

HEMATOLOGIA

Número Educativo

MAR DEL PLATA

5 - 8 NOVIEMBRE 2025

SHERATON HOTEL - COSTA GALANA

XXVII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

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



Volumen 29
Número Extraordinario
NOVIEMBRE 2025



**Sociedad Argentina
de Hematología**



**IMPULSADOS
POR NUESTRA
PROMESA**

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

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.



latindex



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

Secretario de Redacción: Dr. Fernando Chuliber, Hospital Italiano, 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

Vaudouis). Lausanne - Suiza

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

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

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

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

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

Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina

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

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

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

Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina

Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

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

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

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

Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Erramouspe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

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

Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina

Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

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

Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina

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

Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

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

Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK

Fondevilla, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina

Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

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

Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

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

Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina

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

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

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

Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina

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

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

Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina

Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

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

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

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

Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

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

Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

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

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

Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Quarchioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina

Wannesson, Bruno
Fundaleu. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire)

Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

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

Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

VOLUMEN 29 N° EXTRAORDINARIO • Noviembre 2025 • Publicada en Noviembre 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 N° 155751

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

OPEN ACCESS

HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 29 Nº EXTRAORDINARIO • Noviembre 2025

CONTENIDO

EDITORIAL

Palabras de la Dra. Juliana Martínez Rolón - Presidenta SAH..... 7

AUTORIDADES 8

FIBRILACIÓN AURICULAR Y TROMBOSIS

Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular: ¿cómo elegir el adecuado y por qué?

Colimodio, Paulo..... 10

DESAFÍOS TERAPEUTICOS 2025

Tratamiento de LMC con dosis reducidas de inhibidores de tirosina quinasa

Riva, María Elisa..... 17

Desafíos para la Remisión libre de tratamiento en LMC: ¿Cuál es el mejor camino para lograr la discontinuación de tratamiento?

Varela, Ana Inés ; Mariano, Romina ; Pavlovsky, Carolina..... 21

CONTROVERSIA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

NGS: Potencial transformador con acceso limitado ¿Qué estrategias adoptar?

Belli, Carolina..... 26

Relevancia Clínica de la Taxonomía Molecular en SMD

Iastrebnier, Marcelo..... 29

¿Debemos trasplantar a los SMD TP53? Caso Clínico

García, Mercedes; Arbelbide, Jorge..... 34

HEMATOGERIATRÍA

Hematogeriatria: conceptos actuales y perspectivas futuras

Armocida, Ivanna; Corral, Lucas; González, Miguel..... 38

DESAFÍOS ACTUALES EN LINFOMAS

¿A quién le queda chico el ABVD?

Kalmus, Mariana..... 47

Deberían los pacientes con Linfoma de Hodgkin recaído/refractario (LH R/R) recibir inhibidores de check point (ICP) previo al trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACPH)?

Korin, Laura..... 50

| | |
|---|-----|
| ¿Sigue vivo el W&W en estadios avanzados de baja carga tumoral? <i>Trucco, José Ignacio</i> | 53 |
| ¿Son iguales todos los POD24? ¿Deben todos los pacientes trasplantarse? <i>Penalba, Romina</i> | 57 |
| Linfoma de células del manto: ¿Se puede omitir el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en primera línea? <i>De Stefano, Giselda</i> | 60 |
| ¿Cómo optimizar los resultados en no candidatos a TAMO en la Primera línea? Rol de los inhibidores de BTK. <i>Cristaldo, Nancy</i> | 62 |
| GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE. NUEVOS PARADIGMAS PARA MEJORAR LOS RESULTADOS Fundamentos de la Gestión de la Sangre (PBM) Estrategia Basada en la Evidencia <i>Vilaseca, Alicia B</i> | |
| | 66 |
| Anemia. Un factor de riesgo modificable de morbimortalidad perioperatoria. <i>Braxs, María Cecilia</i> | 70 |
| Gestión de la sangre del paciente (GSP) en oncohematología: actualización en recomendaciones internacionales <i>Wannesson, Bruno</i> | 75 |
| ESTADO ACTUAL DEL MANEJO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. CERTEZAS Y CONTROVERSIAS EN LA PRÁCTICA DIARIA ¿Qué hacer con el paciente con LLC de diagnóstico reciente? <i>Mirolí, Miguel Augusto</i> | |
| | 82 |
| Terapia finita en LLC. Selección del esquema y manejo de toxicidades. <i>Cugliari, M. Silvana</i> | 87 |
| Terapia continua en el mundo real. Manejo de toxicidad y ajuste de dosis <i>Viudez, María Laura</i> | 94 |
| NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS. DEVELANDO LAS INCÓGNITAS ¿Cómo trato a los pacientes con policitemia vera (PV)? ¿Es suficiente el score de riesgo clásico? <i>Sernaqué, María Cecilia</i> | |
| | 106 |
| ¿Cómo identificar a un paciente con NMP (TE) con mayor riesgo de sangrado? ¿Cómo tratarlo? <i>Carricondo, S. Emiliano; Aris Cancela, María Esther</i> | 114 |
| ¿Cómo elijo el inhibidor de JAK más adecuado para mi paciente con Mielofibrosis? ¿Es ruxolitinib la mejor opción en primera línea? <i>Sackmann, Federico</i> | 120 |
| TROMBOSIS VENOSA: ACTUALIZACIÓN PARA SITUACIONES CLÍNICAS DE LA PRÁCTICA DIARIA Trombosis venosa superficial: un análisis profundo <i>Colimodio, Paulo</i> | |
| | 127 |
| Tromboprofilaxis en artroplastia primaria de cadera y rodilla: más allá de heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes orales directos <i>Golglid, Silvina</i> | 133 |
| REDEFINIENDO EL ROL DEL TCPH EN 2025 ¿Debemos consolidar con Trasplante Alogénico a un paciente con Linfoma Difuso de Células B Grandes R/R que obtuvo respuesta completa con Anticuerpos Biespecíficos? <i>Trucco, José Ignacio</i> | |
| | 140 |

| | |
|---|-----|
| El fin de una era o el comienzo de otra: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas frente a las terapias emergentes en linfoma no Hodgkin. | |
| <i>Zerga, Marta</i> | 146 |
| Estrategias terapéuticas en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recaída postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos | |
| <i>Vitriu, Adriana; Yantorno, Sebastián</i> | 154 |
| HEMATOLOGÍA NARRATIVA. DESPLEGAR HERRAMIENTAS NARRATIVAS EN EL CUIDADO DE LA SALUD | |
| Medicina Narrativa en Hematología. Otros recursos, otras evidencias | |
| <i>Kusminsky, Gustavo D.</i> | 164 |
| TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES | |
| Inmunoterapia en Leucemia Linfoblástica Aguda - Pacientes refractarios/recaídos | |
| <i>Makiya, Mónica</i> | 169 |
| CONTROVERSIAS HABITUALES EN LINFOMA DIFUSO DE CELULAS B (LDCGB) | |
| LDCGB de novo. ¿R-CHOP es suficiente para todos? | |
| <i>Rivarola, Sofía</i> | 175 |
| LDCGB R/R con compromiso sincrónico de SNC. Estrategia de tratamiento. | |
| <i>Orlova, María</i> | 180 |
| Linfomas transformados: acercamiento diagnóstico y terapéutico | |
| <i>Arriola, Juan Pablo</i> | 189 |
| ENFOQUES EMERGENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA | |
| Transitando el diagnóstico molecular en Hemofilia | |
| <i>Radic, Claudia Pamela</i> | 195 |
| Déficit de Factor V: diagnóstico de laboratorio, desafíos hemostáticos, tratamiento y estudio genético. | |
| <i>Ruggiero, María Agustina</i> | 202 |
| TROMBOSIS EN DIFERENTES SITUACIONES | |
| Tromboembolismo de pulmón: tratamiento del evento agudo y secuelas a largo plazo en pediatría. | |
| <i>Cervio, Carolina</i> | 209 |



Palabras de la Dra. Juliana Martínez Rolón

Presidenta de la Sociedad
Argentina de Hematología



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 7
Noviembre 2025

Es un honor darles la bienvenida al **27° Congreso Argentino de Hematología**, junto al 2° Tutorial de Hematología EHA-SAH, el 3° Congreso Argentino de Hematología Pediátrica, el 13° Congreso del Grupo Rioplatense de Citometría de Flujo y el 13° Congreso Argentino de Enfermería Hematológica. Nos reunimos del 5 al 8 de noviembre de 2025 en los hoteles Sheraton y Costa Galana de la ciudad de Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina.

Durante cuatro días compartiremos un espacio de actualización, intercambio y crecimiento, con un programa científico de primer nivel que incluye sesiones plenarias a cargo de destacados invitados locales e internacionales, conferencias nacionales, actualizaciones por patologías y presentaciones orales y e-póster.

En esta edición, EHA y la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) vuelven a unir esfuerzos para ofrecer el 2° Tutorial EHA-SAH, centrado en los trastornos no malignos, reafirmando el compromiso conjunto con la educación médica continua de nuestros hematólogos en formación.

La participación del grupo pediátrico, citometría de flujo y enfermería hematológica, enriquecen con su mirada interdisciplinaria este encuentro.

Este congreso es, ante todo, una celebración de la hematología argentina: un lugar para reconectarnos, inspirarnos y proyectar juntos el futuro de nuestra especialidad.

Los invitamos a disfrutar cada momento, a intercambiar experiencias y a sumarse a esta gran comunidad científica.

¡Bienvenidos y que vivan plenamente esta nueva edición del Congreso!

Juliana Martínez Rolón
Presidenta de la SAH



Sociedad Argentina de Hematología

**XXVII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA
II TUTORIAL DE HEMATOLOGÍA EHA - SAH
III CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
XIII CONGRESO DEL GRUPO RIOPLATENSE DE CITOMETRÍA DE FLUJO
XIII CONGRESO ARGENTINO DE ENFERMERÍA HEMATOLÓGICA**

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTA

Dra. Juliana Martínez Rolón

VICEPRESIDENTA

Dra. María Marta Rivas

SECRETARIA GENERAL

Dra. Natalia Schütz

SECRETARIA DE ACTAS

Dra. Silvina Palmer

TESORERA

Dra. Silvana Cugliari

PROFESORERA

Dra. Beatriz Moiraghi

VOCALES TITULARES

Dra. Ana Gaité

Dr. Daniel Villalba

VOCALES SUPLENTE

Dr. Ariel Corzo

Dr. Rubén Burgos

Dr. Gastón Caeiro

COMITÉ CIENTÍFICO SAH

COORDINADORA

Dra. Marta Zerga

TITULARES

Dra. Claudia Casali

Dra. Verónica Cortés Guerrieri

Dra. Luciana Ferrari

Dra. María Eugenia Funes

Dra. Luciana Guanchiale

Dra. Marcela Soria



ferinject®
Carboximaltosa Férrica

NUEVA
PRESENTACIÓN

20 ml
equivale a
1.000 mg

Hoy disponible para el tratamiento con
1.000 mg/20 ml con aplicación en 15 minutos.^{1,2,3}



Eficacia en la
reposición de hierro
en diversas
comorbilidades.^{6,7,8}



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



La dosis adecuada
para el paciente
en 1 o 2
aplicaciones.^{4,5}



30%

www.temislostalo.com.ar

CSL Vifor

LABORATORIOS TEMIS LOSTALÓ S.A.
Zepita 3178 (C1285ABF), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

TEMIS LOSTALÓ
Excelencia farmacéutica

Referencias: 1. Vigilte 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. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigilte/vigilte-brasil-2021-estimativas-sobre-frequecia-e-distribuciao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/>. Acesso em: 27 nov. 2021. 2. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352(10):1011-23. 3. 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 4. Enani G, Bilgic E, Lebedeva E, Dellisle 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. 5. Gant T. Iron deficiency and overload. In: Kaushnansky K, Lichtman MA, Prchal JT, Levi MM, Press OW, Burns LJ, et al. 6. World Health Organization. A different scale: Global action to address obesity. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2022/05/24/default-calendar/a-different-scale-global-action-to-address-obesity>. Acesso em: 27 nov. 2022. 7. Berté LV, Viegas F, Marchesini C, Villas Boas ML, Valezi AC. Consenso brasileiro do manejo nutricional de pacientes com anemia pós cirurgia bariátrica. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica; 2022. 8. 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.

Anticoagulantes orales directos en la fibrilación auricular: ¿cómo elegir el adecuado y por qué?

Direct oral anticoagulants in atrial fibrillation:
how to choose the right one and why?

Colimodio, Paulo 

*Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Austral; Pilar, Argentina.*

pcolimod@hospitalaustral.edu.ar



FIBRILACIÓN
AURICULAR
Y TROMBOSIS

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 10-16
Noviembre 2025

Palabras claves: fibrilación auricular;
anticoagulantes orales directos;
prevención de accidente cerebrovascular;
situaciones especiales.

Keywords: atrial fibrillation;
direct oral anticoagulants;
stroke prevention;
special situations.

Introducción

La fibrilación auricular (FA) constituye un problema de salud pública ya que representa la arritmia más frecuente en la práctica clínica con una prevalencia en aumento sostenido en las últimas dos décadas. En paralelo el envejecimiento poblacional, trae aparejado un incremento en la incidencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedad renal crónica. Se estima que más de 33 millones de personas en el mundo viven con FA, cifra que prácticamente duplica la reportada en la década de 1990, y se proyecta que la tendencia continuará en ascenso acompañando el envejecimiento de la población^(1,2). En mayores de 75 años, la prevalencia alcanza entre el 10 y el 17%, y cerca del 70% de las personas con FA superan esa edad. La principal complicación es el accidente cerebrovascular cardioembólico, con un riesgo cinco veces mayor respecto de la población general y una

incidencia anual cercana al 2% en ausencia de tratamiento, seguido de embolia periférica, insuficiencia cardíaca, deterioro cognitivo y aumento de la mortalidad global. Por ello, la anticoagulación oral, guiada por herramientas de estratificación como el score CHA₂DS₂-VASc, representa la piedra angular del manejo clínico para la prevención de eventos embólicos.

En Argentina y América Latina, la magnitud del problema adquiere particular relevancia. La Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) ha señalado que tanto la FA como la insuficiencia cardíaca constituyen verdaderas epidemias contemporáneas de la cardiología nacional, caracterizadas por una elevada morbimortalidad y un marcado impacto en los sistemas de salud⁽³⁾. Sin embargo, a pesar de la sólida evidencia sobre la eficacia de la anticoagulación, persisten importantes brechas en el diagnóstico y el tratamiento. El subdiagnóstico es frecuente, en parte

porque en una proporción significativa de pacientes permanece asintomática o con síntomas inespecíficos que retrasan la pesquisa. A ello se suma la fragmentación de los sistemas sanitarios en la región, las inequidades socioeconómicas, la limitada disponibilidad de monitoreo prolongado del ritmo y la falta de programas sistemáticos de tamizaje, lo que determina que muchos pacientes sean identificados sólo en fases avanzadas o en el contexto de un evento agudo⁽⁴⁾. La subindicación de anticoagulación es otra problemática crítica: estudios de registros latinoamericanos y nacionales muestran que un porcentaje considerable de pacientes con FA y riesgo elevado de ACV no recibe anticoagulación oral, o bien recibe antiagregación plaquetaria aislada, una estrategia claramente insuficiente según las recomendaciones internacionales⁽⁵⁾. Entre las razones que explican esta brecha se encuentran el temor a las complicaciones hemorrágicas, la falta de acceso a medicamentos, los costos elevados de los fármacos, la insuficiencia de controles regulares y, en el caso de los antagonistas de la vitamina K, las dificultades para sostener en la práctica un rango terapéutico estable⁽⁶⁾.

La evolución de las estrategias terapéuticas en la FA permite comprender mejor este escenario. Durante más de seis décadas, los antagonistas de la vitamina K, en particular la warfarina, fueron la terapia estándar para la prevención del accidente cerebrovascular en FA. Su eficacia quedó demostrada en múltiples ensayos y metaanálisis, con reducciones sustanciales de eventos tromboembólicos y de mortalidad, pero con limitaciones importantes: margen terapéutico estrecho, necesidad de monitoreo frecuente del INR, interacciones medicamentosas y alimentarias, variabilidad individual en la respuesta y riesgo de complicaciones hemorrágicas^(7,8).

La introducción de los anticoagulantes orales directos (DOACs) a partir de 2010 representó un cambio de paradigma en la prevención de eventos tromboembólicos en FA. Dabigatrán, inhibidor directo de la trombina, fue evaluado en el ensayo RE-LY, que demostró no inferioridad y superioridad dosis-dependiente frente a warfarina en la reducción de ACV y embolismo sistémico⁽⁹⁾. Rivaroxabán, inhibidor del factor Xa, fue analizado en el estudio ROCKET AF, con resultados consistentes en eficacia y seguridad.¹⁰ Apixabán, en el ensayo ARISTOTLE, mostró reducción de ACV, mortalidad y sangrado

mayor respecto a warfarina.¹¹ Edoxabán, en EN-GAGE AF-TIMI 48, demostró eficacia no inferior con mejor perfil de seguridad en sangrado⁽¹²⁾. Estos resultados fueron sintetizados en un metaanálisis, que evidenció una reducción del 19% en eventos tromboembólicos, una reducción del 10% en mortalidad y, lo más significativo, una disminución del 50% en hemorragia intracranial de los DOACs frente a warfarina⁽¹³⁾.

No obstante, y a pesar de estas ventajas, la adopción de los DOACs en América Latina ha sido más lenta y desigual que en Europa o Norteamérica, en gran medida por factores de accesibilidad y costo, así como por la persistencia de mitos y temores en torno al riesgo hemorrágico⁽¹⁴⁾. Este recorrido epidemiológico y terapéutico permite entender que el desafío actual no se limita a decidir si anticoagular o no, sino a seleccionar de manera precisa el anticoagulante más apropiado para cada paciente. La disponibilidad de varios DOACs con perfiles farmacológicos distintos abre la posibilidad de una medicina más personalizada. La selección del anticoagulante oral directo en la fibrilación auricular debe basarse en una evaluación individualizada de variables clínicas que influyen tanto en la farmacocinética como en la seguridad de estos fármacos. Entre ellas destacan la función renal, la edad avanzada con fragilidad y síndromes geriátricos, los extremos de peso corporal, las alteraciones gastrointestinales y la interacción de drogas, que pueden afectar la absorción y biodisponibilidad farmacológica correspondientemente y en situaciones en las que la terapia antiagregante plaquetaria concomitante sea mandatoria^(15,16). Esta revisión se propone abordar estos escenarios clínicos frecuentes en la práctica diaria, integrando la evidencia más robusta de los ensayos y guías internacionales para ofrecer un marco práctico y riguroso en la selección del anticoagulante oral directo más adecuado en la fibrilación auricular.

Insuficiencia renal

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad altamente prevalente en los pacientes con fibrilación auricular. Estudios epidemiológicos muestran que entre un 30 y un 40% de los individuos con FA presentan algún grado de deterioro renal, cuantificado por el aclaramiento de creatinina (ClCr) <90ml/minuto. Esta coexistencia no es trivial: la insuficiencia renal no solo incrementa el riesgo de

desarrollar FA a través de mecanismos de sobrecarga de volumen, hipertrofia ventricular y activación neurohormonal, sino que además duplica el riesgo de accidente cerebrovascular y aumenta en forma significativa la incidencia de hemorragia mayor. Los pacientes con ERC suelen presentar edad avanzada, diabetes, hipertensión y enfermedad vascular, lo que los coloca en un terreno de riesgo particularmente elevado.

La función renal constituye uno de los determinantes más importantes al momento de elegir un DOAC, dado que todos presentan grados variables de eliminación renal. Dabigatrán depende en un 80% de la excreción renal, lo que condiciona un riesgo incrementado de acumulación en la insuficiencia renal avanzada y limita su uso en pacientes con filtrado glomerular <30 ml/min⁽¹⁷⁾. Apixabán, en cambio, tiene la menor dependencia renal (27%), lo que lo convierte en una opción preferida en pacientes con deterioro renal moderado a severo⁽¹⁸⁾. Rivaroxabán y edoxabán presentan un perfil intermedio, con 33–50% de excreción renal^(19,20).

Los ensayos pivotaes de DOACs incluyeron pacientes con deterioro renal leve a moderado (ClCr ≥ 30 ml/min). En el subanálisis del ARISTOTLE, apixabán mostró en pacientes con tasa de filtrado glomerular entre 30–50 ml/min una reducción significativa de hemorragia mayor en comparación con warfarina, manteniendo la eficacia en la prevención de ACV y embolismo sistémico. En ENGAGE AF-TIMI 48, edoxabán a dosis reducida (30mg) logró conservar eficacia con menor riesgo de sangrado en pacientes con insuficiencia renal moderada. En RE-LY, dabigatrán mantuvo su eficacia en este subgrupo, aunque la dosis de 150 mg cada 12 horas se asoció a un aumento de sangrado gastrointestinal, lo que motivó la consideración de la dosis de 110 mg cada 12 horas como alternativa más segura en ancianos con ClCr reducido entre 30 y 50ml/min. ROCKET AF también incluyó pacientes con ClCr entre 30 y 49 ml/min, utilizando una dosis reducida de rivaroxabán (15 mg/día), con resultados no inferiores en eficacia y sin exceso significativo de sangrado respecto a warfarina^(21,22).

Más allá de los ensayos pivotaes, el metaanálisis de Li y colaboradores publicado en 2024 integró 9 ensayos clínicos con más de 47.000 pacientes con FA y ERC, de los cuales 26.245 recibieron DOACs y 21.053 AVK. Los resultados mostraron que los DOACs

redujeron un 25% el riesgo combinado de ACV o embolia sistémica (OR 0,75; IC95% 0,67–0,84), con una disminución del 21% en ACV isquémico y un 16% en la mortalidad por todas las causas. En términos de seguridad, se observó una reducción del 24% en hemorragia mayor, del 54% en hemorragia intracraneal y del 25% en hemorragia fatal. En los análisis por subgrupos, los pacientes con ClCr entre 15 y 29 ml/min presentaron una reducción marcada de sangrado mayor (OR 0,33; IC95% 0,13–0,80), mientras que en pacientes en diálisis o con ClCr <15 ml/min los DOACs mostraron eficacia y seguridad al menos comparables a warfarina, aunque con evidencia menos robusta. Entre los distintos agentes, apixabán y dabigatrán se asociaron a una reducción de ACV y embolia sistémica (ES), apixabán y edoxabán redujeron sangrado mayor, y rivaroxabán junto con apixabán disminuyeron mortalidad global.

La integración de estos hallazgos con los datos de práctica real sugiere que los DOACs deben ser considerados fármacos de primera elección en pacientes con FA y ERC leve a moderada. En insuficiencia renal avanzada (ClCr 15–29 ml/min), apixabán y edoxabán han mostrado los perfiles más consistentes en eficacia y seguridad, mientras que en pacientes en diálisis o con falla renal terminal, la evidencia aún es insuficiente para establecer recomendaciones firmes, aunque apixabán parece ofrecer ventajas frente a warfarina en estudios observacionales⁽²³⁾.

Las guías ESC 2024 establecen que los DOACs son preferidos sobre AVK en FA no valvular siempre que el ClCr sea ≥ 15 ml/min (Clase I, Nivel A). La guía Americana de Cardiología (AHA/ACC/HRS) 2023 indica que los DOACs deben preferirse a AVK en FA no valvular con ClCr ≥ 15 ml/min (Clase I, Nivel A), y que en enfermedad renal terminal o diálisis tanto apixabán como warfarina pueden considerarse (Clase IIb, Nivel B). El consenso de la SAC 2023 recomienda el uso de DOACs ajustados por función renal en ERC leve a moderada, subrayando que apixabán es la opción más respaldada en pacientes con deterioro más severo^(38,39,41).

En síntesis, la evidencia actual demuestra que en pacientes con FA y ERC, los DOACs no solo mantienen su eficacia frente a los AVK sino que además ofrecen un perfil de seguridad superior, particularmente en la reducción de hemorragia intracraneal. La selección del agente debe individualizarse considerando el grado de insuficiencia renal, con preferencia por

apixabán en ERC avanzada y cautela en el uso de dabigatrán en pacientes con ClCr cercano a 30 ml/min por su elevada dependencia renal.

Edad avanzada y síndrome de fragilidad

La edad avanzada y la fragilidad plantean otro desafío central. La prevalencia de FA aumenta exponencialmente con la edad, alcanzando hasta un 28% en mayores de 85 años⁽²⁴⁾. Este grupo concentra además el mayor riesgo de accidente cerebrovascular y de sangrado mayor, lo que genera en la práctica clínica una paradoja de infrautilización de anticoagulación⁽²⁵⁾. Estudios de cohortes han mostrado que los pacientes ≥ 90 años reciben anticoagulantes en menor proporción, pese a que los beneficios superan a los riesgos. El temor al sangrado, la fragilidad, la polifarmacia y el riesgo de caídas explican en parte esta brecha⁽²⁶⁾. En el subanálisis de los ensayos pivotaes, los DOACs mantuvieron eficacia y un perfil de seguridad favorable en los mayores de 75 años, con reducción significativa de hemorragia intracranial respecto de warfarina⁽²⁷⁾. En la práctica clínica, apixabán se ha asociado a menor riesgo de sangrado digestivo en los ancianos, mientras que dabigatrán a dosis altas y rivaroxabán presentan un riesgo mayor en este subgrupo⁽²⁸⁾. La presencia de síndromes geriátricos –caídas, deterioro cognitivo, polifarmacia y trastornos deglutorios– no debería ser considerada una contraindicación absoluta, ya que estudios observacionales muestran que los eventos tromboembólicos prevenidos superan el eventual riesgo de sangrado⁽²⁹⁾.

Las guías internacionales recomiendan que la edad avanzada no debe ser motivo para negar anticoagulación, sino un argumento para usar preferentemente DOACs sobre AVK, con apixabán como opción destacada por su perfil de seguridad. La SAC coincide en priorizar DOACs en ancianos, siempre individualizando dosis según función renal y peso⁽⁴¹⁾.

Extremos de peso corporal

Los extremos de peso corporal constituyen un escenario adicional de complejidad. La obesidad, especialmente con índice de masa corporal (IMC) ≥ 40 kg/m², se asocia a mayor riesgo de tromboembolismo y de recurrencia de FA. La subrepresentación de estos pacientes en los ensayos pivotaes generó dudas sobre la eficacia de las dosis estándar de DOACs en la obesidad mórbida, dada la posibilidad

de un mayor volumen de distribución y reducción de concentraciones plasmáticas. Sin embargo, estudios poblacionales y análisis farmacocinéticos han demostrado que apixabán y rivaroxabán mantienen niveles terapéuticos adecuados y eficacia comparable a warfarina en pacientes >120 kg, mientras que la evidencia con dabigatrán y edoxabán es más limitada^(30,31). En el otro extremo, pacientes con bajo peso (<50 kg) presentan mayor riesgo de sangrado por sobreexposición al fármaco; en ellos, el ajuste de dosis de apixabán o edoxabán ha mostrado un perfil más seguro⁽³²⁾. Las guías Europea del Ritmo Cardíaco (EHRA, sus siglas en inglés) y la guía de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis (ISTH, sus siglas en inglés) recomiendan utilizar apixabán o rivaroxabán a dosis estándar en obesidad mórbida, mientras que sugieren cautela con dabigatrán y edoxabán en ausencia de datos robustos⁽³³⁾. La SAC enfatiza la necesidad de individualizar, pero coincide en evitar dabigatrán en obesidad extrema y preferir apixabán en bajo peso.

Alteraciones gastrointestinales y absorción

Las alteraciones gastrointestinales y los síndromes de malabsorción también influyen en la elección del DOAC. Dabigatrán, al requerir un ambiente ácido para su absorción, puede presentar biodisponibilidad reducida en pacientes sometidos a gastrectomía, cirugía bariátrica o resecciones intestinales extensas⁽³⁴⁾. En cambio, rivaroxabán y apixabán muestran una absorción más predecible en estos contextos y se consideran opciones más confiables.

Las cirugías metabólicas y gastrointestinales alteran de manera diferencial la absorción de cada DOAC:

- Dabigatrán requiere entorno ácido y se absorbe en intestino proximal \rightarrow resecciones gástricas o bypass reducen su absorción; está desaconsejado en este contexto.
- Rivaroxabán se absorbe en estómago e intestino proximal \rightarrow el bypass gástrico puede disminuir significativamente su biodisponibilidad.
- Apixabán se absorbe en intestino delgado distal y colon ascendente \rightarrow es la opción más estable tras cirugía bariátrica, siempre que no haya resecciones ileales.
- Edoxabán depende del intestino delgado proximal \rightarrow su absorción puede verse comprometida en cirugía bariátrica tipo Y de Roux.

En este escenario, cuando la cirugía bariátrica o la

resección proximal impiden una absorción confiable, las guías recomiendan preferir AVK. Si se emplean DOACs (apixabán o rivaroxabán), se sugiere considerar la monitorización con anti-Xa en centros que dispongan de la técnica validada.

Estudios observacionales reportan que la eficacia de los DOACs se mantiene en pacientes con cirugía bariátrica, aunque la evidencia aún es limitada y algunos expertos sugieren monitoreo de niveles plasmáticos cuando esté disponible⁽³⁵⁾.

Además, el riesgo de sangrado digestivo, mayor con dabigatrán en dosis altas y con rivaroxabán, debe ser especialmente ponderado en pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa o sangrado gastrointestinal previo⁽³⁶⁾.

Las guías EHRA 2021, ESC 2024 y SAC 2023 recomiendan considerar las características anatómicas y el riesgo de sangrado al elegir el DOAC, priorizando apixabán en pacientes con alto riesgo digestivo^(37,38,39,40).

Síndromes coronarios y angioplastia coronaria en contexto de anticoagulación por FA

Entre un 6 y 10% de los pacientes con FA anticoagulados cursarán un síndrome coronario agudo (SCA) o requerirán una intervención coronaria percutánea (PCI, sus siglas en inglés) en el seguimiento. Este subgrupo representa un desafío clínico mayor, ya que se superponen los riesgos cardioembólicos, trombóticos coronarios y hemorrágicos. El problema se torna aún más complejo en los pacientes ancianos y frágiles, que suelen tener múltiples comorbilidades (ERC, anemia, caídas, fragilidad nutricional), polifarmacia e incluso deterioro cognitivo. En ellos, la mortalidad y la tasa de eventos hemorrágicos son más elevadas que en pacientes más jóvenes y "fit".

El estudio WOEST fue pionero en cuestionar el paradigma de la triple terapia (warfarina + aspirina + clopidogrel). En 573 pacientes con FA y PCI, mostró que la doble terapia con warfarina + clopidogrel redujo las hemorragias a la mitad (19,4% vs 44,4%) y además disminuyó el compuesto de eventos cardiovasculares, sin incremento en trombosis de stent ni infartos recurrentes. Este hallazgo fue disruptivo porque demostró buen balance entre prevención isquémica/riesgo hemorrágico, particularmente relevante en pacientes vulnerables al sangrado como los ancianos⁽⁴¹⁾.

Posteriormente, el estudio AUGUSTUS evaluó 4.614 pacientes con una media de edad de 70 años, el 24% ≥ 75 años, consolidó esta evidencia comparando apixabán vs warfarina, y aspirina vs placebo, siempre sobre un inhibidor P2Y12 (mayoritariamente clopidogrel). En los mayores de 75 años, la estrategia de apixabán + clopidogrel sin aspirina mostró el perfil de seguridad más favorable: reducción absoluta de 4% en sangrado mayor y no mayor clínicamente relevante y menos hospitalizaciones, sin pérdida de eficacia isquémica. Por el contrario, la inclusión de aspirina duplicó las tasas de sangrado, y el uso de warfarina incrementó la inestabilidad clínica⁽⁴²⁾.

Una revisión y análisis señala que la población añosa o frágil estuvo subrepresentada en los ensayos pivotales y, sin embargo, constituye la población mayoritaria en la práctica diaria. El anciano frágil combina factores de riesgo hemorrágico, y la triple terapia prolongada es insostenible, ya que el riesgo de sangrado mayor compromete la supervivencia y la calidad de vida más que el potencial beneficio en reducir un evento trombótico adicional. Este estudio revisa la evidencia de los estudios pivotales, WOEST, PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, ENTRUST AF-PCI y AUGUSTUS, concluyendo que la doble terapia (DOAC + clopidogrel) ofrece el mejor balance riesgo/beneficio en ancianos frágiles. Apixabán, en particular, aparece como la opción con mejor perfil por su menor riesgo de hemorragia intracraneal y gastrointestinal frente a warfarina y otros DOACs. Siendo el Dabigatrán 110 mg c/12 h también una alternativa en este grupo, cuando se prioriza la seguridad. La triple terapia, cuando es inevitable (SCA con anatomía coronaria compleja y alto riesgo de trombosis de stent), debería limitarse a un período muy breve (≤ 1 mes), para luego continuar con doble esquema⁽⁴³⁾.

Conclusiones

En conjunto, estos escenarios clínicos reflejan la necesidad de un abordaje personalizado en la anticoagulación del paciente con fibrilación auricular. Lejos de un esquema único, la evidencia disponible y las recomendaciones internacionales orientan a seleccionar el DOAC más apropiado en función de la función renal, la edad y la fragilidad, el peso corporal y las condiciones gastrointestinales, garantizando así un balance favorable entre eficacia y seguridad.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Roemmers, Siegfried, Baliarda, Bayer y Boehringer por actividades educativas y por parte de Bayer y Boehringer por asesorías / consultorías.

Bibliografía

1. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K y col. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-47.
2. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ y col. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34(35):2746-51.
3. Gonzalez JL, Abello M. Consenso de Fibrilación Auricular. *Revista Argentina de Cardiología* /vol 83 suplemento 1, 2015.
4. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R y col. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012;33:2719-47.
5. Steinberg BA, Gao H, Shrader P, Pieper K, Thomas L, Camm AJ, Ezekowitz MD, Fonarow GC, Gersh BJ, Goldhaber S. International trends in clinical characteristics and oral anticoagulation treatment for patients with atrial fibrillation: Results from the GARFIELD-AF, ORBIT-AF I, and ORBIT-AF II registries. *Am Heart J*. 2017 Dec;194:132-140.
6. Ansell J, Hollowell J, Pengo V, Martinez-Brotóns F, Caro JJ. Descriptive analysis of the clinical use of warfarin in atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb J*. 2007;5:5.
7. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation*. 2007;115:2689-96.
8. White HD, Gruber M, Feysi J y col. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control: results from SPORTIF III and V. *Arch Intern Med*. 2007;167:239-45.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S y col. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J y col. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV y col. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E y col. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369:2093-104.
13. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E y col. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
14. Jerjes-Sanchez C, Corbalan R, Barretto ACP, et al. Stroke prevention in patients from Latin American countries with non-valvular atrial fibrillation: Insights from the GARFIELD-AF registry. *Clin Cardiol*. 2019;42: 553-560.
15. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D y col. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-962.
16. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS y col. The 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
17. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabigatran etexilate in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:693-709.
18. Raghavan N, Frost CE, Yu Z y col. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos*. 2009;37:74-81.
19. Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1-16.
20. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1079-1090.
21. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L y col. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from ARISTOTLE. *Eur Heart J*. 2012;33:2821-2830.
22. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT y col. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation*. 2016;134:24-36.
23. Li Y, Wu S, Zhou J, Zhang J. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation combined with chronic kidney disease/ a systematic review and meta-analysis. *Thromb J*. 2024 Apr 29;22(1):40.
24. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ y col. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34:2746-51.
25. Steinberg BA, Holmes DN, Piccini JP y col. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF registry. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2099-2106.
26. Borne RT, Peterson ED, Shrader P y col. Influence of age on outcomes with oral anticoagulation in atrial fibrillation: results from the ORBIT-AF registry. *J Am Heart Assoc*. 2018;7:e008764.
27. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM y col. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in ROCKET AF. *Circulation*. 2014;130:138-46.
28. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M y col. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin. *Circulation*. 2015;131:157-64.
29. Donzé J, Clair C, Hug B, Rodondi N, Waeber G, Cornuz J. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med*. 2012;125:773-8.
30. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59-7939) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007;47:218-26.
31. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, McGinnis J, Billett HH. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with morbid obesity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and real-world studies. *Thromb Res*. 2019;182:159-166.

32. Yao X, Sangaralingham LR, Spencer-Bonilla G, Shah ND, Noseworthy PA. Effectiveness and safety of oral anticoagulants across body mass index categories in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2285-2295.
33. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS y col. The 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2021;42:373-498.
34. Martin KA, Lee CR, Farrell TM, Moll S. Oral anticoagulant use after bariatric surgery: a literature review and clinical guidance. *Am J Med*. 2017;130:517-524.
35. Rottenstreich A, Raccah BH, Kalish Y, Da'as N, Kleinstern G, Spectre G. Direct oral anticoagulant drug levels in bariatric patients. *J Thromb Thrombolysis*. 2018;46:423-430.
36. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E y col. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
37. Joglar JA, Chung MK. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156.
38. Van Gelder IC, Rienstra M. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024 Sep 29;45(36):3314-3414.
39. Steffel J, Collins R. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676.
40. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Fibrilación Auricular 2023. *Rev Argent Cardiol*. 2023;91(Supl 2):1-58.
41. Dewilde WJ, Oirbans T. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 30;381(9872):1107-15.
42. Lopes RD, Heizer G. AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2019 Apr 18;380(16):1509-1524.
43. Menditto A, Antonicelli R. Is dual therapy the correct strategy in frail elderly patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome? *J Geriatr Cardiol*. 2020 Jan;17(1):51-57.



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.

Tratamiento de LMC con dosis reducidas de inhibidores de tirosina quinasa

CML treatment with low-dose tyrosine kinase inhibitors

Riva, María Elisa 

HIGA San Martín de La Plata, PBA, Argentina.

mariaelisariva@gmail.com



**DESAFÍOS
TERAPEUTICOS 2025**

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 17-20
Noviembre 2025

Palabras claves: Leucemia mieloide crónica (LMC);
Bajas dosis de Inhibidores de tirosina quinasa (ITK);
Mínima dosis eficaz (MDE).

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia;
Low-dose Tyrosine Kinase Inhibitor;
Minimum Effective Dose.

Los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) constituyen el pilar del tratamiento para pacientes con LMC. La dosis estándar para cada droga se estableció principalmente a partir de resultados de estudios en fase 1⁽¹⁾. Inicialmente, el desarrollo clínico de estos fármacos se basó en el paradigma oncológico tradicional de la máxima dosis tolerada (MDT). Sin embargo, la experiencia acumulada demostró que en LMC en fase crónica (FC), dado que el tratamiento será recibido en forma indefinida o eventualmente, por un período prolongado, el objetivo terapéutico debería ser la mínima dosis eficaz (MDE), definida como aquella capaz de mantener una inhibición apropiada de BCR::ABL1 y preservar una respuesta molecular adecuada sostenida con mínima o nula toxicidad.

Los ensayos clínicos fase 1/2 no evalúan la toxicidad a largo plazo, un aspecto fundamental en todo tratamiento crónico. Hay EA (efectos adversos) que aumentan en frecuencia con el tiempo y, por otra

parte, se subestima la prevalencia de EA persistentes no severos que impactan significativamente en la calidad de vida⁽¹⁾. En estudios que evaluaron el impacto y la gravedad de los síntomas y EA asociados a los ITK, se demostró que los médicos tienden a subestimarlos al mismo tiempo que sobreestiman el estado general de salud, con respecto a la valoración que hacen los pacientes con LMC⁽¹⁰⁾. Esta discrepancia puede llevar a que síntomas crónicos, como fatiga, calambres o diarrea, no reciban la atención adecuada en la práctica clínica^(19,20). En este contexto, la estrategia de ajustar la dosis hacia la MDE no solo preserva la respuesta molecular, sino que también permite mejorar la adherencia y atender de manera más realista la experiencia subjetiva del paciente⁽⁹⁾. El tratamiento estándar emplea dosis fijas para todos los pacientes, sin tomar en cuenta las diferencias en masa corporal, absorción, metabolismo y características particulares de los pacientes que pueden influir en la farmacocinética y la farmacodinamia de

los diversos ITK⁽¹⁾.

Diversos estudios llevaron a cambios en las recomendaciones iniciales para algunos ITK^(1,3,6). Por otro lado, la experiencia y la práctica han brindado más información sobre la optimización de las dosis que los ensayos clínicos. Existe evidencia para todos los ITK de que reducir la dosis puede mantener eficacia (MDE), sobre todo en pacientes con respuestas moleculares profundas (RMP), lo cual permitiría mejorar la tolerabilidad y reducir la toxicidad a largo plazo.

Los distintos escenarios de la vida real indican que podría ser tiempo de reevaluar las dosis estándar de ITK, tanto para el tratamiento inicial como para la reducción basada en la aparición de EA.

Estrategia general:

Objetivos de la reducción de dosis:

- Mejorar tolerancia y calidad de vida manteniendo la respuesta molecular
- Preparar una salida segura hacia RLT (remisión libre de tratamiento) mediante reducción progresiva de dosis
- Disminuir la toxicidad específica de cada ITK (ej. derrame pleural con dasatinib, eventos arteriales con ponatinib, gastrointestinales/hepáticos con bosutinib).

Contextos típicos

1. Intolerancia a dosis plena con respuesta adecuada: disminución de dosis para continuar el mismo ITK^(3,5).
2. Reducción programada de dosis con objetivo de RLT en pacientes con respuesta molecular profunda sostenida como paso previo a discontinuación (DESTINY)^(5,7).
3. Estrategias específicas que incluyen dosis iniciales más bajas (dasatinib 50 mg)^(5,9,10) o reducción guiada por respuesta (ponatinib) OPTIC⁽¹⁷⁾.

Evidencia por fármaco

Imatinib

- Reducción progresiva antes de discontinuar: En DESTINY⁽⁷⁾, disminuir la dosis a 200 mg/día por 12 meses (en pacientes con \geq RMM) fue seguro y redujo recidivas al suspender; la pérdida de RMM durante la fase de media dosis fue baja en pacientes con RM4 y mayor si solo tenían RMM.
- Mantenimiento a dosis reducida: series y análisis recientes sugieren que 200–300 mg/d en

respondedores sostenidos mantiene RMM en la mayoría, aunque RM4 podría verse comprometida^(3,8).

Dasatinib

- Primera línea a baja dosis: cohortes grandes (MD Anderson y otros) muestran que 50 mg/día logra respuestas tanto o más rápidas con menos EA (especialmente derrame pleural) que 100 mg, con seguimientos hasta 5 años^(5,9,10).
- Intolerancia: reducir a 50 mg/d controla la toxicidad (ej. derrame pleural) manteniendo control molecular en la mayoría^(3,5).
- Reducción progresiva antes de discontinuar: en DESTINY, 50 mg/d por 12 meses fue parte del esquema seguro⁽⁷⁾.

Nilotinib

- Dosis “baja” aprobada: 300 mg dos veces por día (vs 400 mg) ofrece eficacia al menos equivalente y menor toxicidad cardiovascular (CV) que 400 mg BID a 10 años (aunque más eventos CV que imatinib). Por tanto, cuando se usa nilotinib, debería preferirse 300 mg BID (MDE) si no hay otra razón clínica^(10,12).
- Reducción por intolerancia: se han usado en estudios de práctica clínica, ajustes a 450 mg/d, conservando la eficacia⁽¹³⁾.

Bosutinib

- Estrategias de arranque reducido/rampa: comenzar en 200–300 mg/d con incremento según tolerancia puede mejorar la persistencia y manejar GI/hepático, con eficacia mantenida en series y estudios recientes (algunos no aleatorizados)⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Ponatinib

Reducción guiada por respuesta (OPTIC): iniciar 45 mg/d y reducir a 15 mg/d al lograr BCR::ABL1 \leq 1% preserva eficacia y reduce eventos arteriales frente a mantener exposición a altas dosis. Hay seguimiento a 3 a 5 años apoyando esta estrategia^(17,18).

Indicaciones prácticas para bajar dosis

1. Intolerancia con respuesta estable (\geq RMM): reducir y monitorizar de cerca.
2. Estrategia hacia RLT: reducción progresiva por 12 meses (ej. 50% de la dosis) en pacientes con RM4 sostenida antes de intentar RLT.
3. Inicio a dosis baja seleccionada: dasatinib 50 mg

en primera línea como alternativa razonable⁽⁵⁾; bosutinib 200–300 mg con rampa en intolerantes⁽¹⁴⁾; ponatinib 45→15 mg guiado por respuesta molecular^(17,18).

Para decidir el uso de dosis reducidas en un paciente determinado, deben tomarse en cuenta:

- Edad
- Comorbilidades (CV, pulmonar, hepática)
- Objetivos (RLT)
- Niveles previos de BCR-ABL1
- Preferencia del paciente

Tras cualquier reducción, debe controlarse la respuesta con QRT-PCR BCR::ABL1 IS (estandarizada) frecuente (inicialmente cada 4 a 8 semanas) y con un umbral operativo claro: si se pierde RMM confirmada, debe escalarse la dosis o cambiar de inhibidor.

Conclusiones

A pesar de los grandes progresos en LMC, aún se necesitan mejoras en aspectos tales como aumento en las tasas de RLT, minimización de EA crónicos y mejoría en la calidad de vida. La reducción de dosis de ITK no solo tiene como objetivo preservar la eficacia terapéutica, sino también mejorar la tole-

rancia y la calidad de vida del paciente. Un aspecto fundamental es la discrepancia en la percepción de la importancia de los EA entre pacientes y médicos. En LMC-FC, la dosis mínima eficaz (MDE) y no la máxima tolerada (MDT) es la que debería guiar hoy el tratamiento, dado que la adherencia, que es desafiada por los EA, es clave para obtener resultados óptimos^(1,5).

Existe evidencia de que reducir las dosis de los diferentes ITK con el objetivo de mejorar la tolerabilidad y reducir la toxicidad a largo plazo, permite mantener la eficacia, sobre todo en pacientes con respuestas moleculares profundas.

La MDE no es fija, depende de:

- Potencia intrínseca del ITK.
- Profundidad y estabilidad de la respuesta (RM3 vs RM4).
- Perfil de toxicidad y comorbilidades del paciente.

El monitoreo estrecho con QRT-PCR BCR::ABL1 IS es indispensable: la reducción solo es segura si hay seguimiento molecular frecuente.

La estrategia de utilizar la dosis mínima eficaz permite mantener el control molecular adaptando el tratamiento de forma más realista a la experiencia subjetiva del paciente.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer; Novartis; Knight por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Novartis por consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. Mark Dalgetty, Jorge Cortés. Considerations on the dose and schedule of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: does dose matter?, *Blood* 2025;145 (23): 2701-2708
2. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when and for whom? *Haematologica* 2020;105(12):2738-2745
3. Fassoni AC, Baldow C, Roeder I, Glauche I. Reduced tyrosine kinase inhibitor dose is predicted to be as effective as standard dose in chronic myeloid leukemia: a simulation study based on phase III trial data. *Haematologica*. 2018; 103(11):1825-1834.
4. Schiffer JT, Schiffer CA. To what extent can mathematical modeling inform the design of clinical trials? The example of safe dose reduction of tyrosine kinase inhibitors in responding patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018; 103(11):1756-1757.
5. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J. Long-term follow-up of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020; 126(1):67-75.
6. Rea D, Cayuela J-M, Dulucq S, Etienne G. Molecular responses after switching from a standard-dose twice-daily nilotinib regimen to a reduced-dose once-daily schedule in patients with chronic myeloid leukemia: a real life observational study (NILO-RED). *Blood*. 2017; 130(Suppl_1):318
7. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019 Jul;6 (7):e375-e383.
8. Li Z, Zhang X, Zhao Y, et al. Imatinib dose reduction after major molecular response in chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2025 Jan 1; 131(1):e35565.
9. Jabbour E, Sasaki K, Haddad FG, et al. Low-dose dasatinib 50 mg/day versus standard-dose dasatinib 100 mg/day as frontline therapy in chronic myeloid leukemia in chronic phase: A propensity score analysis. *Am J Hematol* 2022 Nov; 97(11):1413-1418.
10. Jeffrey H. Lipton, Tim H. Brümmendorf, Carlo Gambacorti-Passerini, et al. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Reviews* 2022; 56:100968
11. Georgina Gener-Ricos, Fadi G. Haddad, Koji Sasaki et al. Low-Dose Dasatinib (50 mg Daily) Frontline Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia: 5-Year Follow-Up Results. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2023; 23 (10):742-748

12. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021 Feb; 35 (2): 440-453
13. Devendra Hiwase, Peter Tan, James D'Rozario, et al. Efficacy and safety of nilotinib 300 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who are intolerant to prior tyrosine kinase inhibitors: Results from the Phase IIIB ENESTswift study. *Leukemia Research* 2018; 67:109-115
14. Ureshino H, Takahashi N, Ikezoe T, et al. A lower initial dose of bosutinib for patients with chronic myeloid leukemia patients resistant and/or intolerant to prior therapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial (BOGI trial). *Int J Hematol* 2024 Oct; 120(4):492-500.
15. Michael W Deininger et al. Outcomes before and after dose reduction in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia receiving bosutinib or imatinib. *JCO* 2021;39: Meeting abstract 7039.
16. Gambacorti-Passerini, C., Brümmendorf, T.H., Abruzzese, E. et al. Efficacy and safety of bosutinib in previously treated patients with chronic myeloid leukemia: final results from the BYOND trial. *Leukemia*. 2024; 38: 2162-2170.
17. Jorge E. Cortes, Michael W. Deininger, Jane Apperley et al. 5-Year Follow-up of the Phase 2 Optic Study in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: Efficacy, Safety, and First End-of-Treatment Mutational Results. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 3148
18. Cortes J, Apperley J, Lomaia E et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021 Nov 25; 138(21):2042-2050.
19. Efficace F, Rosti G, Aaronson N, et al. Patient- versus physician-reporting of symptoms and health status in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014 Apr; 99(4):788-93.
20. Kelly Schoenbeck, Joan Clements, Karen Demairo, et al. Impact of Adverse Events on Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) - Early Results of the Survey on Humanistic Burden of Intolerance to First or Second TKIs (SHIFT) Study. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 7913.



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.

Desafíos para la Remisión libre de tratamiento en LMC: ¿Cuál es el mejor camino para lograr la discontinuación de tratamiento?

Challenges to Treatment-Free Remission in CML:
What is the best path to achieving treatment discontinuation?

Varela, Ana Inés¹ ; Mariano, Romina² ; Pavlovsky, Carolina³ 

¹ Sanatorio Las Lomas; San Isidro; Bs As y Hospital J. M. Ramos Mejía; CABA, Argentina

² Hospital San Martín; Paraná; Argentina.

³ FUNDALEU; CABA; Argentina.

anainesvarelap@gmail.com
romimariano@hotmail.com
cpavlovsky@fundaleu.org.ar



DESAFÍOS
TERAPEUTICOS 2025

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 21-25
Noviembre 2025

Palabras claves: Leucemia mieloide crónica, suspensión, bajas dosis.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, TFR, low dosis.

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha experimentado una transformación radical con los inhibidores de tirosina kinasa (ITK), permitiendo que la mayoría de los pacientes alcance respuestas moleculares profundas y sostenidas. La remisión libre de tratamiento (RLT) consiste en suspender el ITK en pacientes con respuesta molecular sostenida, bajo monitoreo frecuente. Varios estudios internacionales demostraron que cerca del 40-50% de los pacientes en respuesta profunda y sostenida pueden mantener la remisión después de suspender el tratamiento^(1,2). La RLT mejora la calidad de vida, reduce la exposición a toxicidad crónica y disminuye los costos, haciendo que esto sea un objetivo clínico relevante pero requiere infraestructura diagnóstica y seguimiento adecuados. En América Latina, su implementación enfrenta obstáculos estructurales y clínicos que podrían motivar la reducción de dosis en lugar de indicar la suspensión de ITK.

A Desafios

1. Acceso limitado al monitoreo molecular

La RLT exige PCR cuantitativa BCR::ABL1 estandarizada y frecuente, especialmente en los primeros 6-12 meses tras la suspensión. Con iniciativas regionales como la armonización a la Escala Internacional de BCR::ABL1 se ha demostrado que estandarizar los resultados mejora la comparabilidad entre centros y la seguridad del manejo de la RLT⁽³⁾. Sin embargo, es posible que la disponibilidad de laboratorios con certificación y capacidad técnica siga siendo desigual, concentrada en pocas ciudades o no fácilmente accesible por todos los sistemas de salud. Un estudio liderado por Rowley y colaboradores documentó que en 60 países de ingresos bajos y medios, más del 50% de los centros no tenían acceso regular a PCR cuantitativa confiable, lo que limita la implementación segura de la RLT⁽⁴⁾. Como el monitoreo molecular no es solo un requisito técnico,

sino un factor crítico para la seguridad clínica del paciente, sería valioso conocer la disponibilidad real de monitoreo en escala internacional en toda la región latinoamericana⁽⁵⁾.

2. Heterogeneidad en acceso a fármacos y reinicio de ITK

La suspensión del tratamiento es segura solo si los pacientes pueden reiniciar ITK de manera rápida y efectiva ante pérdida de respuesta molecular mayor. En muchos sistemas de salud latinoamericanos, la disponibilidad rápida del ITK no siempre está garantizada⁽⁶⁾. El registro RENEHOC mostró que, en vida real, aunque la mayoría de pacientes logra respuesta profunda, existen retrasos logísticos para la reinstauración de tratamiento, lo que podría aumentar el riesgo de progresión⁽⁷⁾. Además, la adherencia y continuidad del tratamiento previo impactan directamente en la probabilidad de que podamos optar por la RLT en los pacientes que logran control de la enfermedad. La complejidad del estudio de la adherencia y los múltiples factores que la impactan no supera el valor que podría tener el reporte de su situación en el manejo de LMC en la vida real. Investigar y reconocer cada arista del tema podría traer beneficios para los pacientes y hematólogos de la región.

3. Consensos y lineamientos regionales

Las guías internacionales (ELN, 2020 y 2025) delimitan criterios precisos para ofrecer a los pacientes la opción de RLT, incluyendo duración de respuesta profunda (MR4 o MR4.5 ≥ 2 años), seguimiento molecular mensual y criterios de reinicio⁽⁸⁾. Sin embargo, estas recomendaciones requieren adaptación a contextos locales. El grupo de trabajo LALNET elaboró guías específicas para América Latina, considerando la disponibilidad de laboratorios, infraestructura sanitaria y diferencias en acceso a ITK⁽⁹⁾. Pagnano et al. destacan que, en Sudamérica, la implementación de RLT enfrenta desafíos adicionales: diversidad socioeconómica, retrasos en la obtención de resultados PCR, y heterogeneidad en la capacitación profesional⁽¹⁰⁾. Estas guías enfatizan la necesidad de decisiones compartidas entre médico y paciente, considerando factores biológicos y sociales.

4. Inequidad en representación en ensayos clínicos y disponibilidad de ITK

La disponibilidad de ITK en la región es heterogénea,

afectando tanto la indicación de primera línea terapéutica como la capacidad de reinicio tras recaída, y condicionando la seguridad del enfoque de suspensión. En 2024 Casey y colaboradores demostraron que la mayoría de los ensayos pivotaes con ITK excluyen sistemáticamente a países de ingresos bajos y medios, lo que limita la evidencia específica para poblaciones latinoamericanas⁽¹¹⁾. Esto genera una brecha en la extrapolación de resultados y en la confianza de los clínicos para aplicar RLT en la práctica real.

5. Aspectos psicosociales y culturales

La RLT puede generar ansiedad por recaída en algunos pacientes. Estudios europeos muestran que la calidad de vida mejora tras la suspensión⁽¹²⁾. La educación del paciente y la comunicación efectiva con el equipo médico son esenciales, sobre todo en contextos donde el acceso a información confiable puede ser limitado. EL grupo LALNET en las recomendaciones para RLT en la región recalca la importancia de un acompañamiento psicológico adecuado.

6. Inflamación, citoquinas y remisión libre de tratamiento

La inflamación sistémica y el microambiente inmune pueden influir en la sostenibilidad de la RLT. Se han asociado niveles elevados de ciertas citoquinas inflamatorias en plasma con la remisión libre de tratamiento sostenida, sugiriendo que la activación inmune contribuye a la vigilancia contra la recaída⁽¹³⁾. La inflamación es clave en la iniciación y progresión de neoplasias mieloides⁽¹⁴⁾, lo que indica que la modulación del microambiente inmune podría impactar los resultados de RLT. Se han reportado evidencias que sugieren que la regulación del estrés y la inflamación sistémica con intervenciones mente-cuerpo en pacientes con diferentes enfermedades hematológicas puede ofrecer beneficios clínicos adicionales⁽¹⁵⁾, apoyando la idea de que los enfoques integrativos biológico-psicosociales podrían optimizar la seguridad y sostenibilidad de la RLT.

La RLT en LMC es posible en América Latina, pero esta condicionada por barreras estructurales, inequidades en acceso, limitaciones logísticas y factores biológicos y psicosociales. La profundidad RMP previa es un factor crítico y cuanto más prolongada, menor riesgo de recaída. El fortalecimiento de laboratorios regionales, la aplicación de guías adaptadas, la integración de intervenciones

inmunológicas y psicosociales, y la participación en registros locales y ensayos clínicos globales son estrategias clave para lograr RLT segura y sostenible en nuestros pacientes.

Diversos estudios han demostrado que es posible suspender los ITK en pacientes seleccionados que alcanzan y sostienen respuestas moleculares profundas (RMP). Sin embargo, aún persiste la discusión sobre la mejor estrategia: ¿es preferible discontinuar el ITK en forma abrupta o realizar una reducción progresiva de la dosis como paso previo?

Justificación de la reducción de dosis antes de la discontinuación del ITK

El tratamiento crónico con ITK se asocia a efectos adversos a largo plazo (eventos vasculares, alteraciones metabólicas, síntomas musculoesqueléticos entre otros), con impacto económico y afectación en la calidad de vida.

En este contexto, la **reducción de dosis** surge como una estrategia con doble objetivo: - **Mitigar toxicidad** y mejorar la tolerabilidad. - **Facilitar la transición hacia la RLT**, permitiendo una adaptación progresiva del sistema inmune y del microambiente hematopoyético tras la disminución del estímulo farmacológico.

La hipótesis es que una reducción escalonada podría disminuir la tasa de recaídas moleculares tempranas después de la suspensión.

Evidencia de estudios clínicos

El ensayo DESTINY (De-Escalation and Stopping Treatment with Imatinib, Nilotinib or sprYcel) es un estudio académico británico diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de la reducción progresiva de dosis de ITK como paso previo a la discontinuación en pacientes con LMC-FC. A diferencia de ensayos previos que investigaron la suspensión abrupta, DESTINY incorporó una fase de de-escalada durante 12 meses (reducción a la mitad de la dosis estándar de ITK) antes de la discontinuación para explorar si este enfoque podía reducir el riesgo de recaída molecular y mejorar la tolerabilidad. Se incluyeron 174 pacientes adultos con LMC en FC en tratamiento con imatinib, dasatinib o nilotinib por ≥ 3 años. Los pacientes fueron estratificados en dos cohortes: RM4 (n=125): respuesta molecular profunda sostenida (BCR::ABL1 $\leq 0,01\%$ IS) y RMM (n=49): respuesta molecular mayor (BCR::ABL1 $\leq 0,1\%$ IS)

sin requerir MR4. Se redujo la dosis al 50% de la estándar durante 12 meses. Aquellos que mantuvieron RMM fueron candidatos a discontinuar el ITK. El monitoreo se realizó con PCR cuantitativa mensual durante el primer año y luego cada 2 meses. Durante la fase de reducción, el 98% de los pacientes mantuvo RMM, solo 3 pacientes perdieron RMM, todos pertenecientes a la cohorte de RMM. Se reportó mejoría clínica de síntomas crónicos como fatiga y calambres. Luego de la discontinuación definitiva: En la cohorte RM4 y RMM, la tasa de RLT a 3 años fue de 72% y 36%. La mayoría de las recaídas se produjeron dentro de los primeros 6 meses. Todos los pacientes que perdieron RMM recuperaron respuesta tras reiniciar ITK. No se observaron progresiones a fases avanzadas. DESTINY demostró que la de-escalada de ITK es segura, bien tolerada y con escaso riesgo de pérdida de respuesta durante la reducción. Además, permite identificar pacientes con mayor riesgo de recaída antes de la suspensión completa⁽¹⁶⁾. Los pacientes con RMP sostenida $>RM4$ alcanzaron tasas de RLT cercanas al 70%, comparables o incluso superiores a las observadas en estudios de suspensión abrupta, reforzando la noción de que la profundidad de la respuesta es el predictor clave de RLT. Por el contrario, los pacientes con solo RMM mostraron tasas de éxito significativamente menores. Desde el punto de vista clínico, la reducción progresiva puede ofrecer ventajas adicionales: mejoría de la calidad de vida, disminución de toxicidades crónicas, menor ansiedad del paciente frente a la discontinuación.

La de-escalada se mostró como un procedimiento seguro, con mínima pérdida de respuesta durante la reducción. Aquellos con $>RM4$ presentaron tasas significativamente superiores de RLT en comparación con pacientes con solo RMM. Esto permitiría ser más selectos al momento de discontinuar. La estrategia de reducción progresiva podría actuar como un "test biológico": los pacientes que recaen durante la de-escalada tienen baja chance de mantener RLT y pueden ser identificados antes de la discontinuación definitiva.

Un ensayo multicéntrico en China comparó directamente la reducción de dosis frente a la suspensión abrupta en pacientes con RMP sostenida. La supervivencia libre de recurrencia molecular a 12 meses fue significativamente superior en el grupo con de-escalada (88,3% vs. 60,0%). Además, se documentó mejoría en síntomas, calidad de vida y

parámetros inmunológicos (aumento de células NK, reducción de Tregs)⁽¹⁷⁾.

Otro estudio retrospectivo en 190 pacientes asiáticos mostró que la tasa de RLT a 24 meses fue similar en quienes discontinuaron desde dosis plenas o reducidas, sugiriendo que la reducción previa no compromete los resultados a largo plazo⁽¹⁸⁾.

Castagnetti y col, en un análisis observacional multicéntrico, evaluaron la discontinuación en pacientes que habían recibido dosis reducidas de ITK por comorbilidades o toxicidad. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, el 69% mantuvo RLT, en línea con los resultados históricos de discontinuación directa⁽¹⁹⁾.

Un estudio transversal internacional con 1.450 pacientes demostró que un alto porcentaje reportaba impacto significativo de la terapia continua en calidad de vida. Entre aquellos que aún no habían discontinuado, el 80% expresó preferencia por reducir la dosis antes de suspender. La reducción se asoció con mejoría de síntomas, ansiedad y depresión, comparable a los beneficios de la suspensión completa⁽²⁰⁾.

Comparación de ambas estrategias

Eficacia: La RLT a largo plazo es similar con suspensión abrupta o tras reducción de dosis, siempre que el paciente cumpla criterios de RMP sostenida. DESTINY sugirió un beneficio numérico en quienes redujeron dosis, pero las poblaciones no son directamente comparables.

Seguridad: La reducción progresiva minimiza la ansiedad del paciente, permite un “período de prueba” y ayuda a identificar de forma temprana a quienes perderán respuesta.

Calidad de vida: Varios estudios describen mejoría sintomática y menor toxicidad durante la fase de de-escalada (menos fatiga, calambres, artralgias).

Aspecto inmunológico: Datos preliminares sugieren que la reducción progresiva podría favorecer la vigilancia inmune, aunque esta hipótesis aún es especulativa.

Consideraciones prácticas

Monitoreo molecular: En ambas estrategias es indispensable el control estricto por RQ-PCR, especialmente mensual durante los primeros 6 meses, luego cada 2 meses y a partir del 2do año semestral tras la suspensión definitiva.

Selección de pacientes: La de-escalada podría ser más apropiada en pacientes con dudas o ansiedad

frente a la suspensión, en aquellos con eventos adversos crónicos, o en quienes presentan respuesta límite para los criterios de RLT.

Recomendaciones actuales: Las guías internacionales (ELN, NCCN, GUIAS SAH, LALNET) reconocen a la discontinuación abrupta como estrategia estándar en pacientes elegibles. La reducción de dosis no es obligatoria, pero puede considerarse individualmente.

Conclusión

Estos estudios respaldan a la reducción progresiva de la dosis de ITK como una estrategia segura y efectiva antes de la discontinuación definitiva, especialmente en pacientes con RM4 sostenida. Aunque la discontinuación sigue siendo el estándar recomendado en guías internacionales, la de-escalada representa una alternativa válida y potencialmente beneficiosa en la práctica clínica⁽²²⁻²⁴⁾. La de-escalada ofrece ventajas potenciales en términos de tolerabilidad, seguridad psicológica y reducción de toxicidad, sin comprometer la eficacia a largo plazo.

La elección debe individualizarse considerando características clínicas, duración y profundidad de la respuesta molecular, comorbilidades, preferencias del paciente y recursos de seguimiento disponibles. Ensayos comparativos futuros serán clave para definir la estrategia óptima.

Considerando que la suspensión de ITK constituye una realidad en nuestra región, disponer de datos de vida real a través de registros regionales integrados aportaría un valor sustancial para comprender las características de los pacientes, las diferencias entre países, las necesidades clínicas no cubiertas y las estrategias óptimas de manejo en RLT.”

Como estrategias concretas en la región, y en base a las diferentes publicaciones sobre suspensión de ITK en la práctica real, el Grupo Argentino de Tratamiento de Hemopatías Malignas (GATLA) impulsa el **Registro Nacional LMC-DITK-22**, que recopila información de pacientes que han discontinuado el ITK por diversas causas en la vida real, y que actualmente se encuentra activo para la inclusión de pacientes en Argentina. A nivel latinoamericano, el grupo **LALNET** está desarrollando encuestas para relevar datos locales, con el objetivo de integrar la evidencia regional y generar un panorama más completo sobre las experiencias y resultados de la discontinuación de ITK en la región.

Conflictos de interés: Ana Inés Varela declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, BMS y GSK por concepto de conferencias y actividades educativas y por parte de Novartis y GSK por consultorías / asesorías. Romina Mariano declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y Astrazeneca por actividades educativas. Carolina Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Novartis BMS, Pfizer y Pint Pharma por conferencias y por parte de Novartis por actividades educativas.

Bibliografía

1. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17–23.
2. Mahon FX, Richter J, Guilhot J, et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: Results from ENESTop. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):298–305.
3. Ruiz MS, Sánchez MB, Vera Contreras YM, et al. Programme for Harmonization to the International Scale in Latin America for BCR-ABL1 quantification in CML patients: findings and recommendations. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(12):2025–2035. doi:10.1515/cclm-2019-1283
4. Rowley S, García-González P, Radich JP, Novakowski AK, Usherenko I, Babigumira JB. Analysis of the gap in PCR monitoring availability for patients with chronic myeloid leukemia in 60 low- and middle-income countries. *Cost Eff Resour Alloc*. 2021;19(1):18. doi:10.1186/s12962-021-00271
5. Marin AM, Wosniaki DK, Sanchuki HBS, et al. Molecular BCR::ABL1 Quantification and ABL1 Mutation Detection as Essential Tools for the Clinical Management of Chronic Myeloid Leukemia Patients: Results from a Brazilian Single-Center Study. *Int J Mol Sci*. 2023;24(12):10118. doi:10.3390/ijms241210118
6. Jaramillo C, Quintas-Cardama A, Martínez MT. Access to novel therapies and molecular monitoring for chronic myeloid leukemia in Latin America. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(2):135–143.
7. Abello Polo V, Sossa C, Boquimpani C, et al. Real World Evidence From 2 Decades of First-Line TKI Therapy in Chronic Myeloid Leukemia (CML): Insights From ACHO's RENEHOC Registry. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2025;25(5):e290–e301. doi:10.1016/j.clml.2024.12.015
8. European LeukemiaNet. Recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34:966–984.
9. Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood Adv*. 2021;5(23):4855–4863. doi:10.1182/bloodadvances.2020003235
10. Pagnano KB, Varela AI, Pavlovsky C, et al. Challenges in Chronic Myeloid Leukemia Management in South America. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(5):440–447. doi:10.1007/s11899-021-00654-0
11. Casey M, Odhiambo L, Aggarwal N, Shoukier M, Islam KM, Cortes J. Global Trial Representation and Availability of Tyrosine Kinase Inhibitors for Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Cancers (Basel)*. 2024;16(16):2838. doi:10.3390/cancers16162838
12. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Health-related quality of life in patients with chronic myeloid leukemia who discontinued tyrosine kinase inhibitors: results from the EURO-SKI study. *Haematologica*. 2019;105(3):662–669.
13. Increased Inflammatory Cytokines in Plasma Are Associated with Sustained Treatment-Free Remission in Chronic Myeloid Leukaemia. *Blood*. 2024;144(November).
14. Baladrán JC, Lasry A, Aifantis I. The Role of Inflammation in the Initiation and Progression of Myeloid Neoplasms. *Blood Cancer Discov*. 2023;4:254–266.
15. Shapira S, Mizrahi B, Hirschberger N, Rabinowicz N, Zoref-Lorenz A, Flaks-Manov N. Mind-Body Intervention in Chronic Lymphocytic Leukemia during the Watch-and-Wait Phase: Benefits Linked to Intervention Duration. *Acta Haematol*. 2025 Mar 24:1–4.
16. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, Pocock C, Smith G, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2019 Jul;6(7):e375–83.
17. Jiang Q, Huang X, Chen Z, et al. TKI dose reduction before discontinuation improves treatment-free remission and quality of life in chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2022;12:1009033.
18. Zhou L, Yin L, Chen B, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors after dose reduction in chronic myeloid leukemia patients: a retrospective study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1101743
19. Castagnetti F, Breccia M, De Angelis F, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia treated with reduced doses: a real-life study from the Campus CML network. *Front Pharmacol*. 2023;14:1154377.
20. Ector G, et al. Dose reduction and treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia: impact on patient-reported outcomes, quality of life and mental health. *Leukemia*. 2023;37:1607–16.
21. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: when and for whom? *Lancet Haematol*. 2019;6(7):360–1.
22. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638–47.
23. Observational study of chronic myeloid leukemia Italian patients who discontinued TKI in clinical practice. Fava C, Rege-Cambrian G, Dogliotti et al. *Haematologica*. 2019 Aug;104(8):1589-1596.



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.

Controversia en Síndromes Mielodisplásicos

Controversy in Myelodysplastic Syndromes

Belli, Carolina¹; Iastrebnner, Marcelo²; García, Mercedes³; Arbelbide, Jorge⁴.

¹ Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/ Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina

² Sanatorio Universitario Sagrado Corazón. CABA, Argentina

³ Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

⁴ Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.



CONTROVERSIA EN SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario

XXVII Congreso Argentino

de Hematología: 26-37

Noviembre 2025

NGS: Potencial transformador con acceso limitado ¿Qué estrategias adoptar?

NGS: Transformative potential with limited access – What strategies should be adopted?

Belli, Carolina .

Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/ Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

cbelli@hematologia.anm.edu.ar

Palabras claves: Síndromes Mielodisplásicos, Clasificación, Sistemas de estratificación de riesgo.

Keywords: Myelodysplastic Syndrome, Classification, Risk stratification system.

Los Síndromes Mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades clonales de la célula madre hematopoyética caracterizada por citopenia(s) refractaria(s), displasia de una o más líneas celulares, hemopoyesis inefectiva, anomalías genéticas recurrentes y riesgo aumentado de progresión hacia la falla medular con o sin evolución a leucemia mieloide aguda (LMA). En la patogénesis de los SMD se supone la acumulación de múltiples lesiones sucesivas que afectan el genoma y el epigenoma de las células hematopoyéticas troncales conduciendo a la aparición y progresión del clon anormal favorecido por un entorno o nicho medular anormal caracterizado por una respuesta alterada de citoquinas⁽¹⁾. Las primeras clasificaciones sistemáticas propuestas

por el grupo Franco-Americano-Británico (FAB) se basaban en consideraciones puramente morfológicas que correspondían al porcentaje de blastos en MO y sangre periférica (SP), sideroblastos en anillo (SA), monocitosis y displasia⁽²⁾. A partir del año 1997, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó a consensuar la incorporación paulatina de ciertos hallazgos patognomónicos de las enfermedades oncohematológicas vinculados a la etiopatogenia, a características fenotípicas, la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. En particular, se reconoce la primera entidad genético-morfológica en los SMD en 2001: el síndrome 5q⁽³⁾; y, en su revisión de 2008, lista una serie de alteraciones citogenéticas que pueden ser sugerentes de un SMD en ausencia de rasgos

displásicos⁽⁴⁾. En la versión del 2016-17, además de anteponer el término de SMD en todos los subtipos morfológicos, se reconoce la relación genotipo-fenotipo vinculando la presencia de mutaciones en el gen *SF3B1* (del Ingés, *Splicing Factor 3b Subunit 1*) y su asociación con los SMD-SA⁽¹⁾. En 2022 se publican dos clasificaciones de las neoplasias hematológicas, la versión preliminar de la 5ta edición de la OMS⁽⁵⁾ y la del Consenso Internacional del Cáncer (ICC)⁽⁶⁾. Ambas clasificaciones presentan ciertas similitudes y disparidades, lo cual continúa sido controversial. Entre las similitudes, ambas retienen las siglas SMD, reconocen a la hematopoyesis clonal (HC) como condición precursora y listan una serie de hallazgos o características sindrómicas que implican predisposición en línea germinal que se observa en alrededor del 10-15% de los pacientes^(5,6).

La ICC recalca la presencia de mutaciones en *SF3B1* o de la deleción del 5q a fin de diferenciarlas de las no especificadas (NOS) en aquellos pacientes con bajos recuentos de blastos. A estas últimas las subdivide en dependiendo del número de líneas displásicas y especifica los SMD NOS sin displasia cuando se observa cariotipo complejo o -7/7q-, o mutaciones características de SMD, excepto *TP53* “mutihit” o *SF3B1* con un valor de frecuencia alélica (VAF)>10%⁽⁶⁾. La OMS, subdivide estos pacientes de una manera similar, sin embargo, en el subtipo *SF3B1* acepta que en ausencia de mutaciones, aquellos pacientes con ≥15% de SA puedan ser incluidos en el mismo, y la presencia de alteraciones genéticas en ausencia de displasia es considerada como una citopenia clonal de significado incierto (CCUS)⁽⁵⁾. En relación con el SMD 5q- ambas permiten la presencia de mutaciones en otros genes, incluyendo al *SF3B1*, y excluyen al *TP53* “multihit” o bialélica, respectivamente^(5,6).

El concepto de afectación bialélica en *TP53* (SMD-bi*TP53*), reconocido por la OMS 2022⁽⁵⁾, incluye tanto las variantes de secuencia como las deleciones o aquellas que sostienen el número de copia pero con pérdida de heterocigosidad, detectadas por técnicas de secuenciación (exones 4-11), citogenética, FISH y/o arrays (CGH o SNP). La presencia de una bi*TP53* puede inferirse cuando el valor de la frecuencia alélica supera el 50%, y en el caso de que se observen ≥2 se denomina multi-hit. Los SMD-bi*TP53* se asocian a la presencia de cariotipos complejos (91%, preferentemente afectando los cro-

mosomas 5q-, -7/7q- y 17p-) y a un pronóstico muy desfavorable, independiente de su origen de *novo* o secundario⁽⁷⁾. Según el ICC, los pacientes que con *TP53* afectado, ya sea en un alelo o en varios con un VAF>10%, quedan excluidos conformando el grupo de neoplasias mieloides con *TP53* mutado. Esta categoría comprende los SMD con afectaciones múltiples de *TP53* (al menos 2), los SMD/LMA y las LMA con, al menos, una afectación y un VAF >10%⁽⁶⁾.

Ambos grupos sostienen los puntos de corte para aquellos subtipos con incremento/exceso de blastos y el límite del 20% a fin de diferenciarlos de las LMA sin alteraciones genéticas definitorias. Si bien estos términos SMD-IB2, adoptada por la OMS⁽⁵⁾, vs SMD/LMA, por el ICC, son equivalentes, dado que se definen por el recuento de blastos ≥10%, la ICC prefiere este término para enfatizar el espectro continuo entre ambas patologías⁽⁶⁾. Además, esta propuesta lista una serie de alteraciones citogenéticas, con la inclusión de la trisomía 8 y de la del(20q), y moleculares que son compartidas para este subgrupo y las LMA relacionadas a los SMD⁽⁶⁾. Los hallazgos de Lindsey y col. quienes en base a una exhaustiva población de pacientes determinaron que los genes *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1* y *ZRSR2* se asociaban a los SMD preexistentes y a una quimio-resistencia inherente (El ICC también incorpora a *RUNX1*)^(6,8).

El hecho de contar con dos propuestas ha generado conflicto en la incorporación de estas a la práctica real. Por ende, el grupo de trabajo internacional de SMD propone simplificarla en sólo seis grupos, reteniendo aquellos genéticamente definidos⁽⁹⁾. Este hecho no es trivial en relación con la clínica, el diseño de los ensayos clínicos, la aprobación de los fármacos en base a las clasificaciones previas y, por sobre todo, la comprensión por parte de los médicos y pacientes.

Las clasificaciones sistemáticas poseen per se un impacto en la predicción de riesgo en términos de supervivencia global y de progresión leucémica, aunque la misma es limitada. Por lo tanto, a lo largo de la historia se han ido desarrollando diferentes sistemas incorporando paulatinamente a las características propias de la patología y de los pacientes, los hallazgos genético-moleculares ayornando el abordaje estadístico a fin de poder optimizar las estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo individual.

El primer sistema de puntuación de riesgo (por sus

siglas del inglés: PSS) consensuado fue el IPSS (*International PSS*), el cual, focalizándonos en los hallazgos citogenéticos, reconocía tres grupos sobre la base de alrededor de 1000 pacientes para definir 4 grupos de riesgo⁽¹⁰⁾. Posteriormente, en su versión revisada sobre la base de unos 8000 pacientes, el IPSS-R logra discernir cinco grupos de riesgo citogenético que colaboran en la estratificación de los pacientes en bajo y alto riesgo dependiendo del punto de corte de 3,5 sobre el puntaje total⁽¹¹⁾.

En paralelo a la publicación del IPSS-R comienzan a surgir los resultados de las primeras series analizadas aplicando paneles de genes secuenciados mediante técnicas de secuenciación masiva y paralela^(12;13). Los avances en estas tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS), el abaratamiento de sus costos y la posibilidad de incorporarlos a la práctica clínica han generado en estos últimos 15 años información más que relevante. Esta información ha permitido dilucidar mecanismos fundamentales en la etiopatogenia de los SMD, relacionar genotipo-fenotipo, reclasificar la historia natural de los SMD desde una HC hasta una LMA, delinear la evolución clonal y proponer clasificaciones taxonómicas novedosas, además de refinar los PSS y reconocer moléculas dianas en pos de una medicina más personalizada.

Las primeras propuestas tomaban la base del IPSS-R e incorporaban hallazgos en un número pequeño de genes o sopesaban estos hallazgos con ciertas variables clínicas y citogenéticas mediante abordajes estadísticos clásicos⁽¹⁴⁾. La publicación del IPSS molecular (IPSS-M), considerada como un logro del IWG-SMD, incluye el nivel de hemoglobina, el recuento de plaquetas y el porcentaje de blastos (evaluados de forma continua) los hallazgos citogenéticos de acuerdo al IPSS-R, 17 variables que consideran los hallazgos en 16 genes además de una variable adicional que tiene en cuenta 15 genes extras. Este sistema permite estratificar los pacientes en su calculador online en sus seis grupos de riesgo en el mejor escenario, y pondera las variables faltantes brindando el escenario promedio o el peor⁽¹⁵⁾.

Por su parte, el consorcio Europeo propuso ocho grupos de riesgo basándose en una estadística vectorial, cinco de estos grupos enriquecidos en los genes de splicing, y otros en hallazgos vinculados al *TP53* o a cariotipos complejos, en variantes características e las LMAs o sin alteraciones genéticas específicas

⁽¹⁶⁾. Los autores resaltan la importancia clave de los hallazgos clínicos, demográficos y citogenéticos en el establecimiento del riesgo que aportan un 90% del peso pronóstico en términos de supervivencia según Sauta y col.^(16,17). Por su parte, el Grupo Español de SMD (GESMD) ha abordado el análisis de variables clásicas mediante inteligencia artificial y *machine learning*. Luego del análisis inicial que incluía 18 variables concluyeron que con sólo 8 variables (edad, sexo, porcentaje de blastos en MO, recuento de plaquetas, glóbulos blancos y porcentaje de neutrófilos, nivel de hemoglobina en SP y los grupos de riesgo citogenético según el IPSS-R) establecen un sistema de predicción de riesgo (AIPSS-SMD) continuo con una mejor aproximación que el IPSS-R⁽¹⁸⁾. Este sistema continuo puede graficarse de acuerdo a su distribución en quintiles, ha sido validado para pacientes con Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC)⁽¹⁹⁾ y también tiene su calculador online disponible en la página web del GESMD.

A lo largo de los años, profundizado por la generación del Grupo de trabajo en SMD en el contexto de la SAH, se han validado los diversos sistemas claves para la estratificación de nuestros pacientes. En este último período, se recopiló la información molecular de alrededor de 200 pacientes de Argentina y Uruguay, y se pudo comparar los sistemas que incluyen o no estos hallazgos. Es interesante que tanto el IPSS-M como el AIPSS-SMD calculado de manera continua brindan una aproximación similar del pronóstico, superior al IPSS-R y a otros sistemas que tienen en consideración sólo los hallazgos moleculares. La reestratificación de los pacientes desde un IPSS-R de riesgo bajo a un IPSS-M de riesgo alto se ve favorecida por el impacto de las mutaciones halladas. Mientras que, hacia el AIPSS-SMD de peor pronóstico se pondera el empeoramiento de las características clínicas sin una mayor frecuencia de hallazgos genéticos⁽²⁰⁾. En la serie latinoamericana cercana a los 1900 pacientes se observa que las variables clásicas son accesibles con sólo un 11% de cariotipos faltantes, en comparación de los hallazgos moleculares. De los 1607 pacientes con datos completos, 29% incrementaron su riesgo según el AIPSS y 10% lo disminuyeron respecto al IPSS-R, con una mejora en la discriminación de la supervivencia. Estos índices son superiores al excluir la LMMC en quienes pareciera mostrar menor poder predictivo (Belli y col, resumen 22536 aceptado para su presentación en el XXVII Congreso de la SAH).

Por lo tanto, el AIPSS-SMD se constituye como una herramienta valiosa de predicción de riesgo en pacientes con SMD, superadora al IPSS-R, que no requiere datos moleculares.


Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de BMS por actividad educativa.

Bibliografía

1. Swerdlow S, Campo E, Harris N, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 1982;51:189–99.
3. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
4. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2008.
5. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703–19.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140:1200–28.
7. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med. 2020;26:1549–56.
8. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontology is defined by distinct somatic mutations. Blood. 2015;125:1367–76.
9. Komrokji RS, Lanino L, Ball S, et al. Data-driven, harmonised classification system for myelodysplastic syndromes: a consensus paper from the International Consortium for Myelodysplastic Syndromes. Lancet Haematol. 2024;11:e862–72.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997;89:2079–88.
11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120:2454–65.
12. Papaemmanuil E, Gerstung M, Malcovati L, et al. Clinical and biological implications of driver mutations in myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;122:3616–27.
13. Haferlach T, Nagata Y, Grossmann V, et al. Landscape of genetic lesions in 944 patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2014;28:241–7.
14. Nazha A, Narkhede M, Radivoyevitch T, et al. Incorporation of molecular data into the Revised International Prognostic Scoring System in treated patients with myelodysplastic syndromes. Leukemia. 2016;30:2214–20.
15. Bernard E, Tuechler H, Greenberg PL, et al. Molecular International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. NEJM Evid. 2022;1:EVIDo2200008.
16. Bersanelli M, Travaglino E, Meggendorfer M, et al. Classification and personalized prognostic assessment on the basis of clinical and genomic features in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2021;39:1223–33.
17. Sauta E, Robin M, Bersanelli M, et al. Real-world validation of Molecular International Prognostic Scoring System for myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2023;41:2827–42.
18. Mosquera Orgueira A, Perez Encinas MM, Diaz Varela NA, et al. Machine learning improves risk stratification in myelodysplastic neoplasms: an analysis of the Spanish Group of Myelodysplastic Syndromes. Hemasphere. 2023;7:e961.
19. Mosquera Orgueira A, Perez Encinas MM, Diaz Varela N, et al. Validation of the Artificial Intelligence Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes in chronic myelomonocytic leukaemia: a novel approach for improved risk stratification. Br J Haematol. 2024;204:1529–35.
20. Lincango M, Andreoli V, Rivello HG, et al. Assessing the relevance of non-molecular prognostic systems for myelodysplastic syndrome in the era of next-generation sequencing. Ann Lab Med. 2025;45(1):44–52.

Relevancia Clínica de la Taxonomía Molecular en SMD

Clinical Relevance of Molecular Taxonomy in MDS

Iastrebner, Marcelo 

Sanatorio Universitario Sagrado Corazón - (Afiliado a UBA). CABA, Argentina

miastrebner@gmail.com

Palabras claves: SMD, taxonomía molecular, validación clínica.

Keywords: MDS, Molecular Taxonomy, Clinical Validation.

La clasificación diagnóstica de las neoplasias hematológicas se ha basado tradicionalmente en criterios morfológicos, los cuales, si bien son útiles, resultan insuficientes para explicar la marcada heterogeneidad clínica y pronóstica entre estas entidades. En el caso de los síndromes mielodisplásicos (SMD), ciertos biomarcadores como la delección del 5q, las mutaciones en *SF3B1* y las mutaciones bialélicas de *TP53* constituyen subtipos reconocidos y validados. Sin embargo, la mayoría de las alteraciones genómicas recurrentes aún no han sido incorporadas a la práctica clínica rutinaria. Una integración sistemática de dichas alteraciones permitiría una comprensión más profunda de la biología y ontogenia de la enfermedad, optimizaría el diseño de ensayos clínicos, y contribuiría a mejorar tanto el diagnóstico como las estrategias terapéuticas. En el estudio liderado por la Dra. Elsa Bernard⁽¹⁾ se realizó un perfil genómico de 3.233 pacientes

con SMD o trastornos relacionados con el fin de delimitar subtipos moleculares y definir sus implicancias clínicas. Se utilizó secuenciación dirigida de un panel de 152 genes, se identificaron mutaciones somáticas en el 91% de los pacientes, alteraciones en el número de copias en el 43% y pérdida de heterocigosidad sin pérdida del número de copias (*Copy-neutral LOH*) en el 11%. En este estudio se definieron 18 subtipos de SMD (16 grupos genéticos y 2 residuales), cada uno con fenotipos clínicos y trayectorias evolutivas distintivas. Se validaron entidades consolidadas (*TP53* bialélico o cariotipo complejo, del(5q), *SF3B1*), se confirmaron entidades previamente caracterizadas (*DDX41*, *símil-LMA*), se respaldaron subtipos emergentes (*bi-TET2*, *der(1;7)*, *símil-CCUS*) y se describieron ocho grupos novedosos (*-7/SETBP1*, *EZH2-ASXL1*, *IDH-STAG2*, *BCOR/L1*, *U2AF1^{Q157}*, *U2AF1^{S34}*, *SRSF2*, *ZRSR2*). Tabla 1

Tabla 1. Validación de subgrupos.

| |
|--|
| 1. Subgrupos establecidos/bien caracterizados (36%, n=1176) |
| • TP53 o Cariotipo complejo |
| • del(5q) |
| • SF3B1 |
| • DDX41 |
| • Símil LMA |
| 2. Subgrupos previamente reportados (20%, n=651) |
| • bi-TET2 |
| • der(1;7) |
| • Símil CCUS |
| 3. Subgrupos novedosos (30%, n=942) |
| • -7/SETBP1 |
| • EZH2-ASXL1 |
| • IDH-STAG2 |
| • BCOR/L1 |
| • U2AF1 ^{Q157} |
| • U2AF1 ^{S34} |
| • SRSF2 |
| • ZRSR2 |

1. *Entidades establecidas o bien caracterizadas:* a) Grupo DDX41 (3,3%, n=107): Este subgrupo coincidió con los hallazgos de Makishima et al. En más de la mitad de los pacientes (56%) se identificó una variante germinal putativa de DDX41 (VAF >30%) junto con una mutación somática en el mismo gen. Un 37% presentó únicamente la variante germinal y un 7% solo mutaciones somáticas. En casi una cuarta parte de los casos (23%), DDX41 fue la única alteración detectada, con predominio de mutaciones bialélicas sobre monoalélicas. El único gen comutado de forma significativa fue CUX1 (OR 3,4; p<0,001). Las mutaciones en TET2 fueron excluyentes con las mutaciones bialélicas de DDX41. *Clínicamente, este grupo mostró un aumento en el porcentaje de blastos y mayor riesgo de transformación leucémica, aunque sin incremento en la mortalidad.* b) Grupo símil LMA (2%, n=66): definido por mutaciones en NPM1, inv (3) / t (3;3) o por la presencia de al menos dos alteraciones entre WT1, FLT3, MLL-PTD o MYC. Los pacientes se caracterizaron por tener el *mayor porcentaje de blastos en médula ósea* (mediana 10% vs 3%; p<0,0001), *menor edad al diagnóstico* (mediana 65 años vs 72), *predominio femenino* (53% vs 39%) y *la peor supervivencia* (mediana 0,9 años). *Fue el grupo con mayor tasa de transformación leucémica* (40% a los 2 años). c) Grupo complejo-TP53 (10%, n=325): El 74% de los casos presentaron mutaciones multihit en TP53, generalmente asociadas a cariotipo complejo (CK). En un 23% de los casos con CK no se detectaron mutaciones en TP53, lo que permitió establecer comparaciones. Los pacientes con CK y mutación en TP53 presentaron un número significativamente mayor de alteraciones citogenéticas (≥ 6 en 73% vs 20%; p<0,0001). La delección 5q fue también más frecuente en este grupo (87% vs 32%). *Ambos subgrupos mostraron mal pronóstico, aunque el desenlace fue peor en presencia de TP53 mutado* (SG mediana 0,7 vs 1,5 años). d) Grupo del(5q) (6,9%, n=222): definido por la presencia de delección 5q aislada o acompañada de una alteración adicional, excluyendo -7/7q. La mayoría de los pacientes presentaban comutaciones, especialmente en SF3B1 (22%), genes DTA como DNMT3A, TET2, ASXL1 (21%, 17% y 14% respectivamente) y mutaciones monoalélicas en TP53 (13%). Además, se observaron con mayor frecuencia mutaciones en CSNK1A1, IRF1, RAD50 y NFE2. *Este grupo mostró predominio*

femenino (75%), *anemia, trombocitosis y mejor supervivencia global en comparación con otros subtipos* y d) Grupo SF3B1 (14%, n=456): *El más prevalente.* Un 23% de los pacientes tenían mutaciones aisladas en SF3B1, y un 27% presentaba únicamente comutaciones con genes DTA. *Los blastos medulares fueron bajos* (mediana 1,5%) y *los desenlaces favorables* (SG mediana de 6 años). De acuerdo con la clasificación OMS 2022/ICC, entre 54% y 60% de los casos fueron clasificados como SMD-SF3B1.

2. *Subgrupos previamente descritos:* a) bi-TET2 (13%, n=411): definido por mutaciones bialélicas tempranas en TET2, con alta frecuencia de mutaciones concomitantes en factores de splicing (SRSF2, SF3B1, ZRSR2). Clínicamente se asoció con *mayor edad, anemia leve, monocitosis y un aumento de casos con fenotipo CMML* (42%). b) der(1;7) (0,5%, n=16): subgrupo poco frecuente, descrito con mayor prevalencia en población japonesa. *Predominio masculino, mediana de edad 64 años, y fuerte asociación con mutaciones en ETNK1* (56%). c) símil CCUS (6,9%, n=224): incluyó pacientes con una mutación aislada (TET2 o DNMT3A), pérdida del cromosoma Y, o al menos dos mutaciones en genes DTA. Se caracterizó por fracciones clonales reducidas (mediana 42% vs 84%), *bajo riesgo según IPSS-M* (68% en categorías muy bajo/bajo) y *supervivencia favorable* (mediana 4,9 años).

3. *Grupos moleculares novedosos:* a) -7/SETBP1 (4,9%, n=157): Este subgrupo se definió por la presencia de mutaciones en SETBP1 y/o monosomía 7 (-7) en ausencia de cariotipo complejo. Un 11% de los pacientes presentaron ambas alteraciones, 51% solo mutación en SETBP1 y 38% solo -7. Las mutaciones en SETBP1 fueron generalmente eventos secundarios (VAF mediana 24%). Se observaron también mutaciones dominantes en ASXL1, SRSF2 (particularmente en el subgrupo con solo SETBP1) y U2AF1-Q157. Las alteraciones en GATA2 estuvieron sobrerrepresentadas, algunas compatibles con variantes germinales. Clínicamente, este grupo se asoció a *pacientes más jóvenes* (mediana 67 años; 61 en los casos con doble alteración) y a *alto riesgo pronóstico, con 71% clasificados en IPSS-M alto/muy alto y una supervivencia global* (SG mediana de 1,5 años). b) EZH2-ASXL1 (4%, n=129): definido por la coexistencia de mutaciones en ASXL1 y EZH2, este grupo mostró alta complejidad molecular, con el

75% de los casos portando ≥ 5 genes mutados. Hubo una elevada frecuencia de mutaciones en factores de splicing (ZRSR2, U2AF1-Q157, SRSF2, SF3B1) y una proporción significativa de mutaciones secundarias en RUNX1 (47%). Aunque la mayoría de los pacientes presentaban blastos $< 5\%$, la evolución fue desfavorable, con una SG mediana de 1,5 años.

c) IDH-STAG2 (8,9%, n=288): caracterizado por mutaciones en IDH1, IDH2-R140 y/o STAG2, frecuentemente combinadas con alteraciones en SRSF2 o ASXL1. Las mutaciones en IDH2, SRSF2 y ASXL1 fueron generalmente tempranas, mientras que STAG2 se adquirió de forma más tardía. El perfil genómico fue similar al de LMA secundaria o LMA con mutaciones relacionadas a SMD (OMS 2022/ICC). Clínicamente, este grupo presentó blastos elevados (mediana 6%), una alta incidencia de transformación a LMA (28% a 2 años, la tercera más alta tras *símil LMA* y TP53-complejo) y un pronóstico adverso.

d) BCOR/L1 (3,5%, n=114): incluyó mutaciones en BCOR (83%), BCORL1 (33%) o ambas (17%), generalmente como eventos secundarios a mutaciones en genes DTA o de splicing. Se observaron con alta frecuencia mutaciones en U2AF1-S34 (22%), SF3B1 (21%) y SRSF2 (11%), además de mutaciones subclonales en RUNX1 (41%). Clínicamente, se caracterizó por trombocitopenia significativa, blastos elevados y mal pronóstico (SG mediana 2,2 años, con 24% de transformación a LMA a 2 años).

e) Grupos de factores de splicing (8% del total): incluyen pacientes con mutaciones aisladas en U2AF1-Q157 (2,2%), U2AF1-S34 (2,1%), SRSF2 (2,2%) y ZRSR2 (1,3%), sin coexistencia de alteraciones definitorias de otros grupos. Estos pacientes tuvieron baja carga mutacional (38% con solo 1–2 genes mutados). En particular, el grupo ZRSR2, exclusivo de varones, se asoció a un fenotipo indolente y supervivencia prolongada (SG mediana 5,3 años). En resumen: Estos nuevos subgrupos moleculares refinan la taxonomía de los SMD, aportando correlaciones clínico-biológicas relevantes: A) *-7/SETBP1, EZH2-ASXL1, IDH-STAG2 y BCOR/L1: asociados a alto riesgo, mayor carga de blastos, transformación acelerada a LMA y supervivencia reducida* y B) *U2AF1-Q157, U2AF1-S34, SRSF2 y ZRSR2: subgrupos heterogéneos de splicing, con ZRSR2 vinculado a un curso clínico más benigno.*

Conteo de blastos en médula ósea, se observó que en

algunos grupos (*símil LMA, DDX41, -7/SETBP1 y EZH2-ASXL1*) este parámetro no discriminó el pronóstico, mientras que en subtipos asociados a enfermedad de bajo riesgo (*del(5q), bi-TET2, SF3B1, símil CCUS, mNOS*), el porcentaje de blastos sí fue de valor pronóstico. Esto apoya un **nuevo paradigma**, en el que los subgrupos genéticos constituyen la base primaria de clasificación, mientras que el porcentaje de blastos define el estadio de la enfermedad dentro de un contexto molecular específico (ejemplo: *del(5q) o IDH-STAG2 con blastos elevados*).

Grupos residuales: mNOS y No-event. Estos dos subgrupos moleculares de SMD se definieron por la ausencia de alteraciones genómicas recurrentes: a) *mNOS* (molecular not otherwise specified): caracterizado por la falta de patrones moleculares definitorios. b) *No-event*: definido por la ausencia de mutaciones recurrentes o anomalías citogenéticas detectables. En general, ambos se asociaron con fenotipos clínicos más indolentes y con una evolución más favorable que los casos con drivers oncogénicos. En la comparación, los pacientes sin eventos identificados mostraron: a) *Edad más joven al diagnóstico* (mediana 65 vs 72 años; $p < .001$), b) *Predominio femenino* (61% vs 38%; OR 2.5; $p < .001$), c) *Mayor frecuencia de SMD con displasia uni-línea* (73% vs 27%; OR 7.1; $p < .001$), d) *Menor riesgo pronóstico por IPSS-M* (75% vs 36% en las categorías muy bajo/bajo; OR 5.5; $p < .001$) y e) *Supervivencia global superior* (mediana 7.6 vs 3.0 años; $p < .001$). Un estudio paralelo reveló que en el subgrupo masculino *No-event* existía un enriquecimiento de mutaciones en UBA1 (7%), asociado a una presentación clínica compatible con el síndrome VEXAS.

Los subgrupos también permitieron analizar la heterogeneidad genética en SMD secundarios o relacionados a terapia (s/t-SMD) y en entidades mixtas SMD/SMPN. Si bien ciertos subtipos quimioresistentes (TP53-complejo, *-7/SETBP1*) fueron favorecidos tras terapias previas, otros se originaron por mecanismos alternativos. En ambos contextos (s/t SMD y primarios), los pacientes mostraron perfiles clínicos y desenlaces comparables dentro de cada subtipo genético. En el caso de los SMD/SMPN, estos se distribuyeron en diversos grupos (SF3B1, IDH-STAG2, EZH2-ASXL1), con un enriquecimiento marcado en *bi-TET2*, caracterizado por *monocitosis persistente*. Además, se identificó una alta frecuencia y expansión clonal de mutaciones en la vía RAS,

más acentuada en SMD/SMPN que en SMD, lo que apoya el reconocimiento de bi-TET2 como entidad propia y la necesidad de un monitoreo prospectivo de mutaciones en la vía RAS como biomarcadores de proliferación monocítica.

Con un enfoque multiómico, integrando genómica, citogenética y transcriptómica, el consorcio internacional de SMD, cuyo primer autor es Giulia Maggioni⁽²⁾ propuso validar la relevancia clínica de la taxonomía, evaluar su valor pronóstico y predictivo en pacientes tratados con hipometilantes (HMA) o trasplante alogénico de células hematopoyéticas (TACPH) y analizar la homogeneidad biológica de subgrupos mediante secuenciación de RNA en células CD34+. Entre los resultados obtenidos, se hallaron diferencias clínicas, genéticas y pronósticas, con un impacto independiente estadísticamente significativo, pero menos preciso que el IPSS-M. En pacientes recibiendo HMA, esta nueva taxonomía molecular *no predijo respuestas terapéuticas, pero marcó diferencias en la supervivencia (mejor en SF3B1, DDX41 y biTET2 mutados y peor en TP53-complejo y -7/SETBP1)*. Los que recibieron HSCT, el subgrupo TP53-complejo tuvieron el peor pronóstico. El análisis transcriptómico confirmó *validez biológica de algunos grupos*⁽²⁾.

Con objetivos similares, Alfonso Molina et al.⁽³⁾ analizaron 268 pacientes con síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) describiendo el objetivo de evaluar el impacto de sus características taxonómicas moleculares sobre los desenlaces clínicos y la respuesta al tratamiento con agentes HMA. *Con una mediana de 4 ciclos de tratamiento con HMA, el 54% de los*

pacientes recibió terapia, alcanzando una tasa de respuesta global (ORR) del 35% (criterios IWG 2023). El análisis específico de subgrupos taxonómicos mostró las siguientes tasas de respuesta (ORR): U2AF1 (50%), bi-TET2 (44%), SF3B1 (40%), TP53-multi-hit o cariotipo complejo (39%), IDH-STAG2 (36%), SETBP1/-7 (33%), sin evento molecular: (33%), mNOS (28%) y símil CCUS (7%). La respuesta a HMA no se asoció con las categorías de riesgo del IPSS-M. La clasificación taxonómica molecular podría contribuir a identificar los subgrupos de pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con agentes HMA^(3,4).

Nanfang Huang et al, en su trabajo delineó el paisaje genético de pacientes con SMD en China, y evaluaron la precisión del IPSS-M en prever desenlaces y exploraron un nuevo modelo pronóstico para pacientes chinos. El trabajo valida la precisión del IPSS-M y mejora la capacidad de predecir la transformación a LMA⁽⁵⁾.

En conclusión, la taxonomía molecular propuesta en diferentes trabajos identifica subgrupos de pacientes con SMD basados en mecanismos patogénicos compartidos, estableciendo las bases para una clasificación más precisa y racional. Su función es complementaria pero distinta de los sistemas pronósticos como IPSS-M, los cuales pretenden integrar variables clínicas y moleculares para guiar terapias ajustadas al riesgo. La definición de subgrupos moleculares es esencial para comprender la progresión biológica y la respuesta terapéutica, representando una herramienta clave para estudios traslacionales, ensayos clínicos y el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de BMS, Abbvie, Biosidus, Pint Pharma y Servier por conferencias y por parte de BMS y Abbvie por concepto de asesorías / consultorías.

Bibliografía

1. Bernard E, et al. Molecular taxonomy of myelodysplastic syndromes and its clinical implications. *Blood*. 2024 Oct;144(15).
2. Maggioni G, et al. Real-world, multi-omics validation of the clinical relevance of molecular taxonomy for myelodysplastic syndromes [oral presentation, unpublished].
3. Molina A, et al. Molecular taxonomy of MDS/CMML patients influences responses to hypomethylating agents and clinical outcomes. *Leuk Res*. 2025;156:107736.
4. Cazzola M, Malcovati L. Genome sequencing in the management of myelodysplastic syndromes and related disorders. *Haematologica* [Internet]. 2023 [cited 2025 Oct 3]. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2023>
5. Huang N, et al. Validation and improvement of the molecular international prognostic scoring system in Chinese patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*. 2025;104:193–206.

¿Debemos trasplantar a los SMD TP53? Caso Clínico.

Should we transplant TP53 MDS? Clinical Case.

García, Mercedes ¹; Arbelbide, Jorge ² .

¹ Hospital Privado Universitario de Córdoba

² Hospital Italiano de Buenos Aires

mercedes.garcia@hospitalprivado.com.ar

jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar

Palabras claves: mielodisplasia, tp53, trasplante de médula ósea.

Keywords: myelodysplasia, TP53, bone marrow transplant.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino de 68 años, que consulta por astenia, palpitations y disnea de esfuerzo progresiva correspondiente actualmente a clase funcional II de la NYHA. Como antecedentes personales se destacan obesidad y gastritis crónica. Tiene dos hijos sanos y una hermana fallecida en la infancia a causa de una Leucemia aguda.

En los estudios de laboratorio iniciales se evidencia leucopenia con neutropenia (1.170/mm³, 7% de neutrófilos), anemia severa (hemoglobina: 5 g/dl), volumen corpuscular medio (VCM) aumentado (108 fl), trombocitopenia (45.000/mm³) y velocidad de eritrosedimentación (VES) marcadamente elevada (>120 mm/h), LDH normal, creatinina 1,2 mg/dl y hepatograma normal.

Se realiza punción aspirativa de médula ósea, cuyo medulograma muestra celularidad aumentada con displasia en las tres series hematopoyéticas y 10% de blastos. El cariotipo revela múltiples anomalías numéricas y estructurales, entre ellas: pérdida del cromosoma Y, monosomía de los cromosomas 12, 17 y 22, deleciones en los cromosomas 5 (5q22q35), 7 (7q22q32) y 22 (22q11.2) y material adicional en los cromosomas 13 y 20. El estudio por FISH confirma deleción en 17p. La biopsia de médula ósea no muestra fibrosis.

El panel de NGS identifica mutaciones en los genes ASXL1 (VAF: 20%), TP53 (VAF: 55,8%) y SH2B3 (VAF: 48%).

Las serologías infecciosas resultaron negativas, sin embargo, la prueba de Mantoux fue positiva, lo que sugiere tuberculosis latente de reciente diagnóstico.

Con base en los hallazgos morfológicos, citogenéticos y moleculares, se establece el diagnóstico de Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos tipo II (SMD-EB2), con mutación de TP53, y estratificación de riesgo muy alto tanto según el IPSS-R como el IPSS-M.

Introducción

Las mutaciones de TP53 (TP53m) son un factor de mal pronóstico en los SMD y LMA, que se presenta entre 6-10% de los SMD/LMA de novo y entre un 20-35% en los cuadros secundarios a terapia^(1,2). El gen TP53 se encuentra en el cromosoma 17p13.1, codifica una proteína supresora de tumores que coordina la respuesta transcripcional al estrés genotóxico, regulando el ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis cuando el daño es irreparable⁽³⁾. Las TP53m presentan múltiples consecuencias funcionales, incluyendo pérdida de función, ganancia de función y un efecto negativo dominante del alelo mutado sobre el alelo de tipo salvaje restante que causa mayor autorrenovación de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) y otras alteraciones ontogénicas que conducen a la leucemia^(4,5). La pérdida de función puede observarse como consecuencia de la pérdida completa de TP53 —por ejemplo, mediante la deleción del cromosoma 17p— o a través de mutaciones con cambio de marco o codones de detención. Por otro lado, no se sabe con precisión cómo las mutaciones sin sentido en el dominio de unión al ADN de p53 —las más frecuentes en LMA— contribuyen a la dominancia clonal y las mutaciones en esta patología pueden estar impulsadas por una

ganancia o por un efecto negativo dominante también. En este contexto, los distintos genotipos tienen una aptitud competitiva diferente que depende de la cantidad residual de proteína p53 funcional: pérdida bialélica > mutación sin sentido > pérdida monoalélica, lo cual se pudo ver en pacientes con SMD con TP53m y bajo porcentaje de blastos, mientras que los datos en SMD-EB y LMA han mostrado resultados más variables⁽⁵⁾.

Los pacientes con TP53m tienen menos genes comutados, pero se asocian con delección del cromosoma 5 (del(5q)), cariotipo monosomal y presencia de citogenéticos complejos con más de 4 alteraciones⁽⁶⁾. Esta combinación de factores pronósticos adversos se correlaciona con una menor supervivencia, alto riesgo de transformación leucémica, recaída temprana post-tratamiento y resistencia a la Lenalidomida⁽⁷⁾. En función de su comportamiento agresivo, las neoplasias mieloides con TP53m ahora están categorizadas como una entidad biológicamente distinta por paneles de expertos internacionales^(8,9). En este sentido, la OMS solo clasifica a TP53 según el estado bialélico, definido como ≥ 2 mutaciones, una VAF >50% o mutación en combinación con pérdida del número de copias o pérdida de heterocigosidad neutral en cuanto a copias, sin relevancia del recuento de blastos en la médula ósea, mientras que la ICC clasifica los SMD con TP53m basándose en un estado multihit, incluyendo lo anterior, así como la presencia de un cariotipo complejo, pero adicionalmente requiere que el VAF de la variante TP53 sea >10%⁽⁵⁾.

Estudios recientes demuestran una supervivencia a 2 años de <15% para todos los pacientes con SMD/LMA con TP53m, no habiendo mejorado en los últimos años, incluso con la incorporación de nuevas terapias, que incluyen al inhibidor oral de Bcl-2 Venetoclax⁽¹⁰⁻¹²⁾, en quienes la alteración en la apoptosis en aquellos con tp53m multihit podría estar vinculada a la resistencia a dicho inhibidor y a la quimioterapia citotóxica⁽¹³⁻¹⁵⁾.

A pesar de los avances en el paradigma terapéutico, se considera que el Trasplante alogénico de Médula Ósea (TACPH) es la única opción de tratamiento potencialmente curativa de la enfermedad. Sin embargo, los resultados con TACPH en este contexto son bastante deficientes, lo que cuestiona la utilidad del trasplante en este subgrupo biológico.

Consideraciones en trasplante alogénico hematopoyético con SMD TP53 mutado

Para la toma de decisión terapéutica, es necesario considerar características del paciente como la edad, el estado funcional, número y severidad de comorbilidades. En los últimos años se ha optimizado la evaluación de aptitud para trasplante o terapias intensivas con el uso de scores geriátricos, donde se evalúa la fragilidad, que condiciona una disminución de la reserva fisiológica, generando una mayor vulnerabilidad, que se asocia con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad post TACPH^(16,17).

Pero también se deben considerar en la toma de decisión factores genéticos como número de mutaciones, tipo (monoalélica, bialélica o multihit), el porcentaje de VAF (frecuencia de variante alélica), número de alteraciones citogenéticas y presencia de co-mutaciones que pueden tener efecto en la respuesta a la terapia, riesgo de recaída y supervivencia⁽¹⁰⁻¹²⁾. Una TP53m con un VAF > 40 % se asoció en forma independiente con una incidencia acumulada significativamente mayor de recaídas (P = 0,003), peor supervivencia libre de recaída (P = 0,001) y supervivencia general (SG); P = 0,003). El % del VAF tuvo impacto en la supervivencia con el tratamiento de quimioterapia basada en Citarabina con alta dosis, (mediana de SG: 4,7 meses frente a 7,3 meses para la TP53m VAF >40% frente a <40%; p = 0,006), mientras que el VAF de la TP53m no afectó significativamente la SG en los pacientes tratados con HMA. La adición de Venetoclax al HMA no afectó significativamente la SG en comparación con la monoterapia con HMA, independientemente del VAF de la TP53m⁽¹⁴⁾.

Un meta-análisis mostró una SG de 21 % (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,08-0,37; n = 540) con una mediana de seguimiento de 3 años. El riesgo de recaída fue 58,9 % (IC del 95 %: 0,38-0,77) n = 487 con una mediana de 1,75 años, siendo similar para regímenes de acondicionamiento mieloablativos y de intensidad reducida (MAC y RIC) post TACPH. El subgrupo de pacientes con TP53m y Citogenético Complejo presentó mayor riesgo de recaída⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, el grupo dirigido por Yoshizato, encontró que los pacientes con una sola mutación de TP53 sin citogenético complejo (12% de casos), tuvieron una supervivencia del 73 % [IC 95%, 51%-100%] a cinco años post TACPH⁽¹⁹⁾.

En el análisis del estudio prospectivo BMT CTN

1102 23, el estado alélico de TP53 se asoció con un impacto pronóstico diferencial. Los pacientes con TP53 multihit presentaron una mayor mortalidad en comparación con los TP53 wild-type (HR 2,22; IC95% 1,35–3,65; $p=0,002$), mientras que los portadores de TP53 single-hit mostraron resultados similares a los multi-hit, con una SG a 3 años de $22\% \pm 8\%$ frente a $20\% \pm 6\%$ ($p=0,31$)(23). En el conjunto de pacientes con mutación en TP53, el trasplante alogénico se asoció con un beneficio estadísticamente significativo pero modesto, con una SG a 3 años de $23\% \pm 7\%$ con TACPH frente a $11\% \pm 7\%$ sin TACPH (HR 0,55; IC95% 0,32–0,95; $p=0,04$)(20).

La mayoría de las mutaciones de TP53 son missense (cambio de un aminoácido con la generación de un codón stop prematuro en la transcripción, sin embargo a nivel pronóstico, la mutación truncada de TP53 presenta una supervivencia global más corta en comparación con la missense (HR 1,61; IC del 95 %, 1,20–2,67; $p = 0,005$)(21).

A su vez, el grupo de trabajo de Aldoss. evaluó la diferencia en pacientes con SMD de novo con

mutación TP53 en comparación con SMD-t. La supervivencia a cinco años con el TACPH en pacientes con SMD de novo con mutación TP53 ($n=199$) fue del 49,9%, en comparación con el 53,9% en pacientes con SMD-t ($n=67$)(22).

Solo una minoría de los pacientes con SMD/LMA con mutación en TP53 se someten a TACPH^(11,12), debido a una baja probabilidad de éxito a largo plazo, la naturaleza altamente comórbida de los pacientes y el elevado consumo de recursos del trasplante es comprensible la duda de los médicos para recomendar este tratamiento.

A esto se le suma la necesidad de cumplir en los centros de trasplante con ciertos criterios de supervivencia del paciente, que los vuelve reacios a realizar trasplante en esta población con malos resultados históricos⁽²³⁾.

En este debate, se abordará algunas de las preguntas clínicas más complejas que enfrentan los médicos especialistas en SMD y trasplante: sobre la elección terapéutica, evaluando cuándo y cómo realizar un trasplante en pacientes con SMD con mutación en TP53.

Conflictos de interés: Jorge Alberbide declara haber recibido honorarios por parte de BMS y Biosidus por conferencias. Por parte de Sanofi, BMS, Novartis y Janssen por actividades educativas y por parte de Jazz por concepto de asesorías / consultorías. Mercedes Garcia declara no poseer conflictos.

Bibliografía

- Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, et al. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med.* 2020;26(10):1549–56.
- Lindsley RC, Gibson CJ, Murdock HM, et al. Genetic characteristics and outcomes by mutation status in a phase 3 study of CPX-351 versus 7+3 in older adults with newly diagnosed, high-risk/secondary acute myeloid leukemia (AML). *Blood.* 2019;134(Suppl 1):15.
- Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature.* 2000;408(6810):307–10.
- Sill H, Zebisch A, Haase D. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes with TP53 aberrations: a distinct stem cell disorder. *Clin Cancer Res.* 2020; 26:5304–9.
- Sallman DA, Stahl M. TP53-mutated acute myeloid leukemia: how can we improve outcomes? *Blood.* 2025;145(24):2828–33.
- Haase D, Stevenson KE, Neuberg D, et al. TP53 mutation status divides myelodysplastic syndromes with complex karyotypes into distinct prognostic subgroups. *Leukemia.* 2019;33(7):1747–58.
- Lodé L, Ménard A, Flet L, et al. Emergence and evolution of TP53 mutations are key features of disease progression in myelodysplastic patients with lower-risk del(5q) treated with lenalidomide. *Haematologica.* 2018;103(4): e143–6.
- Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1703–19.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood.* 2022;140(11):1200–28.
- Hunter AM, Komrokji RS, Yun S, et al. Baseline and serial molecular profiling predict outcomes with hypomethylating agents in myelodysplastic syndromes. *Blood Adv.* 2021;5(4):1017–28.
- Grob T, Al Hinai ASA, Sanders MA, et al. Molecular characterization of mutant TP53 acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2022;139(15):2347–54.
- Badar T, Atallah E, Shallis RM, et al. Outcomes of TP53-mutated AML with evolving frontline therapies: impact of allogeneic stem cell transplantation on survival. *Am J Hematol.* 2022;97(7): E232–5.
- Kim K, Maiti A, Loghavi S, Pourebrahim R, Kadia TM, Rausch CR, et al. Outcomes of TP53-mutant acute myeloid leukemia with decitabine and venetoclax. *Cancer.* 2021; 127:3772–81.
- Short NJ, Montalban-Bravo G, Hwang H, Ning J, Franquiz MJ, Kanagal-Shamanna R, et al. Prognostic and therapeutic impacts of mutant TP53 variant allelic frequency in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2020; 4:5681–9.
- Venugopal S, Shoukier M, Konopleva M, Dinardo CD, Ravandi F, Short NJ, et al. Outcomes in patients with newly diagnosed TP53-mutated acute myeloid leukemia with or without venetoclax-based therapy. *Cancer.* 2021; 127:3541–51.
- Muffy LS, Kocherginsky M, Stock W, Chu Q, Bishop MR, Godley LA, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica.*

- 2014;99(8):1373–9.
17. Sung AD, Koll T, Gier SH, et al. Pre-conditioning frailty phenotypes influence survival and relapses for older allogeneic transplantation recipients. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(4): 415.e1–16.
 18. Shahzad M, Iqbal Q, Tariq E, et al. Outcomes with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in TP53-mutated myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024; 196:104310.
 19. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, et al. Genetic abnormalities in myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia: impact on outcome of stem cell transplantation. *Blood.* 2017;129(17):2347–58.
 20. Versluis J, Saber W, Tsai HK, Gibson CJ, Dillon LW, Mishra A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation improves outcome in myelodysplastic syndrome across high-risk genetic subgroups: genetic analysis of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network 1102 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(24):4453–65.
 21. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic mutations in myelodysplastic syndrome after stem-cell transplantation. *N Engl J Med.* 2017; 376:536–47.
 22. Aldoss I, Pham A, Li SM, et al. Favorable impact of allogeneic stem cell transplantation in patients with therapy-related myelodysplasia regardless of TP53 mutational status. *Haematologica.* 2017;102(12):2030–8.
 23. Patel SA, Cerny J. TP53-mutant myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: the black hole of hematology. *Blood Adv.* 2022;6(6):1917–8.



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.

Hematogeriatria: conceptos actuales y perspectivas futuras



Hematogeriatics: Current Concepts and Future Perspectives

Armocida, Ivanna¹; Corral, Lucas¹; González, Miguel²

HEMATOGERIATRÍA

¹ Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría, Buenos Aires, Argentina.

² IIHEMA. Academia Nacional de Medicina en Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. CABA. Argentina.

draivannaarmocida@gmail.com
drccorralgeriatra@gmail.com
carlosmiguelgonzalez@yahoo.com.ar

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 38-46
Noviembre 2025

Palabras claves: hematogeriatria, fragilidad, valoración geriátrica integral.

Keywords: hematogeriatics, frailty, comprehensive geriatric assessment.

Resumen

La hematogeriatria combina los conocimientos y las herramientas desarrolladas por la geriatría aplicadas al campo de la hematología. Pretende adaptar la práctica médica al cambio demográfico, incorporando nuevas perspectivas en el tratamiento, detectando problemas ocultos y desarrollando planes de acción individualizados, implementando estrategias terapéuticas personalizadas.

Este artículo revisa los conceptos actuales y futuras perspectivas en el manejo del paciente añoso con enfermedades hematológicas, destacando la heterogeneidad del envejecimiento, el rol de la fragilidad como factor pronóstico y la importancia de la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en la adaptación terapéutica. Asimismo, se discuten modelos asistenciales interdisciplinarios que permiten optimizar la calidad de vida y resultados clínicos en este grupo etario.

Envejecimiento poblacional y su impacto en las enfermedades oncohematológicas

El envejecimiento poblacional representa uno de los desafíos sanitarios, sociales y económicos más significativos del siglo XXI. La transición demográfica hacia una sociedad con un creciente porcentaje de personas mayores de 60 años es un fenómeno global que, si bien presenta variaciones regionales, comparte una característica fundamental: el aumento sostenido de la esperanza de vida, acompañado por una mayor incidencia de enfermedades crónicas y complejas que imponen una carga considerable sobre los sistemas de salud⁽¹⁾.

Actualmente, se estima que más de 900 millones de personas en el mundo superan los 60 años de edad y se proyecta que esta cifra se duplicará para el año 2050 superado los 2.100 millones de habitantes. Por primera vez en la historia de la humanidad, la cantidad de adultos mayores superará ampliamente a la

de niños y adolescentes, lo que implicará cambios profundos en las estructuras familiares, en la organización del trabajo, en la demanda de servicios sanitarios y en las prioridades de la investigación biomédica⁽²⁾.

La edad avanzada es el principal factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias en general, y las enfermedades oncohematológicas no son la excepción⁽³⁾. Alrededor del 60% de los diagnósticos de novo de leucemias, linfomas y mieloma múltiple ocurren en personas mayores de 60 años^(4,5). Sin embargo, la edad cronológica no refleja adecuadamente la heterogeneidad del envejecimiento. Dos individuos con la misma edad pueden presentar condiciones funcionales, cognitivas y sociales marcadamente diferentes, lo que obliga a replantear el abordaje terapéutico hacia una medicina centrada no solo en las características de la enfermedad, sino también en las del paciente⁽⁵⁾.

La hematogeriatría surge precisamente como respuesta a este desafío. Integra el conocimiento de la geriatría, centrado en la valoración integral del adulto mayor y en la identificación de la fragilidad, para ser aplicado en el manejo de pacientes con enfermedades hematológicas.

Envejecimiento y cáncer: una relación directa

El envejecimiento poblacional se correlaciona directamente con el incremento de enfermedades oncológicas, lo que sustenta la afirmación de que el cáncer suele ser una enfermedad del envejecimiento⁽⁶⁾. La incidencia de cáncer aumenta exponencialmente con la edad. En individuos menores de 20 años se reportan menos de 25 casos por cada 100.000 habitantes; esta cifra asciende a aproximadamente 350 casos entre los 45 y 49 años, y supera los 1.000 casos a partir de los 60 años⁽⁶⁾. Este incremento también se observa en las neoplasias oncohematológicas, cuya biología molecular y pronóstico clínico están estrechamente relacionados con la edad diagnóstica. Por ejemplo, en pacientes con leucemia mieloblástica aguda, es más frecuente la presencia de mutaciones genéticas desfavorables en aquellos mayores de 60 años, lo que limita la eficacia de las terapias convencionales. En mieloma múltiple, la coexistencia de fragilidad, multimorbilidad y polifarmacia impacta negativamente en la adherencia y tolerancia a los tratamientos, obligando a adaptar los esquemas terapéuticos⁽⁷⁾.

A pesar de ello, en la gran mayoría de ensayos clínicos desarrollados en la última década este grupo etario ha sido excluido de forma sistemática⁽⁸⁾. Esta subrepresentación limita la generación de evidencia científica robusta aplicable a esta población, perpetuando un círculo de incertidumbre terapéutica.

Bases biológicas del envejecimiento

El envejecimiento es un proceso biológico progresivo y multifactorial, caracterizado por la acumulación de alteraciones estructurales y funcionales a nivel celular y molecular. Diversos mecanismos interrelacionados participan en este proceso, incluyendo el daño genético, la pérdida de proteostasis, la disfunción mitocondrial, la senescencia celular, la alteración de la comunicación intercelular, la disfunción de células madre y los cambios en el metabolismo energético.

El daño genético, inducido por factores endógenos y exógenos, como especies reactivas de oxígeno (ROS), radiación ionizante y productos del metabolismo, se acumula con la edad debido a una progresiva disminución en la capacidad de reparación del ADN. Esta pérdida de integridad genómica compromete la función celular y favorece la disfunción tisular⁽⁹⁾.

La alteración de la proteostasis, reflejada en la acumulación de proteínas mal plegadas o dañadas, reduce la funcionalidad celular y se asocia con enfermedades neurodegenerativas prevalentes en adultos mayores⁽¹⁰⁾.

La disfunción mitocondrial, conlleva una menor producción de ATP y un incremento en la generación de ROS, estableciendo un círculo vicioso de daño celular que contribuye al desarrollo de enfermedades crónicas, incluidas las cardiovasculares y metabólicas⁽¹¹⁾.

La senescencia celular, caracterizada por una detención irreversible del ciclo celular sin apoptosis, conduce a la acumulación de células disfuncionales que secretan un fenotipo proinflamatorio (SASP). Este fenómeno altera el microambiente tisular, promueve la inflamación crónica y favorece la aparición de patologías asociadas al envejecimiento, como el cáncer y las enfermedades vasculares.

Además, el deterioro de la comunicación intercelular, especialmente en el sistema inmunitario, se traduce en un estado de inflamación crónica, de bajo grado conocido como *inflammaging*, que afecta la

homeostasis hematopoyética y contribuye al riesgo de enfermedades inflamatorias y hematológicas en el adulto mayor⁽¹²⁾.

El envejecimiento también afecta la función de las células madre, reduciendo su capacidad regenerativa y limitando la renovación celular, lo que compromete la integridad de órganos y tejidos, incluida la médula ósea.

Por último, los cambios en el metabolismo energético, como la resistencia a la insulina, la disminución de la masa muscular y el aumento del tejido adiposo, incrementan la susceptibilidad a trastornos metabólicos como el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, condiciones con implicaciones hematológicas relevantes⁽¹³⁾.

Edad cronológica versus Edad Funcional

El envejecimiento no constituye un proceso homogéneo ni lineal. Si bien la edad cronológica se define como el tiempo transcurrido desde el nacimiento y se mide objetivamente en años, esta no refleja con precisión el estado de salud ni la capacidad funcional de una persona.

En contraste, la edad biológica y funcional muestra una elevada variabilidad interindividual y ofrece una perspectiva más integral y representativa del envejecimiento. Este enfoque más amplio considera cuatro dimensiones fundamentales:

- Edad biológica: hace referencia al estado fisiológico del individuo y su capacidad de respuesta frente al estrés fisiopatológico.
- Edad funcional: evalúa el nivel de autonomía e independencia, determinado por la capacidad de realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (AVD y AIVD).
- Edad psicológica: abarca la esfera cognitiva y afectiva, incluyendo la resiliencia emocional, las capacidades cognitivas y los mecanismos de afrontamiento.
- Edad social: se refiere al rol del individuo dentro de su comunidad, su red de apoyo familiar y sus recursos económicos y sociales.

Durante décadas, la edad cronológica fue la principal y en muchos casos, la única variable utilizada para orientar decisiones clínicas y terapéuticas. Sin embargo, este parámetro aislado no logra capturar la reserva funcional ni la complejidad del estado de salud de las personas mayores. Como consecuencia, puede conducir a decisiones terapéuticas

inapropiadas que comprometan la calidad de vida.

Un ejemplo de esto es el **subtratamiento**, donde un paciente es excluido de un tratamiento potencialmente curativo solo por su edad cronológica avanzada, sin considerar su estado funcional o biológico real. Este enfoque puede perpetuar inequidades en el acceso a la atención y limitar la supervivencia de pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones más intensivas⁽¹⁴⁾.

En el extremo opuesto, se encuentra el **sobretratamiento** cuando se indican esquemas terapéuticos agresivos a personas con marcada fragilidad funcional, ignorando su vulnerabilidad. Estas decisiones pueden derivar en toxicidades severas, mala tolerancia, hospitalizaciones prolongadas, deterioro funcional irreversible o incluso la muerte, sin obtener beneficios clínicos significativos⁽¹⁴⁾.

Así, dos pacientes con la misma edad cronológica pueden requerir abordajes terapéuticos completamente diferentes: uno de 70 años con buena reserva funcional puede ser candidato a tratamientos intensivos, mientras que otro, con la misma edad, pero con dependencia y fragilidad, puede beneficiarse más de un enfoque conservador o paliativo. Reconocer esta heterogeneidad del envejecimiento es un principio central de la hematogeriatria, y resulta indispensable para ofrecer una atención personalizada, eficaz y ética en pacientes mayores.

Abordaje del Paciente Mayor Oncohematológico

El tratamiento de estos pacientes representa un desafío clínico y terapéutico de gran complejidad, que excede el enfoque biomédico tradicional. Este grupo etario se caracteriza por una elevada prevalencia de multimorbilidad (definida como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas), polifarmacia (uso simultáneo de cinco o más fármacos), deterioro funcional, grados variables de fragilidad y redes de apoyo social heterogéneas. Estos factores influyen de manera significativa no solo en la elección del tratamiento, sino también en su tolerancia, adherencia y en los resultados clínicos globales.

Por ejemplo, es común en este grupo la presencia de “multimorbilidades” como son las enfermedades cardiovasculares, renales, respiratorias y metabólicas, las cuales afectan la farmacocinética y farmacodinamia de los tratamientos oncoespecíficos⁽¹⁵⁾. Asimismo, la polifarmacia, frecuentemente subestimada en esta población, incrementa el riesgo de

interacciones farmacológicas y efectos adversos, lo que puede comprometer la seguridad y eficacia de las terapias.

Otro aspecto crítico es la heterogeneidad funcional. Pacientes de edad similar pueden presentar perfiles clínicos marcadamente distintos: mientras uno puede ser robusto, independiente y con adecuada reserva funcional, otro puede encontrarse en situación de fragilidad, dependencia funcional y deterioro cognitivo. Esta variabilidad obliga a adoptar un enfoque individualizado, en el que se valore la edad funcional por sobre la edad cronológica. (16) En este contexto, la aplicación de esquemas terapéuticos diseñados para adultos jóvenes, sin ajustes que consideren las particularidades del adulto mayor, puede resultar en desenlaces clínicos adversos.

Por lo tanto, es fundamental integrar herramientas de evaluación geriátrica integral en la toma de decisiones terapéuticas, permitiendo así una aproximación más precisa, segura y centrada en el paciente.

Tipología funcional del paciente geriátrico en oncogeriatría

En el ámbito de la oncogeriatría, la clasificación funcional de los adultos mayores constituye una herramienta clave para la toma de decisiones clínicas individualizadas. Este enfoque permite evaluar la reserva fisiológica del paciente, predecir la tolerancia a los tratamientos oncológicos y establecer objetivos terapéuticos realistas, acordes con su estado general de salud. A continuación, se describen cuatro categorías tipológicas que orientan la selección de estrategias terapéuticas:

1. Pacientes robustos (FIT):

Son adultos mayores funcionalmente independientes en las actividades básicas (AVD) e instrumentales de la vida diaria (AIVD), con comorbilidades controladas y función cognitiva preservada. En términos oncológicos, estos pacientes pueden ser considerados para tratamientos intensivos, incluyendo esquemas de quimioterapia o inmunoterapia comparables a los administrados en pacientes jóvenes, sin incremento significativo del riesgo de toxicidad.

2. Pacientes Pre-frágiles (vulnerables):

Presentan alteraciones incipientes en la funcionalidad, estado nutricional o signos de disminución de la reserva fisiológica. Frente a situaciones de estrés médico, como los tratamientos onco-

lógicos, muestran una mayor susceptibilidad al deterioro clínico. Este grupo se beneficia de estrategias terapéuticas ajustadas en intensidad y de programas de rehabilitación que mejoren la tolerancia al tratamiento y reduzcan el riesgo de complicaciones.

3. Pacientes frágiles:

Se caracterizan por una dependencia parcial o total en AVD/AIVD, presencia de múltiples comorbilidades, polifarmacia y un mayor riesgo de efectos adversos graves. En oncogeriatría, estos pacientes requieren esquemas de tratamiento reducidos, priorizando el balance riesgo-beneficio. Es fundamental la participación de un equipo interdisciplinario para definir objetivos centrados en la funcionalidad, la calidad.

4. Pacientes geriátricos no aptos (unfit):

Incluyen a aquellos con deterioro funcional severo, compromiso cognitivo avanzado o enfermedades en estadio terminal. No son candidatos a terapias antineoplásicas activas. En estos casos, la prioridad se centra en los cuidados paliativos, el alivio sintomático y el acompañamiento integral, garantizando un enfoque centrado en el bienestar y la dignidad del paciente.

Fragilidad: un concepto clínico clave en la evaluación integral del paciente

La fragilidad es un síndrome clínico que refleja una disminución progresiva de las reservas fisiológicas y de la capacidad de respuesta homeostática ante estresores, incluso menores, lo que conlleva un aumento de la vulnerabilidad y del riesgo de eventos adversos en salud⁽¹⁶⁾. Este concepto se distingue tanto de la discapacidad (pérdida estable de la función) como de la comorbilidad (presencia de enfermedades crónicas), aunque a menudo coexisten en el mismo individuo.

Existen dos modelos ampliamente aceptados para su definición:

- Fenotipo de fragilidad (Fried et al.): se basa en la presencia de al menos tres de los siguientes cinco criterios clínicos: pérdida de peso involuntaria, fatiga, debilidad muscular, lentitud en la marcha y bajo nivel de actividad física. La presencia de uno o dos criterios indica un estado de prefragilidad⁽¹⁷⁾.
- Índice de fragilidad (Rockwood et al.): propone una aproximación acumulativa, donde la fragili-

dad se cuantifica como la proporción de déficits presentes (enfermedades, síntomas, alteraciones funcionales y de laboratorio) respecto a un número total definido. Cuanto mayor es la proporción de déficits, mayor es el grado de fragilidad⁽¹⁸⁾.

La prevalencia de fragilidad en adultos mayores se estima entre un 10% y un 17%, mientras que la prefragilidad afecta entre el 35% y el 50% de esta población⁽¹⁹⁾. En contextos oncológicos y oncohematológicos, estas cifras pueden ser considerablemente más elevadas, debido tanto a la propia carga sintomática de la enfermedad (por ejemplo, anemia o síntomas B) como a los efectos adversos de los tratamientos (toxicidad, intolerancia)⁽¹⁹⁾.

El objetivo principal de estratificar el grado de fragilidad no radica en excluir pacientes del tratamiento, sino en personalizar las intervenciones terapéuticas en función del estado de salud y la reserva funcional de cada individuo.

Esta evaluación permite ajustar la intensidad de los tratamientos oncoespecíficos y planificar estrategias de prehabilitación (intervenciones dirigidas a optimizar el estado funcional antes del inicio del tratamiento), incluyendo soporte nutricional, rehabilitación física y manejo optimizado de comorbilidades. Diversos estudios han evidenciado que el síndrome de fragilidad se asocia de manera significativa con desenlaces clínicos adversos en pacientes mayores, incluyendo una mayor toxicidad relacionada con quimioterapia e inmunoterapia, incremento en la frecuencia y el tiempo de hospitalizaciones, mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, menor tasa de respuesta a los tratamientos oncohematológicos, abandono terapéutico y un aumento en la mortalidad global^(20,21).

Es crucial comprender que la fragilidad es un estado dinámico y potencialmente reversible, lo que subraya la importancia de su monitoreo continuo. Su grado puede:

- Empeorar durante terapias intensivas (como quimioterapia o trasplante de médula ósea).
- Mejorar con intervenciones dirigidas a mitigar la toxicidad, optimizar el soporte nutricional y funcional, o si se logra la remisión de la enfermedad.
- Fluctuar en respuesta a eventos agudos, infecciones o reingresos hospitalarios⁽²²⁾.

Por lo tanto, una evaluación sistemática del estado de fragilidad permite anticipar complicaciones, ajustar el tratamiento a lo largo del tiempo y promover

intervenciones proactivas, como la prehabilitación, rehabilitación, optimización farmacológica y soporte nutricional especializado. Se recomienda realizar esta evaluación de forma seriada, idealmente antes, durante y después del tratamiento oncoespecífico⁽²³⁾.

Screening de fragilidad en oncogeriatría: una herramienta clave para la toma de decisiones clínicas
Constituye el paso inicial fundamental para identificar a aquellos pacientes que requieren una **evaluación geriátrica integral (VGI)** más detallada.

La implementación de herramientas de cribado validadas permite, de manera rápida y eficiente, estratificar el riesgo de complicaciones, toxicidad al tratamiento, deterioro funcional o muerte en pacientes mayores con cáncer.

Sociedades científicas internacionales como la SIOG (*International Society of Geriatric Oncology*) y la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) recomiendan el uso de instrumentos de screening como parte del abordaje estándar en oncogeriatría, incluso antes del inicio del tratamiento oncológico^(23, 24).

Entre las herramientas más utilizadas y validadas se encuentran:

- **Geriatric 8 (G8):** Cuestionario compuesto por ocho ítems que abordan aspectos nutricionales, funcionales, cognitivos y edad. Destaca por su **alta sensibilidad** para detectar fragilidad y su **rápida aplicación clínica** (menos de 5 minutos). Es una de las herramientas más recomendadas por su capacidad predictiva de resultados adversos y su fácil integración en la rutina oncológica.
- **Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13):** Instrumento autoadministrado o aplicado por personal de salud, que incluye preguntas sobre edad, estado de salud autopercebido, limitaciones funcionales y discapacidad. Ha sido **ampliamente validado** en poblaciones geriátricas y muestra buena correlación con resultados adversos como hospitalizaciones y mortalidad.
- **Flemish Triage Risk Screening Tool (fTRST):** Herramienta breve que valora aspectos como hospitalizaciones previas, problemas cognitivos, dificultades funcionales y soporte social. Ha demostrado **buena capacidad predictiva** de eventos adversos, especialmente en el entorno hospitalario y de urgencias.
- **Timed Up and Go (TUG):** Prueba funcional sim-

ple que mide el tiempo que tarda un paciente en levantarse de una silla, caminar tres metros, girar, volver y sentarse. Un tiempo mayor a 20 segundos sugiere **riesgo de caídas y fragilidad funcional**, lo cual tiene implicancias directas en la elección y adaptación del tratamiento oncológico.

- **Mini-Cog**: Combinación de una prueba de memoria de evocación y un test del reloj. Evalúa de forma rápida y fiable el **deterioro cognitivo**, una dimensión frecuentemente subestimada pero crucial en la planificación terapéutica y en la adherencia al tratamiento.

Estas herramientas permiten **optimizar el proceso de toma de decisiones clínicas**, adaptando las estrategias terapéuticas a la situación global del paciente, no únicamente a criterios cronológicos o biomarcadores tumorales. El objetivo es ofrecer tratamientos que maximicen el beneficio clínico, minimicen los riesgos y mantengan la calidad de vida, promoviendo una medicina personalizada y centrada en la persona⁽²⁵⁾.

La Valoración Geriátrica Integral (VGI) como Gold Standard en Oncohematogeriatría

Se ha consolidado como la herramienta fundamental para el abordaje clínico de personas mayores con patologías oncohematológicas. Consiste en un proceso **multidimensional, interdisciplinario y sistemático**, orientado a identificar problemas de salud no evidentes en la evaluación clínica convencional, valorar la reserva funcional y establecer un plan terapéutico individualizado, acorde con las necesidades, preferencias y objetivos del paciente.

Numerosos estudios han demostrado que la implementación de la VGI **mejora la estratificación pronóstica y modifica la decisión terapéutica en un 20–49% de los casos**, ya sea ajustando dosis, cambiando esquemas de tratamiento o derivando a cuidados paliativos de forma precoz⁽²⁵⁾.

Recomendada por sociedades científicas internacionales como la SIOG (*International Society of Geriatric Oncology*), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) y ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)⁽²⁶⁾.

Dominios evaluados en la VGI

La VGI abarca múltiples dimensiones clínicas que impactan significativamente en la tolerancia y efectividad de los tratamientos oncohematológicos:

1. **Funcionalidad**
 - Actividades básicas de la vida diaria (AVD), evaluadas mediante la escala de Katz.
 - Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), valoradas con la escala de Lawton y Brody.
 - Velocidad de la marcha y fuerza de prensión manual, como indicadores de reserva funcional y fragilidad.
 2. **Estado cognitivo**
 - Herramientas como el MMSE (*Mini-Mental State Examination*) o el MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).
 - La detección de deterioro cognitivo es crucial, ya que puede afectar la adherencia terapéutica y aumentar la vulnerabilidad.
 3. **Estado emocional y psicológico**
 - Trastornos afectivos, como la depresión y la ansiedad, son frecuentes y pueden comprometer la adherencia y tolerancia al tratamiento.
 - La escala GDS-15 (*Geriatric Depression Scale*) facilita su identificación.
 4. **Estado nutricional**
 - La malnutrición y la sarcopenia se asocian a mayor toxicidad y peor pronóstico.
 - Herramientas empleadas: MNA-SF (*Mini Nutritional Assessment Short-Form*), índice de masa corporal (IMC) y pérdida de peso involuntaria.
 5. **Comorbilidades y polifarmacia**
 - Índice de Comorbilidad de Charlson.
 - Revisión integral de la medicación para prevenir interacciones farmacológicas y efectos adversos.
 6. **Red de apoyo social y entorno**
 - Evaluación del soporte familiar, comunitario y riesgo de aislamiento.
 - Determinantes clave en la viabilidad de tratamientos ambulatorios o de alta complejidad.
- Este enfoque integral permite construir un perfil clínico y funcional global del paciente, más allá de su diagnóstico oncohematológico, y contribuye a una toma de decisiones más precisa y centrada en la persona⁽²⁷⁾.

Herramientas complementarias: Scores de predicción de toxicidad

Diversos modelos pronósticos han sido desarrollados para anticipar complicaciones relacionadas con

el tratamiento, complementando la información proporcionada por la VGI:

- **CARG** (*Cancer and Aging Research Group score*)
Estima el riesgo de toxicidad grave secundaria a quimioterapia en adultos mayores. Considera variables como edad, comorbilidades, estado funcional, parámetros laboratoriales y características del esquema terapéutico⁽²⁸⁾.
- **CRASH** (*Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients*)
Integra datos clínicos (AVD, comorbilidades) y bioquímicos (hemoglobina, creatinina, LDH, función hepática) para estratificar el riesgo de toxicidad severa⁽²⁹⁾.

Estrategias terapéuticas complementarias

1. Prehabilitación

Intervenciones pretratamiento basadas en ejercicio físico multicomponente es decir, programas de actividad física que combinen ejercicios de resistencia, fuerza, equilibrio, flexibilidad; optimización nutricional y apoyo psicoemocional. Estas estrategias han demostrado mejorar la tolerancia terapéutica y reducir complicaciones⁽³⁰⁾.

2. Soporte interdisciplinario

La coordinación entre profesionales como nutricionistas, fisioterapeutas, psico oncólogos y enfermería especializada es esencial para una atención integral y sostenida.

3. Cuidados paliativos tempranos

En pacientes con fragilidad marcada o enfermedad avanzada, la integración precoz de cuidados paliativos permite priorizar la calidad de vida, evitando intervenciones fútiles y respetando los valores del paciente⁽³¹⁾.

Dimensión ética y humanizadora de la Valoración Geriátrica Integral (VGI)

Más allá de su aplicación clínica, la Valoración Geriátrica Integral (VGI) constituye una herramienta esencial desde una perspectiva ética en la atención de personas mayores con cáncer. Su implementación permite identificar con mayor precisión qué pacientes pueden beneficiarse de tratamientos oncológicos activos y en cuáles sería más apropiado priorizar intervenciones de soporte o cuidados paliativos. De este modo, la VGI contribuye a evitar prácticas discriminatorias basadas en la edad (edadismo), así como la sobreutilización de intervenciones médicas poten-

cialmente fútiles.

Este enfoque promueve el respeto por la autonomía del paciente, sus valores y preferencias, en consonancia con los principios de la medicina centrada en la persona. La toma de decisiones compartida, fundamentada en un diálogo abierto entre el equipo de salud, el paciente y su red de apoyo, constituye no solo una práctica clínicamente adecuada, sino también éticamente robusta. La incorporación de herramientas de apoyo a la decisión, materiales educativos adaptados, consultas clínicas ampliadas y la participación de familiares, favorece un proceso de toma de decisiones informado, reflexivo y participativo⁽³²⁾.

Modelos Asistenciales en Oncohematogeriatría

En pacientes añosos con enfermedades oncohematológicas activas, el modelo de atención más adecuado será aquel basado en la medicina centrada en la persona. Este enfoque no se limita únicamente a la elección del esquema terapéutico más eficaz desde el punto de vista biológico, sino que también incorpora múltiples dimensiones individuales del paciente, tales como:

- Los valores personales, preferencias y objetivos vitales.
- La percepción subjetiva de la calidad de vida.
- La importancia de preservar la autonomía y la funcionalidad.
- La disponibilidad y solidez de la red de apoyo familiar y social.

Considerando estas variables, el objetivo terapéutico puede variar significativamente entre pacientes. En algunos casos, se priorizará aspirar a la remisión hematológica; en otros, la prolongación de la supervivencia libre de eventos; y en muchos, el foco estará en el control sintomático y la preservación de la independencia funcional⁽³³⁾.

El abordaje integral del paciente mayor requiere la participación coordinada de un equipo interdisciplinario, compuesto por:

- **Hematólogos**, encargados del diagnóstico y tratamiento específico de la enfermedad.
- **Geriatras**, responsables de la evaluación geriátrica integral, la estratificación del grado de fragilidad y la definición de objetivos terapéuticos individualizados.
- **Nutricionistas**, esenciales para optimizar el estado nutricional y minimizar el riesgo de toxicidad asociada a los tratamientos.

- **Kinesiólogos y fisioterapeutas**, cuyo rol es fundamental en el mantenimiento de la masa muscular y la capacidad funcional.
- **Psico oncólogos**, que facilitan el afrontamiento emocional y promueven la toma de decisiones compartida.
- **Trabajadores sociales**, encargados de evaluar los recursos comunitarios y las redes de apoyo.
- **Personal de enfermería oncológica y geriátrica**, pieza clave en la educación del paciente, la administración de tratamientos y el seguimiento clínico cotidiano.

Este modelo asistencial interdisciplinario no solo mejora la adherencia terapéutica, sino que también reduce complicaciones, optimiza el uso de recursos sanitarios y ofrece un cuidado más humanizado⁽³⁴⁾.

Conclusiones y perspectivas futuras

La hematogeriatria es una disciplina emergente que responde a la necesidad de adecuar la atención de los adultos mayores con enfermedades hematológicas a la realidad demográfica y clínica actual.

Los puntos clave que se desprenden de la evidencia y de la práctica clínica son:

- La edad cronológica no basta para guiar decisio-

nes; la fragilidad es el determinante pronóstico central.

- La VGI es la herramienta con mayor respaldo científico para estratificar a los pacientes y orientar el tratamiento.
- La implementación de la VGI modifica decisiones terapéuticas, reduce complicaciones, mejora la tolerancia y preserva calidad de vida.
- El modelo de abordaje interdisciplinario debe consolidarse como estándar, combinando saberes de la geriatría y la hematología.
- En Argentina y Latinoamérica, el desafío está en formar equipos especializados, validar herramientas localmente y generar evidencia científica propia.

El futuro de la hematogeriatria dependerá de la capacidad de los sistemas de salud de adaptarse a la heterogeneidad del envejecimiento, consolidar equipos interdisciplinarios y garantizar que cada paciente reciba un tratamiento proporcional a su condición.

La hematogeriatria no es solo una nueva subespecialidad: es una forma de humanizar la oncohematología, ejercer una práctica centrada en la persona mayor y en la búsqueda de un equilibrio entre eficacia, seguridad y calidad de vida.

Conflictos de interés: Miguel González declara haber recibido honorarios por parte de Johnson & Johnson por conferencias y actividades educativas. Lucas Corral declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer por concepto de actividades educativas. Ivanna Armocida declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights. New York: United Nations; 2019.
2. HelpAge International. Global AgeWatch Index 2015. London: HelpAge International; 2015.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D, y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2017;129(4):424-447.
5. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2018 Jun;19(6):e305-e316. Doi:10.1016/S1470-2045(18)30348-6.
6. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Bethesda: NIH; 2019.
7. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, y col. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. *Blood.* 2015;125(13):2068-2074.
8. Ludmir EB, Subbiah IM, Mainwaring W, y col. De-escalating and personalizing cancer treatment for older adults: the importance of clinical trials. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(2):195-198.
9. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell.* 2013;153(6):1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
10. Li X, Zeng X, Xu Y, Wang B, Zhao Y, Lai X, et al. Aging, causes, and rejuvenation of hematopoietic stem cells. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):31. doi:10.1186/s13045-020-00856-6.
11. Haynes CM, Ron D. The mitochondrial UPR - protecting organelle protein homeostasis. *J Cell Sci.* 2020;133(15):jcs210476. doi:10.1242/jcs.210476.
12. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014 Jun;69 Suppl 1(Suppl 1):S4-9. doi:10.1093/geron/glu057.
13. Greten FR, Grivnickov SI. Inflammation and cancer: Triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity.* 2019;51(1):27-41. Doi:10.1016/j.immuni.2019.06.025.
14. Franceschi C, Garagnani P, Parini P et al. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Oct;14(10):576-590

15. Goede V, Neuendorff NR, Schulz RJ et al. Frailty assessment in the care of older people with haematological malignancies. *Lancet Healthy Longev.* 2021 Nov;2(11):e736-e745.
16. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.* 2000;5(3):224-237.
17. Fried LP, Tangen CM, Walston J, y col. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M156.
18. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-727.
19. Goede V. Frailty and cancer: current perspectives on assessment and monitoring. *Clin Interv Aging.* 2023;18:505-521. doi:10.2147/CIA.S365494.
- 19.. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(8):1487-1492
20. Wildiers H, Heeren P, Puts M, y col. Management of older patients with cancer: the ESMO–SIOG joint guidelines. *Lancet Oncol.* 2014;15(5):e491-e500.
21. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-762.
22. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, y col. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55(3):241-252
23. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. Management of older patients with cancer: the ESMO–SIOG joint guidelines for geriatric oncology. *J Clin Oncol.* 2014 Aug 20;32(24):2595-603.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Older Adult Oncology.
25. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2012;13(10): e437-e444.
26. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, y col. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1829-1834.
27. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *J Natl Cancer Inst.* 2005 Dec 7;97(22):1483-91.
28. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, y col. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: the CARG score. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3457-3465.
29. Extermann M, Boler I, Reich RR, y col. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the CRASH score. *Cancer.* 2012;118(13):3377-3386.
30. Carli F, Silver JK, Feldman LS, y col. Surgical prehabilitation in patients with cancer: state-of-the-science and recommendations for future research from a panel of subject matter experts. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28(1):49-64.
31. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, y col. Early palliative care for patients with metastatic non–small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:733-742.
32. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, y col. Shared decision making: a model for clinical practice. *J Gen Intern Med.* 2012;27(10):1361-1367.
33. Levit LA, Balogh EP, Nass SJ, Ganz PA. Delivering high-quality cancer care: charting a new course for a system in crisis. Washington: National Academies Press; 2013.
34. Hurria A, Cohen HJ, Extermann M. Geriatric oncology research in the cooperative groups: a report of a SIOG special meeting. *J Geriatr Oncol.* 2010;1(1):40-44.



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.

Desafíos actuales en linfomas

Current challenges in lymphomas

Kalmus, Mariana¹; Korin, Laura²; Trucco, José Ignacio¹; Penalba, Romina³; De Stefano, Giselda⁴; Cristaldo, Nancy⁵.

¹ Hospital Universitario Austral; Pilar; Argentina

² Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina.

³ Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, CABA, Argentina / Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo", CABA, Argentina

⁴ Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo"; CABA; Argentina

⁵ Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.



**DESAFÍOS
ACTUALES
EN LINFOMAS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario

XXVII Congreso Argentino

de Hematología: 47-65

Noviembre 2025

¿A quién le queda chico el ABVD?

¿In whom does ABVD fall short?

Kalmus, Mariana .

Hospital Universitario Austral; Pilar; Argentina

mkalmus@cas.austral.edu.ar

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin, ABVD, Inmunoterapia.

Keywords: Hodgkin lymphoma, ABVD, immunotherapy.

La quimiosensibilidad del linfoma de Hodgkin (LH) se conoció en la primera mitad del siglo XX, ya en la década de 1940 se reportaron los primeros tratamientos exitosos con mostaza nitrogenada y en 1963 Vincent DeVita Jr. y sus colegas demostraron la cura del LH en estadio avanzado en aproximadamente el 50% de los pacientes utilizando quimioterapia combinada con el régimen MOPP (mostaza, vincristina, procarbazona, prednisona). Sin embargo, se observaba en los sobrevivientes una elevada tasa de segundas neoplasias -especialmente leucemia mieloide aguda-, enfermedad cardiovascular e infertilidad ⁽¹⁾.

Es por ello que probablemente el mayor hito de la historia del LH haya sido el desarrollo del esquema ABVD (doxorrubicina, bleomicina, vincristina, dacarbazona) por Gianni Bonadonna y colaboradores en 1973 ⁽²⁾. Este régimen se convirtió en el estándar de tratamiento, obteniendo tasas de curación cerca-

nas al 80% (y superiores al 90% en pacientes con enfermedad localizada), acompañado de una incidencia de segundas neoplasias a 10 años menor al 1% y sin infertilidad significativa asociada ⁽³⁾.

Este notable y temprano éxito terapéutico, sumado a la posibilidad de rescatar a gran parte de los pacientes refractarios o recaídos con quimioterapia y trasplante autólogo, determinó que en las décadas posteriores los esfuerzos terapéuticos se centraran en la adecuación de la intensidad del tratamiento según el riesgo. En los pacientes de mejor pronóstico se buscó reducir la toxicidad acortando la duración y omitiendo fármacos, mientras que en los de alto riesgo se recurrió al escalamiento al esquema BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), más intensivo y tóxico, pero sin modificar el núcleo de la estrategia: ABVD.

Durante 40 años ninguna nueva droga recibió aprobación para el tratamiento de primera línea (1L) en LH, y llegamos a la década de 2010 indicando casi en forma automática "ABVD" cada vez que recibíamos un informe de anatomía patológica con diagnóstico de esta entidad.

No obstante, en los últimos diez años, el conocimiento más profundo de la biología tumoral y la irrupción de la inmunoterapia y las terapias dirigidas permitieron el desarrollo de estrategias innovadoras, eficaces y bien toleradas, que están promoviendo un verdadero cambio de paradigma en el tratamiento del LH en 1L. Ya no se trata solamente de minimizar toxicidad manteniendo eficacia, sino de maximizar la eficacia sin incrementar en forma significativa la toxicidad. Y este cambio de paradigma nos enfrenta finalmente con la pregunta: *¿el ABVD nos está quedando chico?*

Reflexionemos sobre esta pregunta, en 4 escenarios clínicos.

1) *En el LH localizado de pronóstico favorable...*

El estudio alemán HD10, publicado por Engert y colaboradores en 2010, estableció como estándar terapéutico el esquema de 2 ciclos de ABVD seguidos de radioterapia (RT) 20 Gy, luego de demostrar una SLP a 5 años superior al 90%⁽⁴⁾, sin diferencias respecto de estrategias con mayor número de ciclos o mayores dosis de RT⁽⁵⁾.

Diversos estudios que evaluaron estrategias adaptadas a PET-TC en este subgrupo de pacientes, no lograron omitir RT sin impactar negativamente en la SLP, por lo que dichas estrategias podrían servirse, aceptando una pérdida de eficacia, para pacientes con riesgo elevado de toxicidad por radiación (por ejemplo, mujeres jóvenes con compromiso mediastinal)^(6,7).

En síntesis, en el LH localizado de pronóstico favorable, la combinación de quimioterapia abreviada con RT de dosis reducida sigue ofreciendo resultados excelentes a largo plazo, sin que hasta la fecha las nuevas terapias hayan logrado desafiar este estándar.

... ABVD queda bien.

2) *En el LH localizado de pronóstico desfavorable...*

En el estudio HD11, pacientes con LH localizado y factores de mal pronóstico tratados con 4 ciclos de ABVD + RT 30 Gy alcanzaron una SLP a 5 años del 87%. No se observó beneficio con el

uso de BEACOPP intensificado, aunque sí un impacto negativo en la SLP al reducir la dosis de RT⁽⁸⁾. Al igual que en el escenario favorable, las estrategias adaptadas a PET no permitieron omitir la RT sin pérdida de eficacia en términos de SLP^(6,7), aunque sin impacto en SG, por lo que podrían considerarse en pacientes con alto riesgo de toxicidad por radiación.

En años recientes, ha comenzado a evaluarse la incorporación de inmunoterapia en la primera línea. El estudio de fase 2 BREACH desafió el estándar de 4 ABVD + RT 30 Gy comparándolo con brentuximab-vedotin (Bv) -AVD + RT, mostrando una SLP a 2 años de 92,6% vs 97,3%, a favor de la rama experimental⁽⁹⁾. Por su parte, el ensayo fase 2 NIVAHL evaluó la combinación de nivolumab con AVD (N-AVD), tanto en forma secuencial como concomitante, seguido en ambos casos de RT 30 Gy, con SLP a 3 años de 98% y 100%, respectivamente⁽¹⁰⁾.

En conclusión, en el LH localizado de pronóstico desfavorable, el estándar continúa siendo quimioterapia combinada más RT; sin embargo, los datos emergentes sugieren que la incorporación de anti-CD30 e inhibidores de checkpoint en primera línea es factible, segura y altamente eficaz.

...ABVD queda bien, pero empieza a sentirse ajustado.

3) *En el LH avanzado...*

En LH avanzado, el tratamiento histórico de 6 ciclos de ABVD fue reemplazado a partir del estudio RATHL por una estrategia adaptada a PET. En pacientes con PET2 negativo, la omisión de bleomicina desde el tercer ciclo no comprometió la SLP ni la SG, y redujo de manera significativa la toxicidad pulmonar, alcanzándose una SLP a 3 años del 84%. En pacientes que no alcanzan PET2 negativo, el escalamiento a BEACOPP logró una SLP de 67% a 3 años⁽¹¹⁾. Si bien aproximadamente 20% de los pacientes -debido a refractariedad o recaída- no logra curación con esta estrategia, el seguimiento a largo evidenció una SG a 7 años del 93% en los pacientes PET2 negativo y 83% en los PET2 positivo que escalaron a BEACOPP⁽¹²⁾, reflejando que la mayoría de aquellos puede ser rescatado mediante terapias subsecuentes.

Sin embargo, la posibilidad de curar a más pacientes en la 1L implica una reducción en la carga de la enfermedad tanto en términos de

toxicidad a corto y largo plazo como en términos de calidad de vida y productividad de los pacientes, y este es el nuevo enfoque al que estamos viendo en los últimos 10 años, impulsado por la incorporación de la inmunoterapia.

El estudio fase 3 ECHELON-1 comparó 6 ciclos de Bv-AVD frente a ABVD, demostrando un beneficio significativo en SLP (83% vs 76% a 3 años) y en SG (93,5% vs 90% a 7 años)⁽¹³⁾. Aunque la neuropatía y la neutropenia fueron más frecuentes, la última se mitigó mediante el uso mandatorio de G-CSF, y se observó reducción de la toxicidad pulmonar. Sobre esta base, Bv se convirtió en 2018 en la primera droga aprobada por FDA para el tratamiento de LH en 1L en 40 años, y en 2019 el esquema Bv-AVD fue aprobado por ANMAT para pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo. El grupo alemán (GHSG) evaluó también la incorporación de Bv a la 1L, desarrollando el régimen BrECADD (brentuximab, etopósido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina, dexametasona). Comparándolo con BEACOPP escalado por 4 o 6 ciclos (estrategia adaptada a PET2) en el estudio fase 3 HD21, BrECADD mostró superioridad en SLP (95% vs 92% a 3 años) y menor toxicidad, incluyendo mayor recuperación gonadal⁽¹⁴⁾. Finalmente, los inhibidores de checkpoint también han demostrado resultados notables en primera línea. En el ensayo SWOG S1826, N-AVD fue superior a Bv-AVD en SLP (92% vs 83% a 2 años), con un perfil de seguridad más favorable⁽¹⁵⁾. En resumen, en el LH avanzado, el tratamiento con ABVD adaptado a PET continúa siendo una estrategia válida y eficaz. Sin embargo, los nuevos regímenes que incorporan inmunoterapia han demostrado superioridad en eficacia y, en algunos casos, un perfil de toxicidad más favorable.

...ABVD queda chico.

4) En el paciente añoso con LH...

Alrededor del 20% de los diagnósticos de LH ocurren en pacientes mayores de 60 años, grupo que presenta peor pronóstico tanto por una biología más agresiva de la enfermedad como por las comorbilidades y la menor tolerancia a los tratamientos⁽¹⁶⁾. En un estudio de British Columbia, los pacientes mayores de 60 años diagnosticados a partir del 2000 presentaron a 5 años SLP 50% y SG 53%, reflejando tanto las respuestas pobres a la

1L, como la escasa posibilidad de rescate en líneas subsiguientes. La toxicidad pulmonar fue particularmente relevante: el 21% desarrolló complicaciones asociadas a bleomicina, responsable del 40% de las muertes relacionadas al tratamiento⁽¹⁷⁾. En el subgrupo de pacientes mayores de 60 años del estudio ECHELON-1, la tendencia a favor de Bv-AVD en SLP no alcanzó significación estadística; y si bien se evitó la toxicidad pulmonar, la neuropatía y la neutropenia febril pueden resultar limitantes⁽¹³⁾.

En un esfuerzo por mejorar la tolerancia en este grupo etario, se evaluó la administración Bv y quimioterapia en forma secuencial, logrando que más del 70% completara el tratamiento, con una SLP a 2 años de 84%⁽¹⁸⁾.

Por su parte, en el análisis de subgrupo del estudio S1826, los pacientes mayores toleraron muy bien N-AVD y obtuvieron una SLP a 2 años de 89%⁽¹⁵⁾.

En conclusión, el paciente añoso constituye una de las principales necesidades insatisfechas en el LH en primera línea. Las experiencias presentadas hasta la fecha que incorporan terapias dirigidas han demostrado resultados sin precedentes para este vulnerable grupo.

... ABVD no cabe.

Reflexión final

“¿A quién le queda chico el ABVD?” es, en última instancia, una pregunta provocativa. No busca una respuesta única y definitiva, sino invitar a la reflexión. En algunos escenarios el ABVD sigue siendo suficiente, en otros ha sido claramente superado por combinaciones innovadoras, y en otros más resulta insuficiente pero aún carecemos de una alternativa consolidada.

Más allá de la necesidad clínica y de la evidencia, la toxicidad financiera -aspecto no abordado en esta revisión- representará probablemente una variable clave en la respuesta a la pregunta y una barrera importante en la transición del modelo terapéutico.

A pesar de ello, considero que inexorablemente nos dirigimos a un cambio de paradigma, que implica salir de la “zona de confort” del ABVD y, en un proceso similar al que observamos en otras áreas de la oncohematología, reemplazar el estándar homogéneo por una diversidad de opciones terapéuticas, que incorporen terapias dirigidas, perfiles de

toxicidad distintos y adaptabilidad a los diferentes escenarios clínicos.

“¿A quién le queda chico el ABVD?” todavía no tiene una respuesta definitiva. Lo importante, por ahora,

es la pregunta. Plantearla. Y que cuando recibamos el próximo informe de anatomía patológica con diagnóstico de LH, no nos encuentre escribiendo “ABVD” en forma automática.


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

Bibliografía

- Jain N, Wierda WG, O'Brien S. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):694-706.
- Stumpf J y Al Sawaf O. *Current Oncology Reports* (2024) 26:136–146
- Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2024;35(9):762-768.
- Flinn I et al, *Blood* 2019 Jun 27;133(26):2765-2775.
- Kersting S et al. *The Lancet Haematology*; 9(3), E190-E199
- Cramer, P et al. *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 9, 1215 - 1228
- Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al., *Blood* 2024; 144:18, 1924-35.
- Fürstenau M, Kater A, Robrecht S, et al *Lancet Oncol* 2024; 25: 744–59
- EHA Library. Fürstenau M, et al. S191, EHA2025 Congress, 12–15 June, Milan, Italy.
- Jain N, Keating M, Thompson P, et al. *JAMA Oncol*. 2021 Aug 1;7(8):1213-1219
- Wierda W, Allan J, Siddiqi T, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39(34):3853-3865.
- Rogers K y Wojach J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):467-473.
- Kater A, Owen C, Moreno C et al, for the GLOW investigators. *NEJM Evid* 2022;1(7)
- Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):326-337.
- Brown J, Seymour J, Jurczak W, et al. *NEJM* 2025; 392,8: 748–762.
- Molica S y Allsup D. *Hematological Oncology*; 2025; 43:e70088.
- Dauids M, Ryan C, Lampson B et al. *J Clin Oncol* 2024; 43:788-799.
- Tam C, Allan J, Siddiqi T et al, *Blood* (2022); 139: 22, 3278-89.
- Huber H, Tausch E, Schneider C et al. *Blood* (2023) 142 (11): 961–972.
- Fischer K, et al. *N Engl J Med* 2019; 380:2225–2236 (incl. appendix)

Deberían los pacientes con Linfoma de Hodgkin recaído/refractario (LH R/R) recibir inhibidores de check point (ICP) previo al trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas (TACPH)?

Should patients with relapsed/refractory Hodgkin Lymphoma receive Check point inhibitors prior to autologous stem cell transplant?

Korin, Laura .

Instituto Alexander Fleming, CABA, Argentina.

laurakorin@hotmail.com

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin, Inhibidores de check point, trasplante autólogo.

Keywords: Hodgkin Lymphoma, check point inhibitors, autologous stem cell transplant.

Les voy a resumir o “spoilear” la respuesta a esta pregunta en la primera oración: Sí. Y ahora voy a dedicar el resto del texto a explicarles el por qué, exponiendo tanto evidencia internacional como datos de la vida real locales.

Históricamente, las probabilidades de curación con el TACPH en pacientes con LH R/R rondaban el 50%⁽¹⁾.

Sin embargo, en las últimas décadas se ha observado una mejoría significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) posterior al TACPH, gracias a distintas estrategias terapéuticas⁽²⁾. Entre los principales avances en el manejo del LH R/R previo al trasplante, destacan la incorporación de drogas blanco en los esquemas de rescate y la identificación de la respuesta

metabólica completa en el PET scan como el factor pronóstico más importante y determinante del éxito del TACPH⁽³⁾. En paralelo, también se han introducido medidas de consolidación posteriores al TACPH, como el uso de Brentuximab Vedotin (Bv) en pacientes con enfermedad de alto riesgo, definidos por refractariedad primaria, recaída temprana (antes del primer año) o compromiso extranodal⁽⁴⁾.

Pasemos ahora a analizar el rol de los ICP en los esquemas de rescate pre TACPH. La primera evidencia de su potencial en este contexto provino de un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en EE. UU., que incluyó 78 pacientes tratados con ICP en monoterapia o combinados, la mayoría con ≥ 3 líneas de tratamiento previas. A pesar de presentar factores de mal pronóstico —como refractariedad a ≥ 2 líneas en el 54% de los casos y positividad en el PET en el 41%—, la SLP a 18 meses post TACPH fue del 81%⁽⁵⁾. Estos resultados volvieron a posicionar al trasplante autólogo como una opción válida en una población previamente considerada candidata casi exclusivamente a un trasplante alogénico.

Hallazgos similares se reportaron en una cohorte retrospectiva argentina del GATMO-TC, donde 41 pacientes con una mediana de 4 líneas previas al ICP alcanzaron una SLP a 2 años del 90,2% post TACPH⁽⁶⁾. De forma llamativa, tanto en este estudio como en el norteamericano no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP entre los pacientes que llegaron al TACPH tras obtener respuesta metabólica completa versus parcial con ICP. Este hecho desafía el paradigma actual que exige alcanzar una remisión completa metabólica antes del TACPH, cuando el rescate se realiza con esquemas que incluyen ICP.

Si los resultados con ICP en pacientes muy pretratados ya eran tan alentadores, la siguiente pregunta era inevitable: ¿qué ocurriría si incorporáramos estos fármacos a los esquemas de rescate en segunda línea? Para responderla, se publicaron de manera simultánea cuatro estudios de fase 2 que evaluaron diferentes combinaciones: Pembrolizumab-GVD⁽⁷⁾, Pembrolizumab-ICE⁽⁸⁾, Nivolumab-ICE⁽⁹⁾ y Nivolumab-Brentuximab⁽¹⁰⁾ (tabla 1). Con estos esquemas, la SLP a 2 años post TACPH se reportó entre 87,2% y 96%, lo que amplía de forma notable las posibilidades de curación en pacientes con LH R/R.

En el marco de este congreso de la SAH, también se presentarán los resultados de un estudio retrospectivo del grupo GATLA sobre el uso de Pembrolizumab-GVD en Argentina, que incluyó 36 pacientes. Los hallazgos son prometedores, con una tasa de RC del 75% y una SLP al año del 80%.

Los resultados obtenidos con el TACPH tras esquemas que combinan Bv y quimioterapia (QT) también han demostrado ser alentadores. Surge entonces la pregunta: ¿conviene elegir regímenes con ICP o con Bv en este escenario? Aunque no existen estudios randomizados que comparen ambas estrategias de forma directa, contamos con evidencia de una cohorte retrospectiva de EE. UU. que incluyó 981 pacientes sometidos a TACPH luego de recibir QT estándar, combinaciones con Bv o regímenes con ICP. En este análisis, la SLP a 2 años fue significativamente superior en el grupo tratado con ICP (93,1%), en comparación con aquellos que recibieron esquemas con Bv (73,9%) o únicamente QT (71,6%) ($p < 0.0001$)⁽¹¹⁾.

Un punto importante a destacar es que solo entre el 16% y el 51% de los pacientes incluidos en los estudios con ICP+QT o ICP+Bv recibió consoli-

Tabla 1. Resultados de estudios de Fase 2 con combinaciones de ICP

| | Pembro-GVD | Pembro-ICE | Nivo-ICE | Nivo-Bv |
|-----------------------------------|------------|---|---|---|
| N de pacientes | 38 | 37 | 43 | 91 |
| N de pacientes de alto riesgo (%) | 31 (81) | 28 refractarios / recaída temprana (80) | 19 refractarios / recaída temprana (44) | 65 (71) |
| TACPH | 36 (95) | 35 (94.5) | 33 (77) | 84 (92) |
| N consolidación (%) | 13 (34) | No reportado | 22 (51) | 15 (16) |
| Drogas de consolidación | Bv 13 | No reportado | Bv 7, ICP 1, Bv+ICP 14 | Bv 10, ICP 4, Bv+ICP 1 |
| SLP | 30 m: 96% | 24 m: 87.2% | 24 m: 77% y 94% para los que fueron directo a TACPH | 24 m: 77% y 91% para los que fueron directo a TACPH |

dación post TACPH con Bv o ICP. Esto invita a reflexionar acerca de la verdadera relevancia de la consolidación en el contexto de los resultados tan alentadores obtenidos con el uso de ICP en el rescate pre TACPH.

En la misma línea, un estudio retrospectivo en EE.UU con 921 pacientes mostró que el beneficio de la consolidación con Bv dependía del tratamiento recibido antes del TACPH. En efecto, la consolidación se asoció a una mayor SLP únicamente en aquellos pacientes que no habían recibido nuevas drogas en

la etapa de rescate (HR 0.41, $p < 0.001$), mientras que no aportó beneficio en quienes habían sido tratados previamente con Bv (HR 0.69, $p = 0.22$) o ICP (HR 0.63, $p = 0.56$)⁽¹²⁾.

En conclusión, la incorporación de esquemas de rescate con ICP antes del TACPH transformó el panorama del LH R/R, elevando las tasas de curación históricas de aproximadamente 50% a cerca del 90%. Por ello, esta estrategia debe considerarse hoy la opción de elección en el tratamiento de rescate de pacientes previo al TACPH.


Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Takeda, Pint Pharma, Astrazeneca, Abbvie, Knight por concepto de conferencias. Por parte de Roche, Astrazeneca y Takeda por actividades educativas y por parte de Takeda, Roche, Raffo, Pint Pharma y Abbvie por consultorías / asesorías.

Bibliografía

- Schmitz N, Pfister B, Sextro M y col. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9323): 2065-2071.
- Spinner MA, Sica RA, Tamaresis JS y col. Improved outcomes for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autologous transplantation in the era of novel agents. *Blood* 2023;141(22):2727-2737.
- Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T y col. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2010; 116(23):4934- 4937.
- Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T y col. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385(9980):1853-1862.
- Merryman RD, Redd RA, Nishihori T y col. Autologous stem cell transplantation after anti-PD-1 therapy for multiply relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2021; 5(6):1648-1659.
- Korin L, Castro M, Palmer S y col. High Progression Free Survival Rates in Patients with Multiply Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplant after Checkpoint Inhibitors: Results from Grupo Argentino De Trasplante De Medula Osea y Terapia Celular (GATMO-TC). *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 2220.
- Moskowitz AJ, Shah G, Schöder H y col. Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2021; 39(28):3109-3117
- Bryan LJ, Casulo C, Allen PB y col. Pembrolizumab Added to Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy for Relapsed or Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: A Multi-institutional Phase 2 Investigator-Initiated Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023; 9(5):683-691.
- Mei MG, Lee HJ, Palmer JM y col. Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood* 2022;139(25):3605-3616.
- Advani RH, Moskowitz AJ, Bartlett NL y col. Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood* 2021;138(6):427-438
- Desai SH, Merryman RW, Shah H y col. PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multi-center Cohort. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 182.
- Falade AS, Redd RA, Shah H y col. Efficacy of Brentuximab Vedotin Maintenance Therapy Following Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma with and without Pre-Transplant Exposure to Novel Agents. *Blood* 2023; 142 (Supplement 1): 3062.

¿Sigue vivo el W&W en estadios avanzados de baja carga tumoral?

Is W&W still alive as a treatment option for low tumor burden advance stage follicular lymphoma?

Trucco, José Ignacio .

Hospital Universitario Austral; Pilar; Argentina.

jtrucco@cas.austral.edu.ar

Palabras claves: Linfoma folicular, baja carga tumoral, Watch and Wait.

Keywords: Follicular Lymphoma, low tumor burden, Watch and Wait.

Probablemente pocos dilemas en la oncohematología se han debatido tanto a lo largo del tiempo, como el de si debemos continuar observando (W&W) a los pacientes con Linfoma Folicular avanzado de baja carga tumoral (LFBCT) al diagnóstico o debemos favorecer el tratamiento precoz con Rituximab monoterapia. Sin ir más lejos, en el ámbito del 26vo Congreso Argentino de Hematología, se presentó un contrapunto a favor y en contra del W&W en el manejo del LFBCT^(1,2), sin un claro ganador a mi entender. Al día de la fecha las guías internacionales sugieren ambas modalidades como opciones válidas para el manejo^(3,4).

En los próximos párrafos me dedicaré a exponer la evidencia que sustenta que aún hoy en día, en mi opinión, **SI 'sigue viva' la opción de W&W en los pacientes con LFBCT**, y el porque, en palabras de la Dra. Carla Casulo .. *'si no nos animamos a observar a algunos pacientes, de seguro sobretrataremos a muchos ...'*

Para comenzar, creo que primero debemos plantear una serie de preguntas: cómo definimos a un paciente como LFBCT?, son todos iguales? hay evidencia que nos permita seleccionar mejor a aquel paciente con LFBCT que realmente es de buen pronóstico y podemos observar 'sin consecuencias'?

Lo primero a recordar es que aún hoy en día, nos basamos en una serie de criterios clínicos (GELF⁽⁵⁾ y BNLI⁽⁶⁾), para definir aquellos pacientes que se beneficiarían de un tratamiento con inmunoterapia upfront en comparación con aquellos que no, y por ende definimos como de baja carga tumoral. Si bien son reproducibles en la práctica clínica real, la aplicabilidad de los mismos en la toma de decisiones

no es uniforme y su rol pronóstico es cuestionable. En una cohorte australiana, se evaluaron de forma retrospectiva 300 pacientes con Linfoma Folicular avanzado, que fueron inicialmente observados (n= 73) o recibieron tratamiento radiante (n= 12) o fueron tratados con inmunoterapia (n= 215). Llamativamente hasta un 20% de los pacientes asignados a W&W cumplían ≥ 1 criterio GELF al diagnóstico y aproximadamente 34% de los pacientes inicialmente tratados con inmunoterapia no cumplían ninguno criterio, poniendo de manifiesto que en vida real la toma de decisiones es dinámica y se toman en consideración muchas otras variables a la hora de abstenerse o no del tratamiento. Más importante aún, la presencia de criterios GELF al diagnóstico no tuvo impacto estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión (SLP) independientemente de si fueron observados o recibieron tratamiento sistémico⁽⁷⁾.

En una experiencia prospectiva multicéntrica, se incluyeron 401 pacientes definidos como LFBCT, manejados bajo estrategia W&W. El 88% de los pacientes presentaban LDH normal y el 80% FLIPI 0-2. Al analizar los resultados, retrospectivamente el 54% de los pacientes cumplían algún criterio GELF o BNLI al diagnóstico, no hallándose diferencias significativas en tasa de inicio de tratamiento, mortalidad atribuible al linfoma o tasa de transformación, en relación a la presencia o ausencia de dichos criterios⁽⁸⁾.

En el último tiempo se han descrito otras variables clínico-metabólicas que tendrían un impacto en los resultados de los pacientes con LFBCT (según criterios GELF) que son observados. En una cohorte

francesa de 200 pacientes con LFBCT, un valor de LDH elevado, la presencia de > 4 áreas nodales y la presencia de ≥ 2 áreas extra nodales al diagnóstico, se asociaron de manera significativa a un menor tiempo al inicio del tratamiento, siendo la mediana de casi 6 años para aquellos pacientes que no presentaban ningún factor de riesgo y de un poco más de 1 año para aquellos que presentaban ≥ 2 ⁽⁹⁾. Lo mismo se ha observado al integrar parámetros metabólicos evaluados por PET/TC al diagnóstico. Un alto volumen tumoral metabólico (TMTV) predeciría de manera significativa e independiente, un menor tiempo al primer tratamiento con inmunoterapia (HR 2,09; p= 0.0017)⁽¹⁰⁾.

Una mención particular requiere el impacto que podría tener el grado histológico en pacientes con LFBCT bajo W&W. Si bien hoy no hay ninguna recomendación que sugiera manejar a los pacientes con LFBCT grado 3A de manera diferente, un estudio retrospectivo que incluyó casi 14500 pacientes con LFBCT (grado 1-3), al analizar específicamente a los pacientes con grado 3, reportó diferencias significativas en SG en pacientes con LFBCT grado 3 que realizaron W&W en comparación a aquellos que iniciaron tratamiento de manera precoz, siendo menor en el primer grupo. Su impacto negativo se mantuvo aun ajustando por otros confundidores (HR 1,43; p=0.002). Siendo su naturaleza retrospectiva surgen dudas sobre si la cohorte de pacientes con LFBCT grado 3, pudiera estar enriquecida con casos de histología 3b, no obstante, persistiendo la pregunta de si los pacientes con LFBCT grado 3A uno debiera favorecer el tratamiento precoz o diferente⁽¹¹⁾.

Lo segundo a considerar es el objetivo que buscamos con el tratamiento. Idealmente, lograr beneficio en SG con el uso de una terapia sería un endpoint duro que podría justificar abandonar de manera inexorable el W&W como estrategia en este grupo de pacientes. Múltiples experiencias, tanto randomizadas, así como observacionales, han fallado en mostrar un beneficio en SG resultado de iniciar tratamiento con quimioterapia de manera precoz en pacientes con LFBCT^(5,6,12). De igual manera, en la era del Rituximab, el uso de estrategia W&W no demostró resultados inferiores en SG en comparación con el tratamiento upfront con Rituximab monoterapia⁽¹²⁻¹⁵⁾, nuevamente cimentando el no beneficio en términos de supervivencia de tratar estos pacientes

al diagnóstico (Tabla 1).

Surge entonces la siguiente pregunta, ¿cuál serían los beneficios de tratar a los pacientes con LFBCT precozmente con Rituximab? En una patología crónica, definida como 'incurable' y con una mediana de supervivencia que en general excede los 10 años, tomar decisiones únicamente en relación con el beneficio en supervivencia puede resultar no óptimo, pudiéndonos plantear otros objetivos relevantes a la hora de definir una estrategia inicial. El tiempo al inicio de próximo tratamiento (TTNT), es un endpoint que resulta clínicamente significativo, sobre todo en una patología que aún al momento de la progresión puede no requerir tratamiento inmediato. Más aún cuando el tratamiento evaluado en la progresión en general es inmunoterapia, por lo que, dicho en otras palabras, representaría el tiempo al 'primer tratamiento inmunoterápico'. *Ardeshna K y col.* publicaron el primer estudio randomizado fase III, comparando los resultados entre W&W y tratamiento con monoterapia con Rituximab, enrolando 455 pacientes con LFBCT, grado 1-3^a, ECOG <1, y alocando a los pacientes una de 3 ramas de estrategia inicial de manejo: W&W (n= 183), inducción con Rituximab 375 mg/m² x semana x 4 dosis (n= 82; RI) e inducción con Rituximab semanal x 4 dosis + mantenimiento x 2 años (n =190; RM)⁽¹⁴⁾. La RI fue cerrada precozmente por lento reclutamiento. El endpoint primario del estudio fue TTNT, siendo significativamente más prolongado en el grupo de RM que en el de W&W, y con una mediana de 14.7 años de seguimiento, fue no alcanzada para los pacientes en la rama RM [IC 95% 15,6 – NE] vs. 5.6 años [IC 95% 3.8 – 8.4], HR 0.36 [0.26 – 0.50; p<0.0001]⁽¹⁵⁾. No se demostró diferencia en tiempo al inicio del segundo tratamiento (TT2NT; HR 0.57, p=0.052), tampoco en la tasa de transformación histológica (p=0.73). Algo no menor a mencionar, que un 34% de pacientes alocados a W&W no habían iniciado tratamiento a 15 años, y hubo 8 (4%) de pacientes que presentaron remisión espontánea a 2 años de seguimiento. En línea con estos resultados, otros estudios han demostrado una mediana de TTNT aproximada entre 2 a 7 años, y que alrededor de 20 – 30% de pacientes bajo W&W, no inician tratamiento en un periodo de 5 a 10 años^(12,13,16,17). Más aún, cursos cortos de mantenimiento (i.e 4 dosis de Rituximab mantenimiento cada 8 semanas) han demostrado ser igual de efecti-

Tabla 1. Supervivencia Global con W&W versus otras modalidades

| Estudio | Tratamiento | N | SG (%) | p |
|--------------------------------------|-----------------|------|---------|--------|
| Brice P y col. ⁽⁵⁾ | W&W | 66 | 5@ 78% | = 0.24 |
| | Prednimustina | 64 | 70% | |
| | IFN 2b | 63 | 84% | |
| Ardeshna K y col. ⁽⁶⁾ | W&W | 151 | 10@ 34% | = 0.44 |
| | Clorambucilo | 158 | 35% | |
| Nastoupil N y col. ⁽¹²⁾ | W&W | 386 | 8@ 72% | = 0.77 |
| | Quimioterapia | 1072 | 74% | |
| Nastoupil N y col. ⁽¹²⁾ | W&W | 386 | 8@ 72% | = 0.12 |
| | Rituximab | 296 | 74% | |
| Solal-Celigny y col. ⁽¹³⁾ | W&W | 107 | 5@ 87% | = ns |
| | Rituximab based | 242 | 88% | |
| | | | | |
| Northend M y col. ⁽¹⁵⁾ | W&W | 183 | 15@ 73% | = 0.29 |
| | Rituximab | 190 | 68% | |

vos que periodos más prolongados⁽¹⁸⁾, sugiriéndose que el beneficio del mantenimiento depende más de la densidad de exposición al Rituximab en los primeros 3 meses más que en relación con el tiempo⁽¹⁹⁾. Esto resulta particularmente atractivo a la hora de considerar el tratamiento con Rituximab por sobre W&W, teniendo en cuenta que la exposición crónica aumenta los costos y el riesgo de infecciones secundario a la depleción B.

Un aspecto interesante para evaluar es si hay o no beneficio agregado de tratar a estos pacientes, analizando los resultados en calidad de vida, sobre todo en Linfoma Folicular donde los tratamientos pueden conllevar toxicidad sin un claro beneficio en supervivencia. En el seguimiento alejado a 37 meses del estudio británico, no se observó beneficio en las escalas físicas, funcionales y sociales, pero si se observó que los pacientes que recibieron RM experimentaron mejoría en el espectro emocional (‘mayor control de su enfermedad’, ‘menor preocupación sobre una posible progresión’, ‘menor preocupación sobre necesidad de tratamiento futuro’) (p= 0.0038)⁽²⁰⁾.

Por último, nos debemos preguntar si habría un riesgo asociado con el W&W, principalmente asociado a la transformación histológica o a un aumento de mortalidad atribuible al linfoma. La evidencia sobre este punto es controversial. Si bien un estudio observacional retrospectivo multicéntrico europeo, que incluyó un poco más de 8000 pacientes con linfoma folicular enrolados en estudios clínicos y estudios observacionales, reportó una reducción

en la incidencia acumulada de transformación de manera significativa en aquellos pacientes que recibieron Rituximab en su primer tratamiento versus aquellos que no, siendo más significativa si recibieron inducción y mantenimiento (HR 0.38; p< 0.001)⁽²¹⁾. En contraposición no hubo diferencia en la incidencia de transformación a 15 años entre la rama RM y W&W del estudio británico, siendo de 17% y 20% respectivamente (p= 0.56)⁽¹⁵⁾. Recientemente se publicó la evidencia de una cohorte de vida real de aproximadamente 23000 pacientes con LF grado 1-2 reportados al SEER durante un periodo de 10 años⁽²²⁾. La incidencia acumulada de transformación a 10 años reportada para la cohorte fue de 4.87%, hallándose que el género masculino (HR 1.46; p< 0.001), de edad \geq 60^a (HR 1.15; p= 0.02), con enfermedad avanzada (HR 1.60; p< 0.001) y el manejo inicial con estrategia W&W (HR 1.16; p< 0.001) fueron factores de riesgo asociados de manera significativa aun mayor riesgo de transformación. No hubo diferencia en SG entre los pacientes W&W y los que recibieron tratamiento upfront, dado que la supervivencia post transformación fue significativamente menor para el grupo que recibió tratamiento pre-transformación (HR 1.33; p < 0.003).

En resumen, el manejo de los pacientes con LFBCT debe ser individualizado, tomando en consideración características del paciente, biológicas de la enfermedad y los objetivos perseguidos. Nunca mejor aplicable la frase ‘one size doesn’t fit all’. W&W sigue siendo una estrategia válida y segura para aquellos pacientes asintomáticos, de ‘buen pronóstico’ o

comórbidos (especialmente $\geq 70^a$), no habiendo impacto negativo en la supervivencia ni en los resultados de un segundo tratamiento. Si bien no contamos con biomarcadores objetivos para guiar nuestra decisión, el nivel de LDH, el número de áreas nodales afectadas, el volumen de enfermedad y la presencia o no de sitios de enfermedad de riesgo vital, independientemente de los criterios GELF, son variables que considerar para correctamente seleccionar a los pacientes que más se beneficiarían del W&W. Más aún, hasta un 30% de pacientes no parecen requerir un primer tratamiento en el seguimiento alejado a 10 años. En contraposición, aquellos pacientes cuyo principal objetivo sea el de retrasar un tratamiento

citotóxico el mayor tiempo posible o que el conocimiento de su enfermedad le genere ansiedad, preocupación, el tratamiento inicial con Rituximab monoterapia sería la opción adecuada. Considero que la decisión de tratamiento o abstención en aquellos pacientes con alguna variable de riesgo (LDH elevada como dato aislado, o varias áreas nodales afectadas pero menores a 3 cm) o en el caso de los pacientes con LFBCT grado 3^a, debe ser puntualmente individualizada.

Cualquiera sea la decisión, debemos tomarnos el tiempo necesario para discutir la estrategia con el paciente particular, poder escuchar sus deseos y hacerlo partícipe necesario de la decisión.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, Roche, Varifarma y Astrazeneca por conferencias. Por parte de Takeda, Raffo, Abbvie, Roche y Astrazeneca por actividades educativas y por parte de Knight, Roche y Takeda por asesorías / consultorías.

Bibliografía

- Rivarola S. Si deberíamos tratar a los pacientes con Linfoma Folicular avanzado de baja carga tumoral. HEMATOLOGIA. 2023;27(NUMERO EXTRAORDINARIO):283-7.
- Miodosky M. ¿Porque no deberíamos tratar a los pacientes con Linfoma Folicular con baja carga tumoral? HEMATOLOGIA. 2023;27(NUMERO EXTRAORDINARIO):288-95.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. Version 3.2025. 2025.
- Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Ladetto M, Tonino SH, y col. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021 Mar 1;32(3):298-308.
- Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, y col. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Journal of Clinical Oncology*. 1997 Mar;15(3):1110-7.
- Ardeschna K, Smith P, Norton A, Hancock B, Hoskin P, MacLennan K, y col. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003 Aug;362(9383):516-22.
- Barraclough A, Agrawal S, Talaulikar D, Chong G, Yoo E, Cheah CY, y col. Impact and utility of follicular lymphoma GELF criteria in routine care: an Australasian Lymphoma Alliance study. *Haematologica*. 2024 Oct 1;109(10):3338-45.
- Khurana A, Mwangi R, Ansell SM, Habermann TM, Cerhan JR, Strouse C, y col. Patterns of therapy initiation during the first decade for patients with follicular lymphoma who were observed at diagnosis in the rituximab era. *Blood Cancer J*. 2021 Jul 1;11(7).
- Rodier C, Kanagaratnam L, Morland D, Herbin A, Durand A, Chaudet A, y col. Risk Factors of Progression in Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma Initially Managed by Watch and Wait in the Era of PET and Rituximab. *Hemasphere*. 2023 May 26;7(5):E861.
- Mozas P, Casanueva-Eliceiry S, Rivero A, Serna Á, Simó M, Rodríguez S, y col. A low total metabolic tumor volume independently predicts for a longer time to first treatment in initially observed, low tumor burden follicular lymphoma. *Hematol Oncol*. 2024 Jan 1;42(1).
- Dong N, Saeed H, Isenalumhe L, Castillo Tokumori F, Shah B, Gabbala S, y col. Initial Treatment Vs Watch and Wait in Advanced-Stage Follicular Lymphoma in the Rituximab Era - an Analysis of the National Cancer Database (NCDB). *Blood*. 2020 Nov 5;136(Supplement 1):44-44.
- Nastoupil LJ, Sinha R, Byrtek M, Ziemiecki R, Zhou X, Taylor M, y col. Outcomes following watchful waiting for stage II-IV follicular lymphoma patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2016 Mar 1;172(5):724-34.
- Solal-Celigny P, Bellei M, Marcheselli L, Pesce EA, Pileri S, McLaughlin P, y col. Watchful waiting in low-tumor burden follicular lymphoma in the rituximab era: Results of an F2-study database. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Nov 1;30(31):3848-53.
- Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, y col. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):424-35.
- Northend M, Wilson W, Ediriwickrema K, Clifton-Hadley L, Qian W, Rana Z, y col. Early rituximab monotherapy versus watchful waiting for advanced stage, asymptomatic, low tumour burden follicular lymphoma: long-term results of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2025 May 1;12(5):e335-45.
- El-Galaly TC, Bilgrau AE, de Nully Brown P, Mylam KJ, Ahmad SA, Pedersen LM, y col. A population-based study of prognosis in advanced stage follicular lymphoma managed by watch and wait. *Br J Haematol*. 2015 May 1;169(3):435-44.
- Yuda S, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Kitahara H, Miyamoto K ichi, y col. Influence of the watch and wait strategy on clinical outcomes of patients with follicular lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol*. 2016 Dec 1;95(12):2017-22.

18. Cartron G, Bachy E, Tilly H, Daguindau N, Pica GM, Bijou F, y col. Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study Randomized Phase III Trial Evaluating Subcutaneous Rituximab for the First-Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study Randomized Phase III Trial Evaluating Sub-Cutaneous Rituximab for the First Line Treatment of Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Results of a LYSA Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2023(19):3523–33.
19. Moccia AA, Taverna C, Schär S, Vanazzi A, Rondeau S, Hitz F, y col. Prolonged rituximab maintenance in follicular lymphoma patients: Long-term results of the SAKK 35/03 randomized trial. In: *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2020. p. 5951–7.
20. Marzolini MA V., Qian W, Clifton-Hadley L, Patrick P, Warden J, Stevens L, y col. Quality of life in advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma treated with rituximab shows significant improvement compared with watchful-waiting. *Br J Haematol*. 2025 Mar 27;206(3):876–86.
21. Federico M, Caballero Barrigón MD, Marcheselli L, Tarantino V, Mani M, Sarkozy C, y col. Rituximab and the risk of transformation of follicular lymphoma: a retrospective pooled analysis. *Lancet Haematol*. 2018 Aug 1;5(8):e359–67.
22. Florindez JA, Chihara D, Reis IM, Lossos IS, Alderuccio JP. Risk of transformation by frontline management in follicular and marginal zone lymphomas: a US population-based analysis. *Blood Adv*. 2024 Aug 27;8(16):4423–32.

¿Son iguales todos los POD24? ¿Deben todos los pacientes trasplantarse?

Are all POD24 cases equivalent? should every patient be considered for autologous stem cell transplantation?

Penalba, Romina .

Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, CABA, Argentina
Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo”, CABA, Argentina

rlpenalba@fmed.uba.ar

Palabras claves: Linfoma Folicular, Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, POD24.
Keywords: Follicular Lymphoma, autologous stem cell transplantation, POD24.

El linfoma folicular (LF) es el linfoma no Hodgkin (LNH) indolente más frecuente y, en general, se asocia a un pronóstico favorable. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con evolución clínica desfavorable, caracterizada por progresión temprana de la enfermedad, múltiples recaídas o transformación histológica a formas más agresivas. La progresión dentro de los dos años posteriores al inicio del tratamiento de primera línea con inmunoterapia (POD24) ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes y se asocia a un peor pronóstico: la supervivencia global (SG) a 5 años es del 50%, frente al 90% en quienes no presentan POD24⁽¹⁾.

Actualmente, una de las alternativas de tratamiento considerada para pacientes POD24 es la inmunoterapia seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACPH). Sin embargo, al indicar esta estrategia se deben valorar varios aspectos: la eficacia esperada, la condición clínica del paciente,

la toxicidad a corto y largo plazo y las alternativas terapéuticas disponibles.

La evidencia sobre la eficacia del TACPH en recaída se fundamenta inicialmente en el CUP trial, realizado antes de la era del rituximab, donde los pacientes con LF recaído quimiosensible que recibían TACPH mostraron mejor supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años (55–58% vs 26%) y una tendencia a mayor SG a 4 años (71–77% vs 46%)⁽²⁾. En el subgrupo de pacientes con POD24 quimiosensible, el TACPH ha demostrado un beneficio significativo: la SLP de segunda línea a 5 años fue del 51% en los pacientes trasplantados, en comparación con el 19% en aquellos que no recibieron trasplante (HR 0,38; IC 95% 0,24–0,62; p<0,0001), y la SG de segunda línea del 77% frente al 59% (HR 0,54; IC 95% 0,30–0,95; p=0,031)⁽³⁾. Además, la realización del TACPH dentro del primer año de la terapia de rescate se asoció con una mejor OS a 5 años (93,7% vs 63,3%;

$p=0,001$), lo que respalda su indicación en etapas tempranas⁽⁴⁾.

El factor más determinante en los resultados del TACPH es la quimiosensibilidad, definida como la obtención de una respuesta parcial o completa previa al trasplante, asociada de forma independiente con la supervivencia. Los pacientes que llegan al trasplante en remisión completa (RC) logran aproximadamente el doble de supervivencia en comparación con que aquellos que no lo hacen⁽⁵⁾.

La respuesta metabólica evaluada por PET antes del TACPH se identificó como un factor independiente de SLP. A los 3 años, la SLP fue del 50% en los pacientes que alcanzaron respuesta metabólica completa en PET, frente al 22% en aquellos que no la lograron ($p = 0,011$)⁽⁶⁾.

El beneficio sostenido en SLP debe balancearse frente a las toxicidades inmediatas y tardías del procedimiento, especialmente si consideramos que la mediana de edad al diagnóstico de LF es de 65 años.

El índice de comorbilidad en trasplante de células hematopoyéticas (HCT-CI), inicialmente descrito para trasplante alogénico y posteriormente validado para TACPH, ha demostrado que los pacientes con HCT-CI de alto riesgo presentan un aumento significativo de la mortalidad no relacionada con recaída en comparación con aquellos de riesgo bajo o intermedio (a 2 años 71% vs 34%)⁽⁷⁾.

Un estudio retrospectivo de TACPH en 346 pacientes ≥ 60 años reportó 874 eventos de toxicidad de grado ≥ 3 , siendo las más frecuentes neutropenia febril (63%), toxicidad oral/digestiva (51%), infecciones (31%) y cardiovasculares (29%)⁽⁸⁾. El grupo GELTAMO documentó que el 12,75% desarrolló segundas neoplasias, con una incidencia acumulada del 13% a los 10 años (principalmente tumores sólidos y SMD/LMA)⁽⁹⁾.

Este es el complejo contexto en el que, como especialistas, debemos tomar decisiones; por lo que resulta fundamental utilizar herramientas validadas para estratificar el riesgo de los pacientes antes de decidir la indicación de TACPH.

Nuevas terapias dirigidas

El advenimiento de nuevas terapias dirigidas podría modificar el paradigma terapéutico de múltiples neoplasias de células B, incluido el LF. Estas terapias parecen atenuar, al menos parcialmente, el impacto pronóstico desfavorable otorgado por el POD24,

mostrando resultados similares al grupo no POD24, aunque actualmente su indicación se limita a tercera línea (3L).

En el estudio ZUMA-5 con terapia CAR-T, la SLP a 3 años fue de 59% para el grupo no POD24 y 52% para los POD24, sin diferencias estadísticas significativas⁽¹⁰⁾. Es importante considerar las toxicidades, entre ella el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) y el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS), así como complicaciones tardías, como infecciones, citopenias y segundas neoplasias. Resultados similares se observaron con otras CAR-T, para tisagenlecleucel la mediana SLP fue de 38.8 meses para pacientes POD24 mientras que no fue alcanzada para aquellos no POD24; sin embargo, la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa. Cabe destacar que actualmente, no disponemos de estas terapias en nuestro medio⁽¹¹⁾.

Los anticuerpos biespecíficos, como mosunetuzumab y epcoritamab, ya están aprobados en nuestro país para el tratamiento de 3L en LF y también parecen atenuar el mal pronóstico de los pacientes POD24. Como monoterapia, han mostrado una eficacia prometedora con un perfil de toxicidad manejable. La optimización de la dosis escalada y la profilaxis con esteroides permiten su administración de forma ambulatoria, manteniendo bajas tasas de CRS e ICANS de alto grado. Mosunetuzumab se administra por vía intravenosa con duración finita, mientras que el epcoritamab subcutáneo y odronextamab IV se administran de manera continua hasta intolerancia o progresión de la enfermedad⁽¹¹⁾. En los estudios clínicos, los resultados fueron consistentes: en el estudio fase 1-2 de mosunetuzumab en 3L para LF R/R, se incluyeron 90 pacientes, de los cuales el 52% eran POD24; la SLP a 4 años fue de 37,8% en los no POD24 versus 38,9% en los POD24, y la SG a 4 años fue de 78,5% vs 86,4% respectivamente, sin diferencias significativas⁽¹²⁾. En el estudio fase 1-2 que evaluó epcoritamab, participaron 128 pacientes, 52% POD24; las respuestas globales fueron del 82% y la tasa de RC del 62,5%, sin diferencias significativas entre los subgrupos⁽¹³⁾. De forma similar, el estudio pivotal fase 2 de odronextamab incluyó 128 pacientes, 49% POD24; mostrando una respuesta global del 80% y una tasa de RC del 73%, sin diferencias significativas entre los grupos⁽¹⁴⁾.

Para finalizar, la adición de tafasitamab, un anticuer-

po anti-CD19, a rituximab-lenalidomida redujo el riesgo de progresión un 57% en el ensayo inMIND tras un seguimiento de 14 meses. Este estudio incluyó 548 pacientes con LF R/R que habían recibido de 1 a 10 líneas previas. Un 32% de los pacientes eran POD24, y el beneficio se mantuvo también en este subgrupo HR 0.43 (0.27-0.69)⁽¹⁵⁾.

Conclusión

La elección terapéutica en LF R/R continúa siendo compleja debido a la limitada evidencia de estudios aleatorizados, lo que obliga en muchos casos a realizar comparaciones indirectas. Con el desarrollo de nuevas terapias que han demostrado eficacia y cierta capacidad de atenuar el mal pronóstico del POD24, la secuenciación de tratamientos se convierte en un

desafío. Estas terapias están aprobadas actualmente para 3L y no para la primera recaída, momento en el cual con mayor frecuencia se plantea la indicación de TACPH.

Es fundamental recordar que el LF R/R sigue siendo una enfermedad incurable, por lo que resulta esencial mantener claros los objetivos clínicos de cada intervención. La decisión de indicar un TACPH debe basarse en la selección adecuada del paciente, utilizando herramientas de estratificación de riesgo y considerando los factores que impactan en la SLP, así como el acceso individual a nuevas terapias. Al mismo tiempo, resulta imprescindible trabajar para ampliar el acceso a estos tratamientos a toda la población, garantizando así un manejo más equitativo de la enfermedad.


Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

- Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the National LymphoCare Study [published correction appears in J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1430]. J Clin Oncol. 2015;33(23):2516–2522.
- Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. J Clin Oncol. 2003;21(21):3918–3927.
- Jurinovic V, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Early Progression of Follicular Lymphoma: A Follow-Up Study of 2 Randomized Trials from the German Low Grade Lymphoma Study Group. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(6):1172–1179.
- Manna M, et al. Leukemia Lymphoma. 2018;60(1):133–141.
- Keeney GE, Gooley TA, Pham RN, et al. The pretransplant Follicular Lymphoma International Prognostic Index is associated with survival of cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2007;48(10):1961–1967.
- Eyre, T, et al. Impact of positron emission tomography - computed tomography status on progression-free survival for relapsed follicular lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation, Haematologica (2023) 108(3) 785-796
- Sorrow, M, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 2005; 106:2912-2919
- Dahi PB, Lee J, Devlin SM, et al. Toxicities of high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation in older patients with lymphoma. Blood Adv. 2021;5(12):2608–2618.
- Jimenez-Ubieto A, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: Favorable Long-Term Survival Irrespective of Pretransplantation Rituximab Exposure. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1631–1640.
- Neelapu SS, et al. 3-Year Follow-up Analysis of ZUMA-5: A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). Blood. 2022;140(Supplement 1):10380–10383.
- Kumar E, Okosun J. Follicular Lymphoma: Current Therapeutic Landscape and Future Prospects. Hematol Oncol. 2025;43 Suppl 2:e70070.
- Sehn LH, et al. Long-term 3-year follow-up of mosunetuzumab in relapsed or refractory follicular lymphoma after ≥2 prior therapies. Blood. 2025;145(7):708–719.
- Linton KM, 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:e593–e605.
- Kim TM, Taszner M, Novelli S, et al. Safety and efficacy of odronextamab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. Ann Oncol. 2024;35(11):1039–1047.
- Sehn LH, et al. Tafasitamab Plus Lenalidomide and Rituximab for Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: Results from a Phase 3 Study (inMIND). Blood. 2024;14

Linfoma de células del manto: ¿Se puede omitir el trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas en primera línea?

Could be omitted autologous stem cell transplantation as first line therapy for Mantle cell lymphoma?

De Stefano, Giselda .

Instituto de Oncología “Ángel H. Roffo”; CABA; Argentina

gi.destefano@gmail.com

Palabras claves: Linfoma del Manto, Trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas, tratamiento estándar.

Keywords: Mantle cell lymphoma, Autologous stem cell transplantation, standard of care.

Los tratamientos de inducción, que incluyen rituximab y altas dosis de citarabina, seguido de la consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), continúan considerándose el estándar terapéutico en pacientes “aptos” menores de 65 años con linfoma del manto (LCM) clásico^(1,2). Entonces, ¿por qué la discusión?

- El LCM es una neoplasia con presentación clínica heterogénea, con factores biológicos pronósticos bien caracterizados, y con una incidencia en aumento. A pesar de los avances terapéuticos, alcanzar respuestas duraderas continúa siendo un desafío, y la enfermedad continúa considerándose incurable.
- Aunque el TACPH posterior a la inducción demostró beneficios en supervivencia libre de progresión⁽³⁾, se asocia a una toxicidad significativa y su trascendencia terapéutica fue establecida en la era pre rituximab, no siendo validada posteriormente en forma prospectiva con esquemas de inducción óptimos. Por otra parte, se discute si la incorporación de nuevos agentes y esquemas de mantenimiento eficaces⁽⁴⁾, no serían herramientas terapéuticas suficientes como para omitir el TACPH.
- En los pacientes con MIPI de alto riesgo, mutaciones/deleciones del TP53, Ki67 > 30% y variantes blastoides, la terapia estándar muestra resultados insuficientes. En este subgrupo de mal pronóstico, la pregunta de cuál es el mejor tratamiento aún permanece con una respuesta abierta. Entonces la pregunta sería, ¿sigue teniendo algún

rol en la actualidad el TACPH en el tratamiento de LCM?

El estudio TRIANGLE desafía el rol de TACPH post inducción como tratamiento estándar en LCM al incorporar en primera línea inhibidores de Bruton tirosina kinasa (iBTK), específicamente ibrutinib en este ensayo. Con tres grupos de tratamiento, incorpora 870 pacientes con una edad media de 57 años (rango 27–68, IQR 52–61): la rama A (n=288, control) que intenta re significar el tratamiento estándar, una rama A+I (n=292, experimental: estándar + ibrutinib) que aspira determinar si al intensificar la inducción logramos mejorar las estrategias disponibles, y una rama I (n=290, experimental: sin TACPH) que plantea la posibilidad de omisión del TACPH. Todos los grupos recibieron mantenimiento con rituximab, mientras que en las ramas experimentales se extendió además el uso de ibrutinib durante dos años.

Los resultados publicados demostraron la superioridad de la inducción de inmunoterapia con iBTK seguido de TACPH, y la no inferioridad de la estrategia que, con la incorporación del ibrutinib, omite la consolidación con TACPH en comparación con el estándar de tratamiento⁽⁵⁾. Con un seguimiento de 55 meses, en términos de supervivencia libre de fracaso, la rama A+I mostró una superioridad frente a la rama A (82% vs. 70%; HR=0,64; p=0,0026). La rama A+I no fue superior a I (82% vs. 81%; HR=0,83; p=0,21). La supervivencia global fue del 81% para la rama A, 88% en A+I y 90% para I. Si bien estos datos resultan muy atractivos, debe-

mos considerar que el grupo de pacientes que realizaron tratamiento estándar con iBTK presentaron una toxicidad significativamente mayor en especial durante el mantenimiento, particularmente en la incidencia de citopenias e infecciones. Tal vez la asociación a similares esquemas con iBTK de segunda generación, podría ofrecer perfiles de toxicidad más favorable. Por otra parte, solo el 58% de los pacientes de la rama A recibieron mantenimiento con rituximab, lo cual podría considerarse un sesgo con respecto al grupo experimental que, en una proporción similar recibieron mantenimiento con rituximab, pero que optimizaron esta fase terapéutica con la incorporación del ibrutinib. Los investigadores destacan que, la mayoría de los pacientes que recibieron mantenimiento con ibrutinib durante 2 años se encontraban en remisión completa al finalizar esta etapa. En consecuencia, la re exposición a un iBTK en el contexto de una recaída podría constituir una alternativa terapéutica válida. Sin embargo, la evidencia disponible al respecto es aún limitada, y su uso en recaída luego de haber sido administrado en inducción y mantenimiento, podría tener un impacto desfavorable en la respuesta.

Un estudio fase III, randomizado, abierto ECOG-ACRIN EA4151 comparó la consolidación con TACPH + mantenimiento con rituximab versus mantenimiento con rituximab exclusivo en pacientes con LCM candidatos a trasplante en remisión completa post inducción. Considerando la enfermedad mínima residual (EMR) tras la inducción, se observó que los pacientes con EMR negativa no se beneficiaron con la consolidación con TACPH, mientras que aquellos con EMR positiva sí. El análisis interino reveló que aquellos que presentaban EMR positiva y que lograron negativizarla después del TACPH, mostraron ventaja en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Esta evidencia sugiere que la medición de EMR sería una herramienta útil para identificar a los pacientes que se beneficiarían con TACPH, pero estos datos deberán ser evaluados en el tiempo con futuros resultados⁽⁶⁾. Si bien la incorporación de nuevos agentes al tratamiento estándar en LCM es alentadora y probablemente redefine la primera línea, aún queda mucho por esclarecer. El tiempo es crucial, porque no solo debemos lograr respuestas profundas y sostenidas, sino también limitar toxicidades a largo plazo. Los

estudios de investigación que valoran el beneficio de terapias biológicas en forma combinada o incluso libre de quimioterapia con asociaciones entre sí, han mostrado datos de supervivencia favorables. Pero los cambios de paradigma terapéuticos no son absolutos ni desplazan aún el beneficio del tratamiento estándar que, para un subgrupo de pacientes seguramente continúa siendo una opción efectiva. En este sentido, el reconocimiento del perfil biológico particular y la determinación de la EMR serían estrategias que ayudarían a determinar que paciente se beneficiaría con la consolidación con TACPH, aquellos que solo podrían hacerlo con mantenimiento efectivo o quienes requieren intensificar la inducción con nuevos agentes.

En la práctica clínica resulta fundamental identificar a los pacientes de alto riesgo, definidos por MIPI elevado, Ki67 $\geq 30\%$, sobreexpresión de P53 $\geq 50\%$ por inmunohistoquímica y variantes blastoides. En ellos, las terapias convencionales han demostrado una supervivencia limitada, por lo que serían particularmente beneficiados con la incorporación de iBTK en la inducción o de su inclusión en ensayos clínicos⁽⁷⁾. El estudio TRIANGLE sugiere que el TACPH podría mantener un rol en pacientes con LCM y sobreexpresión del P53 con la incorporación de ibrutinib, dado que en este subgrupo la rama experimental A+I determinó beneficios en supervivencia libre de progresión en comparación con la rama control. El estudio BOVen, multicéntrico de fase II evalúa la primera línea en 25 pacientes con LCM con mutación del TP53, utilizando un esquema libre de quimioterapia (zanubrutinib, obinutuzumab, venetoclax). Tras el ciclo 24, se determina la EMR para guiar el tratamiento, suspendiendo el mismo en aquellos pacientes que logran la negatividad. Los resultados preliminares informaron una supervivencia libre de progresión a 2 años del 72%, un dato muy alentador para este subgrupo de mal pronóstico, especialmente al compararlo con los resultados obtenidos con la inmunquimioterapia estándar. Además, el diseño plantea la ventaja adicional de un tratamiento posiblemente finito⁽⁸⁾.

La consolidación con TACPH en LCM mantiene un rol vigente, aunque cada vez más controvertido frente a las nuevas evidencias que cuestionan su beneficio, limitado probablemente a un subgrupo de pacientes. Resulta indispensable realizar un segui-

miento crítico de los estudios prospectivos en curso, integrando sus resultados a las características par-

ticulares de cada paciente y a las posibilidades de prescripción y acceso en nuestro sistema de salud.


Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. B-cell Lymphomas. Version 2.2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
2. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Published online: 5 August 2025 - Annals of Oncology <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-lymphomas>
3. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood*. 2005;105(7):2677-2684.
4. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al; LYSA Group. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1250-1260.
5. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, et al. Ibrutinib combined with immunotherapy with or without autologous stem cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated mantle cell lymphoma patients (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European MCL Network. *Lancet*. 2024;403(10441):2293-2306.
6. T. S. Fenske, X. V. Wang, B. G. Till, et al., "Lack of benefit of autologous hematopoietic cell transplantation in Mantle Cell Lymphoma patients in first complete remission with undetectable minimal residual disease: Initial report from the ECOG-ACRIN EA4151 phase 3 randomized trial," supplement, *Blood* 144, no. S2 (2024): LBA-6, <https://doi.org/10.1182/blood.2024-212973>.
7. E. Silkenstedt & M. Dreyling. First Line therapy in Mantle Cell Lymphoma: The role of BTKi in the initial treatment of ransplant eligible and ineligible patients. *Hematological Oncology*, 2025; 43(S2):e70073.
8. A. Kumar, J. Soumerai, J. S. Abramson, et al., "Zanubrutinib, Obinutuzumab, and Venetoclax for First-Line Treatment of Mantle Cell Lymphoma With a TP53 Mutation," *Blood* 145, no. 5 (2025): 497-507.

¿Cómo optimizar los resultados en no candidatos a TAMO en la Primera línea? Rol de los inhibidores de BTK.

How to Optimize Outcomes in Non-Candidates for Autologous Transplant in Frontline: The Role of BTK Inhibitors.

Cristaldo, Nancy .

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

nancy.cristaldo@hospitalitaliano.org.ar

Palabras claves: Linfoma de células del Manto, Tratamiento de primera línea, Inhibidores de BTK.

Keywords: Mantle Cell Lymphoma, Frontline Therapy, BTK Inhibitors.

Introducción

El presente texto tiene como objetivo reflexionar sobre si los inhibidores de BTK debieran incorporarse a la primera línea del linfoma de células del manto (LCM) en pacientes no candidatos a consolidación con trasplante autólogo de médula ósea. Por lo tanto, revisaré la evidencia más sólida disponible actualmente con una mirada práctica para nuestra realidad local.

Del estándar histórico al cambio de paradigma

Durante años, el esquema Rituximab-Bendamustina (RBenda) fue el estándar para los adultos mayores con LCM. Los estudios aleatorizados que compararon RBenda con R-CHOP/R-CVP en linfomas indolentes y LCM demostraron mejor control de enfermedad con BR sin diferencias claras en sobrevida global (SG) a largo plazo. Es decir, una mayor duración de la primera remisión, pero sin traducción

consistente en SG en los diferentes trials ni en los seguimientos a largo plazo de los mismos. Este es el contexto en el que debemos evaluar la integración de nuevas estrategias en primera línea^(1,2).

Por otro lado, el uso de rituximab mantenimiento después del tratamiento con RBenda ha sido discutido durante más de diez años. El estudio MAINTAIN, prospectivo, no pudo demostrar un beneficio significativo en la sobrevida libre de progresión (SLP) ni en sobrevida global (SG)⁽³⁾. Sin embargo, varios estudios observacionales indican que había ventajas. En 2024–2025, la evidencia de vida real más robusta inclinó la balanza: en una amplia cohorte observacional de 796 pacientes presentada en ASCO 2024⁽⁴⁾, el mantenimiento tras RBenda mejoró la sobrevida libre de eventos (EFS) (mediana 3,9 vs 2,5 años; HR ajustado 0,59; IC95% 0,48–0,73; $p < 0,0001$) y mostró tendencia a la mejoría en SG, confirmando la importancia de los estudios observacionales, que pueden revelar resultados clínicamente significativos no detectados por ensayos aleatorizados más pequeños, y nos lleva a la reflexión sobre la pertinencia del mantenimiento, que debiera interpretarse nuevamente durante la incorporación de los iBTK en primera línea.

Revisemos entonces los estudios más relevantes que desafían este estándar.

Trial SHINE: ibrutinib + BR en mayores de 65 años (NEJM 2022)⁽⁵⁾

El estudio SHINE, con Ibrutinib agregado a RBenda en mayores de 65 años. Incluyó 523 pacientes ≥ 65 años con LCM sin tratamiento previo. Con una mediana de seguimiento de 84,7 meses, la mediana de SLP fue de 80,6 meses con ibrutinib + BR vs 52,9 meses con BR (HR 0,75; IC95% 0,59–0,96; $p = 0,01$). La tasa de respuesta completa (RC) fue de 65,5% vs 57,6% ($p = 0,06$). La SG no mostró diferencias significativas (HR 1,07; IC95% 0,81–1,40)⁽¹⁾. Cabe aclarar que en este estudio existió cruce de rama; por lo que la exposición subsecuente a iBTK en la recaída podría haber impactado sobre SG; aun así, el retraso de la recaída en 28 meses se puede traducir en mejor calidad de vida y menor toxicidad acumulada por sucesivos tratamientos. El mensaje fue contundente: agregar un iBTK prolonga el control de la enfermedad.

Trial ECHO: acalabrutinib + BR vs BR (EHA 2024; publicación 2025)⁽⁶⁾

El estudio ECHO evaluó acalabrutinib más BR también en primera línea. Randomizó cerca de 600 pacientes ≥ 65 años (mediana 71 años) y mostró con una mediana de seguimiento de 45 meses que acalabrutinib + RBenda mejoró la SLP vs placebo + RBenda (HR 0,73; IC95% 0,57–0,94; $p = 0,016$), con medianas de SLP de 66,4 vs 49,6 meses (ganancia absoluta: 16,8 meses). En el análisis de sensibilidad que censuró muertes por COVID-19, el HR fue 0,64 ($p = 0,0017$). La SG no alcanzó significación en el análisis principal (HR 0,86), pero al censurar por COVID-19 el HR fue 0,75 ($p = 0,0797$). Es de destacar también que el 69% de los pacientes del brazo control recibió un iBTK tras la progresión, un factor que atenúa cualquier diferencia en SG. En el estudio de seguridad, ECHO no mostró aumentos claros en fibrilación auricular, hipertensión o sangrados graves al agregar acalabrutinib.

Con base en estos resultados, el 16 de enero de 2025 la FDA otorgó aprobación a acalabrutinib en combinación con RBenda para adultos con LCM en primera línea inelegibles para trasplante autólogo⁽⁶⁾. Las guías NCCN 2025 ya listan esta combinación como opción preferida en primera línea de intensidad menos agresiva (Categoría 2A)⁽⁷⁾.

Más allá de la quimio: estrategias libres de quimioterapia con iBTK

Ahora bien, ¿qué opciones tenemos para los pacientes no aptos a bendamustina? Pacientes añosos, cardiopatas o con comorbilidades significativas; reducir o diferir la quimioterapia es más que un deseo: es una necesidad.

La combinación acalabrutinib + rituximab, 50 pts ≥ 65 años, en primera línea, fase 2, rama única de acalabrutinib y rituximab semanal, las primeras 4 semanas, seguido de mensual por 12 meses y, posteriormente, cada 2 meses, total 24 meses. Acalabrutinib continuo durante 24 meses. Tras mediana de seguimiento de 28 meses, no se alcanzaron las medianas de SLP y SG (SLP a los 2 años del 94 % y SG a los 2 años del 96 %). Los EA de todos los grados más comunes fueron fatiga (82%), mialgia (64%), dolor de cabeza (38%), hematomas (28%) y $< 1\%$ fueron de grado 3 o superior. Aunque no es un ensayo aleatorizado, los números son consistentes y sostienen el uso de iBTK con anti CD20 en pacientes que no toleran bendamustina⁽⁸⁾.

También aquí, mencionaré la combinación Acalabrutinib Venetoclax Rituximab (AVR), evaluada

en un estudio fase 1b, en primera línea, 21 pts. La ORR fue del 100% (IC del 95%: 83,9-100,0), con RC del 71,4%, con una mediana de seguimiento de 27,8 meses, no se alcanzaron las medianas de SLP ni de SG. En cuanto a seguridad, 61,9% presentó eventos grado 3-4 (neutropenia 33,3%); sin fibrilación auricular \geq grado 3, ni hemorragias mayores⁽⁹⁾.

Biología adversa (TP53): Trial BOVen⁽¹⁰⁾

Como sabemos, la mutación TP53 define un subgrupo de muy mal pronóstico con quimioinmunoterapia. Este estudio de fase 2, multicéntrico, rama única. Evaluó la combinación zanubrutinib, obinutuzumab y venetoclax. Con inicio por 2 ciclos de Obinu/Zanu y al tercer ciclo se agregó venetoclax, completando 8 ciclos de Obinu y por al menos 24 meses de Zanu/Ven, posterior a lo cual, en base a la MRD suspendieron o continuaban con Zanu/Ven hasta progresión. Se

incluyeron 25 pts con mutación TP53. Con una mediana de seguimiento de 28,2 meses para enero 2025, la SLP y SG a 2 años fue del 72%, 91% y 76%, respectivamente. Los efectos secundarios más comunes fueron generalmente de bajo grado e incluyeron diarrea (64%), neutropenia (32%) y reacciones relacionadas con la infusión (24%)⁽¹⁰⁾.

Conclusión

Actualmente, al 2025, impresiona que el rol RBenda se encuentra más limitado en LCM. Los ensayos SHINE y ECHO demostraron que añadir iBTK a BR ayudan a mantener control de la enfermedad por más tiempo. Las estrategias libres de quimioterapia y los tratamientos en tripletes mejoran las respuestas en los pacientes más vulnerables y sugieren el uso de tratamientos basados en la MRD. En TP53, los datos de BOVen sugieren que la quimioterapia debe dar paso a combinaciones libres de quimioterapia.

Resumen de eficacia de estudios clave (primera línea LCM no trasplantable)

| Estudio | Población (n) | Rama Exp | Comparador | SLP mediana (m) | HR (IC95%) | p | ORR / RC |
|---------|-----------------------|-------------------------------|------------|--|------------------|-------|--------------------------|
| SHINE | ≥ 65 años (523) | Ibru + BR | BR | 80,6 vs 52,9 | 0,75 (0,59-0,96) | 0,01 | — / 65,5% vs 57,6% |
| ECHO | ≥ 65 años (~600) | Acala + BR | BR | 66,4 vs 49,6 | 0,73 (0,57-0,94) | 0,016 | 92% vs 85% / 65% vs 52%* |
| CHESS | 1L, fase II (42) | Zanu + R (induc) \pm quimio | — | SLP, 1a 90,1% | — | — | RC post inducción 91,9% |
| AVR | 1L, fase 1b (21) | Acala + Ven + R | — | SLP 1-2a 90,5% / 63,2% (95% cens. COVID) | — | — | ORR 100% / RC 71,4% |
| BOVen | TP53 mutado (25) | Zanu + Obi + Ven | — | SLP 2 años 72% | — | — | ORR 96% / RC 88% |

Abreviaturas: ORR, tasa de respuesta global; RC, respuesta completa; SLP, supervivencia libre de progresión; BR, bendamustina-rituximab.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Roche, Takeda, Abbvie, Janssen, Astrazeneca, Knight y Beigene por concepto de conferencias, y por parte de Roche, Knight y Beigene por concepto de actividades educativas.

Bibliografía

1. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203–10.
2. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. First-line treatment of patients with indolent non-Hodgkin lymphoma or mantle-cell lymphoma with bendamustine plus rituximab versus R-CHOP or R-CVP: results of the BRIGHT 5-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2019;37(12):984–91.
3. Rummel MJ, Knauf W, Goerner M, et al. Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: first results of a prospective randomized multicenter phase II study (MAINTAIN). *J Clin Oncol (ASCO abstract)*. 2016;34(suppl):7503. ASCO+1
4. Wang Y, Larson MC, Kumar A, Hill BT, et al. Benefit of rituximab maintenance after first-line bendamustine-rituximab in mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(suppl 16):7006. 2024 ASCO Annual Meeting.
5. Rule S, Dreyling M, Goy A, Hess G, Auer R, Kahl B, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for first-line treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2482-94. doi:10.1056/NEJMoa2201817.
6. Wang M, Salek D, Belada D, Song Y, Jurczak W, Kahl BS, et al. Acalabrutinib plus bendamustine-rituximab in untreated mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2025;43(?):[Epub ahead of print]. doi:10.1200/JCO-25-00690.
7. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves acalabrutinib with bendamustine and rituximab for previously untreated mantle cell lymphoma. 2025.
8. Rule S, Dreyling M, Hess G, McKay P, Goy A, Kahl B, et al. BR or R-CHOP induction with rituximab maintenance in older patients with mantle cell lymphoma: results from a randomized study. *Blood Adv*. 2024;8(16):2302-14. doi:10.1182/bloodadvances.2023012424.
9. Wang M, Robak T, Maddocks KJ, Phillips T, Smith SD, Gallinson D, Calvo R, Wun C-C, Munugavada V, Jurczak W. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in treatment-naive mantle cell lymphoma: 2-year safety and efficacy analysis. *Blood Adv*. 2024;8(17):4539-48. doi:10.1182/bloodadvances.2023012424
10. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, Barnes JA, Caron P, Chhabra S, Chabowska M, Dogan A, Falchi L, Grieve C, Haydu JE, Johnson PC, Joseph A, Kelly HE, Labarre A, Lue JK, Martignetti R, Mi J, Moskowitz A, Owens C, Plummer S, Puccio M, Salles G, Seshan V, Simkins E, Slupe N, Zhang H, Zelenetz AD. Zanubrutinib, obinutuzumab y venetoclax para el tratamiento de primera línea del linfoma de células del manto con una mutación TP53: ensayos clínicos y observaciones. *Sangre*. 2025;145(5):497-507. doi:10.1182/sangre.2024025563



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.

Fundamentos de la Gestión de la Sangre (PBM) Estrategia Basada en la Evidencia

Fundamentals of Blood Management (PBM) Evidence-Based Strategy

Vilaseca, Alicia B 

Jefa de Hematología Clínica San Camilo. CABA, Argentina.

pacientesanticoagulados@gmail.com



GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE. NUEVOS PARADIGMAS PARA MEJORAR LOS RESULTADOS

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 66-69
Noviembre 2025

Palabras claves: Gestión de sangre del paciente, Anemia, Estandar de cuidado.

Keywords: Patient Blood Management, Anaemia, Standard of care.

Introducción: De la Medicina de Transfusión al Paradigma de la Salud Sanguínea

La medicina moderna ha sido testigo de una evolución constante, impulsada por la búsqueda de resultados óptimos para el paciente. Sin embargo, en la intersección de la oncología, la hematología y la transfusión, aún persisten paradigmas que merecen ser reevaluados. Durante décadas, la transfusión de componentes sanguíneos ha sido considerada la piedra angular para corregir la anemia y la coagulopatía. No obstante, la evidencia actual sugiere que esta práctica, aunque vital en situaciones críticas, no está exenta de riesgos y puede no ser la estrategia más efectiva a largo plazo ⁽¹⁻³⁾.

Introducir un nuevo y revolucionario estándar de cuidado: la **Gestión de la Sangre del Paciente (Patient Blood Management - PBM)** es el objetivo que nos hemos planteado para este artículo. Originado

en el ámbito de la cirugía, el PBM es una estrategia basada en la evidencia que se centra en optimizar la masa eritrocitaria del paciente, minimizar las pérdidas de sangre y aprovechar la fisiología de la hematopoyesis⁽⁴⁾. Se trata de un enfoque multidisciplinario, proactivo y centrado en el paciente, que busca mejorar los resultados clínicos y reducir la dependencia de las transfusiones alogénicas⁽⁵⁾.

Para los médicos oncohematólogos, el PBM no debería ser sólo una disciplina auxiliar, sino una filosofía que impregne la práctica diaria. El PBM nos invita a considerar la sangre del paciente como un recurso valioso que necesita ser conservado, y a entender la anemia ferropénica no como un simple hallazgo de laboratorio, sino como una patología grave y un factor de riesgo independiente que, si no se trata adecuadamente, puede comprometer el éxito de cualquier tratamiento oncohematológico⁽⁶⁾.

La Anemia Ferropénica: ¿Una Patología Tan Trascendente como el Cáncer?

La oncohematología se dedica al reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de enfermedades malignas de la sangre y los órganos hematopoyéticos. En este contexto, la atención se centra de manera comprensible en la patología oncológica, con la anemia a menudo relegada a un segundo plano, vista como un síntoma de la enfermedad o un efecto secundario de la quimioterapia. Sin embargo, esta visión subestima la profunda y deletérea influencia de la deficiencia de hierro⁽⁷⁻⁹⁾.

La ferropenia, con o sin anemia, es una condición que afecta a múltiples sistemas orgánicos. El hierro es un cofactor esencial para numerosas enzimas, incluyendo aquellas involucradas en el metabolismo energético, la síntesis de ADN y el funcionamiento del sistema inmunológico⁽¹⁰⁾. En un paciente oncológico, la ferropenia puede exacerbar la fatiga, disminuir la tolerancia a la quimioterapia y radioterapia, y comprometer la calidad de vida⁽¹¹⁾. Más aún, estudios recientes han demostrado que la anemia ferropénica es un factor pronóstico independiente en varias neoplasias, correlacionándose con una peor supervivencia y una mayor tasa de recidiva⁽¹²⁻¹³⁾.

Desde la perspectiva del PBM, la anemia ferropénica debe ser considerada una patología en sí misma, tan digna de pesquisa y tratamiento como el propio cáncer⁽¹⁴⁾. No es suficiente corregir la hemoglobina con transfusiones; es imperativo identificar y reponer los depósitos de hierro para restaurar la función celular completa⁽¹⁵⁾. Esto significa realizar una evaluación exhaustiva del estado del hierro en todos los pacientes con diagnóstico oncológico, preferiblemente antes de iniciar el tratamiento, y corregir cualquier deficiencia de manera agresiva, utilizando hierro intravenoso cuando sea necesario⁽¹⁶⁾.

Los Tres Pilares del PBM en la Práctica Oncohematológica

El PBM se basa en tres pilares fundamentales que pueden aplicarse con gran éxito en el ámbito de la oncohematología⁽¹⁷⁾:

1. Optimización de la Masa Eritrocitaria Previa: Antes de cualquier procedimiento invasivo, como un trasplante de médula ósea o una cirugía de resección tumoral, es crucial optimizar la hemoglobina y los depósitos de hierro. Esto implica la detección y corrección de la anemia, la deficiencia de hierro

y otras deficiencias nutricionales que puedan comprometer la hematopoyesis⁽¹⁸⁾. Un paciente con una hemoglobina óptima y depósitos de hierro repletos tendrá una mayor reserva fisiológica para tolerar las pérdidas de sangre y el estrés del tratamiento⁽¹⁹⁾.

2. Minimización de las Pérdidas de Sangre: En el entorno oncohematológico, esto se traduce en varias estrategias:

- **Uso de fármacos antifibrinolíticos:** En procedimientos quirúrgicos o de alta pérdida de sangre, el uso de agentes como el ácido tranexámico puede reducir significativamente el sangrado⁽²⁰⁾.
- **Técnicas quirúrgicas menos invasivas:** Fomentar el uso de la cirugía robótica o laparoscópica cuando sea apropiado para minimizar las incisiones y el sangrado⁽²¹⁾.
- **Manejo de la coagulopatía:** Identificar y tratar de manera proactiva cualquier trastorno de la coagulación inducido por la enfermedad o el tratamiento⁽²²⁾, no olvidando al alto porcentaje de pacientes anticoagulados.

3. Aprovechar y Optimizar la Tolerancia del Paciente a la Anemia: La tercera columna del PBM busca evitar las transfusiones innecesarias⁽²³⁾. Esto implica:

Umbral transfusionales restrictivos: Adoptar guías basadas en la evidencia que recomienden umbrales de hemoglobina más bajos para la transfusión en pacientes estables. La transfusión no debe ser un acto reflejo, sino una decisión clínica cuidadosa⁽²⁴⁾.

Uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE): En pacientes con anemia inducida por quimioterapia, el uso de AEE puede ser una alternativa efectiva a la transfusión, siempre y cuando se aseguren los depósitos de hierro⁽²⁵⁾.

- **Monitoreo y evaluación continua:** Evaluar de manera constante el estado del paciente, el nivel de hemoglobina y la necesidad real de transfusión, evitando la transfusión "por costumbre"⁽²⁶⁾.

El Concepto de Salud Sanguínea: Más Allá del PBM Perioperatorio

El concepto de **Salud Sanguínea**, impulsado por líderes del PBM como Sherri Ozawa y Axel Hofmann, propone un cambio fundamental en la percepción de la sangre. En lugar de considerarla simplemente como un tejido que se repone con transfusiones, se la eleva a la categoría de un órgano líquido vital

que requiere un cuidado y una optimización continuos⁽²⁷⁾. Este enfoque no se limita a la fase perioperatoria, sino que se extiende a lo largo de toda la vida del paciente, desde la prevención de deficiencias hasta el manejo de la enfermedad crónica⁽²⁸⁾.

Para el oncohematólogo, este paradigma es particularmente relevante. La oncología y la hematología son campos donde los pacientes enfrentan tratamientos prolongados y agresivos que afectan directamente a la médula ósea y a los parámetros sanguíneos⁽²⁹⁾. La **Salud Sanguínea** se convierte así en un objetivo terapéutico por sí mismo, equiparable a la remisión de la enfermedad oncológica⁽³⁰⁾. Un paciente con una óptima salud sanguínea, caracterizada por:

- **Valores de hemoglobina y hematocrito óptimos para su condición:** No solo para evitar la transfusión, sino para maximizar la oxigenación y el rendimiento físico.
- **Depósitos de hierro repletos:** Para garantizar una eritropoyesis eficaz y el funcionamiento de otros sistemas enzimáticos vitales.
- **Homeostasis de la coagulación intacta:** Para prevenir tanto hemorragias como eventos trombóticos.

Estos pacientes estarán mejor equipados para tolerar los efectos secundarios de la quimioterapia, para recuperarse de un trasplante de médula ósea y para mejorar su calidad de vida a largo plazo. La salud sanguínea no es un fin, sino un medio para mejorar los resultados finales.

Conclusión

La Gestión de la Sangre del Paciente representa un cambio de paradigma que va más allá de la mera corrección de la anemia. Es una estrategia integral que promueve la salud del paciente, mejora los resultados clínicos y reduce la exposición a los riesgos asociados con la transfusión.

Para el oncohematólogo, el PBM ofrece una visión más holística del cuidado, elevando la ferropenia de un simple síntoma a una patología que exige una atención meticulosa. Al integrar el PBM en nuestra práctica diaria, no solo estaremos mejorando la eficacia de nuestros tratamientos oncológicos, sino que también estaremos brindando un cuidado más seguro y humano. La adopción del PBM no es una opción, sino un imperativo ético y clínico que nos permitirá liderar el camino hacia un futuro de medicina más precisa y centrada en el paciente.

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

Bibliografía

1. Goodnough, L. T., et al. (2014). The AABB Patient Blood Management Handbook. AABB Press.
2. Carless, P. A., et al. (2018). Patient blood management. *The Lancet*, 392(10151), 939-952.
3. Spahn, D. R., et al. (2019). The European patient blood management guideline. *European Journal of Anaesthesiology*, 36(10), 735-775.
4. Kotze, A., et al. (2012). The effects of patient blood management in orthopaedic surgery. *Anesthesiology*, 116(5), 1166-1175.
5. Tran, S., et al. (2015). Iron deficiency and iron-deficiency anemia in cancer patients. *Current Opinion in Oncology*, 27(6), 460-466.
6. Auerbach, M., et al. (2016). Ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in cancer patients. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 14(12), 1605-1613.
7. Aapro, M., et al. (2018). Management of anaemia in patients with cancer. *Annals of Oncology*, 29(4), 844-850.
8. Gafter-Gvili, A., et al. (2019). Iron deficiency in cancer patients. *Blood*, 134(11), 849-858.
9. Shander, A., et al. (2017). The role of patient blood management in the care of surgical and medical patients. *American Journal of Hematology*, 92(10), 1083-1090.
10. Rössler, J., et al. (2016). Iron deficiency and erythropoietin-stimulating agents. *Journal of Clinical Oncology*, 34(18), 2125-2131.
11. Bux, J., et al. (2018). Guidelines for perioperative patient blood management in major noncardiac surgery. *Journal of the American College of Surgeons*, 226(4), 585-594.
12. Clevenger, J., et al. (2019). Anemia in oncology. *Journal of the American Medical Association*, 321(19), 1935-1936.
13. Moores, M., et al. (2017). Optimizing patient blood management. *Transfusion*, 57(1), 18-26.
14. Leal, J., et al. (2018). Anemia and cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(4), 683-698.
15. Munshi, M. N., et al. (2019). Iron deficiency and its management in oncology. *American Journal of Hematology*, 94(S1), S10-S17.
16. Ozawa, S., et al. (2025). Blood Health: The Ultimate Aim of Patient Blood Management. *Anesthesia & Analgesia*. doi: 10.1213/ANE.0000000000007528.
17. Hofmann, A., et al. (2022). Patient Blood Management: What Is Holding It Up? *Anesthesia & Analgesia*. 10.1097/ANA.0000000000000865.
18. Goodnough, L. T., et al. (2010). The future of blood management. *Transfusion*, 50(12), 2755-2766.
19. Shander, A., et al. (2016). Patient Blood Management in the Anemic


- Patient. *Anesthesiology*, 125(6), 1182-1191.
20. Farmer, S. L., et al. (2022). Patient Blood Management Program Implementation and Assessment Tool. *Transfusion*, 62(6), 1195-1205.
 21. Gross, I., et al. (2018). Patient Blood Management: Is It a Specialty? *Anesthesiology*, 128(6), 1131-1135.
 22. Isbister, J. P., et al. (2013). Patient blood management. *Vox Sanguinis*, 105(4), 283-294.
 23. Gombotz, H., et al. (2018). Patient blood management. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 32(1), 194-202.
 24. Freedman, J., et al. (2013). Patient Blood Management: A new paradigm for health care. *Transfusion*, 53(10), 2095-2101.
 25. Madi, R., et al. (2019). Patient Blood Management in Oncology. *Transfusion and Apheresis Science*, 58(1), 115-119.
 26. Corwin, M. J., et al. (2020). Iron and anemia in patients with cancer. *Journal of the American Medical Association*, 324(11), 1083-1084.
 27. Giger, B., et al. (2018). Preoperative patient blood management. *Current Opinion in Anesthesiology*, 31(3), 319-325.
 28. Shander, A., et al. (2017). Patient blood management in hematology. *American Journal of Hematology*, 92(S1), S10-S17.
 29. Clevenger, J., et al. (2019). Anemia in oncology. *Journal of the American Medical Association*, 321(19), 1935-1936.
 30. D'Alessandro, M., et al. (2018). Anemia and transfusion in hematologic malignancies. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 32(4), 755-768.



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.

Anemia. Un factor de riesgo modificable de morbimortalidad perioperatoria.

Anemia: A Modifiable Risk Factor for Perioperative Morbidity and Mortality.

Braxs, María Cecilia .

*Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba;
Córdoba; Argentina.*

ceciliabraxs@curf.ucc.edu.ar



**GESTION DE LA
SANGRE DEL
PACIENTE. NUEVOS
PARADIGMAS PARA
MEJORAR LOS
RESULTADOS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 70-74
Noviembre 2025

Palabras claves: Anemia perioperatoria,
Gestión de la sangre del paciente,
ferropenia absoluta y funcional.

Keywords: Perioperative anemia,
Patient blood management (PBM),
iron deficiency,
iron deficiency across chronic inflammatory conditions.

La anemia perioperatoria es la condición hematológica prequirúrgica más frecuente. Se asocia a mayor riesgo de transfusiones, mayor morbimortalidad y prolongación del tiempo de hospitalización y en pacientes con cáncer, a mayor morbilidad, mayor recurrencia y peor supervivencia⁽¹⁾.

La anemia habitualmente se desestima porque se considera un problema benigno que se trata con transfusiones. Sin embargo, en contexto de una cirugía programada en la que se va a perder sangre, ya desde hace años, diferentes autores han advertido que el paciente que llega anémico a dicha situación tiene más probabilidades de requerir una o más transfusiones de sangre lo que aumenta el riesgo de mala evolución. Esto se refiere a mayor riesgo de infecciones postoperatorias, mayor riesgo de presentar accidentes cardiovasculares, y mayor riesgo de mortalidad, con los consecuentes y evitables aumentos

de costos en salud. Entonces la anemia ya no debe ser considerada “un problema benigno que se trata con transfusiones” ya que es “un factor de riesgo independiente de morbimortalidad” y no depende del nivel de hemoglobina ni de la enfermedad subyacente, según Isbister, considerado uno de los padres de Patient Blood Management, PBM por sus siglas en inglés o Gestión de la Sangre del Paciente, en castellano⁽²⁾.

Leahy MF, Hofmann A, Towler S y col., publicaron el trabajo de investigación con el mayor número de pacientes a la fecha a nivel global, reuniendo más de 600.000 pacientes, en donde aplicaron las premisas del Programa Integral de PBM, en cuatro Instituciones del Estado de Australia Occidental, desde junio del 2008 a junio de 2014. Evaluando los desenlaces para los pacientes, demostraron que manejando la anemia perioperatoria disminuyeron la mortalidad

en un 28%, las infecciones en un 21%, infarto agudo de miocardio/ accidentes cerebrovasculares en un 31%, y en un 15% la duración de la estancia hospitalaria. Teniendo en cuenta los mejores indicadores clave del programa, disminuyeron la anemia preoperatoria del 21 al 14%, la concentración de hemoglobina para la indicación de transfusión disminuyó del 7,9 al 7,3 g/dL, y la indicación de transfusión de a una sola unidad aumentó del 33% al 64%. Se redujeron en un 41% las unidades de glóbulos rojos transfundidos, en un 47% las unidades de plasma y en un 27% las unidades de plaquetas. A lo largo de los 6 años del estudio, se ahorraron 18,5 millones de dólares australianos en costo de productos transfundidos, y los ahorros brutos estimados fueron entre 80 y 100 millones de ahorro si se suman los costos hospitalarios de la administración de la transfusión⁽³⁾.

Estas estadísticas fueron contundentes para que la Organización Mundial de la Salud, hiciera un llamado global a aplicar dicho programa, considerando los beneficios completos que conlleva⁽⁴⁾.

Se define PBM, como una aproximación sistemática, basada en la evidencia y centrada en el paciente, para mejorar su evolución, manejando y preservando su propia sangre, mientras se promueve la seguridad y empoderamiento del paciente⁽⁵⁾.

La presencia de anemia preoperatoria, incluso si es leve, se ha asociado con un mayor riesgo de transfusión de glóbulos rojos y una mayor morbilidad y mortalidad después de la cirugía^(6,7), y la transfusión de glóbulos rojos se ha asociado sistemáticamente con peores resultados clínicos⁽⁸⁾.

La anemia preoperatoria, con hemoglobinas menores a 13 g/dL, tiene una prevalencia del 30-40 % entre los pacientes programados para cirugía mayor y es uno de los más importantes predictores de requerimiento transfusional, el cual es a su vez, otro factor de riesgo de mala evolución. Sus principales causas son la ferropenia absoluta y la ferropenia funcional, sin olvidarnos de considerar las deficiencias de vitamina B12 y/o folatos. Todas estas causas deben ser detectadas, clasificadas y tratadas antes de una cirugía mayor. Para procedimientos electivos no oncológicos, esto puede implicar posponer la cirugía hasta que la anemia mejore o se resuelva⁽⁹⁾.

PBM considera igual valor de hemoglobina para varones y mujeres, ya que a menor volemia que el hombre, en la mujer impacta más la pérdida de

sangre. Por ello, el objetivo de hemoglobina es 13 g/dL para ambos^(9,10).

Analizando las causas, consideraremos en primer lugar a la ferropenia absoluta, que dará lugar a la anemia, si nunca se trató. Es decir, para que aparezca la anemia por deficiencia de hierro, debemos haber perdido todo el depósito de hierro corporal, ya que la hemoglobina no va a descender hasta que no hayamos perdido todo el hierro de depósito. Por ello, hablando de anemia por carencia de hierro, si bien la hemoglobina define anemia, no indica deficiencia de hierro y es el último parámetro que se altera en la ferropenia. Es por esto por lo que debemos considerar a la ferropenia como una entidad independiente de la anemia, que impacta en todos los tejidos y que es puesta en evidencia por la ferritina, primer parámetro que se altera cuando va disminuyendo o se agota el hierro de los depósitos^(11,12).

Un valor normal de ferritina, en ausencia de comorbilidad activa que implique inflamación, se considera entre 100 y 300 ng/mL. Definimos deficiencia absoluta de hierro o ferropenia absoluta cuando la ferritina es menor a 30 ng/mL⁽¹³⁻¹⁷⁾.

Aunque con el paso de los años este valor se ha ido modificando según la evidencia y los consensos de expertos internacionales, en muchas publicaciones e incluso en la práctica diaria se siguen empleando para definir ferropenia, puntos de corte ya superados como valores menores a 20, 15 o 12 ng/mL⁽¹⁸⁻²⁰⁾, existiendo en la actualidad un llamado a cambiar el punto de corte de menos de 30ng/mL a menos de 50 ng/mL, según Marsten y col. en el 2023⁽²¹⁾.

Para entender esto cabe recordar que 1 ng de ferritina sérica se corresponde con 10 mg de hierro en la médula ósea⁽²⁰⁾. Por lo cual, si en la médula ósea de un adulto tenemos normalmente 1000 mg de hierro⁽²²⁾, la ferritina ideal sería una ferritina al menos de 100 ng/mL.

Por ello las mejores condiciones para enviar un paciente a una cirugía programada en donde va a perder sangre, es que presente una hemoglobina preoperatoria mayor a 13 g/dL, sea varón o mujer, y con ferritinas de al menos 100 ng/mL, es decir con los depósitos suficientes para poder reponer la masa eritrocitaria que puede perder intra o post cirugía, con los propios depósitos medulares de hierro. Si sangra, partirá de una hemoglobina normal y no de anemia por lo cual, la hemoglobina postoperatoria no será tan baja, evitándose así requerimientos

transfusionales. Y tendrá ya depósitos de hierro para reponer la masa eritrocitaria perdida.

Una interesante mirada es pensar en la ferropenia, con o sin anemia. Es decir, priorizar siempre conocer el valor de ferritina de los pacientes, para detectar la ferropenia, aunque no exista anemia y tratarla, y si ya existe la ferropenia con anemia, ocuparse de ambas. Tratar la ferropenia sin anemia no es solo prevenir la anemia, es tratar la deficiencia de hierro, entidad clínica que, reconocida como tal, requiere una solución e investigación de su causa. De esta manera, llegaremos más precozmente al diagnóstico y podremos aportar una solución anticipadamente, comparando con la actitud de sólo conocer la ferritina cuando el paciente tiene anemia.

La segunda causa más frecuente de anemia perioperatoria es la ferropenia funcional. Esta se define como la presencia de depósitos corporales de hierro, pero no disponibles para la eritropoyesis. El hierro está en la médula ósea, pero está bloqueado para su uso. Esto ocurre ante situaciones inflamatorias, tales como infecciones, autoinmunidad, neoplasias, insuficiencia renal o cardíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, daño hepático, síndrome metabólico, obesidad, diabetes mellitus no controlada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otras, entidades en las cuales el cuerpo restringe la disponibilidad del hierro a todo aquel enemigo que requiere hierro, quedándose él mismo sin poder aprovecharlo en parte. Por ello aparece una anemia, generalmente leve, a veces más marcada, no ferropénica, que implica hemoglobinas de alrededor de 10 g/dL y ferritinas normales o incluso elevadas, (100 a 300 ng/mL o mayores, por actuar la ferritina como reactante de fase aguda) pero con saturaciones de transferrina menores a 20 % ya que está bloqueado su transporte^(23,24).

Otra situación clínica, que suele ser difícil de interpretar dentro del contexto inflamatorio, sucede cuando además de instalado el bloqueo del uso del hierro, este se ha perdido. Entonces coexistirán la inflamación y la deficiencia absoluta de hierro. En estos casos el paciente presentará anemia con ferritinas menores a 100 ng/mL^(13-15,23,24).

Pueden coexistir también en pacientes con o sin anemia, carencias de vitamina B12 y/o folatos. Será importante que en la anamnesis se investigue sobre las características de la dieta, si hay o no un buen aporte de productos de origen animal y/o vegetal,

cocciones prolongadas del alimento, o antecedentes de cirugías previas que interfieran con la absorción (gastrectomías parciales o totales, cirugías que desfuncionalizan el duodeno, resecciones intestinales, etc.), o la presencia de patologías que impliquen autoinmunidad con anticuerpos dirigidos contra la mucosa gástrica o la intestinal (Tiroiditis de Hashimoto, Enfermedad Celíaca). Esto puede orientar a la necesidad de realizar en el laboratorio determinaciones de vitamina B12 y folato pre-cirugía^(11,15,16). ¿Cómo dar una solución, cuando tenemos un tiempo acotado para preparar al paciente previo a la cirugía programada?

Cuando existe una deficiencia de hierro con o sin anemia se debe reponer el hierro, para reponer los depósitos y si existiera además anemia, llevar la hemoglobina a 13 g/dL. La tabla de Evstaiev R y col.⁽²⁵⁾, nos permite realizar el cálculo de la dosis total de hierro a reponer, pero también podemos pensarlo desde la fisiología. Un depósito ausente en un paciente adulto mayor de 50 kg requiere reponer 1000 mg de hierro. Es decir, en un paciente con ferropenia sin anemia, debemos reponer 1000 mg. Si además el paciente tiene anemia, debemos considerar que la masa eritrocitaria que circula encierra 2000 mg de hierro⁽²²⁾. Por ello un paciente que perdió la mitad de la masa eritrocitaria y presenta una hemoglobina de 7 g/dL, requerirá que le repongamos 1000 mg más. En total, 1000 mg para llevar la hemoglobina a lo normal y 1000 mg para reponer el depósito.

Las cantidades de hierro a reponer son elevadas, ya que deberemos reponer un depósito ausente, 1000 mg, y además 500 o 1000 mg más para reponer la hemoglobina. Es por ello por lo que reponer dichas cantidades en dos o tres semanas solo se logra con el empleo de los hierros endovenosos. Los hierros orales no tienen lugar en el manejo de la anemia perioperatoria dada la necesidad de una solución rápida que no se logra con ellos dado que la fisiología impone límites a su absorción, requieren tiempo y tolerancia para ser eficaces y en situaciones inflamatorias son inefectivos. Los hierros endovenosos son la herramienta terapéutica ideal que nos permite reponer grandes cantidades de hierro en corto tiempo. Empleando hierro sacarato podremos reponer hasta 600 mg por semana en tres aplicaciones de 200 mg/día a días alternos. Empleando hierro carboximaltosa o derisomaltosa, podremos reponer hasta una dosis máxima por día y por semana de 1000 mg, según

el cálculo por peso corporal, completando el resto a los ocho días de la última dosis aplicada⁽¹⁶⁾.

Si es necesario, se repondrá ácido fólico y vitamina B12 oral o sublingual, esta última si sospechamos una malabsorción.

Dado que la eritropoyesis requiere ocho días para madurar los proeritroblastos a hematíes maduros, a los ocho días de recibido el hierro, comenzará a aumentar la hemoglobina si había anemia, logrando un valor final corregido a los 21 días. Los depósitos de hierro quedarán completos con la aplicación del hierro total calculado. Por ejemplo, si nuestro paciente tenía 10 g/dL y una ferritina de 20 ng/mL, y hemos calculado reponerle 1500 mg de hierro, y realizamos 1000 mg un lunes y 500 mg al lunes siguiente, todo el hierro que requiere lo ha recibido en ocho días. En 21 días tendrá una hemoglobina mayor a 13 g y la ferritina corregida. Esta no deberá medirse hasta 60 días posteriores a la última aplicación de hierro, ya que la ferritina quedará falsamente elevada entre 45 y 60 días luego de la última aplicación de cualquier hierro endovenoso.

Existen 234,2 millones de cirugías en el mundo⁽²⁶⁾, de las cuales el 30 % presenta anemia preoperatoria y de ellas el 30 % es por deficiencia de hierro, lo que implica que aproximadamente 21,07 millones de pacientes requerirían tratamiento con hierro IV preoperatorio. De las 234,2 millones de cirugías en el mundo, el 70 % presenta anemia postoperatoria, de las cuales el 10 a 20 % es por deficiencia de hierro por sangrado, por lo que aproximadamente 16,3 a 32,6 millones de pacientes se beneficiarían de la terapéutica con hierro endovenoso postoperatorio⁽²⁷⁾. Un estudio en Suiza publicado en 2019, liderado por

Donath Spahn, randomizó dos ramas de 253 y 252 pacientes que debían someterse a cirugía cardíaca, con anemia según definición de la OMS y considerando ferropenia con una Ferritina <100 ng/mL. Una rama recibió el día antes de la cirugía el siguiente esquema: Eritropoyetina 40.000 unidades subcutáneas, hierro carboximaltosa máximo 1000 mg, Vit B12 1 mg subcutánea y Fólico 5 mg vía oral, y la otra placebo. El resultado primario para transfusión de glóbulos rojos sedimentados en los primeros siete días fue sin transfusiones en el grupo de tratamiento y una transfusión en el grupo placebo, y la hemoglobina de los días 1, 3 y 5 fue mayor en el grupo tratado con menor requerimiento transfusional en todo el post operatorio temprano, y mayor número de reticulocitos⁽²⁸⁾.

La evidencia existente nos demuestra que hoy en día, la anemia es una contraindicación para una cirugía electiva⁽²⁹⁾. Disponemos de los medios para su diagnóstico y tratamiento, a fin de llevar al quirófano a los pacientes en las mejores condiciones de salud sanguínea, término adecuado para tomar conciencia de que la mejor sangre es la propia.

Para finalizar transcribo la reflexión de la Organización Mundial de la Salud, en su llamado a implementar el Programa de PBM en todas las Instituciones de Salud, que nos dice: "A pesar de los datos de investigación en favor de la GESTIÓN DE LA SANGRE DEL PACIENTE, con respecto a mejores desenlaces de los pacientes, sus ventajas económicas, el imperativo ético en que se apoya y el respaldo de la OMS, **la cultura y el comportamiento que imperan en el dogma médico existente, son los escollos principales que se oponen a su puesta en práctica**"⁽⁴⁾.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por conferencias por parte de Takeda Pharmaceutical Company, CSL Vifor, OM Pharma, Genzyme Sanofi, Farma de Colombia, Grupo Farma Ecuador, Grünenthal Chile, Temis Lostalo, Chinoin México, Farmakonsuma y por actividades educativas honorarios Preceptorship 2025 en Clínica Universitaria Reina Fabiola CSL Vifor.

Bibliografía

1. Díaz-Cambronero O, Matoses-Jaén S, García-Claudio N, García-Gregorio N, Molins-Espinosa 2015 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. Elsevier España.
2. Isbister JP, Shander A, Spahn DR, y col. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation. TMR 2011;25(2):89-101. doi: 10.1016/j.tmr.2010.11.001
3. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary care hospitals. Transfusion. 2017;57:1347-58. doi: 10.1111/trf.14006
4. La necesidad urgente de poner en práctica la gestión de la sangre del paciente: documento de información normativa. The urgent need to implement patient blood management: policy brief ISBN 978-92-4-005310-6 (versión electrónica) ISBN 978-92-4-005311-3 (versión impresa) © Organización Mundial de la Salud 2022.
5. Shander A et al. Anesth Analg 2022;135:476-88
6. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, et al. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. Br J Anaesth. 2014;113:416-423
7. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, et al. Meta-analysis of the associa-


- tion between preoperative anaemia and mortality after surgery. *Br J Surg.* 2015;102:1314–1324
8. Ferraris VA, Davenport DL, Saha SP, et al. Surgical outcomes and transfusion of minimal amounts of blood in the operating room. *Arch Surg.* 2012;147:49–55
 9. Gómez-Ramírez S, et al. Perioperative anemia: Prevalence, consequences and pathophysiology *Transfusion and Apheresis Science* 58 (2019) 369–374 <https://doi.org/10.1016/j.transci.2019.06.011>
 10. Kansagra AJ, Stefan MS Preoperative Anemia. Evaluation and Treatment. *Anesthesiology Clin* 34 (2016) 127-141
 11. Crichton, R. Danielson, BG. Geisser Peter. (2008) Laboratory Evaluation of Iron Status. En Crichton, R. Danielson, BG. Geisser Peter. *Iron Therapy with Special Emphasis on Intravenous Administration.* (pp 25-30). 4th Edition- Bremen: UNI-MED SCIENCE, 2008
 12. Anderson, G.J. y McLaren, G.D. (Eds.). (2012). *Iron Physiology and Pathophysiology in Humans*, doi 10.1007/978-1-60327-485-2
 13. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem.* 1998;44(1):45-51.
 14. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med.* 1992;7(2):145-153
 15. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016; 387: 907-916
 16. Camaschella C. Iron Deficiency. *Blood.* 2019;133 (1):30-39
 17. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. 2015 *Am J Clin Nutr* doi: 10.3945/ajcn.114.103366
 18. Addison et al, (1972) An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*, 25, 326-329 Camaschella C. Iron Deficiency. *Blood.* 2019;133 (1):30-39
 19. Worwood, M (1982) Ferritin in human tissues and serum. *Clinics in Haematology*, 11, 275-307
 20. Walters, G.O. et al, (1973) Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects. *Journal of Clinical Pathology*, 26. 770-772
 21. Martens K, and DeLoughery T. Sex, lies, and iron deficiency: a call to change ferritin reference ranges. *Hematology* 2023. ASH Education Program DOI 10.1182/hematology.2023000494
 22. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341:1986-1995
 23. Cappellini MD, Comin Colet J, de Francisco A et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017; 92:1068-1078. <https://doi.org/10.1002/ajh.24820>
 24. Guenter W, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40-50.
 25. Evstaiev R y col (FERGIcor Study). *Gastroenterology* 2011;141: 846-53
 26. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372: 139-4
 27. Zacharowski K, Spahn DR, Patient Blood Management equals Patient Safety, Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology (2016), doi: 10.1016/j.bpa.2016.04.008
 28. Donat Spahn. Universitat Spital Zurich, Suisse. Effect of Ultra Short Treatment of patients with iron Deficiency Anemia undergoing Cardiac Surgery: a prospective randomised trial. *Lancet* (2019) 393:2201
 29. Leahy Michael et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a healthsystem-wide patient bloodmanagement program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals *TRANSFUSION* Volume 57, June 2017



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.

Gestión de la sangre del paciente (GSP) en oncohematología: actualización en recomendaciones internacionales

Patient Blood Management (PBM) in oncohematology:
update on international recommendations

Wannesson, Bruno 

*FUNDALEU – Fundación para Combatir la Leucemia;
CABA; Argentina.*

brunowannesson@gmail.com



**GESTIÓN DE LA
SANGRE DEL
PACIENTE. NUEVOS
PARADIGMAS PARA
MEJORAR LOS
RESULTADOS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 75-81
Noviembre 2025

Palabras claves: oncohematología;
transfusión;
gestión.

Keywords: oncohematology;
transfusion;
management.

Introducción

La terapia transfusional ocupa un lugar central en la práctica clínica de la oncohematología, donde las citopenias constituyen una consecuencia frecuente tanto de la enfermedad de base como de los tratamientos quimioterápicos intensivos y/o del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El acceso a glóbulos rojos y plaquetas permite no sólo un soporte vital al paciente, sino también garantizar la continuidad de los esquemas terapéuticos. Sin embargo, el uso indiscriminado de hemocomponentes no está exento de riesgos, que incluyen desde reacciones agudas inmediatas hasta complicaciones tardías como sobrecarga de hierro y aloimmunización transfusional, como así también el costo significativo en salud que estas prácticas representan^(1,2). En las últimas dos décadas, la medicina transfusional ha evolucionado desde un paradigma centrado en la disponibilidad de hemocomponentes hacia un

modelo que privilegia su uso racional y seguro. Este cambio se sustenta por la acumulación de evidencia clínica de ensayos randomizados y metaanálisis que han demostrado tanto la eficacia como la seguridad de estrategias transfusionales restrictivas en comparación con aquellas liberales, tanto en pacientes hospitalizados generales como en pacientes con enfermedades hematológicas malignas^(2,3).

En este contexto surge el concepto de Patient Blood Management (PBM), también denominado en español Gestión de la Sangre del Paciente (GSP), entendido como una estrategia multidimensional y basada en la evidencia que busca optimizar la hemopoyesis del paciente, reducir pérdidas sanguíneas innecesarias y mejorar la tolerancia clínica a la anemia. Su aplicación en oncohematología adquiere especial relevancia porque los pacientes suelen debutar o evolucionar con anemias, trombocitopenias y neutropenias, lo que los convierte en uno de los

subgrupos más transfundidos y, al mismo tiempo, más expuestos a las complicaciones derivadas de estas terapias^(1,4).

El PBM se apoya en tres pilares centrales. El primero, la optimización de la hemopoyesis, incluye la detección precoz y tratamiento de deficiencias nutricionales (hierro, folato, vitamina B12), la utilización selectiva de agentes estimulantes de la eritropoyesis y la corrección de anemia antes de procedimientos médicos o quirúrgicos. El segundo, la reducción de pérdidas sanguíneas, incorpora tanto medidas farmacológicas —como el uso de antifibrinolíticos— como procedimientos quirúrgicos menos invasivos y el monitoreo dinámico de la coagulación. Finalmente, el tercero busca optimizar la tolerancia del paciente a la anemia mediante la aplicación de umbrales transfusionales personalizados y basados en la evidencia, ajustando las transfusiones a situaciones clínicas necesarias e individualizadas^(1,4).

La necesidad de implementar programas de PBM en pacientes oncohematológicos no responde únicamente a la reducción de riesgos clínicos, sino también a un imperativo ético y económico. La sangre es un recurso escaso, dependiente de la donación voluntaria y, en muchos contextos, insuficiente para cubrir la demanda. La adopción de estrategias de PBM favorece no solo la seguridad y la eficiencia, sino también la sostenibilidad del sistema transfusional, al disminuir el consumo de hemocomponentes y permitir su disponibilidad para todas aquellas circunstancias que así lo requieren^(1,5,6).

Pilares del PBM en oncohematología

El PBM se sustenta en tres pilares fundamentales que se han consolidado a través de la evidencia clínica y resultan plenamente aplicables a la población oncohematológica. Estos pilares, lejos de ser conceptos teóricos, constituyen estrategias prácticas que han demostrado reducir la exposición a transfusiones, mejorar los resultados clínicos y optimizar los recursos sanitarios^(4,5).

El primero de estos pilares, la optimización de la hemopoyesis, implica la identificación y tratamiento de todas aquellas condiciones que limitan la producción medular eficaz. En pacientes con cáncer hematológico es frecuente encontrar anemias multifactoriales: deficiencia de hierro, déficit de folato o vitamina B12, inflamación crónica y toxicidad inducida por quimioterapia. El abordaje temprano

de estas deficiencias permite no solo disminuir la necesidad transfusional, sino también mejorar la calidad de vida del paciente y su capacidad para tolerar tratamientos intensivos^(1,5,6).

Además, en contextos específicos como la insuficiencia renal crónica o los tratamientos prolongados con agentes mielosupresores, la utilización de eritropoyetina recombinante puede ser una herramienta valiosa para estimular la eritropoyesis, siempre bajo un marco de seguridad y evaluación individualizada^(5,6).

El segundo pilar del PBM se orienta a la reducción de las pérdidas sanguíneas y del sangrado, aspecto de gran relevancia en pacientes sometidos a procedimientos invasivos, cirugías o en quienes presentan coagulopatías asociadas a la enfermedad o al tratamiento. En este punto cobran importancia la corrección oportuna de alteraciones de la hemostasia, el monitoreo dinámico con herramientas como la tromboelastografía, el uso de terapias antifibrinolíticas —como el ácido tranexámico— y la aplicación de técnicas quirúrgicas menos invasivas y con mejor control hemostático⁽⁶⁾. El impacto de estas medidas no se limita a la reducción de la exposición transfusional, sino que se traduce en una disminución de las complicaciones hemorrágicas y en una recuperación más rápida del paciente^(7,8).

El tercer pilar, finalmente, se centra en la optimización de la tolerancia del paciente a la anemia. Tradicionalmente, la transfusión de glóbulos rojos se indicaba siguiendo umbrales rígidos de hemoglobina; sin embargo, la evidencia contemporánea muestra que la tolerancia a la anemia depende de múltiples factores, incluyendo la reserva cardiovascular, la presencia de comorbilidades, la velocidad de instauración de la anemia y el estado clínico general. Los ensayos clínicos y las guías internacionales han demostrado que estrategias restrictivas, con umbrales de 7–8 g/dl, son seguras en la mayoría de los escenarios y que la decisión transfusional debe individualizarse^(2,3,9).

La integración de estos tres pilares en la práctica clínica de la oncohematología es especialmente relevante porque los pacientes de este grupo son intensamente transfundidos a lo largo de su evolución. Como se mencionó anteriormente, su correcta aplicación no solo mejora los resultados clínicos y reduce complicaciones, sino que también contribuye a un uso más eficiente de los hemocomponentes^(1,5,6).

Transfusión de glóbulos rojos

La práctica transfusional en pacientes hospitalizados ha sido objeto de intensa investigación durante las últimas dos décadas. Ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis han comparado estrategias restrictivas frente a liberales, demostrando que, en la mayoría de los contextos clínicos, los umbrales bajos de transfusión son seguros y no se asocian a un incremento de la mortalidad ni de eventos adversos que graves que afecten la morbilidad del paciente. Este hallazgo ha supuesto un cambio de paradigma en la medicina transfusional, desplazando el enfoque tradicional de transfundir en busca de “normalizar” la hemoglobina hacia un modelo en el que se prioriza la necesidad clínica y la seguridad del paciente^(1,2).

El ensayo TRICC, publicado en 1999 fue pionero en demostrar que los pacientes críticos podían ser manejados con un umbral de 7 g/dl de hemoglobina sin perjuicio en la supervivencia, e incluso con beneficios en determinados subgrupos⁽¹⁰⁾. Posteriormente, múltiples estudios en poblaciones quirúrgicas, médicas y oncohematológicas confirmaron que la estrategia restrictiva no solo no aumenta los riesgos, sino que reduce la exposición innecesaria a glóbulos rojos, con la consiguiente disminución de complicaciones asociadas como sobrecarga de volumen, inmunomodulación, infecciones y trombosis^(2,5,6).

La guía internacional de la AABB publicada en 2023 sintetiza la mejor evidencia disponible, tras analizar más de 45 ensayos clínicos con más de 20.000 pacientes adultos. Sus recomendaciones establecen que un umbral de transfusión de 7 g/dl es apropiado para pacientes hospitalizados y críticos sin comorbilidades cardiovasculares. En el contexto de la cirugía cardíaca, donde la reserva fisiológica puede ser más limitada, se recomienda un umbral de 7,5 g/dl, mientras que para pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor o con enfermedad cardiovascular crónica se sugiere 8 g/dl⁽²⁾. Ver tabla 1.

En relación con los pacientes hospitalizados por enfermedades hemato-oncológicas, que constituyen uno de los grupos más transfundidos en la práctica diaria, la AABB recomienda también un umbral restrictivo de 7 g/dl (Ver tabla 1). Dicha indicación cobra especial relevancia porque históricamente en hematología se mantuvieron umbrales más altos por temor a descompensaciones clínicas en pacientes con enfermedad activa, quimioterapia intensiva o neutropenia febril. Sin embargo, la evidencia

muestra que el manejo restrictivo es seguro, siempre que esté acompañado de un monitoreo clínico cuidadoso y de un abordaje integral basado en los tres pilares del PBM^(2,4,5).

Es importante subrayar que estos valores no deben interpretarse de manera dogmática ni absoluta. La hemoglobina es un marcador útil, pero la decisión de transfundir debe ser siempre clínica e individualizada. Factores como la presencia de síntomas (disnea, angina, mareos), la velocidad de instauración de la anemia, la capacidad de compensación cardiovascular y la expectativa terapéutica del paciente resultan determinantes en la toma de decisiones^(1,6).

El cambio hacia la estrategia restrictiva se alinea con los principios del PBM, ya que no solo evita la exposición innecesaria a glóbulos rojos, sino que también favorece un uso más racional de un recurso limitado y costoso. Al mismo tiempo y en sintonía con lo antedicho, reduce complicaciones derivadas de la transfusión, situación muy relevante en pacientes oncohematológicos para permitirle la continuidad terapéutica y el consecuente control de la enfermedad y el riesgo de recaídas^(1,5,6).

En resumen, la evidencia disponible respalda de manera sólida el uso de umbrales transfusionales restrictivos en pacientes hospitalizados, incluidos aquellos con patologías oncohematológicas. La AABB recomienda cifras concretas —7 g/dl en la mayoría de los casos, 7,5 g/dl en cirugía cardíaca y 8 g/dl en cirugía ortopédica o enfermedad cardiovascular— como referencia general. Estos valores se presentan en la Tabla 3, que sintetiza las recomendaciones actuales de transfusión de glóbulos rojos⁽²⁾.

Transfusión de plaquetas

La trombocitopenia es una complicación casi universal en el curso clínico de pacientes con leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos, linfomas sometidos a quimioterapia intensiva o receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). La supresión medular inducida por los tratamientos y la infiltración leucémica condicionan descensos significativos del recuento plaquetario, que aumentan el riesgo de hemorragia, especialmente en el tracto gastrointestinal, mucosas y sistema nervioso central. Durante décadas, la práctica transfusional en este grupo de pacientes se basó en umbrales empíricos relativamente elevados, guiados más por

Tabla 1. Umbrales de transfusión de glóbulos rojos (AABB 2023)

| Escenario clínico | Umbral recomendado |
|---|--------------------|
| Pacientes hospitalizados y críticos sin comorbilidad cardiovascular | Hb <7 g/dl |
| Cirugía cardíaca | Hb <7,5 g/dl |
| Cirugía ortopédica mayor o enfermedad cardiovascular crónica | Hb <8 g/dl |
| Pacientes hospitalizados con enfermedades hemato-oncológicas | Hb <7 g/dl |

Tabla 2. Umbrales de transfusión de plaquetas (AABB 2025)

| Escenario clínico | Umbral recomendado | Evidencia |
|---|--------------------|----------------------------|
| Quimioterapia / Trasplante sin sangrado | < 10.000/ μ L | Ensayos randomizados |
| Punción lumbar | < 20.000/ μ L | Ensayos y consenso experto |

el ímpetu de evitar la hemorragia que por la evidencia clínica disponible^(1,3,5).

Dicho paradigma cambió con la publicación de ensayos clínicos aleatorizados que compararon estrategias profilácticas restrictivas frente a liberales. Uno de los estudios más influyentes fue el ensayo liderado por Stanworth y colaboradores en 2013, que evaluó pacientes oncohematológicos sometidos a quimioterapia intensiva y demostró que un umbral de 10.000 plaquetas/ μ L era tan seguro como el de 20.000/ μ L en términos de prevención de sangrado mayor, reduciendo al mismo tiempo la exposición a transfusiones⁽¹⁾. Estos resultados fueron apoyados por posteriores revisiones sistemáticas y metaanálisis que incluyeron un número importante de pacientes, confirmando la seguridad de la estrategia restrictiva^(3,5,6).

La guía internacional de la AABB publicada en 2025 sintetiza esta evidencia y formula recomendaciones concretas. Para pacientes oncohematológicos o trasplante de CPH sin sangrado activo, establece un umbral profiláctico de 10.000 plaquetas/ μ L. En procedimientos invasivos como la punción lumbar, donde existe riesgo de hemorragia en el sistema nervioso central, el umbral recomendado es de 20.000/ μ L. Por el contrario, no se justifica aumentar rutinariamente el recuento hasta 50.000/ μ L en procedimientos menores, ya que no existe evidencia que respalde un beneficio clínico, y la práctica solo incrementa el consumo de hemocomponentes sin mejorar la seguridad del paciente⁽³⁾.

Un escenario de particular complejidad lo constituyen las hemorragias intracraneanas espontáneas y también es abordado por la última edición de la

AABB. En este contexto, la práctica histórica había sido mantener recuentos elevados, pero la evidencia disponible es muy limitada. El único ensayo clínico aleatorizado en este campo incluyó 190 pacientes y no mostró beneficios de la estrategia liberal frente a la restrictiva en términos de mortalidad, lo que sugiere que la extrapolación de umbrales más altos no estaría justificada pero que se requieren más investigaciones antes de recomendar cambios en dicha práctica⁽³⁾.

Más allá de los umbrales, la transfusión de plaquetas también debe insertarse dentro de un enfoque integral de PBM. Esto implica vigilar y tratar factores que potencian el sangrado, como la fiebre, la mucositis, las infecciones o el uso de antibióticos que interfieren con la función plaquetaria. Asimismo, debe tenerse en cuenta el riesgo de aloinmunización y refractariedad plaquetaria, complicaciones que afectan de manera significativa a pacientes con enfermedades hematológicas crónicas. La leucorreducción y, en ciertos contextos, la selección de plaquetas HLA compatibles, son estrategias clave para mitigar estos riesgos^(1,5,6).

En síntesis, la evidencia acumulada respalda de manera contundente la aplicación de umbrales transfusionales restrictivos en pacientes con trombocitopenia secundaria a enfermedades hematológicas y sus tratamientos. La guía AABB 2025 recomienda 10.000/ μ L en profilaxis general, 20.000/ μ L en punción lumbar y descarta umbrales innecesariamente altos en procedimientos menores. Los valores recomendados se resumen en la Tabla 2, que sintetiza las recomendaciones más recientes y basadas en evidencia⁽³⁾.

Seguridad transfusional: irradiación de hemocomponentes

La irradiación de hemocomponentes constituye la medida preventiva fundamental frente a la enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión (TA-GVHD), una complicación poco frecuente pero devastadora, caracterizada por la proliferación clonal de linfocitos T viables transfundidos que reconocen al receptor como “extraño” e inducen una reacción inmunitaria masiva. Su letalidad es altísima, con tasas de mortalidad que superan el 90%, lo que convierte a la prevención en la única estrategia eficaz⁽¹²⁾.

La irradiación se basa en la exposición de los hemocomponentes celulares —principalmente glóbulos rojos y plaquetas— a rayos gamma o rayos X, con el objetivo de inactivar los linfocitos T residuales mediante daño al ADN y bloqueo de su capacidad de replicación. Este procedimiento no altera de manera significativa la eficacia transfusional de los glóbulos rojos ni de las plaquetas, aunque puede acortar levemente la vida útil los mismos. A pesar de esa limitación, su eficacia en la prevención de TA-GVHD ha sido demostrada de forma contundente, y actualmente constituye un estándar en todos los bancos de sangre de alta complejidad^(12,13).

Históricamente, la irradiación se introdujo en la práctica transfusional luego de múltiples reportes de TA-GVHD en pacientes inmunocomprometidos. Desde entonces, las indicaciones se han ido refinando en espectro y plazos de irradiación, según la evidencia clínica y la experiencia acumulada. En la actualidad, las guías canadienses *NAC-CCNMT* publicadas en 2023 representan uno de los consensos internacionales más sólidos y actualizados. Este documento establece con precisión qué pacientes deben recibir componentes irradiados y cuáles no, a fin de garantizar la seguridad transfusional evitando un uso indiscriminado que incremente costos y reduzca la disponibilidad de unidades⁽¹²⁾.

Las indicaciones absolutas incluyen (ver Tabla 4) el trasplante alogénico de CPH, donde la irradiación debería aplicarse desde el inicio del acondicionamiento hasta, al menos, seis meses después del trasplante, siempre que el paciente haya recuperado linfocitosis adecuada, no presente enfermedad injerto contra huésped y se haya suspendido la inmunosupresión. Para el trasplante autólogo, el período de indicación es más corto, desde el acondicionamiento

hasta tres meses, extendiéndose a seis meses en caso de irradiación corporal total. También deben recibir hemocomponentes irradiados todos los pacientes con linfoma de Hodgkin, independientemente de la etapa de tratamiento, y mantenerse al menos hasta seis meses después de la remisión, dado que la enfermedad confiere un riesgo persistente de TA-GVHD incluso en fases avanzadas de respuesta, en contraposición con indicaciones previas donde se suponía la irradiación de por vida^(12,13).

En una misma dirección, se aclara que no corresponde indicar irradiación de rutina en escenarios donde históricamente se aplicaba de manera automática, como leucemias agudas, linfomas no Hodgkin, tumores sólidos, infección por VIH o trasplante de órgano sólido, salvo que existan otras razones clínicas que lo justifiquen⁽¹²⁾. Este enfoque selectivo busca un equilibrio entre seguridad y racionalidad, reforzando la filosofía del PBM aplicada a la transfusión.

Otras indicaciones formales son las terapias celulares, en particular el tratamiento con células CAR-T (ver Tabla 4), donde los pacientes deben recibir irradiados desde siete días antes de la aféresis hasta seis meses posteriores a la infusión, y el uso de agentes inmunosupresores profundos como los análogos de purinas (fludarabina, cladribina, pentostatina, nelarabina), alemtuzumab o globulina antitímocítica, extendiendo la irradiación al menos seis meses tras la finalización del tratamiento (ver Tabla 6). Finalmente, es importante destacar que la leucorreducción universal, aunque reduce la carga de linfocitos residuales, no sustituye a la irradiación como método de prevención de TA-GVHD⁽¹²⁾.

El futuro inmediato contempla la incorporación de tecnologías de inactivación de patógenos, como el uso de psoralenos y radiación UVA en plaquetas, que no solo eliminan patógenos, sino que también inactivan linfocitos T, ofreciendo una alternativa potencialmente equivalente a la irradiación convencional. Sin embargo, la evidencia todavía es incipiente y se requieren estudios de seguridad a largo plazo^(13,14,15).

Conclusiones

El Patient Blood Management (PBM) representa un verdadero cambio de paradigma en la atención de pacientes con enfermedades oncohematológicas. Su implementación no se limita a un conjunto de re-

Tabla 4. Indicaciones de irradiación de hemocomponentes NAC–CCNMT 2023

| Condición clínica | Recomendación de radiación | Duración / Tiempo |
|--------------------------------------|--|---|
| Trasplante alogénico | Irradiar desde inicio de acondicionamiento | Hasta 6 meses post-trasplante, revisar anual según condición receptor |
| Trasplante autólogo | Irradiar desde acondicionamiento | Hasta 3 meses (6 si TBI) |
| Hodkin | Siempre irradiar | Durante enfermedad y 6 meses tras remisión |
| CAR-T | Irradiar antes y después de colección | 7 días antes de colección hasta 6 meses post infusión |
| Aplasia medular con ATG/Alemtuzumab | Siempre irradiar | Durante terapia y 6 meses después |
| Análogos Purinas (Fludarabina, etc.) | Siempre irradiar | 6 meses tras finalización |

Tabla 5. Indicaciones de irradiación de hemocomponentes NAC–CCNMT 2023)

| Condición clínica | Recomendación de radiación |
|---|---|
| Leucemia aguda sin factores de riesgo adicionales | No se recomienda irradiación rutinaria de RBC o plaquetas, solo si hay indicación farmacológica |
| Uso de plaquetas HLA-seleccionadas o donación de familiar 1°/2° grado | Siempre irradiar |
| Transfusión de granulocitos | Siempre irradiar |
| Pacientes con análogos de purinas u otros fármacos inmunosupresores | Irradiar según indicación farmacológica |
| Tumores sólidos | No requieren irradiación salvo otra indicación concurrente |
| Trasplante de órgano sólido con ATG o alemtuzumab | No requiere irradiación |

Tabla 6. Indicaciones de irradiación de hemocomponentes NAC–CCNMT 2023

| Condición clínica | Recomendación |
|---|--|
| Tratamiento con análogos de purinas (fludarabina, cladribina, pentostatina, nelarabina) | Irradiar durante tratamiento y 6 meses después de finalizado |
| Uso de purine-like (bendamustina, clofarabina) | Irradiar durante tratamiento y 6 meses después |
| Alemtuzumab (anti-CD52) en anemia aplásica o neoplasias hematológicas | Irradiar durante terapia; duración post-terapia no definida |
| 6-MP y azatioprina | No requiere irradiación |

comendaciones transfusionales, sino que constituye una estrategia integral que promueve un abordaje más racional, seguro y eficiente del recurso sanguíneo, alineado con las mejores prácticas internacionales y con un enfoque centrado en el paciente^(3,4,5). Las estrategias restrictivas en la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas se sustentan en evidencia robusta, producto de ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que han demostrado su seguridad y eficacia en distintos escenarios clínicos. Su adopción como práctica habitual permite reducir la exposición innecesaria a hemocomponentes y, con ello, minimizar complicaciones como la sobrecarga de

hierro, la aloinmunización o la inmunomodulación transfusional, factores de particular relevancia en pacientes oncohematológicos cuya evolución clínica ya se encuentra comprometida por la enfermedad de base y los tratamientos recibidos^(2,3,4,10).

La irradiación de hemocomponentes sigue siendo una medida indispensable para prevenir la enfermedad injerto contra huésped asociada a transfusión, complicación infrecuente pero casi invariablemente fatal. Esta intervención debe reservarse cuidadosamente para grupos específicos de alto riesgo, como trasplantes, linfoma de Hodgkin, terapias celulares e inmunosupresoras profundas, mientras que no

corresponde aplicarla de forma indiscriminada en todos los pacientes oncológicos o inmunocomprometidos. Este enfoque selectivo refleja el espíritu del PBM, que combina seguridad clínica con racionalidad en el uso de los recursos^(12, 13, 16).

El futuro de la medicina transfusional en este campo estará marcado por la incorporación de nuevas tecnologías de inactivación de patógenos, que además de mejorar la seguridad biológica de los hemocomponentes podrían reemplazar en un futuro a la irradiación en plaquetas, y por la consolidación de programas institucionales y nacionales de PBM que garanticen una implementación sistemática. Dichos

programas deberán contemplar la formación continua de los equipos de salud, la auditoría de prácticas transfusionales y el compromiso ético con la sostenibilidad de los recursos hemoterápicos^(14, 15).

En síntesis, el PBM aplicado a la oncohematología no solo mejora los resultados clínicos de los pacientes, sino que también constituye una herramienta estratégica para los sistemas de salud, al favorecer un uso más eficiente, seguro y equitativo de los hemocomponentes. Su adopción generalizada debería considerarse un objetivo prioritario en cualquier institución que atienda a pacientes con enfermedades oncohematológicas^(4,11,16).

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

Bibliografía

- Cohn CS. Transfusion support issues in hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control*. 2015 Jan;22(1):52-9
- Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2023;330(2):152-165.
- Metcalfe RA, Estcourt LJ, Stanworth SJ, et al. AABB 2025 International Guidelines on Platelet Transfusion. *JAMA*. 2025;333(5):480-493.
- Peters J, Pendry K, et al. Patient blood management: an update of current guidance in clinical practice. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017;78(2):88-95.
- Bolton-Maggs PHB, Poles D, Cohen H et al, on behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group (2015). The 2014 Annual SHOT Report.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Campos A, Ruiz J, Liumbruno GM (2015) Pre-operative anaemia: prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 13(3): 370–379
- Poeran J, Rasul R, Suzuki S et al (2014) Tranexamic acid use and postoperative outcomes in patients undergoing total hip or knee arthroplasty in the United States: retrospective analysis of effectiveness and safety. *BMJ* 349: g4829.
- Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D et al (2012) Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ* 345: e5839.
- Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K and the British Committee for Standards in Haematology (2015) A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol* 170: 788–803.
- Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-417.
- Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2013;368(19):1771-1780.
- Prokopchuk-Gauk O, Robitaille N, Tinmouth A, et al. Recommendations for use of irradiated blood components in Canada: A NAC and CCNMT Collaborative Initiative. Ottawa: NAC; 2023.
- Treleaven J, Gennery A, Marsh J, et al. Guidelines on the use of irradiated blood components prepared by the British Committee for Standards in Haematology blood transfusion task force. *Br J Haematol*. 2011;152(1):35-51.
- Cid J. Prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease with pathogen-reduced platelets with amotosalen and ultraviolet A light: a review. *Vox Sanguinis*. 112:607-13, 2017.
- Efficacy of Pathogen-Reduced Platelets vs Untreated Platelets in Patients with Thrombocytopenia and Malignant Hematologic Diseases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 4: 468-475, 2018
- Murphy MF (2015) The Choosing Wisely campaign to reduce harmful medical overuse: its close association with Patient Blood Management initiatives. *Transfus Med* 25(5): 287–292.



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.

¿Qué hacer con el paciente con LLC de diagnóstico reciente?

What to do with the patient with newly diagnosed CLL?

Mioli, Miguel Augusto 

Hospital Churruca-Visca. Buenos Aires. Argentina.

augustomioli@hotmail.com



**ESTADO ACTUAL
DEL MANEJO
DE LEUCEMIA
LINFÁTICA CRÓNICA.
CERTEZAS Y
CONTROVERSIAS EN
LA PRÁCTICA DIARIA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario

XXVII Congreso Argentino

de Hematología: 82-86

Noviembre 2025

Palabras claves: Leucemia linfática crónica, prevención de infecciones, segundas neoplasias.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, prevention of infections, second neoplasms.

Introducción

La mayoría de los pacientes con leucemia linfática crónica (LLC) se presentan a la consulta con una linfocitosis detectada en un hemograma de rutina, por lo que no requieren tratamiento de manera inmediata. Esta situación es común en la práctica clínica, ya que la LLC es el tipo de leucemia más frecuente en Occidente, con una incidencia de 4,6 por 100.000 habitantes por año. Aproximadamente el 0,6% de las personas serán diagnosticadas con LLC en algún momento de su vida⁽¹⁾.

Existe una susceptibilidad genética hereditaria a la LLC, con un riesgo de seis a nueve veces mayor para los familiares de pacientes con esta enfermedad. A pesar de esto, no se recomienda el cribado rutinario de la LLC ni en la población general ni en los familiares de pacientes⁽²⁾.

Ante un paciente con diagnóstico reciente de LLC, se debería:

- Confirmar el diagnóstico.
- Estadificar la enfermedad.
- Evaluar si el paciente cumple los criterios para iniciar tratamiento.
- Determinar la pertinencia de realizar estudios para caracterizar el riesgo biológico.
- Prevenir complicaciones.

1. Confirmación del diagnóstico

Al no existir un marcador genético específico, el diagnóstico de LLC requiere una combinación de morfología y citometría de flujo para diferenciarla de otros síndromes linfoproliferativos crónicos. Se necesitan al menos $5 \times 10^9/L$ linfocitos B monoclonales en sangre periférica. La clonalidad debe ser confirmada demostrando la restricción de las cadenas livianas mediante citometría de flujo.

En el frotis de sangre, las células leucémicas son típicamente linfocitos pequeños y maduros, con un

borde estrecho de citoplasma y un núcleo denso sin nucléolos discernibles y con cromatina parcialmente agregada. Se pueden observar linfocitos atípicos más grandes (prolinfocitos), pero no deben superar el 55%. Las sombras nucleares de Gumprecht, que se ven como restos celulares, también son una característica morfológica asociada a la LLC.

Las células de LLC coexpresan los antígenos de superficie de células B CD19 y CD20, junto con CD5, CD23, CD43 y CD200. Los niveles de CD20, inmunoglobulina de superficie (Ig) y CD79b son característicamente bajos en comparación con las células B normales⁽³⁾. Un estudio de armonización reciente ha confirmado que un panel mínimo que integre CD19, CD5, CD20, CD23, kappa y lambda suele ser suficiente para el diagnóstico. En casos difíciles pueden ayudar en el diagnóstico diferencial otros marcadores como CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 o ROR1. La aplicación de otros marcadores como CD22, CD38, CD45 y FMC7 se deja a la preferencia de cada laboratorio⁽³⁾.

2. Estadificación

Posterior a la confirmación diagnóstica, el paciente debe ser estadificado utilizando los sistemas de Rai y/o Binet, propuestos hace 40-50 años⁽⁴⁻⁵⁾. Estos sistemas son simples y económicos, basándose en un examen físico y un hemograma, sin necesidad de ecografía, tomografía computarizada o resonancia magnética.

Debido a los recientes avances en el tratamiento, estos dos sistemas de estadificación clínica se han vuelto insuficientes para distinguir subgrupos pronósticos. Se han creado puntuaciones integrales que combinan datos clínicos, biológicos y genéticos para condensar la información pronóstica en parámetros relevantes, como el "CLL International Prognostic Index" (CLL-IPI) y el "International Prognostic Score for Early-stage CLL" (IPS-E)⁽¹⁾.

Las guías del "International Workshop on CLL" (iw-CLL) de 2018 recomiendan estudios basales generales que incluyen bioquímica completa, proteinograma, dosaje de inmunoglobulinas, prueba de Coombs directa, haptoglobina, LDH y B2 microglobulina. La B2 microglobulina es un buen marcador de carga tumoral en pacientes sin insuficiencia renal, tiene utilidad pronóstica relevante, integra distintos índices de riesgo y está ampliamente disponible. Se destaca la falta de utilidad de una tomografía computarizada

en pacientes asintomáticos y de una punción de médula ósea en ausencia de citopenias^(2,6).

3. Criterios de tratamiento

La mayoría de los pacientes con un nuevo diagnóstico no presentan enfermedad activa y no cumplen con los criterios de tratamiento aceptados por el iwCLL. La hipogammaglobulinemia, la paraproteïnemia monoclonal u oligoclonal, o el recuento absoluto de linfocitos no deben ser el único indicador para iniciar el tratamiento^(2,6). Actualmente, no se recomienda el inicio de tratamiento oncoespecífico en estos pacientes, ya que ningún estudio ha demostrado una mejora en la supervivencia global (SG) en esta enfermedad incurable, ni con quimioterapia, inmunquimioterapia o fármacos dirigidos⁽⁷⁾.

El desafío en el estudio de pacientes en etapa temprana es definir claramente qué grupo se beneficiaría del tratamiento, lo cual requiere modelos predictivos superadores de los actuales⁽⁸⁾. Al presente, se están llevando a cabo dos estudios de fase III para determinar si el tratamiento precoz con fármacos dirigidos y por un tiempo limitado puede ser beneficioso (EVOLVE y PreVent-ACaLL)⁽⁸⁾.

4. Estudios para caracterizar el riesgo biológico

Seguendo las directrices de iwCLL de 2018, se sugiere realizar estudios de FISH en sangre para las cuatro alteraciones cromosómicas conocidas descritas en el año 2000: del(17p), del(11q), del(13q) y trisomía del cr12⁽⁹⁾. Algunas guías como la ESMO y la de Países Bajos consideran la del(17p) obligatoria y las otras tres recomendables, mientras que otras como la NCCN-2025, Australiana, Lymphoma Research Foundation y las Argentinas sugieren el estudio de las cuatro.

Es importante destacar que solo la del(17p) tiene valor pronóstico y predictivo en la era de las terapias dirigidas, mientras que las otras tres son pronósticas con quimioterapia^(2,6,10-14). Las guías NCCN también recomiendan realizar la t(11;14) en casos de difícil diagnóstico para descartar linfoma del manto⁽¹²⁾.

Además, se recomienda realizar la delección del(17p) por FISH y la mutación TP53 por técnica de Sanger o NGS, ya que al menos la mitad de los pacientes con una mutación TP53 no tienen una del(17p) y esta anomalía no puede ser identificada solo por FISH⁽²⁾. La carga alélica de la disfunción de este gen tiene valor pronóstico⁽¹⁵⁾.

El estado mutacional del IGHV es primordial y se debate si debe realizarse al diagnóstico (apoyado en países de altos ingresos) o antes de iniciar el tratamiento (aconsejado en países de ingresos medios y bajos). El IGHV es un marcador estable y forma parte de los índices de riesgo más utilizados. Mi postura personal es realizarlo en pacientes jóvenes que muestran progresión de la enfermedad, incluso si aún no cumplen criterios de tratamiento, debido a la demora logística en la región. Todos los estudios biológicos de LLC deben realizarse en laboratorios certificados por el ERIC para garantizar la calidad y estandarización de los resultados.

El análisis del cariotipo de linfocitos en sangre (bandeo G) puede establecer la complejidad genética de la enfermedad. El hallazgo de tres o más alteraciones estructurales o numéricas (excepto la trisomía 12 y 19, que tienen buen pronóstico) es un factor pronóstico desfavorable para la inmunoterapia.

El hallazgo de 5 o más alteraciones también es de pronóstico adverso para el tratamiento por tiempo finito con venetoclax obinutuzumab. En el caso de tratamiento con ibrutinib, un estudio demuestra un efecto desfavorable de la complejidad genética como una variable continua (a mayor alteraciones peor pronóstico)⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Si bien las guías iwCLL lo consideran opcional, las guías NCCN lo aconsejan en todos los pacientes^(6,12). En mi opinión personal intentaría realizarlo, ya tiene un valor pronóstico adverso con todas las terapias actualmente utilizadas.

Índices pronósticos en LLC

El más aceptado es el **CLL-IPI**, publicado en 2016⁽¹⁹⁾. Sus cinco parámetros son: estado de TP53 (deleción 17p y/o mutaciones TP53), IGHV no mutado, niveles séricos de β 2-microglobulina $>3,5$ mg/l, estadio clínico Rai I-IV y edad >65 años. Este índice clasifica a los pacientes en cuatro grupos de riesgo con resultados significativamente diferentes en cuanto a supervivencia libre de progresión (SLP), tiempo al primer tratamiento y supervivencia global (SG).

Para evaluar si este score sigue siendo útil con las drogas blanco actuales, Langerbeins y col publicaron un metaanálisis que incluyó a 991 pacientes sin tratamiento previo que fueron tratados con al menos 1 dosis de drogas blanco, demostrando que mantiene su valor pronóstico para predecir los resultados de SLP. Sin embargo, con una mediana de tiempo de observación de sólo 40 meses, el impacto

disminuye en la predicción de la SG, lo que subraya la necesidad de utilizar otros scores pronósticos⁽²⁰⁾. El "**International Prognostic Score for Early-stage CLL**" (**IPS-E**) fue desarrollado para predecir el tiempo hasta el primer tratamiento (TTFT) en pacientes asintomáticos en etapa temprana. Se encontró que tres variables se correlacionan de manera consistente e independiente con el TTFT: IGHV no mutado, recuento absoluto de linfocitos superior a $15 \times 10^9/L$ y presencia de ganglios linfáticos palpables. El IPS-E es un modelo simple y robusto que puede ser útil para el manejo clínico de estos pacientes⁽²¹⁾.

5. Prevención de complicaciones

Prevención de infecciones

-Reposición con gammaglobulina: Las complicaciones infecciosas son una causa significativa de morbilidad y mortalidad en pacientes con LLC. La hipogammaglobulinemia es el trastorno inmunológico más frecuente, ocurriendo en un 20% a 70% de los casos⁽²²⁾.

La reposición de gammaglobulina consiste en la suplementación intravenosa (IV) o subcutánea (SC) de anticuerpos IgG polivalentes normales derivados del plasma de donantes sanos. La IgG es el componente principal y más activo de todas las formulaciones, pero los diferentes productos varían en sus propiedades farmacéuticas (por ejemplo, estabilizadores, aditivos, niveles de impurezas, concentraciones de monómeros, dímeros y agregados de IgG; contenido de IgA e IgM)⁽²³⁾.

Un consenso europeo sugiere considerar la reposición de gammaglobulina si el paciente no mejora con la terapia antiinfecciosa, ha tenido una infección grave o presenta infecciones recurrentes, y si los niveles de IgG son menores a 4 g/L⁽²⁴⁾. La dosis más recomendada es de $0,4$ g/kg cada 3-4 semanas.

Las infusiones de Ig SC generalmente se administran con más frecuencia (es decir, quincenal o semanalmente), lo que resulta en concentraciones en estado estacionario y niveles mínimos de IgG más altos en comparación con las mismas dosis con las formulaciones IV⁽²³⁾.

-Vacunación: La disfunción inmunitaria asociada a la LLC disminuye la respuesta a las vacunas, por lo que la vacunación debe ser una recomendación temprana⁽²⁵⁾.

Las vacunas de virus vivos atenuados están

contraindicadas debido al riesgo de reactivación o infección diseminada⁽²⁶⁾. Se recomienda la vacunación anual contra la gripe, y la vacuna contra el neumococo siguiendo las guías del “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC). Se recomienda administrar primero una vacuna conjugada (PCV13) seguida por la de 23 serotipos en base a polisacáridos (PPSV23) con un intervalo de al menos 8 semanas, con refuerzos cada 5 años, administrando el último refuerzo después de los 65 años. Para aquellos que recibieron la PPSV23, se recomienda una segunda dosis de PCV20 (conjugada) con un intervalo de 12 meses o más. Si se usa PCV20 inicialmente, no se necesita una dosis de refuerzo de PPSV23⁽²⁷⁾.

La ASCO recomienda la vacuna recombinante contra el herpes zóster (Shingrix). Esta vacuna se administra en dos dosis, generalmente espaciadas de 2 a 6 meses, aunque el intervalo puede acortarse a cuatro semanas en los casos en que se necesita una protección rápida⁽²⁷⁾.

Además, para la prevención de la infección severa por SARS-Cov-2 las guías internacionales aconsejan completar una serie inicial de dosis múltiples con una vacuna en base a ARNm como BNT162b2 (Pfizer) o ARNm-1273 (Moderna) y recibir dosis de refuerzo cada seis meses o antes según la necesidad clínica. Se pueden considerar dosis adicionales bajo una toma de decisiones compartidas para mantener la inmunidad protectora⁽²⁷⁾.

La vacunación de familiares y contactos cercanos también es una medida complementaria segura⁽²⁵⁾.

Prevención secundaria de segundas neoplasias

Las segundas neoplasias (SN) son multifactoriales y su riesgo es mayor en pacientes con LLC, incluso en la etapa de linfocitosis B monoclonal (MBL). Estudios con grandes bases de datos han demostrado un riesgo aumentado tanto para neoplasias sólidas como hematológicas^(28,29). Como médicos, debemos aconsejar el cribado de tumores para un diagnósti-

co y tratamiento precoces, siguiendo las normativas nacionales para la población general.

En Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación sugiere el siguiente cribado⁽³⁰⁾:

- **Cuello de útero:** PAP o Test VPH en mujeres de 25 a 64 años.
- **Mama:** Mamografía cada 1 o 2 años en mujeres de 50 a 69 años.
Las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama deberán decidir con su médico cuál es el momento adecuado para comenzar con los controles.
- **Colon:** Test de sangre oculta en materia fecal y/o colonoscopia en hombres y mujeres de 50 a 75 años.
- **Próstata:** La decisión de realizar el PSA debe ser individualizada debido a sus escasos beneficios y potenciales daños. En este sentido, se recomiendan que los varones deben visitar al urólogo a partir de los 50 años, o a partir de los 45 años si tiene antecedentes familiares de cáncer de próstata^(30,31).
- **Pulmón:** de acuerdo a un panel Delphi nacional en Argentina se recomienda la tomografía computarizada de baja dosis anualmente en personas de alto riesgo (fumadores de 55 a 74 años)⁽³²⁾.

Además, los pacientes con LLC tienen un riesgo elevado de cáncer de piel, por lo que se recomienda la derivación dermatológica temprana y un examen de la piel dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico, seguido de evaluaciones anuales. También es crucial practicar una estricta protección solar⁽³³⁾.

Conclusiones

La estrategia de "vigilar y esperar" en pacientes que no cumplen con los criterios de tratamiento es un proceso **activo** donde la vacunación precoz, la reposición de gammaglobulinas (si se cumplen los criterios) y la prevención secundaria de segundas neoplasias tienen un papel relevante.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Astra Zeneca, Janssen, BeOne y Elea por concepto de conferencias y actividades educativas.

Bibliografía

1. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Am J Hematol*. 2025 Mar;100(3):450-480.
2. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jan;32(1):23-33.
3. Rawstron C, Kreuzer KA, Soosapilla A, et al. Reproducible Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia by Flow Cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation Project. *Cytometry. Part B, Clinical Cytometry* 94 (2018): 121128.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
5. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-206.
6. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131:2745-2760.
7. Langerbeins P, Robrecht S, Nieper P, et al. Ibrutinib in Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia: The Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Phase III CLL12 Trial. *J Clin Oncol*. 2025 Feb;43(4):392-402.
8. Hoehstetter MA and Wendtner CM. Clinical trials in early-stage CLL: what has been learned and what's next?. *Leuk Lymphoma*. 2025 Mar;66(3):378-388.
9. Dhner H, Stilgenbauer S, Benner A, y cols. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):191016.
10. Quinquenel A, Aurran-Schleinitz T, Clavert A, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *Hemasphere*. 2020 Sep 23;4(5):e473.
11. Te Raa DG, van der Straten L, van Gelder M, et al. Diagnosis, treatment and supportive management of chronic lymphocytic leukemia: recommendations of the Dutch HOVON CLL working group. *Leuk Lymphoma*. 2022 Oct;63(10):2276-2289.
12. Wierda WG, Brown J, Abramson JS, et al. NCCN Guidelines Version 3.2025 Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.
13. Anderson MA, Bennett R, Badoux X, et al. Chronic lymphocytic leukaemia Australasian consensus practice statement. *Intern Med J*. 2023 Sep;53(9):1678-1691.
14. Soumerai JD, Barrientos J, Ahn I, et al. Consensus recommendations from the 2024 Lymphoma Research Foundation workshop on treatment selection and sequencing in CLL or SLL. *Blood Adv*. 2025 Mar 11;9(5):1213-1229.
15. Bertossi C, Robrecht S, Ligtoet R, al. e. The landscape of TP53 mutations and their prognostic impact in chronic lymphocytic leukemia [abstract]. *European Hematology Association 2024:Abstract S101*.
16. Baliakas P, Jeromin S, Iskas M, y cols. Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact. *Blood*. 2019 Mar 14;133(11):120516.
17. Frstenau M, Thus Y, Robrecht S, y cols. High karyotypic complexity and translocations are adverse prognostic features in patients with chronic lymphocytic leukemia without TP53 aberrations treated with venetoclax-based time-limited combinations. *Blood*. 2022 11/15;140(Supplement 1):8425.
18. Kittai AS, Miller C, Goldstein D, y cols. The impact of increasing karyotypic complexity and evolution on survival in patients with CLL treated with ibrutinib. *Blood*. 2021 Dec 9; 138(23):237282.
19. International CLL IPI Working Group, An International Prognostic Index for Patients With Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL- IPI): A Meta- Analysis of Individual Patient Data, *Lancet Oncology* 17 (2016): 779790.
20. Langerbeins P, Giza A, Robrecht S, et al., Reassessing the Chronic Lymphocytic Leukemia International Prognostic Index in the Era of Targeted Therapies, *Blood* 143 (2024): 25882598.
21. Condoluci A, terzi di Bergamo I, langerbeins P, et al. International prognostic score for asymptomatic early-stage chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2020;135(21):18591869.
22. Murru R, Galitzia A, Barabino L, et al. Prediction of severe infections in chronic lymphocytic leukemia: a simple risk score to stratify patients at diagnosis. *Ann Hematol*. 2024 May;103(5):1655-1664.
23. Noto A, Cassin R, Mattiello V, et al. Should treatment of hypogammaglobulinemia with immunoglobulin replacement therapy (IgRT) become standard of care in patients with chronic lymphocytic leukemia?. *Front Immunol*. 2023 Apr 14;14:1062376.
24. Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. *Eur J Haematol*. 2021;106(4):439449.
25. Francis ER, Vu J, Ostos Perez C, and Sun C. Vaccinations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol*. 2024 Apr;61(2):131-138.
26. Wang KY, Shah P, Skavla B, et al. Vaccination efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2023 Jan;64(1):42-56.
27. Bharathi V and Ferrajoli A. Best Supportive Care for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Relevance of Cancer Screening and Immunizations. *Cancers (Basel)*. 2025 Jun 23;17(13):2093.
28. Kumar V, Ailawadhi S, Bojanini L, et al. Trends in the risk of second primary malignancies among survivors of chronic lymphocytic leukemia *Blood Cancer J*. 2019 Sep 30;9(10):75.
29. van der Straten L, Levin MD, Dinnessen MAW, et al. Risk of second primary malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989-2019. *Blood Cancer J*. 2023 Jan 13;13(1):15.
30. Ministerio de salud de la Nacin. <https://www.argentina.gob.ar/salud/cncer/prevencion> (recuperado el 7 de setiembre del 2025).
31. Pinsky PFy Parnes H. Screening for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Apr 13;388(15):1405-1414.
32. Boyeras I, Roberti J, Seijo M, et al. Argentine consensus recommendations for lung cancer screening programmes: a RAND/ UCLA-modified Delphi study. *BMJ Open* 2023;13:e068271.
33. Mansfield AS, Rabe KG, Slager SL, et al. Skin cancer surveillance and malignancies of the skin in a community-dwelling cohort of patients with newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia. *J. Oncol. Pr*. 2014, 10, e1e4.



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.

Terapia finita en LLC. Selección del esquema y manejo de toxicidades.

Finite therapy in CLL. Selection of the scheme and management of toxicities

Cugliari, M. Silvana 

¹ Instituto de Oncología Ángel H. Roffo-Facultad de Medicina-Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires; Argentina

silvanacugliari@gmail.com



**ESTADO ACTUAL
DEL MANEJO
DE LEUCEMIA
LINFÁTICA CRÓ-
NICA. CERTEZAS Y
CONTROVERSIAS EN
LA PRÁCTICA DIARIA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 87-93
Noviembre 2025

Palabras claves: Leucemia Linfática Crónica,
Venetoclax,
Terapias de duración fija.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia,
Venetoclax,
Fixed-duration therapies.

Introducción

Los inhibidores de la tirosín-quinasa de Bruton (iBTK), los inhibidores de BCL2 (iBCL-2) y los anticuerpos monoclonales anti CD20 (Ac anti CD20) se han establecido como opciones apropiadas para pacientes con leucemia linfática crónica (LLC), la leucemia más frecuente en adultos de Occidente, tanto en su tratamiento de 1o línea como en pacientes recaídos y refractarios⁽¹⁾.

En los últimos años, los algoritmos de tratamiento en esta patología se han transformado radicalmente: el rol actual de la inmunoterapia (IQT) actualmente es limitado, pudiendo ser considerada como una opción de línea 1o en pacientes con genes de IGHV mutados, sin alteraciones de TP53 y en lugares sin acceso disponible a nuevos agentes.

El tratamiento continuo con iBTK en monoterapia está indicado hasta progresión de enfermedad

o intolerancia, lo que puede derivar en varios años bajo tratamiento, asociándose así con toxicidad acumulativa, peor calidad de vida y costo considerable al sistema de salud. En contraste, las terapias de tiempo limitado o fijo tienen menor incidencia acumulativa de efectos colaterales, de evolución clonal y de mutaciones de resistencia ya que conllevan menos tiempo de exposición al fármaco. Las mismas implican un número predefinido de ciclos de tratamiento, independientemente de la calidad o la profundidad de la respuesta. La evaluación de la respuesta al final del tratamiento por medio del análisis de la enfermedad mínima residual (EMR), puede aportar datos objetivos pronósticos relacionados con la duración de la respuesta y la supervivencia⁽²⁾. Además debe considerarse la posibilidad de contar con intervalos duraderos libres de tratamiento y del retratamiento con la misma estrategia.

Algunas guías terapéuticas como la europea, establecen recomendaciones de tratamiento para cada subgrupo de pacientes con LLC (según estadio, aberraciones de p53, IGHV y estado físico) basándose en la opinión de expertos y considerando que la terapia de duración fija es más valiosa si hay igual nivel de evidencia entre diferentes opciones de tratamiento⁽³⁾.

En Argentina, para el tratamiento de primera línea de los pacientes con LLC contamos con la aprobación, a la fecha, de las siguientes estrategias dirigidas a un blanco molecular:

- Tratamiento continuo con iBTK covalentes: ibrutinib (I), acalabrutinib (A) y zanubrutinib (Z).
- Tratamiento de duración fija con dos combinaciones: Venetoclax + Obinutuzumab y Venetoclax + Ibrutinib. Próxima aprobación: Acalabrutinib + Venetoclax.

En esta publicación, se desarrollarán las características de estas combinaciones de duración fija con agentes blanco moleculares en la primera línea terapéutica, los motivos para justificar la elección entre ellas y el manejo práctico de las toxicidades potenciales asociadas a dichos tratamientos.

Terapia finita en LLC:

1) VENETOCLAX+OBINUTUZUMAB (V+O)

Diversos ensayos clínicos de fases iniciales, analizaron la eficacia y seguridad de esta combinación desde el año 2012. (GP 28331, CLL2-BAG, HO-VON139/GiVe)⁽⁴⁻⁶⁾.

Sin embargo, los estudios que consolidaron la combinación V + O en 1o línea de tratamiento de la LLC fueron, sin dudas, los dos estudios multicéntricos, randomizados, fase 3 del grupo alemán (GCLLSG) : el CLL-14 y el CLL-13.

Estudio CLL-14: incluyó pacientes con LLC no tratados previamente y con condiciones médicas preexistentes, los cuales fueron randomizados a 12 ciclos de V+O (n=216) o clorambucilo-obinutuzumab (Clb+O, n=216). Con una mediana de seguimiento de 76,4 meses, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue superior para V+O (mediana de 76.2 vs 36.4 meses; p<0.0001). La tasa de SLP estimada a 6 años fue de 53% para V+O vs 21% para Clb+O. Además, el tiempo hasta el nuevo tratamiento (TNT) fue más prolongado para el brazo V+O (TNT a 6 años 65.2%

vs 37.1%; p<0.0001). En el brazo V+O, la presencia de delección del cromosoma 17p (del17p), IGHV no mutada y tamaño ganglionar ≥5 cm fueron factores pronóstico independientes para menor SLP. La SG a 6 años fue de 78.7% para V+O y 69.2% para Clb+O (HR 0.69, p=0.052).

Respecto del perfil de seguridad, el 52,8% de los pacientes que recibieron V+O experimentaron neutropenia grado 3 ó 4 vs el 48,1% con Clb+O e infecciones grado 3 ó 4 ocurrieron en 17,5% y 15%, respectivamente. De las 48 muertes del brazo V+O, solo 9 se relacionaron con progresión de la LLC (26 de 70 muertes en el brazo Clb+O)⁽⁷⁾.

Sin duda, los resultados de largo seguimiento del CLL-14 consolidaron el posicionamiento de esta combinación en el tratamiento de 1o línea de pacientes con LLC y condiciones médicas preexistentes. Sin embargo, este estudio generó, a su vez, nuevos interrogantes:

- ¿Resultaría igual de efectivo este tratamiento en pacientes jóvenes y aptos?
- ¿La combinación Venetoclax + Rituximab (R) podría demostrar resultados favorables en 1o línea? ¿superiores a V+O?
- ¿Los tripletes (V+O+I) resultarían más efectivos? ¿o más tóxicos?

Estudio CLL-13: incluyó pacientes aptos o “fit” y sin alteraciones de TP53. Fue diseñado con 4 ramas: IQT por 6 ciclos (FCR o BR) o 12 ciclos de V+R, V+O ó V+O+I. En esta última rama, ibrutinib podía discontinuarse luego de dos mediciones consecutivas de EMR indetectable o podía ser extendido. Este estudio demostró que en pacientes más jóvenes y con CIRS bajo (es decir, baja carga de condiciones médicas pre-existentes) el tratamiento de duración fija V+O con o sin el agregado de ibrutinib tiene una SLP superior y mayor capacidad de inducir EMR indetectable, que la IQT (los objetivos primarios de este estudio), que se detallan a continuación:

- EMR indetectable (sensibilidad menor a 1×10^{-4} [menos de 1 célula de LLC en 10.000 leucocitos normales]) medida por citometría de flujo en sangre periférica al mes 15. El porcentaje de pacientes con EMR indetectable fue significativamente mayor para V+O (86.5%) y para V+O+I (92.2%), ambos superaron a la IQT (52.0%; P<0.001 para ambas comparaciones), pero no fue

significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con V+R (57.0%; P=0.32)⁽⁸⁾.

- SLP: a 4 años fue de 85% en el grupo V+O+I y 62% en el grupo de IQT (HR 0.30; P<0.001). Para V+O la SLP a 4 años fue 81% (HR 0.47; P<0.001 vs IQT), pero no hubo diferencia estadística para V+R comparada con IQT (70%; P=0.1). Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre V+O vs V+O+I en este seguimiento. De acuerdo al estado mutacional de IGHV, los pacientes con IGHV no mutada tuvieron inferior SLP que los pacientes con IGHV mutada, en todos los brazos terapéuticos⁽⁸⁾. Sin embargo, en junio 2025 fueron presentados en el congreso de la Asociación Europea de Hematología (EHA) los datos con un seguimiento a 5 años y hubo algunos cambios: luego de una mediana de seguimiento de casi 64 meses, la SLP continua siendo superior para V+O+I y V+O vs IQT y V+R, pero ahora el triplete demostró además una SLP significativamente mayor comparado con V+O (HR 0.61 [97.5%CI 0.41-0.91], p=0.0046), especialmente evidente si se analiza el subgrupo de pacientes con IGHV no mutada. La SLP estimada a 5 años fue de 50.7% (IQT), 57.4% (V+R), 69.8% (V+O) y 81.3% (V+O+I). Es decir que con mayor tiempo de seguimiento, se demostró beneficio significativo en SLP del triplete por sobre todas las otras ramas, y específicamente sobre V+O (sin diferencias estadísticas en el análisis previo a 4 años). Sin embargo factores como la tolerancia, la calidad de vida y la sobrevida global (sin diferencias significativas para las 4 ramas) deberían también ser considerados en la comparación⁽⁹⁾.

Respecto del perfil de seguridad, los eventos adversos grado ≥ 3 más frecuentes en los 4 grupos de tratamiento fueron las citopenias y las infecciones, siendo más frecuente la neutropenia grado ≥ 3 con V+O (56%) y con IQT (53%), seguido por el triplete V+O+I (48%) y por V+R (46%). A pesar de esto, las infecciones de cualquier grado y las infecciones grado ≥ 3 fueron más frecuentes para los pacientes asignados a las ramas IQT y V+O+I, respecto de los dobletes V+anti CD20. La incidencia de desórdenes cardíacos ajustada a exposición, fue más alta en el triplete V+O+I (15 eventos por cada 1000 pacientes-mes)⁽⁸⁾.

2) VENETOCLAX+IBRUTINIB (V+I):

El uso combinado de V e I, surge de la sinergia observada en los mecanismos de acción anti-leucémico de ambas drogas en estudios preclínicos. Se llevaron adelante numerosos ensayos con esta combinación aunque con diferente duración de tratamiento; los más trascendentes se detallan a continuación:

MDACC (V+I 24 meses):

Primer estudio con la combinación, no randomizado, fase 2, desarrollado en el M. D. Anderson Cancer Center que incluyó 120 pacientes con LLC no tratada previamente, con una mediana de edad de 64,5 años. El tratamiento consistía en 3 meses de ibrutinib y luego la adición de venetoclax con su típico escalonamiento inicial, manteniendo la terapia conjunta por 2 años. Con SLP a 5 años de 89,8 %, este estudio se destaca por su alta tasa de EMR indetectable en médula ósea (56 y 66% a los 12 y 24 ciclos de tratamiento respectivamente, analizada por citometría de flujo con una sensibilidad de 10⁻⁴) y el alto porcentaje de inclusión de pacientes con alto riesgo (IGHV no mutada 86% y 23% de alteraciones de TP53)⁽¹⁰⁾.

CAPTIVATE (V+I 12 meses):

Estudio fase 2, n: 202 pacientes aptos, \leq a 70 años que recibieron tratamiento inicial para LLC divididos en 2 cohortes: una cohorte de duración fija (FD) en la que finalizaba el tratamiento con V+I luego de 15 ciclos (3 meses de ibrutinib y 12 meses de la combinación V+I) y una cohorte MRD donde se randomizaba a recibir tratamiento adicional (luego de los 15 meses iniciales) con ibrutinib versus placebo, dependiendo de su estado de EMR. Se reunieron los datos de la cohorte FD y la rama placebo de la cohorte MRD, que fueron tratadas en forma similar y reportaron, con una mediana de seguimiento de 56 meses, una SLP a 5 años de aproximadamente el 70%. En pacientes recaídos al tratamiento, no se detectaron mutaciones que confieran resistencia ni a ibrutinib ni a venetoclax. Como este estudio enroló pacientes jóvenes y aptos, generalmente se utiliza como la evidencia que respalda el uso de V+I en este grupo^(11,12).

Los 2 estudios fase 3 que comparan V+I con IQT son el GLOW y el FLAIR:

GLOW (V+I 12 meses):

Incluyó pacientes ≥ 65 años o con comorbilidades a recibir V+I (3 meses de ibrutinib más 12 meses de

V+I) vs Clb+Obinutuzumab durante 6 ciclos, resultando a 2 años en una superioridad en SLP de 84% para V+I vs 44% para el comparador. La EMR fue indetectable en sangre periférica para el 84% de los pacientes asignados al brazo V+I y para el 29% de los asignados a Clb+Obinutuzumab. Esto motivó la aprobación de V+I como régimen estándar por las agencias regulatorias europeas, aunque no en Estados Unidos. Sin embargo, las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) apoyan su consideración como régimen estándar en Estados Unidos, a pesar de la ausencia de aprobación por la FDA^(12,13).

FLAIR (UK, 2-6 años):

Estudio fase 3 que comparó V+I, I en monoterapia continua y FCR (incluyó pacientes aptos, sin del(17p) y resultando en SLP a 5 años de 93,9%. Sin embargo, este estudio tuvo un enfoque diferente: la duración de tratamiento se establecía con la guía de la EMR obtenida, permitiendo hasta 6 años de tratamiento. La SLP estimada a 3 años fue del 97% para V+I y de 76% para FCR, sin embargo la terapia era extendida en muchos casos, con solo el 58% de los pacientes finalizando V+I a los 3 años por EMR indetectable. El riesgo de infección fue similar en ambas ramas y el porcentaje de eventos adversos cardiacos serios fue mayor en los que recibieron V+I que FCR (10,7% vs 0,4%). Es por ello que el régimen aprobado en Europa y más comúnmente usado tiene una duración fija más corta y ahorra la toxicidad de un tratamiento extendido^(12,14).

3) VENETOCLAX+ACALABRUTINIB (AV): ESTRATEGIA NO APROBADA EN ARGENTINA (a Sept/2025)

Todos los estudios citados hasta aquí han demostrado el beneficio de V+I en LLC y ha allanado el camino para otras combinaciones, incorporando BTKi de segunda generación, con el objetivo de minimizar los efectos off-target y mejorar la tolerancia y seguridad de los pacientes.

AMPLIFY: evalúa la combinación de acalabrutinib y venetoclax (AV) en pacientes con LLC no previamente tratados y sin del(17p)/mutaciones de TP53. Compara 3 ramas: AV (acalabrutinib 100 mg/2 veces por día, ciclos 1-14 y venetoclax (con escalonamiento habitual de 5 semanas, ciclos 3-14), AVO

(AV igual que en el primer brazo y Obinutuzumab (EV 1000 mg, ciclo 2 -días 1, 8 y 15- y ciclos 3 a 7, solo el día 1) y la 3o rama a elección del investigador entre FCR o BR (6 ciclos).

Los resultados demostraron que las tasas de SLP con AV y AVO fueron significativamente superiores a IQT (a 3 años la SLP estimada para AVO fue de 83%, 76% para AV y 66% para IQT). Este estudio también demostró SG superior a 3 años para AV por sobre la IQT (94% vs 86%) siendo similar para AVO y IQT (87,7 y 85,9% respectivamente)⁽¹⁵⁾.

A pesar de la prometedora eficacia de estos nuevos regímenes, la toxicidad relacionada al tratamiento continúa siendo un punto de interés. Se reportó neutropenia en 26-35% de los pacientes y eventos adversos serios en 24-38% de los casos. Las complicaciones cardíacas, incluyendo fibrilación auricular, fueron más frecuentemente observadas en los brazos con acalabrutinib (AV 9% y AVO 12% comparado con 3,5% para IQT). Estos hallazgos enfatizan la necesidad del continuo monitoreo también en regímenes de duración fija que incorporen iBTK de 2da generación⁽¹⁶⁾.

Dado que el estudio Amplify no incluyó pacientes con del(17p)/mutaciones de TP53, se llevó adelante otro estudio (fase 2) para analizar la eficacia de la combinación AVO en pacientes con alteraciones de TP53, incorporando cada droga en forma secuencial (A: de inicio, durante 15 ciclos; O: en el ciclo 2 inicia infusiones mensuales hasta el ciclo 7 y V: inicia en el ciclo 4 con un escalonamiento acelerado de 4 semanas y luego mantiene su dosis de 400 mg hasta el ciclo 15 inclusive). Al inicio del ciclo 16 se evalúan los objetivos primarios del estudio (RC: remisión completa por TAC, y EMR indetectable en médula ósea por citometría de flujo) y se cumplen, el paciente finaliza el tratamiento, caso contrario, el paciente puede optar por continuar AV por 9 ciclos más, hasta nueva valoración en ciclo 25. Si nuevamente la EMR es positiva, continua AV hasta progresión o toxicidad inaceptable. El 42% de los pacientes tratados alcanzó la EMR indetectable en médula ósea y la RC en la valoración del ciclo 16. La mayor tasa de negatividad de EMR en médula ósea fue del 80%. La SLP a 4 años fue del 70%⁽¹⁷⁾.

Otras estrategias de duración fija para la 1o línea de tratamiento en LLC, que se encuentran en fase de investigación o no se encuentran aprobadas en

nuestro medio son:

- Estudio Celestial TN: sonrotoclax +zanubrutinib vs venetoclax + obinutuzumab
- Estudio Majic: acalabrutinib + venetoclax vs venetoclax + obinutuzumab.
- Estudio CLL 18 MORAI trial: Venetoclax + obinutuzumab vs venetoclax + pirtobrutinib (duración fija) vs venetoclax + pirtobrutinib (guiado por MRD).
- Estudio CLL2-GIVe que evalúa el triplete ibrutinib, venetoclax y obinutuzumab en 41 pacientes con del17p/mutación de TP53, en un esquema de duración fija, bien tolerado y con el monitoreo de la MRD para guiar la duración de la terapia⁽¹⁹⁾.
- Estudio SEQUOIA brazo D: zanubrutinib + venetoclax demuestran eficacia y perfil de seguridad favorable en pacientes con LLC, independientemente de la presencia de alteraciones de TP 53 (con duración fija para un subgrupo, guiado por MRD).

Selección del esquema:

En los últimos 15 años, el mayor conocimiento de la biología de la LLC ha derivado en el desarrollo de numerosas estrategias terapéuticas blanco moleculares para la primera línea de tratamiento: los iBTK en monoterapia (ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib) y las opciones de duración fija con venetoclax en combinación con obinutuzumab o ibrutinib (mencionando las aprobadas en nuestro país). El acceso a mayor cantidad de opciones nos enfrenta al desafío creciente que representa la elección adecuada para cada paciente. ¿Qué factores deben ser tenidos en cuenta para esta elección?

- Características de la enfermedad: IGHV, TP53, carga tumoral.
- Características del paciente: edad, estado físico, comorbilidades.
- Preferencia del paciente: duración de tratamiento, vía de administración.
- Experiencia del centro tratante: requerimiento de hospitalización, manejo de toxicidades.

Los iBTK ofrecen la comodidad de la administración oral, no requieren monitoreos estrictos clínicos ni de laboratorio al inicio de la terapia y dado que la mayoría de los pacientes son adultos mayores, esto la convierte en una opción muy práctica. En cuanto al perfil de seguridad, mientras ibrutinib se asocia al riesgo de eventos adversos cardiovasculares, tales

como fibrilación auricular e hipertensión, los iBTK más selectivos (acalabrutinib y zanubrutinib) han demostrado mayor selectividad in vitro y menor porcentaje de incidencia de algunos eventos adversos en estudios comparativos.

V+O es una opción terapéutica de un año de duración y ofrece la posibilidad de un periodo posterior libre de tratamiento, cuya duración puede ser variable dependiendo de diversas características, entre ellas, la presencia de alteraciones de TP53, el estado mutacional de IGHV y la carga tumoral al inicio del tratamiento. Sin embargo, la factibilidad de esta opción puede estar dificultada por la logística asociada al escalonamiento inicial del venetoclax, la necesidad de admisión hospitalaria para las infusiones de obinutuzumab y el manejo de las eventuales reacciones infusionales. Además es necesario tener en cuenta que la presencia de disfunción renal puede aumentar el riesgo de lisis tumoral.

Por otro lado, V+I constituye un tratamiento de duración fija, exclusivamente oral que combina mecanismos de acción diferentes pero sinérgicos: la inhibición de BCL2 y la inhibición de BTK: el venetoclax aporta la profundidad de respuesta que permite proponer una duración fija y el ibrutinib mitiga la peor evolución en pacientes de alto riesgo. En términos de toxicidad, también combina el espectro no superponible de ambas drogas, es decir, el perfil conocido para ambas drogas por separado.

Es de destacar el impacto de la citoreducción con ibrutinib en la combinación V+I (*debulking, lead-in* con ibrutinib) conformado por un periodo inicial de 3 meses con ibrutinib en monoterapia y que ha demostrado una marcada reducción en la toxicidad de la combinación. La disminución en la categoría de carga tumoral para el riesgo de síndrome de lisis tumoral, derivó en menores tasas de hospitalización y de anormalidades en los parámetros de laboratorio monitoreados⁽¹⁸⁾.

A la fecha no existe información que compare en forma aleatorizada y prospectiva la eficacia y seguridad de estas 3 estrategias: ibrutinib en monoterapia, V+O y V+I. Se aguardan los datos del estudio CLL-17 del grupo alemán (GCLLSG) que las compara cabeza a cabeza en pacientes con LLC no tratada previamente.

Manejo de toxicidades:

Algunas consideraciones del manejo práctico de las

toxicidades potencialmente asociadas a V+O o V+I son:

- Síndrome de lisis tumoral: para su prevención, el inicio de tratamiento con venetoclax contempla un escalonamiento inicial con aumento paulatino de dosis y algunas recomendaciones respecto de la hidratación, indicación de agentes hipouricemiantes y controles de laboratorio. Estas recomendaciones varían según el riesgo de lisis tumoral que presente el paciente al inicio del tratamiento (leve, moderado o alto), el cual se determina de acuerdo a la carga tumoral, establecida por el recuento de linfocitos absolutos (RAL) y el tamaño ganglionar (G). TABLA 1
- Neutropenia: si bien las tasas de neutropenia grado 3 y 4 son elevadas en las combinaciones basadas en venetoclax (especialmente cuando se combina con obinutuzumab), las tasas de neutropenia febril grado 3 y 4 son bajas: citando los resultados del estudio CLL 14, ambos brazos reportan aproximadamente 50% para neutropenia grado 3-4 y 5% para neutropenia febril grado 3-4 (similar en ambos brazos). Como era de esperarse, la mayor incidencia se observó durante el periodo de tratamiento en combinación. Alrededor del 40% de los pacientes recibieron G-CSF a discreción del médico tratante. Para la neutropenia grado 3-4 que ocurre durante el tratamiento combinado con obinutuzumab, la recomendación de manejo es:

- Suspender venetoclax (y obinutuzumab si neutropenia ocurre durante los ciclos 1-6) durante al menos 7 días.
- Administrar G-CSF.
- Cuando los recuentos alcanzan $GB \geq 1 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$, reiniciar venetoclax a una dosis inferior a la previa.
- Re-iniciar obinutuzumab si corresponde⁽²⁰⁾.

Conclusiones:

Las terapias de duración fija se han establecido como un estándar para los pacientes con LLC que requieren tratamiento de 1o línea. Además de su efectividad, el menor tiempo de exposición a los fármacos tiene un impacto directo en la toxicidad, la adquisición de mecanismos de resistencia y la relación costo-efectividad. Aunque algunas combinaciones, como V+O, han reportado una menor SLP en pacientes de alto riesgo, no se han publicado, al momento, comparaciones directas con otras estrategias dirigidas como los iBTK en monoterapia continua o la combinación V+I, desconociéndose aún cuál es la opción más efectiva en ese subgrupo de pacientes. A pesar de la efectividad de los iBTK, la toxicidad cardiovascular asociada puede ser motivo de preocupación, especialmente en pacientes mayores con comorbilidades. La incorporación de iBTK de 2o generación, de nuevos inhibidores de BCL2 (por ej, sonrotoclax), de iBTK no covalentes (por ej, pirtobrutinib) o la combinación de tripletes (por

Tabla 1. Consideraciones para fase de escalonamiento de venetoclax y la prevención/monitoreo del síndrome de lisis tumoral de acuerdo al riesgo.

| RIESGO Carga tumoral | BAJO | INTERMEDIO | ALTO |
|--|--|---|---|
| | Todos los G < 5 cm y RAL < 25 x 10 ⁹ /L | Cualquier G entre 5-10 cm o RAL ≥ 25 x 10 ⁹ /L | Cualquier G >10 cm ó RAL ≥ 25 x 10 ⁹ /L y G ≥ 5 cm |
| Hidratación | Oral (1.5-2 L) | Oral (1.5-2 L) y considere IV adicional | Oral (1.5-2L) e IV (150-200 ml/h según tolerancia) |
| Hipouricemiante | Alopurinol | Alopurinol | Alopurinol Considere rasburicasa si el ácido urico basal es alto |
| Control laboratorio (en tiempo real) • Potasio • Acido urico • Fosforo • Calcio • Creatinina | AMBULATORIO Predosis, 6-8, 24 hs (en la 1o dosis de 20 y 50mg Predosis en las sig. dosis de aumento escalonado | AMBULATORIO Predosis, 6-8, 24 hs (en la 1o dosis de 20 y 50 mg Predosis en las sig. dosis de aumento escalonado. (+) | HOSPITALARIO 1o dosis de 20 y 50 mg Predosis, 4,8,12,24 hs AMBULATORIO (Sigüientes dosis de aumento escalonado) Predosis, 6-8, 24 hs |

(+) Considerar la internación si CrCl < 80 ml/min en la 1o dosis de 20 y 50 mg.

ej, iBTK + iBCL2 + Ac anti CD20) probablemente optimizará los resultados en términos de eficacia y seguridad para el tratamiento de la LLC en 1o línea. Estas múltiples opciones, junto con la posibilidad futura de ajustar la duración del tratamiento

según la respuesta obtenida (por ej, en función de la detección de MRD), redundará probablemente en tratamientos individualizados que se adaptan a las características y necesidades específicas de cada paciente.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie y BeiGene por conferencias. Por parte de Abbvie, Astrazeneca, BeiGene, Elea y Janssen por actividades educativas y por parte de Abbvie, Raffo, Roche y Takeda por consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. Jain N, Wierda WG, O'Brien S. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):694-706.
2. Stumpf J y Al Sawaf O. *Current Oncology Reports* (2024) 26:136–146
3. Eichhorst B, Ghia P, Niemann CU, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2024;35(9):762-768.
4. Flinn I et al, *Blood* 2019 Jun 27;133(26):2765-2775.
5. Kersting S et al. *The Lancet Haematology*, 9(3), E190-E199
6. Cramer, P et al. *The Lancet Oncology*, Volume 19, Issue 9, 1215 - 1228
7. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C, et al., *Blood* 2024; 144:18, 1924-35.
8. Fürstenau M, Kater A, Robrecht S, et al *Lancet Oncol* 2024; 25: 744–59
9. EHA Library. Fürstenau M, et all. S191, EHA2025 Congress, 12–15 June, Milan, Italy.
10. Jain N, Keating M, Thompson P, et al. *JAMA Oncol*. 2021 Aug 1;7(8):1213-1219
11. Wierda W, Allan J, Siddiqi T, et al. *J Clin Oncol*. 2021;39(34):3853-3865.
12. Rogers K y Wojach J. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024 Dec 6;2024(1):467-473.
13. Kater A, Owen C, Moreno C et al, for the GLOW investigators. *NEJM Evid* 2022;1(7)
14. Munir T, Cairns DA, Bloor A, et al. *N Engl J Med*. 2024 Jan 25;390(4):326-337.
15. Brown J, Seymour J, Jurczak W, et al. *NEJM* 2025; 392,8: 748–762.
16. Molica S y Allsup D. *Hematological Oncology*, 2025; 43:e70088.
17. Davids M, Ryan C, Lampson B et al. *J Clin Oncol* 2024; 43:788-799.
18. Tam C, Allan J, Siddiqi T et al, *Blood* (2022); 139: 22, 3278-89.
19. Huber H, Tausch E, Schneider C et al. *Blood* (2023) 142 (11): 961–972.
20. Fischer K, et al. *N Engl J Med* 2019; 380:2225–2236 (incl. appendix)



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.

Terapia continua en el mundo real. Manejo de toxicidad y ajuste de dosis

Continuous therapy in the real world: Toxicity management and dose adjustment

Viudez, María Laura 

Hospital Central; Mendoza; Argentina.

mmlviudez@gmail.com



ESTADO ACTUAL DEL MANEJO DE LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA. CERTEZAS Y CONTROVERSIAS EN LA PRÁCTICA DIARIA

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 94-105
Noviembre 2025

Palabras claves: Leucemia linfática crónica;
Inhibidores de BTK;
Mundo real.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia;
BTK inhibitors;
Real world.

Resumen

La leucemia linfática crónica, incluyendo el linfoma linfocítico de células pequeñas (LLC/LLCP, en lo sucesivo LLC) ha transitado en la última década desde esquemas basados en quimioinmunoterapia a estrategias dirigidas y, en muchos contextos, libres de quimioterapia. Actualmente conviven dos paradigmas eficaces: terapia continua con inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTKi) —preferentemente de segunda generación— y esquemas de duración fija con venetoclax en combinación con anticuerpos anti-CD20 o con BTKi. La mayoría de los estudios de mundo real muestran que la terapia continua es la más usada, tanto en primera línea como en segunda; siendo un desafío constante el conocimiento de los efectos secundarios, su manejo y los verdaderos resultados en cuanto a la discontinuación como así también a la reducción de dosis. Por lo tanto es importante comprender las características del tratamiento en el mundo real y las necesidades no satisfechas.

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia, including small lymphocytic lymphoma (CLL/SCLL, hereafter CLL), has transitioned over the last decade from chemoimmunotherapy-based regimens to targeted and, in many contexts, chemotherapy-free strategies. Currently, two effective paradigms coexist: continuous therapy with Bruton's tyrosine kinase inhibitors (BTKi)—preferably second-generation—and fixed-duration regimens with venetoclax in combination with anti-CD20 antibodies or BTKi. Most real-world studies show that continuous therapy is the most widely used, both in first- and second-line settings. Understanding the side effects, their management, and the actual outcomes in terms of discontinuation and dose reduction are a constant challenge. Therefore, it is important to understand the real-world characteristics of treatment and the unmet needs.

Introducción

La LLC continúa siendo la leucemia más frecuente

en adultos en países occidentales. Es una neoplasia linfoproliferativa crónica del sector B. Con una mediana de edad al diagnóstico de 72 años⁽¹⁾.

El diagnóstico de LLC requiere la presencia de linfocitos B $>5 \times 10^9/L$ en sangre periférica, mantenida durante al menos 3 meses. La clonalidad de estos linfocitos B debe confirmarse mediante la demostración de la restricción de cadenas ligeras de inmunoglobulina mediante citometría de flujo. Co-expresan el antígeno de superficie CD5 junto con los antígenos de linfocitos B CD19, CD20 y CD23. Los niveles de inmunoglobulina de superficie, CD20 y CD79b son típicamente bajos en comparación con los de los linfocitos B normales⁽²⁾.

La indicación de tratamiento se rige por criterios clínicos y de laboratorio definidos por iwCLL 2018, más que por el estadio aislado, priorizando síntomas B, citopenias por infiltración, progresión de adenopatías u organomegalias, y enfermedad activa⁽³⁾.

Las alteraciones genéticas con pérdida o ganancia de material cromosómico parecen constituir un hito importante en el inicio de la LLC. La delección del brazo corto del cromosoma 17 (del[17p13]) que se encuentra en menos del 10% de los pacientes al diagnóstico y en más del 30% en recaídos/refractarios, es responsable de resistencia a los agentes genotóxicos con escasa respuesta a la quimioterapia. Estas aberraciones cromosómicas definidas, unidas a marcadores bioquímicos como la β -2-microglobulina, marcadores moleculares como el estado mutacional de la porción variable (V) de la cadena pesada (H) de la Ig (IGVH) expresada por la célula leucémica, la edad, y el estadio clínico, combinados, aportaron un nuevo índice pronóstico nombrado CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) universalmente utilizado al presente⁽⁴⁾.

Inhibidores de tirosin kinasa

Durante la última década, una mejor comprensión de las vías moleculares clave implicadas en la LLC ha llevado a una revolucionaria focalización de los desencadenantes de la enfermedad. En la LLC, la señalización aberrante del receptor de células B es un factor clave de la neoplasia maligna; y puede ser dirigida selectivamente para el control de la enfermedad. BTK es una de estas dianas.

BTK pertenece a la familia de las quinasas TEC, su gen se ubica en el cromosoma Xq21.33-q22, y desempeña un papel clave en la señalización del

receptor de células B dependiente de antígeno, responsable de la proliferación. Mediante la activación descontrolada de esta quinasa, la cascada de señalización descendentes descontroladas desencadenan respuestas robustas que son cruciales en el desarrollo de la mayoría de las neoplasias malignas de células B (proliferación, diferenciación y supervivencia del linfocito), incluida la LLC. Teniendo en cuenta este paso crítico en la cascada de proliferación, se planteó la hipótesis fundamental de que la inhibición de BTK podría ser una posible diana terapéutica en el tratamiento de la LLC y otras neoplasias hematológicas.

Un hecho a destacar es que la inhibición farmacológica de la actividad de BTK no sólo interfiere con la señalización a través del BCR sino también con señales del microambiente tumoral como, por ejemplo, las inducidas por quimiocinas y otros factores de supervivencia para la célula leucémica. De esta manera, los inhibidores de BTK promueven la salida del clon leucémico de sus nichos de supervivencia en los tejidos linfáticos direccionando a la muerte celular.

Los inhibidores de BTK (iBTK) son clasificados en reversibles o irreversibles, según el sitio de inhibición a la proteína. Los irreversibles se unen covalentemente con un grupo sulfhidrilo a la posición 481 aminoacídica, donde se encuentra una cisteína (sitio de actividad quinasa) y de esa manera se bloquea la unión al ATP; para restaurar la actividad se debe sintetizar nueva proteína. Los inhibidores reversibles se unen estrechamente a BTK pero no en forma covalente generando un bloqueo de ATP transitorio. Los iBTK irreversibles o reversibles se pueden unir potencialmente a otras quinasas con menor afinidad, en particular de la familia TEC. Esta unión puede generar efectos secundarios y perfiles de toxicidad particulares, dependiendo de cuáles y cuántas quinasas sean inhibidas. Por lo tanto, aumentando la selectividad por BTK se reducen los riesgos de toxicidades⁽³⁾, que lleva a limitar el tratamiento.

El ibrutinib fue el primer iBTK de primera generación aprobado para el tratamiento de la LLC en el 2014. A pesar de sus beneficios en la supervivencia, existe preocupación por los posibles eventos adversos (EA) asociados, probablemente derivados de su inhibición inespecífica⁽¹³⁾, como la hipertensión y la fibrilación auricular (FA).

Los iBTK covalentes de segunda generación

(Acalabrutinib/Zanubrutinib) mejoran la selectividad hacia BTK y reducen los efectos no deseados asociados con Ibrutinib.

El ensayo de fase III ELEVATE RR, que comparó acalabrutinib con ibrutinib de primera generación en pacientes con LLC de alto riesgo previamente tratados, demostró una supervivencia libre de progresión no inferior con un menor riesgo general de eventos adversos cardiovasculares⁽⁵⁾.

El análisis actualizado de ALPINE demuestra un beneficio de eficacia duradero y sostenido de zanubrutinib sobre ibrutinib en pacientes con LLC/LLP R/R. Además, con un seguimiento más prolongado, zanubrutinib continúa mostrando un perfil de seguridad/tolerabilidad cardíaca más favorable en comparación con ibrutinib, y no se han observado nuevas señales de seguridad⁽⁶⁾.

Los iBTK no covalentes (ej. recientemente aprobado por FDA pirtobrutinib) muestran diferencias en la duración de la inhibición de la quinasa, lo que se ha hipotetizado que está asociado con una menor susceptibilidad a la toxicidad cardíaca y no cardíaca. En teoría, esto podría reducir los posibles eventos adversos mediados por los on-target. Aunque los datos iniciales sugieren tasas de eventos de FA <5 %, sin embargo, dadas las tasas más altas, con una evaluación cardíaca más rigurosa o el uso en la práctica clínica del inhibidor covalente de BTK, que las observadas en los ensayos iniciales, se necesita más investigación para determinar mejor el riesgo de cardiotoxicidad de las terapias reversibles con inhibidores de BTK^(7,8).

Además, tiene la ventaja de superar la resistencia mediada por la mutación Cys-481, ya que no se une a ella⁽⁴⁸⁾.

El conocimiento de la biología ha dado luz a los mecanismos moleculares responsables de los efectos cardiovasculares. El reporte del Análisis in silico del mecanismo de acción de la fibrilación auricular y la hipertensión secundaria a ibrutinib/acalabrutinib en la leucemia linfocítica crónica, encontró que los off-target comunes de ibrutinib y acalabrutinib mostraron asociación con la FA a través de la remodelación estructural y mecanismos de electrofisiología/actividad ectópica (TEC y ERBB4). Se observó asociación con la hipertensión a través de la inflamación (ERBB4), el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (ERBB4 y RIPK2). Los off-target específicos de ibrutinib mostraron asociación con la FA a

través de la remodelación estructural (HCK, FGR, LYN, FYN, YES1 y FLT3) y la actividad electrofisiológica (LYN y SRC), y con la hipertensión a través de la inflamación (LCK, JAK3 y FLT3), el estrés oxidativo y la disfunción endotelial (ERBB2, BLK, SRC y CSK). No se identificaron off-target específicos de acalabrutinib para la FA ni la hipertensión. Este estudio respalda que la selectividad off-target de iBTK puede justificar las diferentes incidencias de FA e hipertensión, lo que sugiere su asociación con varios objetivos off-target específicos de ibrutinib y no identifica ninguno específico de acalabrutinib.

Aunque comparten mecanismos comunes, la selectividad de acalabrutinib con menos dianas identificadas podría explicar su mejor perfil de seguridad.

En este estudio se evaluó también si los co-tratamientos utilizados en pacientes con LLC podrían interferir con los mecanismos de FA evocados por iBTK, considerando el impacto de la co-administración sobre el perfil molecular de FA. Estos fármacos eran antiarrítmicos (en concreto, amiodarona, betabloqueantes y bloqueadores de los canales de Calcio), inhibidores del receptor de ADP, corticoides y bloqueadores del receptor de angiotensina. Se predijo que todos estos co-tratamientos podrían reducir los mecanismos de FA inducidos por iBTK. Aunque la tendencia fue similar para ambos iBTK, se observó un efecto más intenso en los modelos con acalabrutinib, especialmente para los betabloqueantes y los bloqueadores del receptor de angiotensina⁽⁹⁾.

Se han propuesto varios mecanismos adicionales posibles que contribuyen al empeoramiento o desarrollo de la hipertensión asociada con los iBTK, en particular el ibrutinib. Al igual que en la FA relacionada con BTK, la inhibición de la vía PI3K puede contribuir a mecanismos de remodelación celular que posiblemente resulten en fibrosis del tejido vascular. Sin embargo, parece haber otros procesos involucrados, ya que no se han demostrado tasas similares de hipertensión con inhibidores directos más potentes de PI3K, como el idelalisib. Otros mecanismos propuestos incluyen la regulación negativa de la formación de óxido nítrico, lo que resulta en una desregulación del tono vascular, que también es una vía compartida con las terapias con iBTK de segunda generación, como el acalabrutinib⁽²²⁾.

En cuanto a los posibles mecanismos propuestos para el sangrado, los inhibidores de BTK, probados in vitro, redujeron la adhesión plaquetaria y la

secreción de gránulos en respuesta a las señales de agregación inducidas por colágeno, que se sabe que desencadenan la activación plaquetaria. Además, la enzima inespecífica TEC parece estar implicada en la patogénesis del sangrado mediado por plaquetas y podría ayudar a explicar por qué las terapias con inhibidores de BTK menos selectivos, como ibrutinib, se asocian con un riesgo inherente de sangrado ligeramente mayor en comparación con los inhibidores de BTK más selectivos⁽²²⁾.

Las complicaciones infecciosas observadas con iBTK pueden atribuirse en gran medida a la biología de la propia enfermedad. Sin embargo, además de la disfunción inmunitaria relacionada con la LLC, los cambios en el tratamiento con iBTK, como la inhibición de ITK52 y el deterioro de los macrófagos, también se han implicado en la patogénesis de la susceptibilidad a la infección. El ibrutinib también se ha asociado con múltiples defectos funcionales en la función de los neutrófilos^(37,38).

Entre los hallazgos inmunológicos, se observaron cambios similares durante la inhibición de BTK con ibrutinib y acalabrutinib; En una evaluación indirecta, ambos se asociaron con un aumento sostenido de la inmunoglobulina A sérica, y los pacientes que exhibieron mayores niveles de esta inmunoglobulina tuvieron un menor riesgo de complicaciones infecciosas⁽³⁹⁾.

En cuanto a la diarrea, si bien la opinión predominante es que este efecto relacionado con ibrutinib probablemente esté mediada por el EGFR, las tasas de diarrea observadas con acalabrutinib son similares a las observadas con ibrutinib (a pesar de las diferencias en la unión al EGFR)^(42,43).

Terapia continua en el mundo real

Los ensayos clínicos evalúan los iBTK en un entorno estrechamente controlado y han demostrado la seguridad y eficacia de estos agentes entre grupos selectos de participantes; sin embargo, es importante evaluar los resultados de salud en poblaciones del mundo real, ya que los ensayos clínicos no suelen ser representativos de la práctica en el mundo real. Los estudios en el mundo real de ibrutinib en LLC han mostrado tasas más altas de interrupciones debido a eventos adversos (EA; 14-29%)⁽¹²⁻¹⁴⁾, en comparación con los datos informados en los resultados iniciales de los ensayos clínicos de fase III de ibrutinib (4-9%)^(15,16). De manera similar, las tasas

de reducción de dosis debido a EA en estudios del mundo real fueron del 10-31%⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ frente al 9% que figura en la información de prescripción de ibrutinib.

Estudios retrospectivos han mostrado una mediana de tiempo hasta la aparición de FA de 5 a 8 meses⁽²⁰⁾. Sin embargo, datos recientes de vigilancia centrada en la cardiología han demostrado que 14 de 53 pacientes con LLC tratados con ibrutinib experimentaron FA a una mediana de 13 meses (incidencia acumulada estimada del 21 % [IC del 95 %: 7 %-31 %], 23 % [IC del 95 %: 9 %-35 %] y 38 % [IC del 95 %: 19 %-53 %] a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente). Cabe destacar que este es el único estudio disponible en el que se utilizó prospectivamente la monitorización electrocardiográfica y sistemática de eventos cardíacos en pacientes tratados con inhibidores de BTK⁽²¹⁾.

Como resultado, es posible que el riesgo real de FA (sintomática y asintomática) con la terapia con inhibidores de BTK sea sustancialmente mayor que el reportado en los ensayos disponibles centrados en el cáncer.

Además, presentan tasas de comorbilidades más altas que los participantes en ensayos clínicos. Los eventos adversos (EA) son la principal causa de reducción e interrupción de la dosis de ibrutinib en situaciones reales. Estos resultados resaltan la necesidad de seguir centrándose en optimizar el manejo de los EA en pacientes con terapia a largo plazo, así como nuevas terapias con mejor tolerabilidad.

La adherencia sostenida a iBTK se asocia con mejores resultados y menor utilización de recursos; los iBTK de segunda generación presentan menor tasa de discontinuación por eventos cardiovasculares^(8,9).

FIBRILACIÓN AURICULAR:

Los factores de riesgo que predisponen a su desarrollo son edad >65 años, la presencia de dilatación auricular y enfermedad cardiovascular pre-existente, como así también el desarrollo de hipertensión arterial con el uso de ibrutinib⁽²⁾.

Recomendaciones generales prácticas incluyen: Evaluación exhaustiva previa a instaurar tratamiento, control estricto de presión arterial, electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG). En aquellos con más de un factor de riesgo cardiovascular (p. ej., edad >50 años, arritmia cardíaca previa, hipertensión, insuficiencia cardíaca, valvulopatía moderada o gra-

ve, administración previa de terapia cardiotoxica), también se recomienda un ecocardiograma basal.

En la mayoría de los casos, las personas con FA preexistente pueden recibir tratamiento seguro con inhibidores de BTK, aunque es importante considerar las comorbilidades cardiovasculares preexistentes antes de tomar una decisión sobre el tratamiento. Asimismo, se prefieren los inhibidores de BTK de segunda generación debido a su menor incidencia de eventos arrítmicos en comparación con ibrutinib; si bien el riesgo de FA persiste, aunque menor. Como alternativa, se pueden considerar otras clases de medicamentos, como los antagonistas de Bcl-2 (venetoclax), dado su perfil cardíaco general más seguro.

Para los pacientes que desarrollan FA tras el inicio del tratamiento con inhibidores de BTK, recomendamos el manejo en colaboración con un equipo multidisciplinario de cardio-oncología. Si no se dispone, cardiología general.

Dado que la FA conlleva un riesgo elevado de ictus, se recomienda calcular los factores de riesgo de ictus del paciente mediante el sistema de puntuación CHA₂DS₂-VASc, y se debe considerar la anticoagulación en aquellos pacientes con un mayor riesgo identificado. Para valorar el riesgo de sangrado, HAS-BLED.

Los anticoagulantes orales directos (DOAC) son preferibles sobre antivitamina K, en aquellos con mayor riesgo de ictus (podría mantenerse antivitamina K en aquellos pacientes que los venían recibiendo, en caso de RIN estables y/o reemplazos valvulares mecánicos)⁽²⁾.

Estos agentes ofrecen una administración más sencilla, menos interacciones farmacológicas y efectos más fiables. Sin embargo, también debe considerarse el riesgo de hemorragia (aunque no haya un score específico para evaluar esta población de pacientes), ya que las terapias con inhibidores de BTK se asocian con un mayor riesgo de hemorragia que empeora durante la anticoagulación. Además, si bien se puede utilizar cualquier DOAC, los inhibidores del Xa pueden ser preferibles al dabigatrán debido a los ajustes necesarios si un paciente presenta insuficiencia renal, además de la necesidad de un inhibidor común de la glucoproteína P (P-gp), como la amiodarona. En la información de prescripción se indica que ibrutinib y zanubrutinib probablemente inhiben la P-gp, aunque la relevancia clínica de esto

es incierta. En el caso de los inhibidores del Xa, las interacciones con los inhibidores de la P-gp solo requieren un ajuste si se combinan con un inhibidor moderado o potente del CYP3A, lo que también requeriría un ajuste del inhibidor de la BTK. En general, algunos expertos prefieren apixabán a dosis de 2.5 mg cada 12 h⁽⁴⁹⁾ basándose en comparaciones retrospectivas e indirectas que sugieren una eficacia y seguridad favorables, así como su dependencia comparativamente baja del aclaramiento renal. En pacientes en quienes la administración dos veces al día es un obstáculo para la adherencia, se puede considerar los DOAC diarios (como rivaroxabán o edoxabán)⁽²²⁾.

En cuanto al manejo de la FA en sí misma, se basa en el control de la frecuencia (betabloqueantes) ya que son limitados trabajos en cuanto al manejo del ritmo (cardioversión, ablación), debiendo considerarse cada caso individual y la evaluación cardiológica. Siempre teniendo en cuenta las interacciones con aquellas drogas que presentan efecto sobre iBTK en la vía metabólica del CYP3A4.

Un algoritmo simplificado para manejo de FA, publicado en JJAC: cardioOnc es la metodología ABC (Atención Mejorada de la FA) puede utilizarse para brindar un manejo integral a los pacientes con fibrilación auricular (FA). El paso A se centra en la prevención del ictus mediante la escala CHA₂DS₂-VASc y el tratamiento de los factores de riesgo hemorrágicos modificables mediante la escala HAS-BLED. El paso B se centra en el control de los síntomas en la FA y en la decisión entre el control de la frecuencia o el del ritmo. El paso C se centra en el manejo de los factores de riesgo cardiovascular modificables⁽⁵⁰⁾.

ARRITMIAS VENTRICULARES (AV) Y MUERTE SÚBITA

El desarrollo de arritmias ventriculares es 10 veces más frecuentes que en la población general, y muerte súbita afecta a < 0,1% expuestos a iBTK. En dos grandes estudios clínicos publicados en 2017 y 2018 sobre pacientes con neoplasias hematológicas que tomaban ibrutinib, se observó que la incidencia notificada de arritmias vasculares o muerte súbita cardíaca se acercaba a 6,0-7,9 por 1000 personas-año^(29,30).

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar AV, no está aún del todo claro. Los datos disponibles

sugieren que una edad avanzada puede aumentar el riesgo. En un análisis reciente de pacientes con sospecha de cardiotoxicidad asociada a ibrutinib, incluidas las arritmias vasculares (AV), la fibrosis miocárdica y el edema fueron prevalentes⁽³¹⁾.

Cabe destacar que el ibrutinib y otras terapias con inhibidores de BTK no contribuyen considerablemente a la prolongación del intervalo QT, por lo que la formación de torsada de punta es una explicación poco probable de las arritmias vasculares en esta población⁽³²⁾.

El riesgo observado de eventos ventriculares fue aproximadamente un tercio menor con acalabrutinib en comparación con ibrutinib.

Recientemente, se han notificado casos aislados de eventos ventriculares inexplicables con zanubrutinib⁽³³⁾.

También se debe evaluar la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular basales (p. ej., insuficiencia cardíaca, arritmia auricular o AV previas, hipertensión no controlada, miocarditis) antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de BTK

La presencia de historia de arritmia ventricular sería criterio para considerar seriamente una terapia alternativa (p. ej., antagonista de Bcl-2, venetoclax), dado el riesgo incierto asociado con estos agentes.

Mientras que en la aparición de arritmia ventricular durante el tratamiento, considerar la suspensión temporal del inhibidor de BTK.

Considerar cambio a un BTKi de segunda generación ante toxicidad cardiovascular con ibrutinib^(23,28).

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La relación entre iBTK e hipertensión es importante, ya que la hipertensión en la población general es probablemente el factor de riesgo más importante para la fibrilación/aleteo auricular incidente. Además, la hipertensión puede potencialmente exacerbar el riesgo de sangrado y accidente cerebrovascular⁽³⁵⁾.

Para pacientes de alto riesgo/aquellos con antecedentes de hipertensión, considere una evaluación diaria durante las primeras 3 semanas de tratamiento con iBTK y, posteriormente, una evaluación semanal (tabla 2)

SANGRADOS

Factores de riesgo para su desarrollo: antecedentes de sangrado, edad avanzada y tratamiento con tera-

pia antiplaquetaria o anticoagulante.

Aunque los eventos hemorrágicos son efectos adversos comunes observados con el tratamiento con inhibidores de BTK, la mayoría de estos no requieren la interrupción del tratamiento. Los eventos menores, como hematomas y petequias, no sugieren una hemorragia subyacente, y el tratamiento puede mantenerse sin ajustes de dosis ni interrupción. Ibrutinib puede suspenderse en caso de eventos hemorrágicos notables o importantes, aunque sin consecuencias hemodinámicas. Dado que el sangrado parece estar mediado principalmente por un proceso inhibidor de plaquetas, los pacientes con hemorragia importante deben ser reanimados de forma intensiva con transfusión de plaquetas, independientemente del recuento plaquetario. El tratamiento con inhibidores de BTK debe suspenderse indefinidamente en caso de una hemorragia de este tipo, y reevaluar la indicación de iBTK.

Dado que el riesgo de hemorragia grave parece aumentar con el uso tanto de antiagregantes plaquetarios como de anticoagulantes, podría ser conveniente considerar cambio de tratamiento en pacientes con un riesgo muy alto de hemorragia grave y necesidad de tratamiento antiagregante plaquetario o anticoagulante a largo plazo.

En nuestra experiencia, es razonable suspender el tratamiento con inhibidores de BTK durante 3 días en procedimientos menores o 7 días en procedimientos mayores, tanto antes como después de un procedimiento planificado, durante el período perioperatorio, dado el mayor riesgo de sangrado asociado con el tratamiento con inhibidores de BTK. Sin embargo, los riesgos y beneficios de suspender el tratamiento con inhibidores de BTK para algunos procedimientos (menos urgentes) deben discutirse con el paciente, dependiendo del control de su enfermedad y su estado clínico⁽²²⁾.

INFECCIONES

Los pacientes que reciben inhibidores de BTK presentan inmunodepresión y riesgo de complicaciones infecciosas a pesar de recibir un tratamiento eficaz. La infección (de cualquier grado) se presenta en más del 50 % de los pacientes que reciben inhibidores de BTK, especialmente durante el período inicial tras el inicio del tratamiento, y los pacientes con R/R presentan un mayor riesgo. En un análisis de la práctica clínica real, el 11 % de los pacientes con R/R nece-

sitaron suspender el tratamiento debido a complicaciones infecciosas, con una mediana de tiempo hasta la interrupción del tratamiento de 6 meses.

DIARREA

La diarrea es el EA más frecuente en el tratamiento con iBTK, que se presenta al inicio del tratamiento (antes del sexto mes) y presenta una evolución predominantemente autolimitada. En nuestra práctica clínica, tratamos la mayoría de las diarreas relacionadas con iBTK con medidas de soporte, fármacos antimotilidad y administración nocturna del fármaco (en el caso de ibrutinib) para mitigar los síntomas. También consideramos la suspensión temporal del fármaco en caso de diarrea de grado ≥ 3 .

FATIGA

La fatiga es un síntoma comúnmente reportado que se observa al inicio de la inhibición de BTK y suele ser autolimitado. Se ha reportado en el 36% de los pacientes con ibrutinib (en un análisis agrupado, 0% a 3% grado 3)⁽⁴⁴⁾ y en el 28% a 34% de los pacientes con acalabrutinib (0% a 2% grado 3)^(42,43). Dada la propensión a la fatiga preexistente relacionada con la enfermedad y la estrecha relación temporal entre la aparición de los síntomas y el inicio del tratamiento, no se recomiendan interrupciones de la dosis debido a esta toxicidad, en particular si ocurre poco después del inicio de la terapia. Si persiste o ocurre significativamente más tarde durante el curso de la terapia, se debe realizar una evaluación para buscar otras posibles causas de la fatiga y se debe considerar la interrupción del tratamiento o una reducción de la dosis para evaluar si está relacionada con el fármaco.

ARTRALGIAS

Se observan artralgias y mialgias en el 11% al 36% de los pacientes que reciben ibrutinib. Los pacientes describen un patrón dinámico de artralgias migratorias que pueden ser debilitantes; las artralgias se asociaron con el 42% de las interrupciones del tratamiento con ibrutinib en datos del mundo real⁽⁴⁵⁾. Una serie de casos reciente centrada en esta toxicidad señaló que la mayoría de las artralgias se desarrollaron a los 7 meses del inicio del tratamiento, y los factores de riesgo incluyeron el sexo femenino y la condición de naive al tratamiento⁽⁴⁶⁾.

Después de descartar otras posibles etiologías de artralgia, estos autores recomendaron observación para artralgia de grado 1 a 2, y considerar la reducción de la dosis cuando los síntomas afecten las actividades de la vida diaria (AVD). Se recomendaron suspensiones de dosis para EA de grado ≥ 3 (que afectan las AVD de autocuidado), con reexposición a dosis más bajas si los síntomas se resuelven.

La evidencia de una farmacoterapia específica no se ha estudiado formalmente. Las artralgias graves muestran una respuesta variable a los esteroides de corta duración (se recomienda un tratamiento abreviado a dosis bajas dado el mayor riesgo de infección fúngica) y a los antiinflamatorios (que deben usarse con precaución dado el posible mayor riesgo de sangrado con IBTK).

CITOPENIAS

La LLC se asocia con citopenias autoinmunes (CAI) que ocurren en aproximadamente el 4% al 10% de los pacientes; la anemia hemolítica autoinmune es la más común (aproximadamente el 7%), seguida de la trombocitopenia inmunitaria (<1% al 2%), y la aplasia pura de glóbulos rojos ocurre con menor frecuencia.

Se cree que la mayoría de las CAI son causadas por diversos mecanismos complejos de desregulación inmunitaria, consecuencia de la propia LLC. Se sabe que los iBTK reducen la necesidad de terapia inmunosupresora en el contexto de citopenias autoinmunes preexistentes, y las CAI emergentes del tratamiento son poco frecuentes tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica.

En real world de la Clínica Mayo, de 161 pacientes, solo 11 (6 %) desarrollaron CIA emergentes del tratamiento, con una mediana de 59 días después de la terapia. De estos, 7 pacientes pudieron continuar la terapia tras una suspensión o reducción temporal de la dosis⁽⁴⁷⁾.

En esta literatura, los autores reportan beneficios del uso temprano de terapias inmunosupresoras adicionales, las cuales a menudo pueden suspenderse al recuperarse los recuentos. En nuestra práctica, tratamos el brote de CIA emergente con la adición de corticosteroides de corta duración o anticuerpos monoclonales anti-CD20 y luego reanudamos el tratamiento con IBTK.

CEFALEA

La cefalea se observa de forma exclusiva con el inhibidor de segunda generación acalabrutinib. En estudios fundamentales, casi el 70 % de los pacientes experimentaron cefaleas de grado 1 o 2⁽⁴²⁾, con mayor frecuencia durante los primeros ciclos (en particular, entre las semanas 1 y 3).

INTERRUPCIÓN/REDUCCIÓN DE DOSIS

Varios análisis han analizado el impacto de las interrupciones y reducciones de dosis en los resultados clínicos. En un análisis de los datos de RESONATE, una mayor intensidad de dosis durante las primeras 8 semanas de tratamiento se asoció con una mediana de supervivencia libre de progresión más larga (NA frente a 6,9 meses), y las interrupciones de dosis de ≥ 8 días consecutivos (reportadas con 9 meses de seguimiento) se asociaron con una mediana de supervivencia libre de progresión más corta (10,8 meses frente a NA)⁽³⁶⁾.

Los factores relacionados con el huésped pueden ser un factor de confusión en este caso, ya que en otros análisis, los pacientes con alteraciones tempranas tendían a presentar un estado funcional deficiente y una mayor probabilidad de interrupción temprana permanente. El momento en que se producen estos eventos probablemente también desempeñe un papel importante. Por ejemplo, una reducción clínicamente indicada de la dosis inicial (p. ej., en pacientes que reciben inhibidores potentes o moderados del CYP3A de forma concomitante, se debe reducir la dosis inicial de ibrutinib a 140 mg o 280 mg, respectivamente) no parece estar asociada con diferencias en la supervivencia libre de eventos ni en la supervivencia global⁽³⁶⁾.

Fuera del contexto de los ensayos clínicos, el análisis del mundo real demuestra un impacto aún más significativo de los EA en la interrupción del tratamiento (por ejemplo, contribuyendo a la mitad de una tasa general de interrupción del 42% durante el tratamiento temprano), lo que destaca la necesidad de un manejo cuidadoso de las toxicidades emergentes del tratamiento⁽³⁶⁾.

Aún así, mantener a los pacientes en terapia parece ser crucial para maximizar los resultados clínicos, incluyendo una supervivencia prolongada, ya que algunos pacientes recibieron terapia hasta por 8 años. Para la mayoría de los pacientes del estudio RESONATE-2, el tratamiento continuo a largo plazo con ibrutinib fue posible mientras se controlaban los efectos secundarios asociados mediante el manejo activo de la dosis

(tabla 3). En el mismo estudio, los resultados de supervivencia fueron similares entre los pacientes tratados con ibrutinib con y sin reducción de dosis.

De igual manera, en un análisis agrupado post hoc presentado en EHA 2024 por Dr Ghia [RESONATE-2 (NCT01722487), iLLUMINATE (NCT02264574), y ECOG-ACRIN E1912 (NCT02048813)], la mayoría de los pacientes experimentaron la resolución de los EA tras la reducción de la dosis, lo que les permitió continuar con el tratamiento con ibrutinib. En RESONATE-2, los resultados de supervivencia fueron similares entre los pacientes tratados con ibrutinib con y sin reducción de dosis. De manera similar, en este análisis agrupado, la mayoría de los pacientes experimentaron una resolución del EA después de la reducción de la dosis, lo que les permitió continuar con el tratamiento con ibrutinib.

CONCLUSIONES

La transformación en el manejo de la leucemia linfática crónica (LLC) ha consolidado las terapias dirigidas, y en particular los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (iBTK), como el estándar de tratamiento, desplazando a la quimioinmunoterapia en la mayoría de los escenarios. Los hallazgos de los ensayos clínicos y la evidencia de mundo real revelan aspectos fundamentales que guían la práctica diaria y, a su vez, señalan áreas críticas de controversia y desafíos pendientes.

Certezas en la práctica clínica:

- 1) El tratamiento con iBTK es el régimen más usado en primera y en segunda línea.
- 2) Debido al alto éxito en la LLC y otras neoplasias hematológicas malignas, y a sus amplios efectos inmunomoduladores, el ibrutinib se utiliza ahora ampliamente como tratamiento estándar para diversas neoplasias malignas. Dado su amplio uso, su perfil de efectos adversos se ha caracterizado cada vez mejor, siendo la fibrilación auricular (FA) el efecto secundario cardiotóxico más notable. El desarrollo de FA asociada a iBTK puede plantear desafíos terapéuticos únicos relacionados con posibles complicaciones hemorrágicas e interacciones farmacológicas.
- 3) Los BTKi de segunda generación (zanubrutinib, acalabrutinib) muestran eficacia al menos no inferior, e incluso mejor, a ibrutinib con menor

incidencia de fibrilación auricular y eventos cardiovasculares (tabla 1), por lo que son preferidos cuando se opta por terapia continua^(10,11).

- 4) Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea (52%), fatiga (41%), tos (39%) y náuseas (32%). En el seguimiento adicional del estudio Resonate-2, a los 8-9 años y 9-10 años, la incidencia para HTA fue de 28% y 26%, de FA fue de 8% y 9% y hemorragia mayor de 2% y 2% respectivamente^(40,41).

En la práctica real, las reducciones de dosis e inte-

rrupciones de ibrutinib son frecuentes; sin embargo, varios análisis sugieren que los ajustes no comprometen necesariamente la eficacia a corto plazo y pueden mejorar la tolerabilidad y la permanencia en tratamiento⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Estos resultados resaltan la necesidad de seguir centrándose en optimizar el manejo de los EA en pacientes con terapia a largo plazo, así como en desarrollar nuevas terapias con mejor tolerabilidad.

Tabla 1. Resumen de los datos de toxicidad relacionada con la enfermedad cardiovascular de los ensayos clínicos comparativos ELEVATE-RR y ALPINE sobre BTKi en pacientes con leucemia linfocítica crónica^(5,34).

| | ELEVATE-RR34 Leucemia linfocítica crónica recidivante/refractaria, ≥18 años con del(17)(p13.1) y/o del(11)(q22.3). Mediana de seguimiento: 40,9 meses. | | ALPINE6 Leucemia linfocítica crónica/ leucemia linfocítica pequeña en recaída/refractaria, ≥18 años. Mediana de seguimiento: 29,6 meses. | |
|---|--|----------------------|---|----------------------|
| | Acalabrutinib (n=266) | Ibrutinib (n=263) | Zanubrutinib (n=324) | Ibrutinib (n=324) |
| FA/Flutter cualquier grado, % | 9 | 16 | 5 | 13 |
| FA/Flutter grado ≥3, % | 5 | 4 | 2 | 4 |
| HTA cualquier grado, % | 9 | 23 | 23 | 23 |
| HTA grado ≥3, % | 4 | 9 | 15 | 14 |
| Sangrado/ hemorragia cualquier grado, % | 38 | 51 | 42 | 41 |
| Sangrado/hemorragia grado ≥3, % | 4 | 5 | 3 | 4 |
| Sangrado mayor cualquier grado, % | 5 ^a | 5 ^a | 4 ^b | 4 ^b |
| Sangrado mayor grado ≥3, % | 4 ^a | 5 ^a | 3 ^b | 4 ^b |

a- Definido en ELEVATE-RR como cualquier evento hemorrágico grave, de grado ≥3, o hemorragia del SNC (de cualquier grado). b- Definido en ALPINE como hematoma subdural (término preferido), hemorragia subdural (término preferido), cualquier hemorragia (término preferido) si la clasificación de órganos y sistemas del EA es «Trastornos del sistema nervioso», o hemorragia grave o de grado ≥3 (término preferido) si la clasificación de órganos y sistemas del EA no es «Trastornos del sistema nervioso».

Abreviaturas: EA, evento adverso; BTKi, inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton; SNC, sistema nervioso central; CV, cardiovascular

Tabla 2. Recomendaciones generales

| Toxicidad CV | Manejo |
|-----------------------|--|
| FA | <p>Reducción del riesgo de accidente cerebrovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizar una puntuación de riesgo validada (CHADS2 VaSc) e inicie la anticoagulación con anticoagulantes orales directos según la práctica estándar • Considere factores de riesgo adicionales no incluidos en CHADS2 VaSc (dilatación auricular izquierda, hipertensión no controlada, proteinuria, enfermedad renal crónica, tromboembolia venosa previa/trombosis venosa profunda, obesidad, otras neoplasias malignas) al considerar el riesgo/beneficio de la anticoagulación <p>Control de frecuencia vs. control del ritmo Betabloqueantes preferidos para control de frecuencia. Control del ritmo (cardioversión, ablación) considerado individualmente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Considere/discuta el control temprano del ritmo si el paciente tiene <60 años. <p>Otras consideraciones: Ecocardiograma para FA de nueva aparición; monitorización del ritmo para evaluar carga. Reducir el riesgo de sangrado (control de la presión arterial, eliminación de aspirina/AINE).</p> |
| Hipertensión arterial | <ul style="list-style-type: none"> • En pacientes con niveles bajos de potasio y función renal normal, o con antecedentes de diabetes o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, se debe considerar un inhibidor de la IECA o un ARA II. • Considere un betabloqueante que aumente el óxido nítrico, como carvedilol y nebivolol, debido a la posibilidad de disminuir la formación de óxido nítrico. • Considere un antagonista del calcio dihidropiridínico, como amlodipina • Evalúe la proteinuria en pacientes con hipertensión de reciente inicio o recientemente no controlada; en pacientes con proteinuria, considere un inhibidor de la IECA o un ARA II. |
| Sangrados | <p>Considere cuidadosamente las posibles interacciones farmacológicas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suspender el inhibidor de la BTK durante 3 días (procedimiento menor) o 7 días (procedimiento mayor) antes y después de la cirugía para reducir el riesgo de sangrado perioperatorio. <p>Para todos los pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluar posibles factores desencadenantes/causas reversibles (origen gastrointestinal, traumatismo, etc.). • Suspender temporalmente la medicación hasta que cese el sangrado. <p>Para FA con sangrado espontáneo, considerar DOAC de intensidad reducida.</p> |

Tabla3. Ajuste de dosis iBTK

| iBTK | Manejo de dosis LLC |
|---------------|---|
| IBRUTINIB | <p>EA $G \geq 3$ Suspender hasta G 1 o recuperación total Primer evento: Reinicia a 420 mg/d Segundo evento: Reinicia a 280 mg/d Tercer evento: reinicia a 140 mg/d Cuarto evento: suspender definitivamente</p> |
| ACALABRUTINIB | <p>EA $G \geq 3$ o G4 trombocitopenia o neutropenia > 7 días Primer y segundo evento: reinicia cuando restituya a G1, dosis habitual. Tercer evento: reinicia cuando restituya a G1 a dosis 100 mg/d Cuarto evento: suspender definitivamente.</p> |
| ZANUBRUTINIB | <p>EA $G \geq 3$ o G4 trombocitopenia o neutropenia > 7 días Primer evento: Reinicia a 320 mg/D Segundo evento: reinicia cuando restituya a G1, 180 mg/d. Tercer evento: reinicia cuando restituya a G1 a dosis 80 mg/d Cuarto evento: suspender definitivamente.</p> |

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Teva, Janssen, Astrazeneca y Knight por concepto de conferencias.

Bibliografía

- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E y col. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32:23-33.
- Baratta S, Miroli A, Pose Cabarcos J. INHIBIDORES DE BRUTON TIROSINA QUINASA ¿QUÉ NECESITA SABER EL ONCOHEMATÓLOGO Y EL CARDIÓLOGO? *Medicina (B Aires)* 2022; 82:914-926.
- Eichhorst B, Niemann C, Kater AP y col. ESMO Clinical Practice Guideline: Chronic lymphocytic leukaemia-eUpdate 2024. *Ann Oncol* 2024; 35:762-768.
- Hallek M, Cheson BD. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018; 131:2745-2760.
- Byrd JC, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39:3441-3452.
- Brown J, Eichhorst B. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. *Blood* 2024; 144:2706-2717.
- Mato AR, Shah NN, Jurczak W y col. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *Lancet* 2021; 397:892-901.
- Mato AR, Pagel JM, Coombs CC y col. Pirtobrutinib, a next generation, highly selective, noncovalent BTK inhibitor in previously treated CLL/SLL: updated results from the Phase 1/2 BRUIN Study. *Blood* 2021; 138:391-391.
- Córdoba R, Bayés-Genís A, Muntañola A y col. In silico analysis of atrial fibrillation and hypertension mechanism of action secondary to ibrutinib/acalabrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Sci Rep* 2025; 15:28040.
- Tam CS, Brown JR, Kahl BS y col. Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory CLL: final analysis of ALPINE. *N Engl J Med* 2023; 389:1215-1227.
- DiNardo CD, Byrd JC, Woyach JA y col. Detailed safety of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated CLL. *Blood* 2023; 142:2218-2229.
- Sharman JP, Black-Shinn JL, Clark J, Bitman B. Understanding ibrutinib treatment discontinuation patterns for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017; 130:4060.
- Hampel PJ, Ding W, Call TG y col. Rapid disease progression following discontinuation of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:2712-2719.
- Parikh SA, Achenbach SJ, Call TG y col. The impact of dose modification and temporary interruption of ibrutinib on outcomes of chronic lymphocytic leukemia patients in routine clinical practice. *Cancer Med* 2020; 9:3390-3399.
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM y col. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015; 373:2425-2437.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S y col. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:213-223.
- Frei CR, Le H, McHugh D y col. Treatment patterns and outcomes of 1205 patients on novel agents in the US Veterans Health Administration (VHA) System: results from the largest retrospective EMR and chart review study in the real-world setting. *Blood* 2019; 134:795.
- Hardy-Abeloos C, Pinotti R, Gabrilove J. Ibrutinib dose modifications in the management of CLL. *J Hematol Oncol* 2020; 13:66.
- Dimou M, Iliakis T, Pardalis V y col. Safety and efficacy analysis of long-term follow up real-world data with ibrutinib monotherapy in 58 patients with CLL treated in a single-center in Greece. *Leuk Lymphoma* 2019; 60:2939-2945.
- Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J y col. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. *Blood Adv* 2017; 1:1739-1748.
- Baptiste F, Cautela J, Ancedy Y y col. High incidence of atrial fibrillation in patients treated with ibrutinib. *Open Heart* 2019; 6:e001049.
- Quartermaine C, Ghazi SA. Cardiovascular Toxicities of BTK Inhibitors in Chronic Lymphocytic Leukemia: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2023; 5:570-590.
- Lenihan DJ, Fraudley MG, Brown SA y col. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in CLL. *JACC Asia* 2023; 3:ePub.
- Jones JA, Mato AR, Woyach JA y col. Practical management of BTK inhibitor toxicities. *ACC.org* 2023; 15:online.
- Mato AR, Roeker LE, Jacobs R y col. Real-world ibrutinib dose reductions, holds and discontinuations in CLL. *Future Oncol* 2022; 18:121-132.
- Cruz M, Gupta I, Bryant CL y col. Impact of ibrutinib dose adjustment on time to next treatment in first-line CLL/SLL. *Hematol Oncol* 2024; 42:ePub.
- Zhang J, Smith L, Patel P y col. Real-world outcomes following ibrutinib dose reduction in CLL/SLL. *Leuk Lymphoma* 2024; 65:ePub.
- Byrd JC, Hillmen P, Barrientos JC y col. Cardiovascular adverse effects of novel BTK inhibitors. *ACC.org* 2023; 16:online.
- Lampson BL, Yu L, Glynn RJ y col. Ventricular arrhythmias and sudden death in patients taking ibrutinib. *Blood* 2017; 129:2581-2584.
- Guha A, Derbala MH, Zhao Q y col. Ventricular arrhythmias following ibrutinib initiation for lymphoid malignancies. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:697-698.
- Buck B, Chum AP, Patel M y col. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with ibrutinib-associated cardiotoxicity. *JAMA Oncol* 2023; 9:552-555.
- de Jong J, Hellemans P, Jiao JJ y col. Ibrutinib does not prolong the corrected QT interval in healthy subjects: results from a thorough QT study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017; 80:1227-1237.
- Fazal M, Gomez S, Cheng P, Rhee J-W, Baykaner T. Tyrosine kinase inhibitor associated polymorphic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2022; 4:S4-S5.
- Seymour JF, Byrd JC, Ghia P y col. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood* 2023; 142:687-699.

35. Lenihan D, Bloom M. Considerations for the practical management of cardiovascular risk with Bruton's tyrosine kinase inhibitors for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 2025; 30:ePub.
36. Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020:336-345.
37. Borge M, Belén Almejún M, Podaza E y col. Ibrutinib impairs the phagocytosis of rituximab-coated leukemic cells from chronic lymphocytic leukemia patients by human macrophages. *Haematologica* 2015; 100:e140-e142.
38. Bercusson A, Colley T, Shah A y col. Ibrutinib blocks Btk-dependent NF-KB and NFAT responses in human macrophages during *Aspergillus fumigatus* phagocytosis. *Blood* 2018; 132:1985-1988.
39. Pleyer C, Sun C, Desai S y col. Reconstitution of humoral immunity and decreased risk of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2020; 61:ePub.
40. Burger J y col. *Blood* 2025; doi 10.1182/blood.202428205.
41. Burger J y col. EHA 2024. Abstract P670 (poster).
42. Byrd JC, Wierda WG, Schuh A y col. Acabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood* 2020; 135:1204-1213.
43. Sun C, Nierman P, Kendall EK y col. Clinical and biological implications of target occupancy in CLL treated with the BTK inhibitor acalabrutinib. *Blood* 2020; 136:93-105.
44. Coutre SE, Byrd JC, Hillmen P y col. Long-term safety of single-agent ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia in 3 pivotal studies. *Blood Adv* 2019;3:1799-1807.
45. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC y col. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* 2018;103:874-879.
46. Rhodes JM, LoRe VA III, Mato AR y col. Ibrutinib-associated arthralgias/myalgias in patients with chronic lymphocytic leukemia: incidence and impact on clinical outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020; 20:438-444.e1.
47. Hampel PJ, Larson MC, Kabat B y col. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol* 2018; 183:421-427.
48. Smith C. Resistance mutations to BTK inhibitors originate from the NF-KB but not from the PI3K-RAS-MAPK arm of the B cell receptor signaling pathway. *Front Immunol* 2021; 12:689472.
49. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020:336-345.
50. Essa H, Lodhi T, Dobson R y col. Cómo manejar la fibrilación auricular secundaria a ibrutinib. *J Am Coll Cardiol CardioOnc* 2021; 3:140-144.



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.

¿Cómo trato a los pacientes con policitemia vera (PV)? ¿Es suficiente el score de riesgo clásico?

How should patients with polycythemia vera be managed?
Is the classical risk score sufficient?

Sernaqué, María Cecilia 

Hospital Británico de Buenos Aires. CABA, Argentina.

msernaque@hbritanico.com.ar



NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERA-
TIVAS. DEVELANDO
LAS INCÓGNITAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 106-113
Noviembre 2025

Palabras claves: Policitemia vera,
scores de riesgo,
Interferon.

Keywords: Polycythemia Vera,
Risk Stratification,
Interferon-alpha.

Introducción

La policitemia vera (PV) es una neoplasia hematológica clonal de la célula madre hematopoyética (HSC). La proliferación clonal de estas células está determinada por mutaciones del *JAK2*, gen que codifica la tirosina quinasa Janus 2, una quinasa no receptora con un rol central en la señalización de citoquinas y factores de crecimiento. Dichas mutaciones confieren señalización independiente de citoquinas, favoreciendo la expansión clonal y la diferenciación mieloide⁽¹⁾. Entre ellas, la variante *JAK2V617F* constituye la mutación driver más frecuente en la PV, presente en el 95% de los casos. Esta mutación da lugar a la sobreproducción de células sanguíneas morfológica y funcionalmente normales⁽²⁾.

Epidemiología

Tradicionalmente, la mayoría de los casos se diagnostican después de los 60 años⁽³⁾. Se observan también casos en adolescentes y adultos jóvenes (AYA, 15–39 años). Los AYA pueden representar hasta un 20% de todos los diagnósticos de las neoplasias mieloproliferativas (NMP). Al diagnóstico, este grupo de pacientes enfrentan una enfermedad más prolongada, pudiendo convivir con la enfermedad por décadas. Existe una necesidad crítica de terapias eficaces, bien toleradas y potencialmente modificadoras de la enfermedad. El manejo debe equilibrar el control de la enfermedad, calidad de vida y prevención de complicaciones a largo plazo^(22,24).

Manifestaciones clínicas

Clínicamente puede presentarse con poliglobulia aislada, leucocitosis, trombocitosis, o cualquier combinación de estas, junto con esplenomegalia o mielofibrosis.

Morbilidad y mortalidad

Según datos del SEER las tasas de sobrevida en pacientes con PV a los 5 años es de 88,3% con una mediana de sobrevida de 11,9 años⁽⁴⁾.

La hiperactivación de las vías de transducción de señales, como JAK/STAT, es una característica de las NMP, lo que resulta en un aumento de las células sanguíneas de linaje mieloide y aumento de condiciones sistémicas proinflamatorias. La inflamación aumenta significativamente el riesgo de eventos vasculares tanto de origen arterial como venoso. La PV es la NMP más frecuente y la que con mayor frecuencia presenta como complicación trombosis arterial y venosa⁽²⁾. Los pacientes con PV presentan una menor sobrevida global (SG) en comparación con individuos sanos de la misma edad y sexo, principalmente debido al riesgo de trombosis. Tanto las trombosis arteriales como venosas pueden observarse en aproximadamente un 20% de los casos, ya sea antes o en el momento del diagnóstico. Además, la incidencia de eventos trombóticos se mantiene más elevada en los pacientes con PV que en la población

de referencia durante el seguimiento, independientemente de la categoría de riesgo⁽²⁸⁾.

La edad es otro predictor importante de sobrevida. Entre 665 pacientes con PV atendidos en la Clínica Mayo entre 1967 y 2017, 79 (12%) tenían ≤40 años, 226 (34%) entre 41–60 años, y 360 (54%) >60 años, con medianas de sobrevida de 37, 22 y 10 años, respectivamente⁽⁴⁾.

Scores pronósticos

Los scores pronósticos incluyen factores de riesgo trombótico y factores de riesgo para predecir la SG. Este último incluye mutaciones de alto riesgo.

Scores recientes incluyen mutaciones de alto riesgo, como el Multiple Factor-Based Prognostic Score (MFPS). En este estudio se analizó información clínica y datos de NGS de una gran cohorte de pacientes con PV para identificar factores de riesgo de trombosis. Tras el análisis multivariado, se identificaron como factores de riesgo la edad ≥60 años, la presencia de factores de riesgo cardiovascular, el antecedente de trombosis y las mutaciones de alto riesgo (DNMT3A, ASXL1 y BCOR/BCORL1). Con esta información se desarrolló un modelo de predicción basado en múltiples factores que clasifica a los pacientes en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo. Este nuevo modelo incorpora información genética en el riesgo de trombosis y estratifica a los pacientes

Tabla 1. Resumen de los scores de riesgo de PV

| Score | Eventos que predice | Variables | Estratificación de riesgo |
|--|---------------------|---|---|
| Score de riesgo convencional ⁽⁵⁾ | Trombosis | Edad ≥ 60 años Antecedente de trombosis | Bajo riesgo: Sin factores de riesgo Alto riesgo: Presencia de uno o ambos factores |
| Score pronóstico multifactorial para PV (MFPS-PV) ⁽⁶⁾ | Trombosis | Edad ≥ 60 años Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo) Mutaciones de alto riesgo (DNMT3A, ASXL1, BCOR/BCORL1, entre otras) Antecedente de trombosis | Bajo riesgo: ≤ 1 punto Riesgo intermedio: 1.5 – 2.5 puntos Alto riesgo: ≥ 3 puntos |
| Score Pronóstico Molecular para PV (MIPSS-PV) ⁽⁷⁾ | Sobrevida global | Edad > 67 años Leucocitos ≥ 15 × 10 ⁹ /L Antecedente de trombosis Mutación en SRSF2 | Bajo riesgo: 0–1 puntos Riesgo intermedio: 2–3 puntos Alto riesgo: ≥4 puntos |

desde el diagnóstico inicial según su riesgo trombótico. Este estudio incorpora por primera vez las alteraciones genéticas dentro de un sistema de estratificación pronóstica para trombosis en PV. El uso extendido de NGS permitió evaluar el impacto de mutaciones específicas, identificando a DNMT3A, ASXL1 y BCOR/BCORL1 como mutaciones trombogénicas de importancia. En conclusión, el MFPS-PV constituye una herramienta más precisa y actualizada que los modelos convencionales, integrando factores clínicos, factores de riesgo cardiovascular y mutaciones de alto riesgo para predecir trombosis en PV⁽⁶⁾.

Otros factores en estudio que podrían aumentar el riesgo trombótico, algunos incluidos en los scores de riesgo de trombosis, son la leucocitosis y la frecuencia de la variante de frecuencia alélica del JAK2. Respecto a la leucocitosis el estudio REVEAL, un estudio prospectivo que incluyó 2.510 pacientes demostró que un recuento de glóbulos blancos $>11 \times 10^9/L$ se asoció de manera significativa con el riesgo de eventos trombóticos tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo. La asociación se mantuvo estadísticamente significativa para recuentos $>12 \times 10^9/L$ incluso en el contexto de hematocrito controlado ($\leq 45\%$). Aún faltan datos de estudios prospectivos que indiquen que los recuentos normales de leucocitos corrigen este riesgo trombótico⁽⁸⁾.

La variante de frecuencia alélica (VAF) suele ser más alta en pacientes con PV que en aquellos con trombocitemia esencial o mielofibrosis primaria, alcanzando el 50% o más y se asocia con mieloproliferación más marcada, manifestaciones clínicas y un aumento del riesgo de trombosis venosa. Además, el aumento de la VAF constituye un mecanismo prevalente en la progresión de PV a mielofibrosis post-PV⁽²³⁾.

Tratamiento según el score de riesgo

En ausencia de tratamientos que modifiquen la historia natural de la enfermedad y que actúen sobre la biología subyacente, el tratamiento de la PV se ha enfocado tradicionalmente en la reducción del riesgo trombótico. Dado que las complicaciones más frecuente asociada al diagnóstico de PV son los eventos vasculares, el manejo estándar debe incluir la evaluación y control de los factores de riesgo cardiovascular.

Los pacientes menores de 60 años y sin trombosis

previa se consideran de bajo riesgo de trombosis (score de riesgo convencional) y el manejo estándar incluye aspirina en dosis bajas y flebotomías terapéuticas para mantener el hematocrito en $<45\%$.

El estudio CYTO-PV incluyó a 365 pacientes con PV que ya estaban recibiendo tratamiento con flebotomía, hidroxiurea (HU) o ambos antes de ingresar al estudio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un objetivo de hematocrito de $<45\%$ o de 45% – 50% . Tras una mediana de 31 meses de seguimiento, se registraron eventos trombóticos o muertes de causa cardiovascular en 5 de 182 pacientes (2,7%) en el grupo de hematocrito $<45\%$ y 18 de 183 pacientes (9,8%) en el grupo de hematocrito 45% – 50% ⁽⁹⁾.

El estudio ECLAP estableció la eficacia y seguridad de la aspirina en dosis bajas diaria en todos los pacientes con PV, salvo contraindicación. Este estudio incluyó a 518 pacientes con PV, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con aspirina en dosis bajas (100 mg diarios) frente a placebo. El tratamiento con aspirina no incrementó la incidencia de sangrados mayores, por el contrario, redujo el riesgo de eventos combinados de infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal o muerte por causas cardiovasculares y eventos combinados de infarto de miocardio no fatal, ACV no fatal, embolia pulmonar, trombosis venosa mayor o muerte por causas cardiovasculares. Además de su valor como agente antitrombótico, la aspirina en dosis bajas también es eficaz en el alivio de síntomas microvasculares de la PV⁽¹⁰⁾.

Los pacientes de alto riesgo son aquellos con edad ≥ 60 años y/o con antecedente de trombosis. Estos pacientes además de recibir flebotomías terapéuticas y aspirina en dosis bajas tienen indicación de recibir terapia citorreductora.

Los tratamientos citorreductores disponibles incluyen:

Hidroxiurea

Es el agente citorreductor más utilizado en pacientes con PV. Su eficacia no ha sido estudiada en un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado en una población con los criterios actuales de PV. El estudio que incluyó 1.042 pacientes del estudio ECLAP (681 recibieron HU y 342 solo flebotomía terapéutica) demostró que, con seguimiento similar (29,9 meses para flebotomía y 34,7 meses para HU), la incidencia de eventos cardiovasculares fatales o no fatales fue de 5,8 vs 3 por 100 personas-año, respectivamente

($P = 0,002$)⁽¹¹⁾.

Aunque es una controversia persistente, nunca se ha demostrado de forma concluyente que la HU aumente el riesgo de transformación leucémica.

Interferon (IFN)

Los primeros estudios clínicos que demostraron la eficacia y seguridad de la terapia con IFN- α en PV y TE se publicaron en 1988, seguidos de estudios en MF. La mayoría de los trabajos iniciales fueron ensayos de fase 2, pequeños y con diferentes formas comerciales de IFN- α . Posteriormente, ensayos de fase 3 permitieron definir mejor su papel en las NMP. El desarrollo de formas pegiladas (peg-IFN), con ventajas como vida media plasmática prolongada, intervalos más largos entre inyecciones y menor toxicidad, mejoró claramente el uso clínico del IFN- α . Actualmente se dispone de peg-IFN- α 2a y ropeginterferón alfa-2b (ropegIFN).

Las guías actuales recomiendan el uso de peg-IFN- α en el tratamiento de pacientes seleccionados con PV de alto riesgo. Los resultados favorables de estudios de fase 3 han reforzado su utilización como terapia de primera línea.

En el estudio PROUD-CONTINUATION-PV⁽¹²⁾, que comparó ropegIFN con HU en un total de 254 pacientes, el seguimiento a 6 años mostró un beneficio claro en los pacientes tratados con ropegIFN:

- Mayor tasa de respuesta hematológica completa (RHC) (hematocrito <45% sin flebotomía, recuento leucocitario y plaquetario normales): 54,5% con ropegIFN vs 34,9% con HU.
- Reducción mucho mayor de la VAF de JAK2 V617F: mediana de 8,5% con ropegIFN vs 50,4% con HU.
- Mayor probabilidad de supervivencia libre de eventos (SLE) (eventos tromboembólicos, progresión a MF o leucemia aguda, o muerte): 0,94 con ropegIFN vs 0,82 con HU (log-rank test; $P = 0,04$).
- Eventos adversos: ocurrieron en 5/95 pacientes (5,3%) con ropegIFN vs 12/74 (16,2%) con HU.

Otro estudio fase 3 comparó peg-IFN- α 2a versus HU en pacientes naive con diagnóstico PV ($n = 87$). Después de 12 meses observándose tasas de RHC comparables: 30% con HU vs 28% con peg-IFN. Sin embargo, la mediana de la VAF de JAK2 V617F disminuyó progresivamente hasta el mes 24 en el brazo de peg-IFN, mientras que en el brazo de HU aumentó después del mes 12⁽¹³⁾.

En una revisión sistemática y metaanálisis reciente de pacientes con PV o ET tratados con IFN (tanto pegilado como no pegilado), se analizaron 44 estudios con un total de 1.359 pacientes. En PV, la tasa de RHC fue del 49%, sin diferencias entre el IFN pegilado y no pegilado. Las tasas analizadas de complicaciones trombóticas y de discontinuación del tratamiento en pacientes con PV se estimaron en 0,5% y 6,5%, respectivamente⁽¹⁴⁾.

En cuanto a la tolerabilidad, aunque mejor que la de IFN no pegilado, el peg-IFN- α 2a aún presenta problemas, con una tasa de discontinuación del 22%. El ropeginterferón alfa-2b, en cambio, ofrece un perfil farmacocinético más favorable y con menor frecuencia de dosis, lo que sugiere mejor tolerancia a largo plazo⁽¹⁵⁾.

De acuerdo con las guías actuales, se prefiere el uso de IFN en pacientes jóvenes con PV, dado su potencial modificador de la enfermedad y la ausencia de teratogenicidad o carcinogenicidad. El ensayo ECLIPSE PV (NCT05481151) busca definir la estrategia óptima de dosificación de ropeginterferón alfa-2b.

Ruxolitinib

El inhibidor de JAK1-2, ruxolitinib, está aprobado para el tratamiento de PV en pacientes resistentes o intolerantes a HU.

La aprobación de ruxolitinib se basó en el estudio RESPONSE, que demostraron eficacia en el control del hematocrito, reducción de esplenomegalia y mejoría de síntomas. Un metaanálisis posterior sugirió que ruxolitinib reduce los eventos tromboembólicos en PV⁽¹⁶⁾.

El ensayo MAJIC-PV, en pacientes con resistencia o intolerancia a HU, mostró que ruxolitinib mejoró significativamente la SLE, particularmente eventos de trombosis. También presentó una mayor tasa de respuesta molecular, correlacionada con mejor SLE. En el estudio RESPONSE, se observó una reducción promedio de VAF JAK2V617F de 52,2% a 40% en 4 años⁽¹⁷⁾.

El ensayo RUXOBEAT (ruxolitinib frente a la mejor terapia en primera línea) no alcanzó su objetivo primario de respuesta completa clínico hematológico a los 6 meses, pero usó un criterio muy estricto (puntuación cero de cefalea, prurito, mareo y problemas de concentración). Aun así, los ensayos RESPONSE y MAJIC-PV demuestran que ruxolitinib es especialmente eficaz en el control de síntomas mediados

por citoquinas y esplenomegalia⁽¹⁸⁾. El seguimiento a 5 años el estudio RESPONSE mostró excelente durabilidad de la respuesta y perfil de seguridad aceptable.

Otras drogas en investigación⁽²³⁾:

- PTG-300 (Rusfertide: un agente mimético de la hepcidina)

Regula negativamente la disponibilidad de hierro sin agotar los depósitos. Produce una reducción significativa de la necesidad de flebotomías en la mayoría de los pacientes tratados, con mejoría de los síntomas. La utilidad de rusfertide dentro del esquema terapéutico actual de la PV es aún incierta.

- Idasanutlin (antagonista de MDM2)
- Su mecanismo de acción incluye la estabilización de la actividad de TP53, bloqueando su unión a MDM2. Ha mostrado eficacia en el control del hematocrito, los síntomas y la esplenomegalia en un 30–60% de pacientes con PV, además de lograr reducción de la carga alélica de JAK2 mutado en la mayoría de los

pacientes tratados. Sin embargo, se asocia con toxicidad gastrointestinal significativa, lo que ha limitado el uso para estudios posteriores.

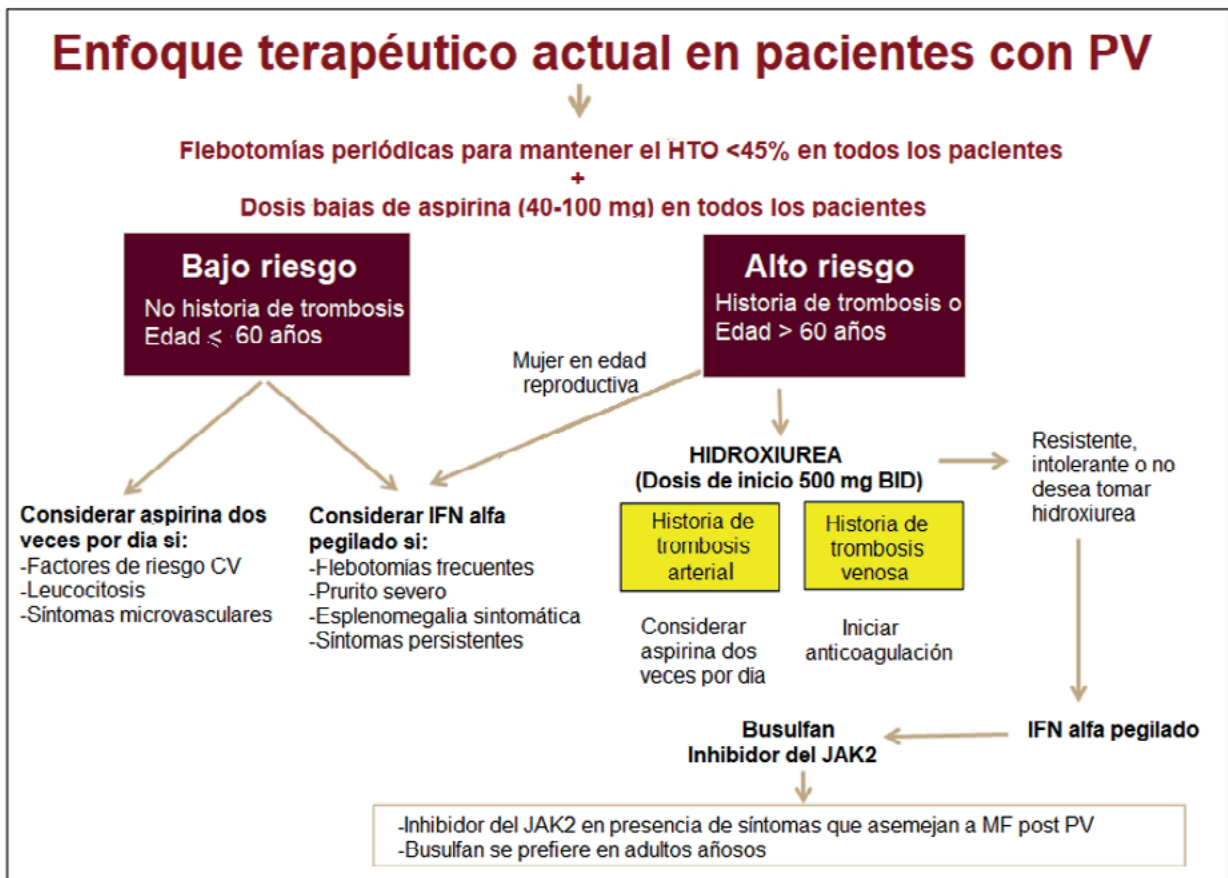
- Givinostat (inhibidor de la histona-desacetilasa, HDACi)

Actúa sobre los clones mutados en JAK2, mostrando actividad en el control de síntomas y hematocrito en PV. También indujo reducción de la carga alélica de JAK2. Su eficacia en la reducción del tamaño esplénico fue limitada.

Otras situaciones especiales en las puede estar indicada la citorreducción, aun en pacientes de bajo riesgo⁽²⁰⁾:

- Necesidad frecuente o mala tolerancia a las flebotomías.
- Aparición de una nueva trombosis o de una hemorragia mayor relacionada con la enfermedad.
- Trombocitosis y/o leucocitosis progresiva.
- Esplenomegalia.
- Síntomas relacionados con la enfermedad.

Figura 1. Enfoque terapéutico actual en pacientes con PV



Adaptado de Tefferi A. Am J Hematol. 2023.

Evidencia actual para indicar tratamiento en paciente con score de riesgo riesgo

Aunque en la práctica contemporánea las terapias citoreductoras solo se han utilizado en PV de alto riesgo, cada vez se reconoce más que la PV de bajo riesgo también puede asociarse a un desenlace desfavorable. Recientemente ha sugerido que un subgrupo de pacientes con PV de bajo riesgo podría beneficiarse del tratamiento con ropegIFN lo que podría señalar un cambio de paradigma en el manejo de la PV de bajo riesgo.

En el grupo AYA hay evidencia del beneficio con IFN- α . Un estudio retrospectivo en 470 pacientes con PV demostró que el IFN- α mejoró la sobrevida libre de mielofibrosis (MFS) y SG, con beneficio en MFS incluso en pacientes de bajo riesgo⁽²⁶⁾. Una Cohorte contemporánea de 348 pacientes AYