelderden y col. mostraron una disminución del IAR en el grupo de pacientes pediátricos trasplantados en primera RC al compararlo con los no trasplantados (HR 0,7 [IC del 95 %, 0,5 a 0,9]; P = 0,011), pero no mejoró la SG (HR 1,0 [IC del 95 %, 0,7 a 1,3]; p = 0,99⁽²⁹⁾).

Dentro del grupo LMA *KMT2A-r* de riesgo alto, trasplante en primera RC disminuyó el IAR (HR 0,5 [IC del 95 %, 0,4 a 0,8]; P = 0,00096), pero no dentro del grupo de riesgo bajo (HR 0,6 [IC del 95 %, 0,4 a 1,0]; P = 0,058⁽²⁹⁾).

Resaltamos la necesidad de nuevos enfoques de tratamiento para mejorar el pronóstico de los niños con LMA *KMT2A-r*. El COG demostró que gemtuzumab ozogamicina sumado a la terapia de inducción mejoraría la SLE y reduciría el riesgo de recaída en estos pacientes⁽³⁰⁾.

Estos resultados necesitan ser confirmados con más estudios para establecer definitivamente qué niños con LMA *KMT2A-r* muestran mayor beneficio con estrategias de tratamiento intensificado.

Conclusiones

En la LMA pediátrica las alteraciones citogenéticas y moleculares aportan tanto factor pronóstico como de riesgo, definiendo así estrategias de tratamiento. El 10% son LPA. De éstas el 98% presentan la t(15;17) (q22;q21) y su producto de fusión *PML::RARα*, y un 2% que comprometen al *RARα* (cromosoma 17) pero no tienen dicha translocación, son las llamadas LPA variantes. Este subgrupo de muy baja frecuencia podría beneficiarse con quimioterapia convencional más el agregado ATO/ATRA.

En 11q23 localizan múltiples rearrreglos que le confieren diferentes riesgos. Dependiendo de la alteración citogenética presentan diferentes SLE y SG.

Así la t(1;11)(p32;q23) es de bajo riesgo si tiene buena respuesta a la doble inducción, y la t(11;17) (q23;q21), como en nuestra paciente, para la guía de tratamiento utilizada, es de muy alto riesgo, con indicación de trasplante en primera remisión completa, con donante familiar histoidéntico o no relacionado 10/10 post consolidación. La t(11;17)(q23;q21) es una *RARα* LMA con una frecuencia menor al 2% y debe estudiarse el *RARα* y el *KMT2A*.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Agradecimientos: agradecemos al Dr. Juan Dupont por la invitación a participar en los Ateneos de la SAH.

Bibliografía

- San Miguel JF, Gonzalez M, Cañizo MC, Anta JP, Zola H, Lopez Borrascas A. Surface marker analysis in acute myeloid leukaemia and correlation with FAB classification. *Br J Haematol*. 1986 Nov;64(3):547-60. doi: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb02211.x.
- Avvisati G, ten Cate JW, Mandelli F. Acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1992 Jul;81(3):315-20. doi: 10.1111/j.1365-2141.1992.tb08233.x.
- Mannan A, Muhsen IN, Barragán E y col. Genotypic and Phenotypic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia Translocation Variants. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020 Dec;13(4):189-201. doi: 10.1016/j.hemonc.2020.05.007.
- Khoury JD, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1.
- Matarraz S, Leoz P, Fernández C y col. Basophil-lineage commitment in acute promyelocytic leukemia predicts for severe bleeding after starting therapy. *Mod Pathol*. 2018 Aug;31(8):1318-1331. doi: 10.1038/s41379-018-0038-2.
- Golomb HM, Rowley J, Vardiman J, Baron J, Locker G, Krasnow S. Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Arch Intern Med*. 1976 Jul;136(7):825-8.

7. Lo Coco F, Avvisati G, Diverio D y col. Rearrangements of the RAR-alpha gene in acute promyelocytic leukaemia: correlations with morphology and immunophenotype. *Br J Haematol.* 1991 Aug;78(4):494-9. doi: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04478.x.
8. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2019 Apr 11;133(15):1630-1643. doi: 10.1182/blood-2019-01-894980.
9. Shaknovich R, Yeyati PL, Ivins S y col. The promyelocytic leukemia zinc finger protein affects myeloid cell growth, differentiation, and apoptosis. *Mol Cell Biol.* 1998 Sep;18(9):5533-45. doi: 10.1128/MCB.18.9.5533.
10. Sobas M, Talarn-Forcadell MC, Martínez-Cuadrón D y col. PLZF-RAR α , NPM1-RAR α , and Other Acute Promyelocytic Leukemia Variants: The PETHEMA Registry Experience and Systematic Literature Review. *Cancers (Basel).* 2020 May 21;12(5):1313. doi: 10.3390/cancers12051313.
11. Rabade N, Raval G, Chaudhary S y col. Molecular Heterogeneity in Acute Promyelocytic Leukemia - a Single Center Experience from India. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018 Jan 1;10(1):e2018002. doi: 10.4084/MJHID.2018.002.
12. Fabiani E, Cicconi L, Nardoza AM y col. Mutational profile of ZBTB16-RARA-positive acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 2021 Jun;10(12):3839-3847. doi: 10.1002/cam4.3904.
13. Licht JD, Chomienne C, Goy A y col. Clinical and molecular characterization of a rare syndrome of acute promyelocytic leukemia associated with translocation (11;17). *Blood.* 1995 Feb 15;85(4):1083-94.
14. Cicconi L, Testi AM, Montesinos P y col. Characteristics and outcome of acute myeloid leukemia with uncommon retinoic acid receptor-alpha (RARA) fusion variants. *Blood Cancer J.* 2021 Oct 16;11(10):167. doi: 10.1038/s41408-021-00561-w.
15. Petti MC, Fazi F, Gentile M y col. Complete remission through blast cell differentiation in PLZF/RAR α -positive acute promyelocytic leukemia: in vitro and in vivo studies. *Blood.* 2002 Aug 1;100(3):1065-7. doi: 10.1182/blood-2001-12-0368.
16. Hussain L, Maimaitiyiming Y, Islam K, Naranmandura H. Acute promyelocytic leukemia and variant fusion proteins: PLZF-RAR α fusion protein at a glance. *Semin Oncol.* 2019 Apr;46(2):133-144. doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.04.004.
17. Butler LH, Slany R, Cui X y col. The HRX proto-oncogene product is widely expressed in human tissues and localizes to nuclear structures. *Blood.* 1997 May 1;89(9):3361-70.
18. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM y col. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. *Lancet.* 2002 Jun 1;359(9321):1909-15. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08782-2.
19. Pui CH, Chessells JM, Camitta B y col. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia.* 2003 Apr;17(4):700-6. doi: 10.1038/sj.leu.2402883.
20. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM y col. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2010 May;11(5):429-38. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70066-8.
21. Andersen MK, Christiansen DH, Jensen BA y col. Therapy-related acute lymphoblastic leukaemia with MLL rearrangements following DNA topoisomerase II inhibitors, an increasing problem: report on two new cases and review of the literature since 1992: Therapy-related ALL Following Topoisomerase II Inhibitors. *Br J Haematol.* 2001 Sep;114(3):539-43. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03000.x.
22. Meyer C, Larghero P, Almeida Lopes B y col. The KM-T2A recombinome of acute leukemias in 2023. *Leukemia.* 2023 May;37(5):988-1005. doi: 10.1038/s41375-023-01877-1.
23. Von Neuhoff C, Reinhardt D, Sander A y col. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2010 Jun 1;28(16):2682-9. doi: 10.1200/JCO.2009.25.6321.
24. Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med.* 2017 Dec;37(4):753-769. doi: 10.1016/j.cll.2017.07.003.
25. Konoplev S, Wang X, Tang G y col. Comprehensive immunophenotypic study of acute myeloid leukemia with KMT2A (MLL) rearrangement in adults: A single-institution experience. *Cytometry B Clin Cytom.* 2022 Mar;102(2):123-133. doi: 10.1002/cyto.b.22051.
26. Balgobind BV, Raimondi SC, Harbott J y col. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/

- MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study. *Blood*. 2009 Sep 17;114(12):2489-96. doi: 10.1182/blood-2009-04-215152.
27. Strehl S, König M, Meyer C y col. Molecular dissection of t(11;17) in acute myeloid leukemia reveals a variety of gene fusions with heterogeneous fusion transcripts and multiple splice variants. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006 Nov;45(11):1041-9. doi: 10.1002/gcc.20372.
28. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G y col. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):543-52. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70090-5.
29. Van Weelderen RE, Klein K, Harrison CJ y col. Measurable residual disease and fusion partner independently predict survival and relapse risk in childhood KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia: A study by the International Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1;41(16):2963-2974. doi: 10.1200/JCO.22.02120.
30. Pollard JA, Guest E, Alonzo TA y col. Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric KMT2A-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3149-3160. doi: 10.1200/JCO.20.03048. Epub 2021 May 28.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Linfoma de Burkitt con infiltración del sistema nervioso central asociado al VIH. Un caso de respuesta al tratamiento.

Burkitt lymphoma with central nervous system infiltration associated with HIV. A case of treatment response.

Rodríguez V^{1*}; Lozano C²; Rodríguez J^{3,4}; Correa A⁵.

¹Servicio de Hematología, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador.

²Servicio de Oncología, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador.

³Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

⁴Facultad de Ciencias Médicas.

⁵Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Internado de Medicina.

venus_aroma@hotmail.com

Fecha recepción: 19/7/2024

Fecha aprobación: 2/3/2025



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 3: 71-77

Septiembre - Diciembre 2024

Palabras claves: linfoma de Burkitt, VIH, sistema nervioso central, quimioterapia, citometría de flujo.

Keywords: Burkitt lymphoma, HIV, central nervous system, chemotherapy, flow cytometry.

Resumen

El linfoma de Burkitt (LB) es una forma muy agresiva de neoplasia de células B que representa alrededor del 1-5% de todos los linfomas no Hodgkin. La Organización Mundial de la Salud clasifica el LB en tres grupos clínicos: endémico, esporádico y relacionado con inmunodeficiencias. Los regímenes de quimioterapia de alta intensidad han mejorado la supervivencia global de los pacientes con LB y, por ello, las recomendaciones terapéuticas actuales ofrecidas por la *National Comprehensive Cancer Network* incluyen regímenes multifarmacológicos con profilaxis del SNC. Se recomiendan pruebas inmunohistoquímicas y estudios citogenéticos que desempeñan un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento del LB. El caso presentado pretende describir el manejo de un paciente diagnosticado de LB asociado a VIH con afectación del sistema

nervioso. Como pruebas diagnósticas se realizaron biopsias tisulares de las masas mesentéricas y de la región maxilar derecha, pruebas de laboratorio, TC, aspiración y biopsia de médula ósea y análisis de líquido cefalorraquídeo. Se utilizaron 6 ciclos del régimen de quimioterapia R-hiper-CVAD, junto con terapia antirretroviral de alta actividad y quimioterapia intratecal, alcanzando la remisión completa.

Summary

Burkitt lymphoma (BL) is a very aggressive form of B-cells neoplasm that accounts for about 1%-5% of all non-Hodgkin lymphomas. The World Health Organization classifies BL into three clinical groups: endemic, sporadic and immunodeficiency related. High-intensity chemotherapy regimens have improved the overall survival of BL patients, and thus,

current therapeutic recommendations offered by the National Comprehensive Cancer Network include multi-drug regimens with CNS prophylaxis. Immunohistochemistry tests and cytogenetic studies that play an important role in the diagnosis and treatment of BL are recommended. The presented case aims to describe the management of a patient diagnosed with HIV-associated BL with nervous system involvement. Tissue biopsies of the mesenteric and right maxillary region masses, laboratory tests, CT scans, bone marrow aspiration and biopsy, and cerebrospinal fluid analysis were performed as diagnostic tools. 6 cycles of R-hyper-CVAD chemotherapy regimen were used, along with high-activity antiretroviral therapy and intrathecal chemotherapy, reaching complete remission.

Introducción

El linfoma de Burkitt (LB) es una forma muy agresiva de neoplasia de células B no Hodgkin, identificada y descrita en el siglo pasado por Denis Burkitt en África. Desde entonces, también se ha reconocido fuera de las zonas endémicas de malaria. El LB afecta con frecuencia a niños africanos, así como a pacientes con inmunodeficiencia subyacente^(1,2). El LB representa aproximadamente entre el 1% y 5% de todos los linfomas no Hodgkin en adultos. El LB representa el 40% de los linfomas asociados a HIV^(3,6,11).

La Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) clasifica el LB en tres grupos clínicos: endémico, esporádico y relacionado con la inmunodeficiencia. La forma endémica está relacionada con la malaria y el virus de Epstein-Barr (EBV). La enfermedad suele estar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, a nivel molecular, se relaciona con translocaciones cromosómicas que provocan la sobreexpresión del oncogén c-MYC. En la quinta edición WHO, se postula que es mejor definirlos por sus características moleculares que por las geográficas o epidemiológicas. Se propone la distinción en dos subtipos: EBV positivos y EBV negativos para reflejar diferentes mecanismos de patogénesis (accionados por el virus o por mutaciones)^(1-3,11).

El LB se caracteriza por la presencia de la translocación t(8;14) que acaba sobreexpresando el c-MYC, favoreciendo la proliferación celular descontrolada y el rápido crecimiento tumoral. En los últimos años

se han identificado mutaciones adicionales, como las del gen supresor tumoral ID3 y el factor de transcripción TCF3^(4,5).

El diagnóstico se realiza mediante la confirmación patológica del tejido de un nódulo o masa sospechosa. La biopsia por aspiración con aguja fina no proporciona una muestra de tejido suficiente para el diagnóstico; por lo tanto, se prefiere la biopsia por escisión. Además, debe realizarse una aspiración y biopsia de médula ósea, así como un estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) para valorar su posible afectación. Inicialmente, se realizan pruebas de laboratorio que incluyen hemograma completo, velocidad de eritrosedimentación (VSG), panel metabólico completo, tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de trombina (TPT), lactato deshidrogenasa sérica, ácido úrico, serología de la hepatitis B, prueba de embarazo en el caso de las mujeres y estado serológico del VIH. Posteriormente, deben realizarse estudios de imagen como escáneres corporales completos. También se sugiere la realización de PET/TC, pero no debe retrasar el tratamiento⁽³⁾.

La inmunohistoquímica y la citogenética desempeñan un papel importante en el diagnóstico y el tratamiento del linfoma de Burkitt. Las células B malignas expresan IgM de superficie y marcadores característicos de células B, como CD19, CD20, CD79a y PAX5. También son positivos para los marcadores del centro germinal, CD10 y BCL-6, pero negativos para BCL-2. Las células neoplásicas no expresan marcadores de células T y no expresan marcadores inmaduros TdT o CD34. Por otra parte, el rápido recambio celular reflejado por la elevada positividad de Ki-67 es característico y útil para el diagnóstico. El grupo ICC (*International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms*) separa del grupo Burkitt el linfoma de células precursoras TDT + con R MYC, y lo coloca dentro de las neoplasias de células precursoras: linfoma/leucemia de células B precursoras con R-MYC. En la cuarta edición WHO figuraba como entidad provisional el "linfoma símil-Burkitt con aberración del 11q", llamado así por su semejanza clínica, morfológica e inmunofenotípica con el LB. Posteriormente ha sido demostrado que estos linfomas tienen mutaciones asociadas a los LDCGB sin las típicas mutaciones del linfoma Burkitt. Debido a estos estudios moleculares, ha sido separada del LB, siendo reconocida para el grupo ICC como entidad provisional bajo el nombre de

“linfoma de células grandes B con aberración del 11q” y en la quinta edición WHO como “linfoma de células B de alto grado con aberración del 11q”^(2,3,11). Se están utilizando regímenes estándar e intensivos con resultados alentadores en pacientes con linfoma difuso de células B grandes, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin y linfoma primario del sistema nervioso central^(2,3,9). Los regímenes de quimioterapia de alta intensidad han mejorado significativamente la supervivencia global de los pacientes con linfoma de Burkitt y, por ello, las recomendaciones terapéuticas actuales ofrecidas por la *National Comprehensive Cancer Network* incluyen regímenes multi farmacológicos con profilaxis del SNC: R-hyper-CVAD, CODOX-M/IVAC con o sin rituximab, y EPOCH ajustado a la dosis con rituximab. En los

países desarrollados, la tasa global de curación del LB esporádico es cercana al 90% en la población pediátrica y de adultos jóvenes^(3,7,8,10,11).

Desde la llegada de la terapia antirretroviral combinada, los resultados del tratamiento de los pacientes con linfoma relacionado con el VIH han mejorado, siendo como los del LB esporádico.

Caso clínico

Paciente masculino de 27 años, con antecedentes de infección por VIH diagnosticado en 2016, sin tratamiento hasta el ingreso, presentaba carga viral >240000 copias y CD4 >600. Refería cuadro clínico de 4 meses de evolución caracterizado por masa maxilar derecha en crecimiento, junto con pérdida de peso y sudores nocturnos (Figuras 1-3).

Figura 1. Masa maxilar derecha



Figura 2. Masa maxilar derecha que deforma el lado derecho del labio superior.

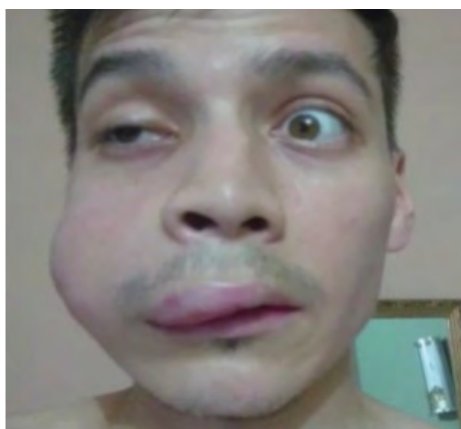
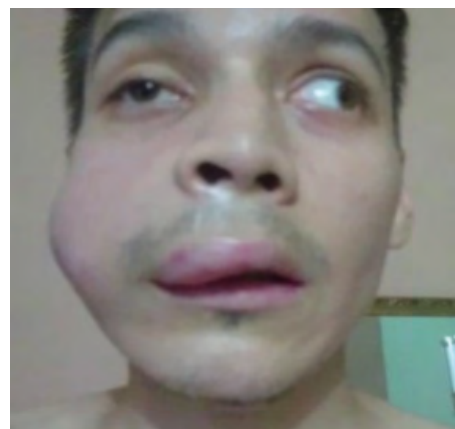


Figura 3. Masa maxilar derecha. Ptosis palpebral derecha. Oftalmoplejía.



Al examen físico presentaba una masa de consistencia dura y fija en la región maxilar derecha que se extendía a la región malar, ptosis palpebral ipsilateral, compromiso de la cavidad oral con deformación de la mucosa del maxilar superior derecho, y a nivel abdominal presentaba dolor generalizado tipo cólico de intensidad moderada, que fue progresando y se localizó en fosa ilíaca derecha.

Se realizó TAC de área maxilofacial, observando en la hemicara derecha una masa de densidad de partes blandas en la región nasolabial, labio superior y que se extendía hacia la cavidad oral, de aproximadamente 9 x 6 x 5 cm, con afectación del reborde alveolar superior, paladar óseo, suelo del seno maxilar y pterigoideo ipsilateral. Hipertrofia de cornetes nasales inferiores.

En la RMN de senos paranasales la topografía del hemimaxilar superior derecho mostraba una lesión tumoral expansiva de baja señal en T1 a señal intermedia en T2-Flair que se desprendía de la región gingival vestibular y palatina de las encías 14 a 11 con dimensiones aproximadas de 4 cm de largo a 3.8 cm transversales, con cambios en las trabéculas alveolares y aumento del espacio del ligamento periodontal con extensión hacia la base del seno maxilar ipsilateral con infiltración y erosión (Figura 4-6).

RMN cerebro y estructuras vasculares intracraneales y de cuello sin alteraciones.

TAC pelvis y abdomen, hígado de tamaño aumentado, bordes regulares, densidad homogénea. Asas intestinales distendidas de paredes gruesa con líquido en su interior.

Figura 4 y 5. Resonancia magnética de senos paranasales y cara. Corte axial. Muestra una lesión tumoral expansiva hemimaxilar superior derecha

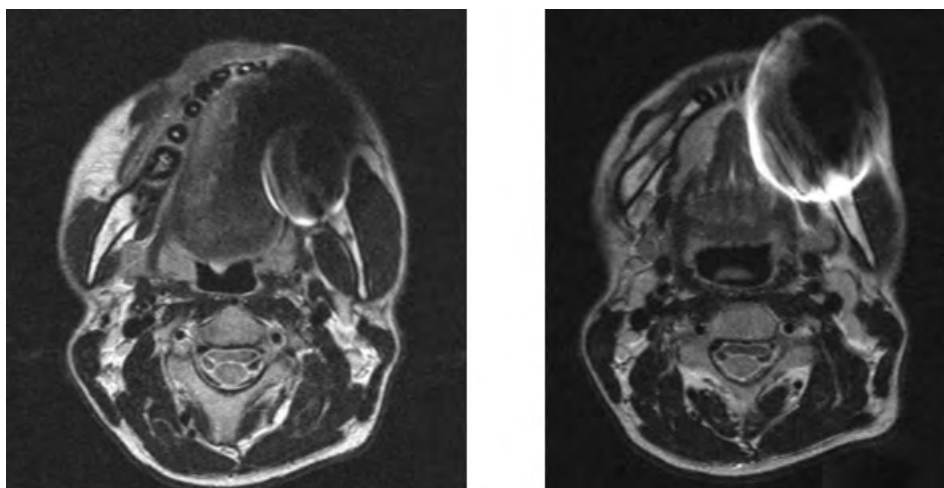
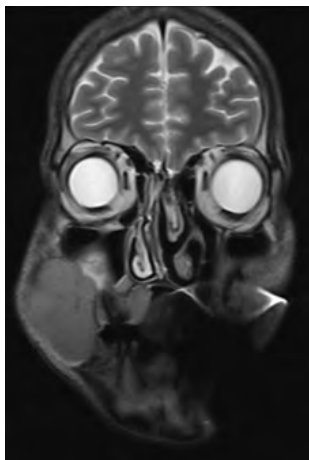


Figura 6. Resonancia magnética de senos paranasales y cara. Secuencia sagital muestra una masa mayormente sólida en región maxilar derecha



TAC tórax, sin adenopatías.

Examen de laboratorio: hematocrito 34,3%, hemoglobina 11,1 g/dL, volumen corpuscular medio 76,4 fL, leucocitos 4,39 K/ μ L, neutrófilos 2,26 K/ μ L, plaquetas 529000 / μ L, tiempo de protrombina 12,1 seg., INR: 1,01, fibrinógeno 387,83 mg/dl, TTP 26,4 seg., glucosa 79,90 mg/dl, cloro 103 mmol/L, urea 8,20 mg/dl, creatinina 0,52 mg/dl. Carga viral del VIH 2.760 copias.

Se tomó biopsia de lesión maxilar y medula ósea para arribar al diagnóstico. Durante la evolución el paciente presentó dolor abdominal progresivo, por lo que tuvo que ser intervenido quirúrgicamente de urgencia, realizándose una apendicectomía con biopsia de ganglio linfático mesentérico, encontrando como hallazgos quirúrgicos la presencia de abundantes ganglios linfáticos mesentéricos, colónicos e intestinales, y una masa de 40 cm a nivel de la válvula ileocecal obstruyendo la luz intestinal (Figuras 7, 8).

Biopsia de médula ósea, libre de infiltración neoplásica.

Biopsia de masa de la región maxilar derecha informa de linfoma no Hodgkin de células grandes de tipo Burkitt. CD5 y ciclina D1 negativos; CD10, BCL-2, BCL-6, CD20 y Ki-67 positivos.

Biopsia de ganglio linfático mesentérico, diagnóstico: hallazgos histológicos compatibles con linfoma no Hodgkin difuso, inmunofenotipo B de alto grado: CD79a, CD19 positivo. Estudios inmunohistoquímicos: 1) CD19: positivo focal 5%. 2) CD79a:

positivo 100%. 3) BCL-2: positivo focal 2%. 4) BCL-6: negativo. 5) Cyclina D1: negativa. 6) CD3: positivo 90%. 7) CD5: positivo 5%. 8) CD10: positivo 90%. 9) Ki-67: 100% (alto).

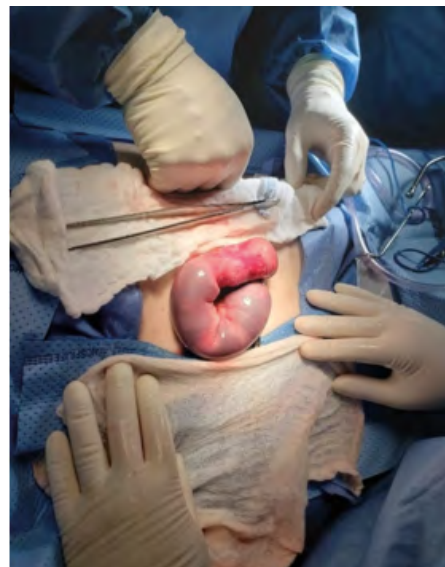
Citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR). Se estudiaron los siguientes marcadores lambda, CD8, kappa, CD56, CD4, CD19, CD3, CD14, CD38, CD45. En la adquisición de 40.225 eventos totales, se detectaron células B neoplásicas, correspondientes al 11,91% del total de células viables evaluadas. Los parámetros de dispersión de luz (FSC/SSC) muestran células de gran tamaño y complejidad interna intermedia. Expresa CD45+, CD19+, CD20 débil, kappa+ débil; y negativo a CD3, CD14, lambda. Conclusiones: infiltración meningoencefálica del LCR por 11,91% de células B maduras con fenotipo patológico.

Por lo tanto, se realizó diagnóstico de linfoma de Burkitt, estadio EIVB, se inició rápidamente tratamiento con el esquema R-hyper-CVAD y quimioterapia intratecal, asociado a terapia antirretroviral. El paciente recibió un total de seis ciclos de junio de 2020 a marzo de 2021 con buena tolerancia, logrando remisión metabólica completa, desaparición de la masa maxilar, de la ptosis palpebral y región abdominal con estudio de líquido cefalorraquídeo de control sin evidencia de infiltración meningoencefálica por células B patológicas y carga viral de VIH < 40 copias (Figura 9 y 10).

Figura 7. Tumor de intestino delgado de aproximadamente 40 cm a nivel de la válvula ileocecal, obstruyendo la luz intestinal.



Figura 8. Tumor de intestino delgado.



Figuras 9 y 10. Ausencia de masa maxilar. Respuesta completa al tratamiento quimioterápico.



Discusión

El linfoma de Burkitt es poco frecuente y representa aproximadamente el 1-5%. La infrecuencia de estos casos es el motivo de la presentación de este trabajo, debido a la importancia del diagnóstico y tratamiento oportunos por el pequeño número de casos^(10,11).

En cuanto a las manifestaciones clínicas del LB relacionado con inmunodeficiencias, la mandíbula, el mediastino, los testículos, la piel, la glándula tiroides y la mama no se ven afectados con frecuencia. Por otro lado, el LB endémico se presenta característicamente con una gran lesión de la mandíbula, hinchazón periorbitaria o afectación genitourinaria; en estos casos, la afectación de la mandíbula se observa predominantemente en niños. En los pacientes infectados por el VIH, el 80% de los casos de LNH presentan una enfermedad sistémica avanzada, correlacionada con niveles elevados de lactato deshidrogenasa. Existe una tendencia a la afectación extraganglionar del linfoma, como ocurre con otros linfomas relacionados con la inmunosupresión, debido a que se trata de un linfoma periférico de células B con una tasa de proliferación extremadamente alta. Los sitios frecuentes de afectación incluyen el SNC, el tracto gastrointestinal, el hígado y la médula ósea^(3,10-14).

En nuestro caso, el paciente presentaba una masa en

la región maxilar superior derecha, adenopatía mesentérica, una masa en el duodeno e infiltración del sistema nervioso central.

El tratamiento se estratifica en función de la edad y el estadio clínico del paciente y consiste en una quimioterapia combinada intensa, junto con profilaxis del SNC, que debe iniciarse lo antes posible tras el diagnóstico. Los regímenes de quimioterapia estándar, con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) son inadecuados para tratar el linfoma de Burkitt en adultos. Las recomendaciones actuales incluyen regímenes multifarmacológicos con profilaxis del SNC, como R-hyper-CVAD, R-CODOX-M / IVAC, R-DA-EPOCH. El metotrexato intratecal está indicado cuando hay evidencia de afectación cerebral y de la médula espinal^(3,4,6,8,10,15). En un estudio multicéntrico de terapia adaptada al riesgo con R-DA-EPOCH en adultos con linfoma de Burkitt no tratado, los pacientes con afectación del LCR tuvieron mayor riesgo de fracaso del tratamiento. En pacientes con características de alto riesgo, como afectación del LCR, se debería estudiar la adición de agentes dirigidos con penetración en el SNC⁽¹⁶⁾. En nuestro caso, elegimos el régimen de quimioterapia R-hyper-CVAD, ya que la combinación de rituximab con terapia antirretroviral diaria en

linfomas agresivos asociados al VIH aumenta la supervivencia libre de eventos a largo plazo^(6,8,15). Se están investigando nuevos anticuerpos monoclonales: ofatumumab y obinutuzumab (anti-CD20), blinatumomab (anti-CD19) e inotuzumab (anti-CD22), así como fármacos experimentales, como inhibidores de la histona acetilasa (rapamicina, ácido valproico, tubacina), inhibidores de mTOR (temsirolimus), agentes anti-PD-1 y terapias que inhiben el oncogén MYC⁽³⁾.

Conclusiones

En nuestro caso se evidenció una respuesta favorable al tratamiento oportuno realizado, con mejoría de su cuadro clínico, mejorando su calidad de vida.

****El paciente fue informado y dio su consentimiento para la divulgación clínica de su caso, así como para el uso de las fotos asociadas al mismo, arriba descritas.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía









1. Fang H, Wang W, Medeiros LJ. Burkitt lymphoma. Hum Pathol. 2024 Dec 9:105703. doi: 10.1016/j.humpath.2024.105703.
2. Casulo C, Friedberg JW. Linfoma de Burkitt: un linfoma raro pero difícil. Best Pract Res Clin Haematol. 2018;31(3):279-84.
3. Graham BS, Lynch DT. Linfoma de Burkitt. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
4. Cabrera M. Protocolo clínico Linfoma de Burkitt. 2019:30.
5. Dunleavy K, Little RF, Wilson WH. Actualización sobre el linfoma de Burkitt. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(6):1333-43.
6. Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence Insights Imaging. 2019;10(1):56.
7. Atallah-Yunes SA, Murphy DJ, Noy A. HIV-associated Burkitt lymphoma. Lancet Haematol. 2020;7(8):e594-e600.
8. Gopal S, Gross TG. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents, and young adults in sub-Saharan Africa. Blood. 2018 Jul 19;132(3):254-263. doi: 10.1182/blood-2018-04-844472.
9. Hunter NB, Vogt S, Ambinder RF. Tratamiento de los linfomas asociados al VIH: The Latest Approaches for Optimizing Outcomes. Oncología (Williston Park). 2017;31(12):872-7, 84.
10. Sapkota S, Shaikh H. Non-Hodgkin Lymphoma. 2023 Feb 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32644754.
11. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: edición 2023/compilación de Juan Dupont. -1a ed revisada. -Ciudad Autónoma de Buenos Aires: SAH, 2023.
12. Grogg KL, Miller RF, Dogan A. HIV infection and lymphoma. J Clin Pathol. 2007;60(12):1365-72.
13. Kuo YS, Wu YH, Sun A, Chiang CP. Burkitt's lymphoma of the mandible. J Dent Sci. 2017 Dec;12(4):421-423. doi: 10.1016/j.jds.2017.09.001.
14. Matsueda K, Fujita I, Horii J, Toyokawa T. Burkitt Lymphoma of the Duodenum. Intern Med. 2018 May 15;57(10):1493-1494. doi: 10.2169/internalmedicine.9896-17.
15. Saleh K, Michot JM, Camara-Clayette V, Vassetsky Y, Ribrag V. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review. Curr Oncol Rep. 2020;22(4):33
16. Roschewski M, Dunleavy K, Abramson JS, Powell BL, Link BK, Patel P, et al. Multicenter Study of Risk-Adapted Therapy With Dose-Adjusted EP-OCH-R in Adults With Untreated Burkitt Lymphoma. J Clin Oncol. 2020;38: 2519–2529.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Accidente cerebrovascular isquémico secundario a deficiencia de antitrombina III: reporte de caso clínico

Ischemic stroke secondary to antithrombin III deficiency:
a case report

Wilches Meza A¹; Navarro J¹; Martínez Guerrero G^{2,3}
García Osorio A^{1,3}; Rodríguez Orozco J⁴; Arenas López K¹
González Torres E³; Chaytili Gómez K³.

¹*Departamento de Medicina Interna. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia*

²*Departamento de Epidemiología. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia*

³*Semillero de Investigación. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia*

⁴*Departamento de Hematología. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia*

coordepidemiologiaclinica@bonnadona.co

Fecha recepción: 25/11/2024

Fecha aprobación: 29/4/2025



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 78-23
Enero - Abril 2024

Palabras claves: encefalopatía,
antitrombina,
ACV.

Keywords: encephalopathy,
antithrombin,
ACV.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente de 25 años con un accidente cerebro vascular (ACV) isquémico atípico, sin antecedentes clásicos de riesgo. Ingresó por cefalea intensa que evolucionó a paro cardiorrespiratorio. La tomografía computarizada de cerebro reportó múltiples áreas de isquemia en el cerebelo y la región occipitotemporal derecha no atribuibles a hipoperfusión post-RCP, mientras que la resonancia magnética evidenció lesiones isquémicas agudas extensas con transformación

hemorrágica en lóbulos parieto-occipitales bilaterales, temporal derecho, hemisferios cerebelosos, bulbo raquídeo y otras regiones profundas. Los estudios confirmaron deficiencia grave de antitrombina III (AT) como única causa identificable. Esta proteína es clave en la regulación de la coagulación, y su déficit provoca hipercoagulabilidad. Este caso subraya la necesidad de investigar trastornos de coagulación en pacientes jóvenes con trombosis y resalta la importancia de un diagnóstico temprano y manejo multidisciplinario.

Abstract

This is the case of a 25-year-old patient with an atypical ischemic cerebrovascular accident (CVA) and no classical risk factors. The patient was admitted due to severe headache, which progressed to cardio-respiratory arrest. A brain CT scan revealed multiple ischemic areas in the cerebellum and the right occipitotemporal region, not attributable to post-CPR hypoperfusion. MRI showed extensive acute ischemic lesions with hemorrhagic transformation in the bilateral parieto-occipital lobes, right temporal lobe, cerebellar hemispheres, brainstem, and other deep regions. Studies confirmed severe antithrombin III (AT) deficiency as the only identifiable cause. This protein plays a key role in coagulation regulation, and its deficiency leads to hypercoagulability. This case underscores the importance of investigating coagulation disorders in young patients with thrombosis and highlights the need for early diagnosis and multidisciplinary management.

Introducción

El ACV es la segunda causa de muerte a nivel mundial, asociado principalmente a factores cardiovasculares, aunque también puede presentarse en pacientes con trombofilias hereditarias o adquiridas⁽¹⁾. La AT es sintetizada en hígado, pulmones y riñones, y su función es inactivar de forma progresiva e irreversible a la trombina en ausencia de heparina y también a los factores de coagulación IXa, Xa, XIa y XIIa. Esta molécula está constituida por alfa-2 globulina, responsable del 50% de su actividad funcional, complementada por alfa-2 macroglobulina y alfa-2 antitripsina, que contribuyen con el otro 50%⁽²⁾.

La deficiencia de AT, tiene una incidencia del 0.02 al 0.2%⁽³⁾, provoca un estado de hipercoagulabilidad, aumentando el riesgo de trombosis venosa profunda, tromboflebitis y trombosis de venas cerebrales o abdominales, especialmente en pacientes con factores de riesgo como cirugías recientes, traumatismos, terapias hormonales o inmovilidad prolongada⁽⁶⁾.

Caso clínico

Paciente masculino de 25 años, remitido bajo contexto de cefalea súbita e intensa seguido de deterioro del estado de consciencia y eventual paro cardio-respiratorio, requiriendo ventilación mecánica invasiva con posterior traqueostomía y gastrostomía

percutánea. A su ingreso se documentó sepsis de foco mixto con cultivo positivo para bacilos Gram negativos. Al examen físico, se encontraba en estado de mínima consciencia (Glasgow 7/15).

Los exámenes iniciales mostraron leucocitosis (34130/uL), anemia grado II según OMS (10.8 g/dl), tiempos de coagulación prolongados (TP 17.5 seg, INR 1.31, TPT 31.2 seg), ferritina elevada (1199 ng/ml), gases arteriales (pH 7.43, Pco2 41.5 mmHg, HCO3 27 mmol/L, BE 30 mmol/L) y alteraciones en función hepática (AST 164 U/L, ALT 355 U/L) y renal (BUN 47 mg/dl y creatinina 1.15 mg/dl). El hemocultivo reveló bacilos gram negativos sin rescate microbiológico.

Las imágenes diagnósticas reportaron TAC de cráneo que evidenció un evento isquémico cerebeloso y occipitotemporal derecho, mientras que el ecocardiograma mostró una fracción de eyección reducida al 42%. La resonancia magnética de cerebro reportó extensas lesiones cortico-subcorticales sugestivas de patología vascular isquémica aguda, comprometiendo los lóbulos parieto-occipitales bilateralmente y temporal derecho, con signos de transformación hemorrágica, en territorio de las arterias cerebrales posteriores. Así mismo tiene lesiones de características similares en ambos hemisferios cerebelosos, bulbo raquídeo y esplenio del cuerpo caloso, como también en ganglio basal derecho. La angiografía no mostró alteraciones vasculares detectables.

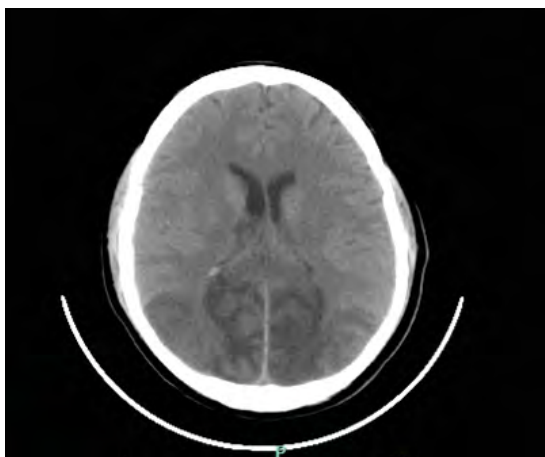
Se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro y heparina de bajo peso molecular a dosis de 60 UI SC cada 12 horas. Se realizó un diagnóstico inicial en conjunto con medicina interna y neurología de infarto cerebral basilar-ACP bilateral con sospecha de trombosis basilar, disección vertebral e hipercoagulabilidad. Se realizaron múltiples estudios como anticuerpos antinucleares, anti fosfolípidicos, anticoagulante lúpico, beta 2 glicoproteína IgG e IgM en rangos normales, se estudiaron a demás otras trombofilias hereditarias incluyendo niveles de proteína C, proteína S y mutación del factor V de Leiden y mutación del gen de la protrombina. Ante la presencia de los eventos isquémicos cerebrales en un paciente joven sin antecedentes clínicos relevantes, se inició protocolo de estudio de trombofilias adquiridas y hereditarias. Se determinaron los niveles de antitrombina III, los cuales fueron inferiores a 7.5 mg/dl (*valor de referencia 12-28 mg/dl por método de inmunoturbidimetría*), la medición

fue repetida en 2 ocasiones con diferencia de 72 horas, confirmándose la deficiencia de déficit severo. Consideramos un factor de riesgo significativo para el desarrollo de trombosis en el contexto clínico del paciente. Tras los resultados de los estudios de laboratorio, las imágenes diagnósticas y la ausencia de otras causas en pacientes jóvenes que justificaran los hallazgos y la clínica que presentaba el paciente, se estableció como diagnóstico definitivo una encefalopatía estructural secundaria a isquemia cerebral en múltiples territorios, atribuible a una trombofilia primaria causada por un déficit severo de antitrombina III.

Tras su estabilización, el paciente fue remitido a un centro de cuidados crónicos para continuar con el manejo y la rehabilitación. Actualmente con buen desempeño, sin traqueostomía ni gastrostomía, funcionalmente independiente.

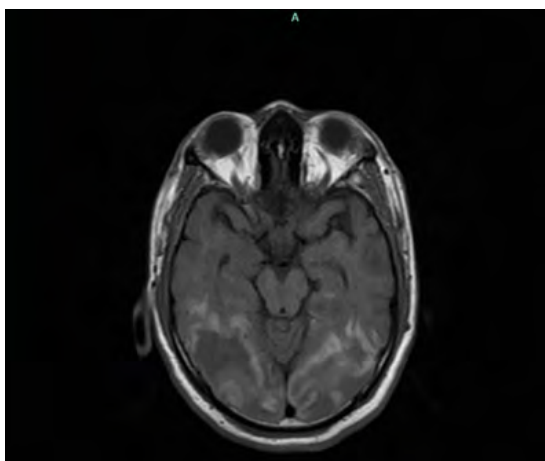
Se recomendó la evaluación genética posterior al egreso para descartar mutación en el gen *SERPINC1*, asociado al déficit hereditario tipo I y tipo II. El paciente se encuentra en seguimiento ambulatorio con planes de estudio para confirmar o descartar origen hereditario. Hasta el momento no disponemos de estudios genéticos.

Figura 1. TAC de cráneo: se observan áreas hipodensas extensas en región occipital bilateral y áreas en región talámica, indicativas de evento vascular secundario a paro cardíaco.



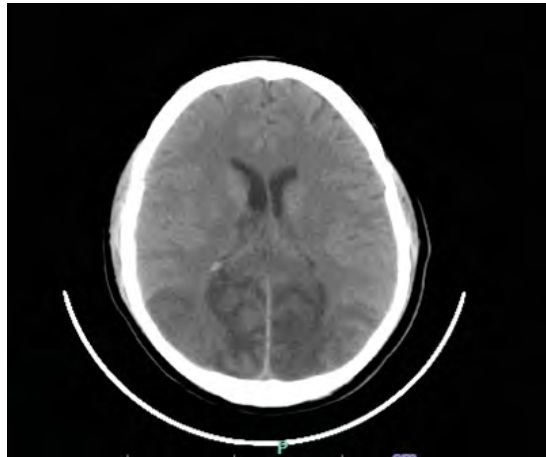
Fuente, Organización clínica Bonnadona Prevenir, paciente reporte de caso.

Figura 2. IRM CEREBRO (T1): se aprecian lesiones hipointensas en región temporo occipital con transformación hemorrágica.



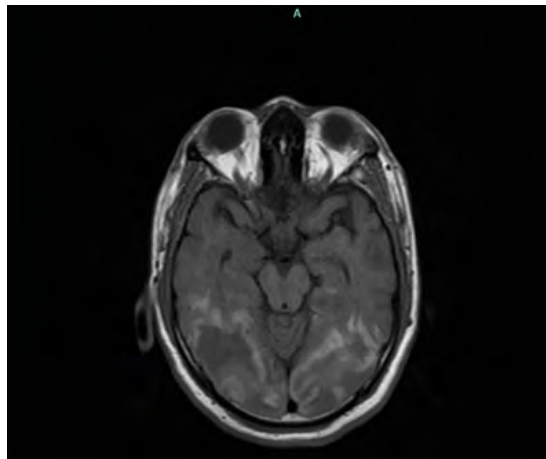
Fuente, Organización clínica Bonnadona Prevenir, paciente reporte de caso.

Figura 3. IRM cerebral (T2): lesiones hiperintensas en región temporo occipital bilateral.



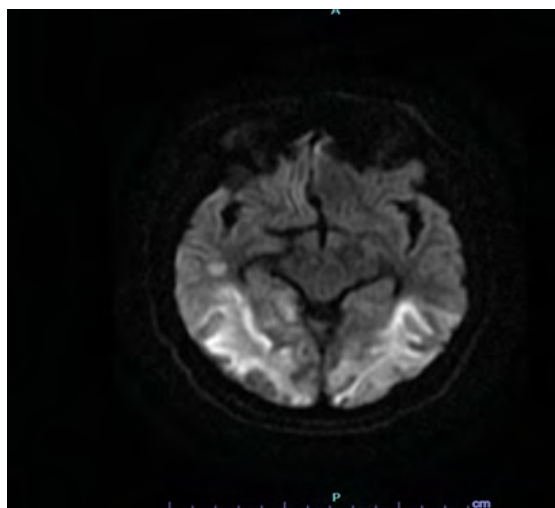
Fuente, Organización clinica Bonnadona Prevenir, paciente reporte de caso.

Figura 4. IIRM cerebral (T2 Flair): lesiones hiperintensas en región temporo occipital bilateral.



Fuente, Organización clinica Bonnadona Prevenir, paciente reporte de caso.

Figura 5. IRM cerebral (Difusión): persisten lesiones hiperintensas que hablan de evento agudo y/o subagudo



Fuente, Organización clinica Bonnadona Prevenir, paciente reporte de caso.

Discusión

El déficit de antitrombina III es una condición poco frecuente pero clínicamente relevante, asociada con un alto riesgo de trombosis en diferentes contextos clínicos. Este caso subraya la importancia de considerar las trombofilias hereditarias o adquiridas en pacientes jóvenes con eventos tromboembólicos atípicos, como los descritos en este paciente crítico de 25 años^(7,8).

El déficit de AT puede clasificarse en dos grandes categorías: hereditario (tipo I o tipo II) y adquirido. El déficit hereditario es poco frecuente, con una prevalencia estimada de 1 en 2,000 a 5,000 individuos, y se caracteriza por la reducción de la actividad funcional (tipo II) o de la concentración plasmática (tipo I), suficiente para predisponer a episodios trombóticos^(7,8). Aunque el paciente no tenía antecedentes personales o familiares claros de trombosis, es posible que el déficit de AT hereditario se haya manifestado bajo el estrés inflamatorio severo. El déficit adquirido, por otro lado, se observa más comúnmente en condiciones como sepsis, síndrome nefrótico, insuficiencia hepática o uso prolongado de heparina no fraccionada^(9,10).

La AT es un inhibidor clave de la cascada de coagulación, particularmente en la neutralización de trombina y los factores Xa y IXa. Su déficit, ya sea hereditario o adquirido, genera un estado de hipercoagulabilidad que predispone al desarrollo de trombosis en el lecho arterial y venoso. Los eventos trombóticos en estos pacientes pueden ocurrir espontáneamente o ser precipitados por factores adicionales, como infecciones severas, inmovilización o traumatismos, todos presentes en este caso^(10,11).

En condiciones normales, la AT desempeña un papel crucial al inactivar de manera progresiva e irreversible a la trombina, además de otros factores de coagulación mencionados. Este proceso se lleva a cabo en conjunto con otras proteínas, como la alfa-2-globulina, que neutraliza aproximadamente el 50% de la trombina^(8,10).

Aunque el déficit de AT es típicamente asociado con trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis de sitios inusuales (como las venas hepáticas o mesentéricas), también puede predisponer a eventos arteriales isquémicos^(9,12). En este paciente, la TAC de cráneo y la resonancia evidenciaron múltiples áreas de infarto en el cerebelo y la región

occipitotemporal derecha. Estas lesiones no eran compatibles con un síndrome de hipoperfusión típico del estado post-PCR, lo que planteó la sospecha de un estado protrombótico subyacente^(7,11).

La isquemia cerebral en jóvenes con trombofilia puede ocurrir por embolismos paradójicos, formación de trombos in situ o por vasculopatías asociadas^(9,11). En este caso, el déficit de AT probablemente contribuyó a una trombosis arterial local o a una complicación de origen embólico debido a su estado crítico. El deterioro hemodinámico y el estrés inflamatorio asociados a la sepsis pudieron amplificar el riesgo trombótico en este contexto^(10,12).

La identificación del déficit en este paciente fue crítica para dirigir el manejo. Sin esta intervención, los eventos isquémicos habrían progresado, con un pronóstico considerablemente peor.

El diagnóstico del déficit de AT en este paciente subrayó la importancia de un enfoque sistemático para evaluar trombofilias en jóvenes con eventos trombóticos inexplicados^(9,12). Las pruebas funcionales reportaron niveles <50% que confirmaron el déficit. Esta condición probablemente fue un factor determinante en el desarrollo de eventos isquémicos extensos, incluyendo las áreas cerebrales afectadas, lo cual motivó la intensificación del tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular, ajustada cuidadosamente para evitar complicaciones hemorrágicas en un paciente ya críticamente enfermo^(10,12).

El tratamiento con heparina de bajo peso molecular fue particularmente relevante en este caso, dada la capacidad de esta terapia para inhibir los efectos protrombóticos en el contexto de un déficit de AT. Sin embargo, en casos más severos o refractarios, se podría considerar la administración de concentrados de AT para corregir el déficit de manera más específica^(7,11).

Conclusión

El déficit de antitrombina III, aunque infrecuente, debe incluirse en el diagnóstico diferencial de estados protrombóticos, particularmente en pacientes jóvenes con eventos isquémicos en contextos de sepsis o estrés crítico. Este caso enfatiza la importancia de una evaluación detallada y un enfoque multidisciplinario, crucial para un manejo efectivo y personalizado de estos casos.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- García C, Martínez A, García V, Ricaurte-Fajardo A, Torres I, Coral J. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo. *Univ Med*. 2019;60(3). Disponible en: [https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/60-3%20\(2019-III\)/231059231008/](https://revistas.javeriana.edu.co/files-articulos/UMED/60-3%20(2019-III)/231059231008/)
- Jiménez R. Antitrombina III en estados normales y patológicos. *Rev Costarric Cienc Méd*. 1983;4(2):39-54. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rccm/v4n2/art6.pdf>
- Franco-Díaz de León R; Gamboa-Solís R; Sánchez-Díaz de León JA et al. Trombosis venosa profunda de miembros inferiores asociada a una triple deficiencia enzimática: antitrombina III, proteína C y proteína S. Reporte de caso. *Rev Lux Medica*. 2021; 16(48). Disponible en: <https://doi.org/10.33064/48lm20213335>
- Tapia J. Enfermedad cerebrovascular y trombofilia. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. [Internet]. 2002 Abr [citado 2024 Nov 13]; 40(2): 37-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272002000200004>
- Accidente cerebrovascular isquémico. Manual MSD, versión para profesionales. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-neuro%C3%B3gicos/accidente-cerebrovascular/accidente-cerebrovascular-isqu%C3%A9mico>
- Déficit de antitrombina III. Redacción Médica. [Internet]. 2023. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/deficit-antitrombina-iii>
- Patnaik MM, Moll S. Hereditary thrombophilia: Clinical syndromes and management. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(5):533-544.
- Dahlbäck B. Advances in understanding pathogenic mechanisms of thrombophilic disorders. *Blood Rev*. 2008;22(3):107-116.
- Nitzki-George D, Farrow JM. Hypercoagulable states and sepsis: A review of pathophysiology and treatment. *Crit Care Med*. 2016;44(2):314-322.
- Di Nisio M, et al. Antithrombin deficiency and risk of thrombosis: A meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;126(5):e337-e342.
- Levine MN, Lee AY, Kakkar AK. Thrombophilia in young patients: Aetiology and management. *J Thromb Haemost*. 2001;90(1):20-25.
- Berlot G et al. Antithrombin supplementation in sepsis: A narrative review. *J Intensive Care Med*. 2012;27(4):252-260.
- Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. *Anaesth Intensive Care Med*. 2019;20(3):152-158. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1472029919300050>
- Francisco Pérez-Gómez and Ramón Bover. The New Coagulation Cascade and Its Possible Influence on the Delicate Balance Between Thrombosis and Hemorrhage. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1217-9.
- Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortiz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med. interna Méx*. [revista en la Internet]. 2019 Feb [citado 2024 Nov 16]; 35(1):61-79. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-48662019000100061&lng=es. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i1.2212>



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

¿Otros linfomas?: Enfermedad de Castleman y virus herpes humano 8



CASO
CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 n° 1: 84-88
Enero - Abril 2025

Other lymphomas?: Castleman disease and human herpesvirus 8.

Melchiori P¹, Risau E², Rodríguez-Zubieta M³, García L⁴, Real A⁴,
Trucco J⁵, Romano V⁶.

¹Bioquímica. Jefa de residentes en Bioquímica Clínica y Microbiología.
Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

²Jefa de residentes en Anatomía Patológica. Hospital Universitario Austral,
Pilar, Buenos Aires, Argentina.

³Médica Especialista en Anatomía Patológica. Hospital Universitario Austral,
Pilar, Buenos Aires, Argentina.

⁴Bioquímica. Área de Biología Molecular- Laboratorio Central,
Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

⁵Servicio de Hematología. Hospital Universitario Austral,
Pilar, Buenos Aires, Argentina.

⁶Bioquímica. Coordinadora del Área de Biología Molecular- Laboratorio Central,
Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina.

pmelchio@cas.austral.edu.ar

Fecha recepción: 10/1/2025
Fecha aprobación: 30/4/2025

Palabras claves: desórdenes linfoproliferativos,
hiperplasia linfoide,
virología

Keywords: lymphoproliferative disorders,
lymph hyperplasia,
virology.

Resumen

La enfermedad de Castleman constituye un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos de baja frecuencia. Se clasifica según el número de áreas nodales afectadas en diferentes variantes: unicéntrica (UCD) o multicéntrica (MCD). A su vez, puede ser idiopática o estar relacionada con infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el virus herpes humano 8 (VHH8, también llamado herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi). Ésta última se presenta con una frecuencia estimada de 1/100.000 personas. La enfermedad puede tener un curso clínico indolente o agresivo, con presentaciones, en casos graves, de falla multiorgánica. El diagnóstico se realiza mediante la identificación de alteraciones morfológicas en el ganglio afectado y

técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) con marcación del antígeno LANA-1 para evidenciar la presencia del VHH8. La detección del genoma viral en muestras de sangre se ha propuesto como un biomarcador para predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y así instaurar un tratamiento precoz. Describimos el caso clínico de un paciente masculino de 65 años, HIV negativo que presentó en 2018 síntomas B, sumado a debilidad muscular y poliadenomegalias. Rápidamente el cuadro clínico progresó a falla multiorgánica. Fue diagnosticado con enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a VHH8, para la cual recibió tratamiento, logrando la remisión completa. En 2021 presentó una primera recaída que, después de recibir un tratamiento diferente, condujo a una segunda remisión. Durante

su seguimiento mediante diferentes parámetros bioquímicos, hacia fines de 2023 y principios del 2024, se detectó un aumento sostenido de la carga viral de VHH8. Debido a que el paciente no presentó síntomas adicionales ni nuevos hallazgos en los estudios de imágenes, se decidió una conducta expectante y monitoreo estricto. Existen reportes que sugieren que la reactivación viral podría predecir la recaída clínica de la enfermedad, incluso planteándose posibles estrategias preventivas tempranas frente a este evento, pero actualmente no hay un consenso sobre su aplicación sistemática en la práctica clínica. Consideramos que podría ser relevante el seguimiento de la carga viral de VHH8 en pacientes con enfermedad de Castleman a lo largo de su tratamiento. Sin embargo, dada la baja prevalencia de la enfermedad, es necesario el estudio de un número mayor de casos para poder establecerlo.

Summary

Castleman disease constitutes a heterogeneous group of low-frequency lymphoproliferative disorders. It is classified based on the number of affected nodal areas into different variants: unicentric (UCD) or multicentric (MCD). In turn, it can be idiopathic or associated with infections by the human immunodeficiency virus (HIV) and/or human herpesvirus 8 (HHV-8, also known as Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus). The latter has an estimated frequency of 1 in 100,000 people. Castleman disease can exhibit an indolent or aggressive clinical course, with severe cases leading to multi-organ failure. Diagnosis is based on identifying morphological abnormalities in the affected lymph node and immunohistochemistry (IHC) techniques using LANA-1 antigen staining to confirm the presence of HHV-8. Detection of the viral genome in blood samples has been proposed as a biomarker to predict disease recurrence risk, enabling early treatment initiation. We present the clinical case of a 65-year-old male patient, HIV-negative, who in 2018 developed B symptoms along with muscle weakness and generalized lymphadenopathy. The clinical picture rapidly progressed to multiorgan failure. He was diagnosed with HHV-8-associated multicentric Castleman disease, for which he received treatment, achieving complete remission. In 2021, the patient experienced his first relapse, which, after receiving a different treatment, led to a second remission. During

follow-up through various biochemical parameters, a sustained increase in HHV-8 viral load was detected between late 2023 and early 2024. Since the patient did not exhibit additional symptoms or new findings on imaging studies, a decision was made to adopt a watchful waiting approach with strict monitoring. Reports suggest that viral reactivation could predict clinical relapse of the disease, with potential early preventive strategies being proposed for this event. However, there is currently no consensus on its systematic application in clinical practice. We believe that monitoring HHV-8 viral load in patients with Castleman disease throughout their treatment could be relevant. However, given the low prevalence of the disease, a larger number of cases needs to be studied to establish this.

Introducción

La enfermedad de Castleman constituye un grupo heterogéneo de desórdenes linfoproliferativos de baja frecuencia, actualmente agrupados bajo la categoría "Lesiones tipo tumorales con predominio de células B". Se clasifica en diferentes variantes según el número de áreas nodales afectadas: unicéntrica (UCD) o multicéntrica (MCD)^(1,2). A su vez, puede ser idiopática o estar relacionada con infecciones por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y/o el virus herpes humano 8 (VHH8, también llamado herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi). Ésta última se presenta con una frecuencia estimada de 1/100.000 personas^(3,4).

El VHH8 infecta a las células B y plasmoblastos, donde persiste en estado de latencia. Los principales síntomas clínicos son mediados por el aumento de IL-6, asociados al mimetismo molecular de vIL-6 (interleuquina 6 viral). Durante la infección lítica (o fase replicativa), y en menor grado durante la infección latente, las células B infectadas por VHH8 segregan vIL-6 que activa al receptor IL-6 humano (gp130) sin necesitar de su correceptor (gp80), a diferencia de la IL-6 humana. Se ha observado que, en algunos casos, las células infectadas con HHV-8 son altamente proliferativas y pueden fusionarse para formar los llamados "microlinfomas" o dar lugar a un linfoma difuso de células B grandes o linfoma primario de efusiones⁽⁴⁾.

Clínicamente esta entidad se caracteriza por la presencia de adenomegalias, hepatoesplenomegalia, falla renal, reactantes de fase aguda aumentados

(principalmente proteína C), anemia, hipergamaglobulinemia policlonal y síntomas B (fiebre, sudoración y pérdida de peso). La enfermedad de Castleman unicéntrica es de curso benigno y su pronóstico es bueno, a diferencia de la multicéntrica, la cual suele requerir tratamientos más agresivos. En casos graves puede observarse falla multiorgánica de rápida instauración.

El diagnóstico anatomopatológico se realiza mediante la identificación morfológica en el ganglio afectado de hiperplasia folicular y/o vascular, regresión de los centros germinales, capilares hialinizados, así como expansión y distribución concéntrica de las células en la zona del manto⁽⁵⁾. Mediante técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) con marcación del antígeno LANA-1 (*latent nuclear antigen*) es posible detectar presencia o ausencia del VHH8. Aproximadamente el 30% de los linfocitos B alrededor del centro germinal suelen estar infectados con VHH8, que están restringidos a la expresión de cadena liviana IgM λ ⁽⁶⁾. La detección del genoma viral en muestras de sangre se ha propuesto como un biomarcador para predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad y así instaurar un tratamiento precoz o preventivo^(7,8).

Caso clínico

Paciente masculino de 65 años, HIV negativo, oriundo de Bolivia, que presentó en julio de 2018 síntomas B como astenia, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna, sumado a debilidad muscular y poliadenomegalias. Presentó una evolución rápida

que progresó a falla multiorgánica, por lo que fue evaluado en un centro médico en Chile, arribando al diagnóstico de enfermedad de Castleman multicéntrica (MCD) asociada a VHH8. Realizó tratamiento con metilprednisolona, rituximab y etopósido, logrando remisión completa de la enfermedad.

En febrero de 2019 decidió continuar el seguimiento médico de su enfermedad en nuestra institución. En dicho momento se encontraba asintomático, sin parámetros de actividad de la enfermedad y con carga viral de VHH8 no detectable. En diciembre de 2020 presentó recaída de la enfermedad con síntomas B, citopenias y valores de ferritina elevados. Se realizó una nueva biopsia escisional, en la cual se confirmó el diagnóstico mediante morfología e IHQ, evidenciando alteraciones en el tejido y células LANA-1 positivas en la zona del manto (Figuras 1 y 2). Adicionalmente, se realizaron estudios complementarios y de laboratorio para la evaluación del estado de la enfermedad. En estudios por imágenes se observaron ganglios linfáticos aumentados en zona infra y supra diafragmática, hepato-esplénicos y mediastinales. Recibió tratamiento con rituximab y doxorubicina liposomal, logrando una segunda remisión completa. Durante el período comprendido entre diciembre 2020 y abril 2024, se realizó el seguimiento con carga viral (CV) de VHH8 plasmática por PCR en tiempo real (TIB MOLBIOL-Roche) y parámetros inflamatorios como eritrosedimentación (VSG), proteína C reactiva (PCR), hemoglobina (Hb), lactato deshidrogenasa (LDH) y ferritina (Tabla 1).

Estos parámetros se mantuvieron no detectables

Figura 1. Biopsia de ganglio axilar derecho.

Corte histológico teñido con hematoxilina eosina (40x). Se observa un folículo linfoide con centro germinal atrófico e hiperplasia de la zona del manto con linfocitos dispuestos en capas concéntricas.

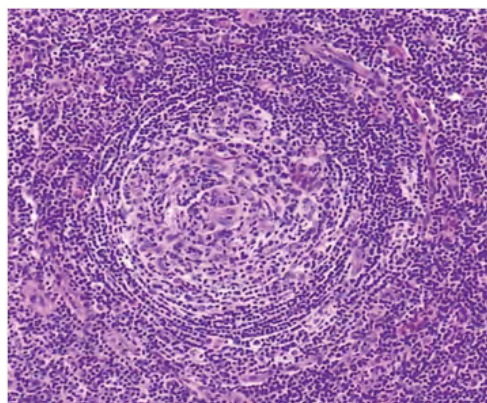


Figura 2. Biopsia de ganglio axilar derecho. Inmunomarcación para LANA-1 (40x). Se observa positividad en células de la zona del manto.

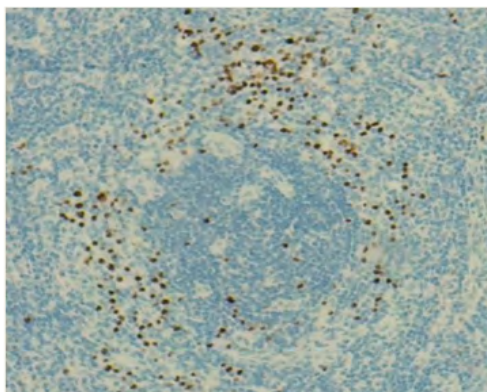


Tabla 1. Parámetros bioquímicos de seguimiento.

Fecha (mes/año)	CV copias/ml	CV LOG	Hb (gr/dl)	VSG (mm/hr)	PCR (mg/L)	LDH (U/L)	Ferritina (ng/ml)
12/2020	522	2.72	9.7	42	9.44	178	5722.06
02/2021	< 200	< 2.3	11.9	43	1.44	255	1034
03/2021	< 200	< 2.3	12.9	41	1.22	305	674
05/2021	< 200	< 2.3	12.5	74	51.2	164	909
08/2021	< 200	< 2.3	-	-	-	-	-
02/2022	< 200	< 2.3	12.6	34	3.5	175	524
03/2023	< 200	< 2.3	15.1	16	< 1.00	-	75
05/2023	200	2.3	15.1	21	< 1.00	148	107
11/2023	806	2.9	15.8	27	1	156	111
01/2024	1048	3.02	13.9	24	7.07	123	173
02/2024	1280	3.1	15.2	25	2.8	141	162
03/2024	320	2.57	14.6	26	6.3	194	274
04/2024	< 200	< 2.3	14	40	6.3	129	279
			VN: 13-17	VN: 0-20	VN: < 5	VN: 125-220	VN: 18-300

*Cv<200 o no detectable.

Abreviaturas. CV: carga viral, Hb: hemoglobina, VSG: velocidad de sedimentación globular, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa.

o dentro de los valores de referencia hasta fines de 2023, cuando se observó un aumento de CV: 806 (2.9 log) copias/ml (11/2023), 1048 (3,02 log) copias/ml (01/2024) y 1280 (3,1 log) copias/ml, lo que podría asociarse a una reactivación viral. Ante estos resultados, se discutió el inicio precoz del tratamiento. Sin embargo, debido a que el paciente no presentaba ningún otro síntoma o signo de actividad de la enfermedad, y valores normales de PCR, se decidió una conducta expectante y seguimiento estricto. En estudios posteriores se evidenció descenso de CV:

380 (2,57 log) copias/ml (03/2024) y <200 (<2,3 log) copias/ml (04/2024).

Discusión y conclusiones

Debido a la baja prevalencia del VHH8, su detección es poco frecuente en laboratorios clínicos, pero es relevante considerar el seguimiento de la CV en pacientes con enfermedad de Castleman asociada a este virus, de manera tal de monitorizar la respuesta al tratamiento.

Se plantea la hipótesis de que el estado

hiperproliferativo inducido por el VHH8 puede generar la acumulación de mutaciones en los genomas de las células B infectadas, que permite su supervivencia y, con el tiempo, pueden llegar a convertirse en un linfoma manifiesto.

Existen reportes que sugieren que la reactivación viral puede preceder a la actividad manifiesta de la enfermedad. Recientemente se publicó un trabajo en el cual el aumento de 3 log en la CV del VHH8, un nivel sérico de PCR ≥ 20 mg/L, y el status negativo de HIV se asociaron de manera independiente al riesgo de recaída de la enfermedad en los 2 siguientes años, si bien alrededor del 50% de los pacientes

no progresaron⁽⁸⁾. En la actualidad no existe un consenso sobre la conducta médica a tomar frente a la evidencia de reactivación viral en pacientes asintomáticos y sin enfermedad manifiesta. La conducta debe ser individualizada en cada caso particular, pudiéndose plantear el uso de rituximab monoterapia como estrategia preventiva en pacientes que presentan aumento sostenido de la carga viral de VHH8, sin enfermedad clínicamente manifiesta. Sin embargo, es necesario contar con mayor evidencia para comprender mejor el seguimiento y tratamiento de los pacientes con esta entidad.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Hematolymphoid Tumors: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-1748. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
2. Pertusa Mataix R, Loaiza Cabello D, García Morillo JS. Castleman's disease, pathophysiology, advances in diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2024;162(6):283-290. doi:10.1016/j.medcli.2023.10.013.
3. Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A et al. International, evidence-based consensus diagnostic criteria for HHV-8-negative/idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. 2017;129(12):1646-1657. doi:10.1182/blood-2016-10-746933.
4. HHV-8/KSHV-associated multicentric Castleman disease - UpToDate. Agosto 2024.
5. www.castleman.fr/diagnostic-et-classification-de-la-maladie.
6. Carbone A, Borok M, Damania B et al. Castleman disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7:84. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00317-7>.
7. Stebbing J, Adams C, Sanitt A et al. Plasma HHV8 DNA predicts relapse in individuals with HIV-associated multicentric Castleman disease. *Blood*. 2011;118(2):271-275. doi:10.1182/blood-2011-02-335620.
8. Rasmussen C, Gérard L, Fadlallah J et al. Higher rate of progression in HIV- than in HIV+ patients after rituximab for HHV8+ multicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2023;7(18):5663-5669. doi:10.1182/bloodadvances.2023010316.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.

Glofitamab: presente y futuro en el tratamiento de Linfoma Difuso de Células Grandes B

Glofitamab: Present and Future in the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Orlova María 

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

maria.orlova@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 14/4/2025

Fecha aprobación: 21/4/2025



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 n° 1: 89-94

Enero - Abril 2025

Palabras claves: Glofitamab;
LDCGB recaído/refractario;
quimioterapia.

Keywords: Glofitamab;
relapsed /refractory DLBCL;
chemotherapy.

Resumen

Glofitamab es un anticuerpo biespecífico CD20xCD3 aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) recaído/refractario (R/R), mostrando altas tasas de respuesta completa y supervivencia prolongada. Su principal evento adverso es el síndrome de liberación de citocinas, generalmente leve. En monoterapia los pacientes con LDCGB R/R alcanzan una respuesta completa de 40%, mientras que en combinación con quimioterapia (Glofit-GemOx y Glofit-R-ICE) mejora significativamente la supervivencia global y la tasa de respuesta. En primera línea, su combinación con R-CHOP ha demostrado alta eficacia en pacientes de alto riesgo. Un desafío emergente es la pérdida de CD20 tras el tratamiento, lo que podría comprometer su eficacia. A pesar de no estar aprobado aún por ANMAT, glofitamab representa una opción prometedora para pacientes con LDCGB en Argentina, especialmente en ausencia de acceso a CAR-T.

Summary

Glofitamab is a bispecific CD20xCD3 antibody approved by the FDA and EMA for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (R/R DLBCL), demonstrating high complete response rates and prolonged survival. Its main adverse event is cytokine release syndrome, usually mild. As monotherapy, in patients with R/R DLBCL it achieves 40% complete response rate, while in combination with chemotherapy (Glofit-GemOx and Glofit-R-ICE), it significantly improves overall survival and response rates. In the first-line setting, its combination with R-CHOP has shown high efficacy in high-risk patients. An emerging challenge is the loss of CD20 after treatment, which may affect its efficacy. Although not yet approved by ANMAT, glofitamab represents a promising option for DLBCL patients in Argentina, especially in the absence of access to CAR-T therapy.

Reseña de la molécula:

Glofitamab es un anticuerpo biespecífico CD20xCD3 (BiTE) que redirige linfocitos T para eliminar células B malignas (Figura 1). En un estudio de fase II (NCT03075696) en pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) recaído/refractario (R/R), mostró altas tasas de respuesta completa y respuestas duraderas con un perfil de toxicidad manejable⁽¹⁾. A raíz de estos resultados, la FDA y la EMA aprobaron glofitamab para pacientes con LDCGB R/R que hayan recibido al menos dos líneas de tratamiento previas. Aún el tratamiento no se encuentra aprobado por la ANMAT, aunque varios pacientes han sido tratados en la Argentina bajo un programa de uso compasivo.

El esquema terapéutico consiste en una dosis de obinutuzumab (1000 mg) en el día 1 del ciclo 1 (D1, C1) para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas. Luego, glofitamab intravenoso con dosis escalonadas en C1 (2.5 mg en D8, 10 mg en D15), seguido de la dosis objetivo de 30 mg desde C2 hasta C12 en ciclos de 21 días.

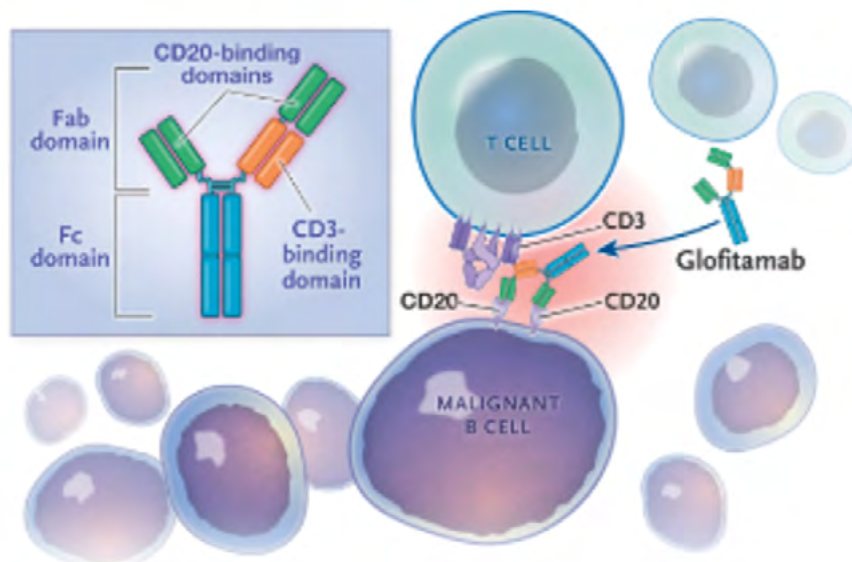
El evento adverso más común fue el síndrome de liberación de citocinas (SLC) en 63% de los pacientes, principalmente tras las primeras tres dosis. La mayoría de los casos fueron leves (grado 1 en 47%, grado 2 en 12%), mientras que los casos graves fueron raros (grado 3 en 3%, grado 4 en 1%). La premedicación con dexametasona redujo la incidencia

de SLC en comparación con el uso de cualquier glucocorticoide (48% vs. 68%). Es importante destacar que ante un SLC grado 2 (fiebre e hipotensión) es imperativo iniciar con terapia con tocilizumab 8 mg/kg (máxima dosis 800 mg) que se puede administrar hasta 2 veces en el mismo día con un tiempo entre ambas dosis mínimo de 8 horas. Es por esto que actualmente se sugiere contar con al menos dos dosis de tocilizumab en la institución antes de iniciar la administración de cualquier tipo de BiTE⁽²⁾. Eventos neurológicos compatibles con síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS, Inmune effector cell-associated neurotoxicity) ocurrieron en 8% de los pacientes, con 3% presentando eventos de grado 3 o superior. Si bien estos eventos adversos representan un nuevo desafío, el manejo de estos se encuentra estandarizado según grado severidad lo que facilita su abordaje.

Glofitamab monoterapia:

Recientemente en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) 2024 se presentó el seguimiento a los 3 años de los pacientes con LDCGB R/R a más de dos líneas que recibieron glofitamab monoterapia. El objetivo primario fue la tasa de respuesta completa (RC) evaluada por un comité independiente según los criterios de Lugano 2014. También se analizaron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) en

Figura 1.



Adaptado de "Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F y col. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022;387:2220–2231"

pacientes con RC al final del tratamiento. Se evaluó la cinética de ADN tumoral circulante (ctDNA) mediante secuenciación de última generación (NGS) y se analizó la recuperación inmunológica con recuento de células B CD19+ mediante el ensayo TBNK. Se incluyeron 155 pacientes, de los cuales 154 recibieron al menos una dosis de glofitamab. Treinta y tres por ciento de los pacientes y 84% eran reactivos a la última terapia. La RC evaluada fue de 40% y la respuesta global (RC y RP) de 52%. Para el grupo de pacientes que alcanzaron RC la SLP a 2 años fue de 57% y la SG de 77%. En la misma actualización se describió que la recuperación de células B e inmunoglobulinas comienza alrededor de los 12-18 meses posteriores al fin del tratamiento. En pacientes con RC al final del tratamiento y evaluables para ctDNA (27 de 45; 60%), se observó una disminución rápida y sostenida de ctDNA, mantenida incluso 12 meses después del tratamiento. El perfil de seguridad fue similar a las presentaciones previas⁽³⁾.

Glofitamab en combinación con quimioterapia

Después de demostrar su eficacia en tercera línea y en monoterapia, se comenzaron a desarrollar distintas combinaciones con quimioterapia en segunda y primera línea.

El estudio fase 3 STARGLO evaluó glofitamab más gemcitabina-oxaliplatino (Glofit-GemOx) frente a rituximab-GemOx (R-GemOx) en pacientes con LDCGB R/R no elegibles para trasplante. Se incluyeron 274 pacientes de 62 centros en 13 países.

Los resultados mostraron que Glofit-GemOx mejoró significativamente la supervivencia global en

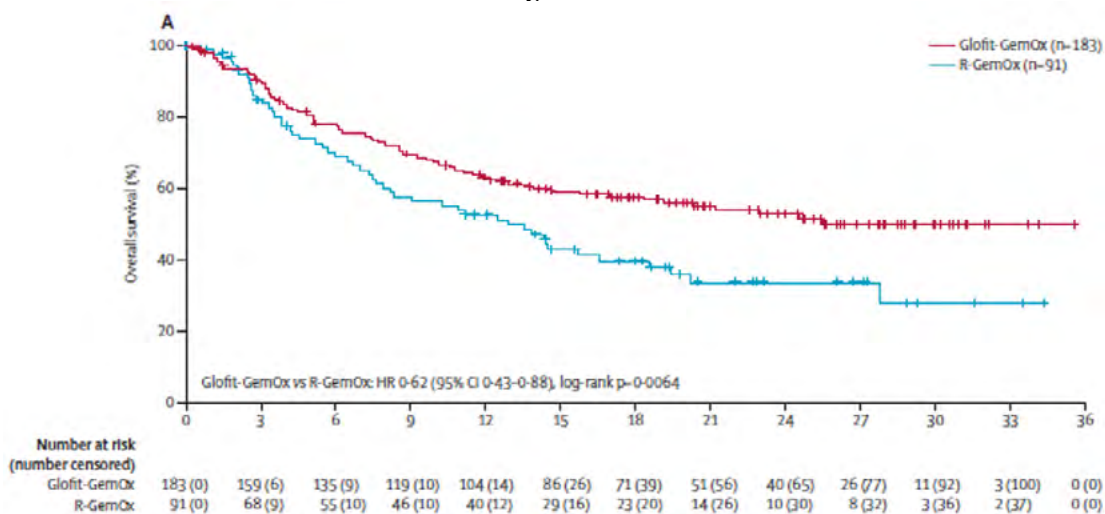
comparación con R-GemOx. En el análisis primario (mediana de seguimiento de 11,3 meses), la mediana de SG no fue estimable para Glofit-GemOx (IC 95%: 13,8 meses-NE) frente a 9,0 meses con R-GemOx (HR 0,59; p=0,011). En el análisis actualizado (seguimiento de 20,7 meses), la mediana de SG con Glofit-GemOx fue de 25,5 meses versus 12,9 meses con R-GemOx (HR 0,62) (Figura 2).

El 44% de los pacientes expuestos a glofitamab desarrolló síndrome de liberación de citocinas, mayormente leve. Las muertes relacionadas con el tratamiento fueron del 3% en el grupo Glofit-GemOx y del 1% en R-GemOx⁽⁴⁾.

Es así, como este tratamiento demostró ser significativamente superior al tratamiento estándar para pacientes no candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, presentando una diferencia estadísticamente significativa de gran magnitud en sobrevida global. Próximamente a aprobarse en la Argentina esta combinación desafiará nuestros estándares de tratamiento para probablemente en convertirse en uno.

Otra combinación interesante para la segunda línea terapéutica es la de Glofitamab R ICE desarrollada para pacientes elegibles a trasplante de progenitores hematopoyéticos o terapia CAR-T quienes necesitan una terapia de rescate previo al procedimiento. El estudio fase Ib (GO43693) evaluó glofitamab combinado con R-ICE (Glofit-R-ICE). Se incluyeron 41 pacientes (mediana de edad: 66 años, 71% hombres). El subtipo más común fue LBDCG NOS (70,7%), con enfermedad extranodal en el 39%. La mediana de duración del tratamiento con glofitamab fue de

Figura 2.



28 días. A discreción del investigador los pacientes recibieron 2 a 3 ciclos del tratamiento. La tasa de respuesta global (ORR) fue del 78,1% (IC 95%: 60,0-90,7) y la tasa de respuesta completa del 68,8% (IC 95%: 50,0-83,9). El evento adverso más común fue el síndrome de liberación de citocinas (48,8%, todos grados 1-2), sin casos de grado ≥ 3 . Infecciones ocurrieron en el 19,5% y eventos adversos grado 3/4 en el 61%, siendo la trombocitopenia el más frecuente (26,8%). Se reportaron eventos adversos graves en el 41,5%, sin muertes relacionadas con el tratamiento. Un paciente discontinuó glofitamab debido a eventos adversos⁽⁵⁾.

Esta combinación si bien se encuentra aún en pleno desarrollo impresiona ser sumamente prometedora en nuestro contexto latinoamericano en donde rescatar a los pacientes con LDCGB R/R sin tener acceso a CAR-T y siendo inclusive candidatos a trasplante se presenta como un desafío terapéutico. Sabemos que de los pacientes recaídos / refractarios solo la mitad será elegible a trasplante y de estos pacientes solo otros 40-50% responderán a terapia de salvataje con los regímenes de poliquimioterapia disponibles⁽⁶⁾. Esta combinación si bien no cuenta con rama comparadora impresiona aumentar este último número a un 70% con 3 ciclos de tratamiento.

Por último, la combinación de glofitamab con R-CHOP en primera línea en estudios fase Ib y II demostró alta eficacia inclusive en pacientes de alto riesgo. En el ensayo NP40126, la combinación Glofit + R-CHOP tras un seguimiento mediano de 17.1 meses, presentó una tasa de ORR de 92.9% y respuesta metabólica completa de 83.9%, con un 91.5% de respuestas completas en curso a 12 meses. Los eventos adversos (AEs) fueron similares a análisis previos: AEs grado ≥ 3 en 75% de los pacientes, con AEs graves relacionados con Glofit en 10.7%. El SLC se presentó en una frecuencia de 10.7%, sin casos grado ≥ 3 . La neutropenia (46.4%) y las infecciones (48.2%) fueron los efectos más comunes⁽⁷⁾.

En otro estudio randomizado fase II COALITION se comparó glofit-R-CHOP contra glofit-pola-R-CHP en pacientes de alto riesgo. Se demostró alta eficacia de ambos esquemas con perfil de seguridad conocido. La tasa de respuesta global de ambos esquemas fue 100% (RC 92%). La SLP/SG a 12 meses fue 88%/96% y 95%/97%, respectivamente. De esta forma no se encontró una diferencia en eficacia entre ambos esquemas⁽⁸⁾. Por ende, con el seguimiento

presentado hasta ahora, impresiona que el agregado de polatuzumab no sumaría eficacia al esquema glofitamab-R-CHOP.

Por último y todavía en reclutamiento activo, se encuentra el estudio SKYGLO (GO44145; NCT06047080), es un ensayo fase III, multicéntrico, abierto y aleatorizado que compara glofitamab + Pola-R-CHP frente a Pola-R-CHP solo en pacientes con DLBCL CD20+ no tratados previamente. Incluirá aproximadamente 1130 pacientes de 18 a 80 años, con criterios de riesgo intermedio-alto. El tratamiento consistirá en 8 ciclos de 21 días. El grupo experimental recibirá glofitamab (ciclos 2-8) más Pola-R-CHP (ciclos 1-6), mientras que el grupo control recibirá Pola-R-CHP (ciclos 1-6) y rituximab (ciclos 7-8)⁽⁹⁾. El enrolamiento comenzó en septiembre / 2023 y esperaremos ansiosos los resultados sabiendo que hasta ahora la única combinación que ha logrado superar al R CHOP fue Pola-R-CHP aunque por un beneficio marginal de 6% en SLP (Tabla 1).

Pérdida del CD20

Recientemente se empezó a poner en foco la necesidad de evaluación del marcador CD20 en las biopsias de LDCGB tanto previo al inicio del tratamiento con glofitamab como posterior al mismo ante una recaída o progresión. En un artículo recientemente publicado en la British Journal of Haematology se abordó esta problemática. El estado de CD20 se investigó como un posible mecanismo de resistencia mediante biopsias tomadas antes del tratamiento con glofitamab y en el momento de la recaída o progresión de la enfermedad. Antes de recibir glofitamab, 28 de 32 pacientes (87%) con biopsias disponibles eran CD20 positivos, mientras que 4 de 32 (12%) eran CD20 negativos. Entre los cuatro pacientes que no expresaban CD20 antes del tratamiento, dos alcanzaron una respuesta parcial como mejor resultado, mientras que los otros dos presentaron progresión de la enfermedad⁽¹⁰⁾. Como podemos apreciar una respuesta menor a la reportada. De manera similar recientemente se presentó una experiencia del mundo real de uso de anticuerpos biespecíficos en pacientes con LDCGB en donde se demostró que los pacientes con CD20 negativos previo al inicio del tratamiento con BiTEs presentan menor tasa de respuesta⁽¹¹⁾. La mediana de SLP en estos pacientes con CD20 negativos que iniciaban un tratamiento con BiTEs fue de 1.1 meses (vs. 3.4 con CD20 positivo, p

Tabla 1.

	Estudios clínicos	Población	Efectos Adversos	Eficacia
Tercera Línea	Estudio fase II NCT03075696 Glofitamab monoterapia	154 pacientes 33% CAR-T previo 84% refractaria a última línea	SLC en 63% (grado 1 en 47%, grado 2 en 12%, grado 3 3%) ICANS 8% (3% grado 3) Neutropenia 38%	RC 40% SLP a 2 años 57% y SG 77%
Segunda Línea	Estudio fase III STARGLO Glofit R GemOx vs R GemOx	274 pacientes No elegibles a trasplante 67% refractarios primarios	SLC 44% ICANS 2% Neutropenia 30% / 28%	Glofit R GemOx Mediana SG 25.5 meses vs 12.9 R GemOx HR 0.62 (0.43-0.88) p 0.0064
	Estudio fase Ib GO43693 Glofit R ICE	41 pacientes Elegibles a terapia celular (CART o Trasplante) 31% refractarios primarios	SLC 48.8% Neutropenia 35% Discontinuación de tratamiento 9%	ORR 78.1% RC 68.8%
Primera Línea	Estudio fase Ib NP40126 Glofit R CHOP	56 pacientes 1 ciclo de RCHOP previo al glofitamab IPI >2 67%	SLC 10.7 Neutropenia 48%	RC 91.5%
	Estudio fase II COALITION Glofit R CHOP (A) vs Glofit Pola RCHP(B)	80 pacientes IPI ≥3, NCCN-IPI ≥4 Doble hit 11% 1 ciclo de RCHOP previo	Neutropenia febril rama A 0%; rama B 15%	ORR 100% (RC92%) ambos esquemas SLP/SG 88%/96% en la rama A 95% y 97% en la rama B
	Estudio fase III SKYGLO Glofit R CHOP vs Pola R CHP	1130 pacientes de 18 a 80 años con criterios de riesgo intermedio-alto		Sin resultados aún, en fase de enrolamiento

< 0.001) y la SG fue de 1.3 meses (vs. 13 con CD20, $p < 0.001$). Ambos números como podemos ver son significativamente inferiores a los pacientes CD20 positivos que iniciaban el tratamiento. Es crucial investigar los mecanismos que conducen a la pérdida de CD20 e identificar biomarcadores que permitan predecir la pérdida de este antígeno. Los pacientes refractarios a glofitamab y CD20 negativos representan una necesidad médica no satisfecha, lo que urge la identificación de nuevos blancos terapéuticos distintos a CD20, así como estrategias de tratamiento combinadas que ayuden a reducir el riesgo de pérdida de CD20.

Conclusión

En conclusión, glofitamab ha demostrado ser una opción terapéutica prometedora para pacientes con LDCGB recaído o refractario, mostrando altas tasas de respuesta completa y respuestas duraderas, especialmente en monoterapia y en combinación

con quimioterapia. Los estudios clínicos, incluyendo ensayos de fase II y III, han revelado su eficacia, particularmente en combinaciones como Glofit-GemOx y Glofit-R-ICE, que ofrecen mejoras significativas en la supervivencia global y la tasa de respuesta. Sin embargo, su uso está asociado con eventos adversos como el síndrome de liberación de citoquinas que obliga a los centros a adquirir conductas estandarizadas para su manejo. Por otro lado, la evaluación del estado de CD20 en biopsias antes y durante el tratamiento se ha identificado como clave para optimizar las respuestas terapéuticas. La pérdida de CD20 en algunos pacientes presenta un desafío y abre la necesidad de investigar nuevos enfoques terapéuticos. En resumen, glofitamab representa una alternativa valiosa que, aunque aún no aprobada por ANMAT, podría revolucionar el tratamiento del LDCGB en Argentina, especialmente en nuestro contexto de ausencia de acceso a terapia CAR-T.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos de interés.

Agradecimiento: Agradezco a la Dra. Nancy Cristaldo en la colaboración de confección de este artículo.

Bibliografía

- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F y col. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387:2220–2231. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2207816>
- Crombie JL, Graff T, Falchi L y col. Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. *Blood* 2024;143:1565–1575. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021186>
- Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F y col. Fixed-duration glofitamab monotherapy continues to demonstrate durable responses in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma: 3-year follow-up from a pivotal Phase II study. *Blood* 2024;144:865–865.
- Abramson JS, Ku M, Hertzberg M y col. Glofitamab plus gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) versus rituximab-GemOx for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (STARGLO): a global phase 3, randomised, open-label trial. *Lancet* 2024;404:1940–1954. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02779-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02779-2)
- Minard-Colin V, Andi3n Catal3n M, Vinti L y col. Glofitamab in combination with R-ICE chemoimmunotherapy or as monotherapy in children and adolescents with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: Initial safety and efficacy results from the ongoing iMATRIX-GLO study. *Blood* 2024;144:6483–6483.
- García-Sancho AM, Cabero A, Guti3rrez NC. Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: New Approved Options. *J Clin Med* 2023;13. <https://doi.org/10.3390/jcm13010070>
- Topp MS, Tani M, Dickinson M y col. Glofitamab plus R-CHOP induces high response rates with a manageable safety profile in patients with previously untreated diffuse large B-cell Lymphoma (DLBCL): A 12-month analysis from a phase Ib study. *Blood* 2023;142:3085–3085.
- Minson A, Verner E, Giri P y col. A randomized phase 2, investigator-led trial of glofitamab-R-CHOP or glofitamab-polatuzumab vedotin-R-CHP (COALITION) in younger patients with high burden, high-risk large B-cell lymphoma demonstrates safety, uncompromised chemotherapy intensity, a high rate of durable remissions, and unique FDG-PET response characteristics. *Blood* 2024;144:582–582.
- Advani RH, Dickinson MJ, Fox CP y col. SKYGLO: A global Phase III randomized study evaluating glofitamab plus polatuzumab vedotin + rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (Pola-R-CHP) versus Pola-R-CHP in previously untreated patients with large B-cell lymphoma (LBCL). *Blood* 2024;144:1718.1–1718.1.
- Carlo-Stella C. Relapse after glofitamab, a novel unmet medical need with high rates of CD20 loss. *Br J Haematol* 2024;205:17–19. <https://doi.org/10.1111/bjh.18827>
- Brooks TR, Zabor EC, Bedelu YB y col. Real-world outcomes with bispecific T-cell engagers (REAL-BiTE) for relapsed or refractory large B-cell lymphoma: A multi-center, retrospective cohort study. *Blood* 2024;144:111–111.

La recepción de trabajos se realizará mediante el sistema OJS en la web oficial de la *Revista Hematología*: www.revistahematologia.com.ar. Podrán acceder al instructivo y solicitar asistencia a los mails allí indicados. Ningún trabajo será recepcionado por fuera del sistema. No se aplican cargos por el envío de artículos ni por procesamiento (APC). **Cada autor deberá generar un identificador digital permanente (ORCID, según la sigla en inglés).**

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés.

Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

1. Artículos originales
2. Yo opino
3. Ateneos Anatómico-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

1) Los **Artículos originales** deben ser inéditos. No deben haber sido enviados ni presentados simultáneamente a ninguna otra revista antes de conocer la decisión de aceptación o rechazo por parte de la Revista Hematología.

Los manuscritos deberán ser escritos en formato Word a doble espacio, con letras Times New Roman tamaño 12, con márgenes amplios de 3 cm con un máximo de 4.000 palabras, incluyendo tablas y bibliografía. Todas las ilustraciones, figuras y tablas con su respectiva leyenda deberán ser colocadas en los lugares del texto correspondiente, en vez de al final.

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

- Título (en castellano y en inglés): sin abreviaturas, será breve y preciso.

- Autores/as:

- En renglón aparte se detallará la nómina de personas autoras, separados por comas, comenzando por el apellido completo e inicial del nombre.
- Filiación institucional: para cada autor/a se detallará el nombre de la institución (sin abreviaturas) donde se realizó el trabajo,

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

Ciudad, país de origen y correo electrónico del autor/a responsable.

Autoría: la revista Hematología adhiere a las directrices del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (ICMJE, por sus siglas en inglés) que en las Recomendaciones para la preparación, presentación, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas delimita que para adquirir la condición de autoría de los estudios cada uno de los/as participantes deberán cumplir los siguientes criterios:

- Haber realizado contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, a la recolección de los datos o al análisis y la interpretación de los mismos.
- Haber participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual.
- Haber aprobado la versión final del manuscrito.
- Ser responsable de todos los aspectos del manuscrito asegurando que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todas las partes del manuscrito fueron adecuadamente investigadas y resueltas.

A efectos de cumplir con este requerimiento se deberá incluir la siguiente declaración en la portada, ubicándola debajo de la nómina de personas autoras:

"Todas las personas autoras han efectuado una contribución sustancial a la concepción o el diseño del estudio o a la recolección, análisis o interpretación de los datos; han participado en la redacción del artículo o en la revisión crítica de su contenido intelectual; han aprobado la versión final del manuscrito; y son capaces de responder respecto de todos los aspectos del manuscrito de cara a asegurar que las cuestiones relacionadas con la veracidad o integridad de todos sus contenidos han sido adecuadamente investigadas y resueltas."

Nota: la declaración de autoría solo deberá incluirse en aquellos **trabajos de investigación** de autoría múltiple pero no en los de autoría unipersonal.

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán enumerarse como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

- En español e inglés.
- Estructura: Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión.
- Extensión: hasta 400 palabras.

- Palabras clave:

- En español e inglés.
- Cantidad: entre 3 y 5.
- Utilizar términos del Medical Subjects Headings del Index Medicus.

c) **Introducción:** Breve resumen del estado del arte del tema a tratar y los objetivos del trabajo.

d) **Materiales y Métodos:** Debe detallar claramente la población utilizada en el trabajo (grupos controles y pacientes), las metodologías empleadas y los métodos estadísticos utilizados en la evaluación de los resultados. En esta sección se debe incluir una declaración que indique la aprobación del comité de ética Institucional o autoridad competente además se debe dejar constancia que se obtuvo de cada paciente el consentimiento informado por escrito y que el protocolo de estudio se realizó conforme a las normas éticas de la declaración de Helsinki 1975.

e) **Resultados:** Deberán estar expresados con claridad en forma cuantitativa, utilizando valores numéricos (expresados en las unidades internacionales habituales), tablas y/o gráficos. No se aceptarán tablas que ocupen un espacio mayor que el de una página de la Revista.

Las abreviaturas y símbolos deberán estar especificados en el texto o al pie de las tablas.

f) **Discusión:** Analiza los resultados y los hechos que tengan relación directa con los mismos, las relaciones entre éstos y el objetivo inicialmente propuesto y su confrontación con los conocimientos establecidos previamente.

g) **Referencias bibliográficas:**

Las personas autoras son responsables de verificar la exactitud e integridad de las referencias. Sólo se incluirán las referencias que hayan sido consignadas en el artículo, ordenadas numéricamente en forma correlativa. Se hará figurar inicialmente la nómina de autores separados por comas, comenzando por el apellido, seguido por las iniciales de los nombres. Cuando el número de autores sea mayor de 6, se hará mención sólo a los primeros 3 seguidos de la sigla «y col.»; a continuación se consignará el título del trabajo seguido del nombre de la revista en forma abreviada, según lo establezca por el «Index Medicus»; año de publicación, punto y coma, número de Volumen dos puntos, página inicial, guión, página final. **Incluya el DOI si corresponde.**

Ejemplo: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. [https://doi.org/15.1555/S0363-5023\(10\)8111-0](https://doi.org/15.1555/S0363-5023(10)8111-0)

Cuando se trate de libros se harán figurar el nombre del autor/es, título del capítulo, título del libro, editor/es, año de aparición, páginas separadas por guión, agregando el número de edición si no fuera la primera edición, editorial, y ciudad. Ejemplo: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftirie y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Datos respaldatorios

Para citar este tipo de datos, referidos en Depósito de datos, se deberá realizar con el siguiente formato:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Estudio comparativo entre el método coagulométrico tradicional y un dispositivo portátil en la medición de la razón internacional normalizada y la toma de decisión médica.](#) [Dataset] Versión de 22 de junio de 2021. SciELO Data. (enlace facilitado por el repositorio que contará con un identificador permanente de objeto digital, sea handle, DOI u otro)

Las referencias deben estar marcadas en el texto entre paréntesis y en formato superíndice. La revista adopta los criterios establecidos por las Normas APA (www.normasapa.com)

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.

La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatómico-clínicos** deberán ser escritos con el mismo formato gráfico y se procederá de la misma forma que los artículos originales.

4) Las **Editoriales** serán solicitadas por el Comité Editor. Tendrán título y texto con características de monografía, en lo posible con una extensión que no supere las 2.000 palabras, con un máximo de 5 citas bibliográficas, el nombre del autor, su dirección con código postal y dirección de mail.

5) Las **Actualizaciones y/o revisiones** deberán ser escritas con el formato gráfico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 5.000 palabras.

6) La sección **Hematología Pediátrica:** Estará destinada a revisiones de tópicos hematológicos y casos clínicos en niños. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales

11) **Caso clínico.** En esta sección se admite un máximo de 8 referencias bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole.

La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

13) En la sección **Correo de lectores** se publicarán opiniones sobre situaciones clínicas y experiencias que puedan relacionarse o no con los artículos publicados en la Revista, con sentido crítico, objetivo y/o educativo, aceptándose derecho a réplica en caso de opinar sobre algún trabajo publicado. La longitud no deberá superar las 1.000 palabras (hasta 4 citas bibliográficas).

Conflicto de Interés:

La responsabilidad por el contenido, afirmaciones y autoría de los artículos publicados pertenece exclusivamente a sus autores, los cuales deben aclarar por escrito si existe algún conflicto de interés. Todos los integrantes deben exponer al pie su "disclosure". Todas las presentaciones en publicaciones de la Revista Hematología desde el primer número del año 2013 deberán incluir un párrafo al final del manuscrito donde se especifique la declaración de conflictos de interés de acuerdo al modelo adjunto.

NO está permitido que el trabajo enviado a Hematología sea enviado a otra revista. El modelo adaptado de normas para conflicto de interés propuesto por la Comisión Directiva de la SAH se ha basado en el de la Sociedad Americana de Hematología y contiene el mismo formato que muchas prestigiosas revistas de nuestra especialidad. Hacemos referencia a todas las actividades vigentes y a las realizadas en último año.

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

- 1) Empleado
- 2) Consultor
- 3) Propiedad accionaria
- 4) Fondos de Investigación por estudios propios (La norma NO incluye a los protocolos de investigación de fase II a IV multicéntricos, nacionales o Internacionales)
- 5) Honorarios por conferencias (Speaker)
- 6) Miembro de Comité Asesor (Advisory Board)

Imágenes:

Las imágenes deberán ser enviadas en formato jpg, 300dpi de resolución. Podrán ser enviadas a color.

Aviso de derechos de autor/a

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se les enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: revista@sah.org.ar

Declaración de privacidad

Los nombres y las direcciones de correo electrónico introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines establecidos en ella y no se proporcionarán a terceros o para su uso con otros fines.

Código de ética

Hematología rige su política editorial sobre aspectos éticos de la publicación científica observando las directrices del [Comité de Ética de las Publicaciones](#) (Committee on Publication Ethics - COPE).

Cuando se realizan estudios clínicos en seres humanos, los procedimientos llevados a cabo deben estar explícitamente de acuerdo con el estándar de ética del comité responsable en experimentación humana, institucional o regional y con la Declaración de Helsinki de 1975, corregida en 1983 y revisada en 1989, los cuales deberán figurar explícitamente en la metodología del trabajo.

No utilizar los nombres de los pacientes, ni sus iniciales ni el número que les corresponde en el hospital, especialmente en el material ilustrativo.

Todos los trabajos de investigación que incluyan animales de experimentación deben haber sido realizados siguiendo las indicaciones de la "Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio" (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) perteneciente a la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica y actualizada por la American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

No serán considerados para publicación los artículos que no cumplan con los códigos de ética.

Modelos animales

Si se aceptaran trabajos en modelos animales, los autores deberán enviar el certificado correspondiente de aprobación del proyecto emitido por la CICUAL (Comisión Institucional para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio).

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

1) **Original articles** must be unpublished. They should not have been submitted simultaneously to another journal without knowing the decision of acceptance or denial from Revista Hematología.

The articles should be in Word format, double-spaced, in Times New Roman font 12, with wide margins of 3cm with a maximum of 4,000 words, including tables and references. All illustrations, figures and tables and their respective legend, should be placed in the appropriate places in the text, instead of at the end.

The articles arrangement should be as follows:

1. a) Cover: It will include the following items:

- Title (both in English and Spanish): with no abbreviations; it will be concise and precise.

- Authors:

- The list of authors should be included in a separate line, separated by commas, beginning with the complete last name and the initials of the name.
- Institutional affiliation: it will include the institution name (without abbreviations) where the work has been carried out for each author.

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

2 Servicio de Hematología, Hospital Fernández. Buenos Aires, Argentina

City, country of origin, and e-mail of the responsible author.

Authorship: Revista Hematología adheres to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines, which in the [Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly work in Medical Journals](#) delimits that to get the authorship of the studies, each of the participants must meet the following criteria:

- They must have made substantial contributions to the conception and design of the study or the acquisition, analysis, or interpretation of its data.
- They must have participated in drafting the work or revising it critically for important intellectual content.
- They must have provided the final approval of the version to be published.
- They must have agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

To the effects of complying with this requirement, the cover must include the following statement under the list of authors:

"The authors have made a substantial contribution to the conception or design of the work, and data acquisition, analysis, or interpretation. They have participated in the article drafting or the critical revision of its intellectual content. They have agreed to the final version of the manuscript and can defend every aspect of the manuscript to guarantee that all the questions related to the accuracy or integrity of its content have been appropriately investigated and resolved."

Note: The statement of authorship should only be included in **research articles** with multiple authors, but not in those with only one author.

- If necessary, above the authorship declaration you can include the persons or institutions that have participated in the study who do not comply with the four mentioned criteria but that contributed to its development. They should be identified by name and last name/s or name of the institution, specifying the specific contribution to the research work.

1. b) Summary and keywords

- Summary:

- Both in Spanish and English.
- Structure: Introduction, Material and Methodology, Results and Discussion.
- Length: up to 400 words.

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.
- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

c) **Introduction:** Summary of the state of the art of the topic and the goals of the work.

d) **Materials and Methodology:** It must detail the population used (control groups and patients), the methodology employed, and the statistical methods used to evaluate the results. This section should include a statement indicating the approval of the Institutional Ethics Committee or competent authority, as well as the written informed consent obtained from each patient, and that the study protocol was carried out following the ethical standards of the 1975 Declaration of Helsinki.

e) **Results:** They should be clearly expressed in quantitative form, using numeric values (in the usual international units), tables, and/or graphs. Tables that occupy more than one page will not be accepted.

Abbreviations and symbols must be specified in the text or under the tables.

f) **Discussion:** It analyses the results and the facts directly related to them, the relationship between them and the initially proposed goal, and their comparison with the previously established knowledge.

g) **Bibliographic references:**

The authors are responsible for checking the accuracy and integrity of the references. Only references mentioned in the article will be included, in sequential numerical order. The names of the authors must be listed at the beginning separated by commas, first the last name, then the initials of the names. If there are more than six authors, only the first three will be mentioned, followed by the acronym et al. Then, write the article title and the abbreviated name of the journal, according to the Medicus Index; year of publication, semicolon, volume number colon, first page, hyphen, last page.

Include the DOI, if applicable.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990020232207>

In the case of books, the name of the author/s, title of the book, publisher/s, year of publication, pages separated by a hyphen, adding the edition number if it is not the first edition, publishing house, and city. Example: Hughes TP and Goidman JM. Chronic myeloid leukemia.

Hematology: Basic Principles and Practice. R. Hoffman, El Benz, Sj Shatill, B Ftiric y EJCoben 1991, p 854-869. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Supporting data

To quote this type of data, located in the Data depository, the following format must be used:

López Cosar, H., Bentmiglia, C., Alfonsín, M., (2020). [Controlled study between the traditional coagulometric method and a portable device in the measurement of the normalized international ratio and medical decision-making.](#) [Dataset] Version from June 22, 2021. SciELO Data. (link provided for the repository that will include a persistent digital object identifier, such as handle, DOI, or other)

References must be visible in the text in parentheses, and subscript. The journal adopts the criteria established by the APA Standards (www.normasapa.com)

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) **The History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematología. The adapted model of conflict of interest proposed by the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

- 1) Employee
- 2) Consultant

- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar



**IMPULSADOS
POR NUESTRA
PROMESA**

ARG-NA-0158

Líderes Mundiales en Biotecnología.
Impulsados desde hace más de **100 años**
por la promesa de salvar y mejorar vidas



www.cslbehring.com.ar

CSL Behring

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar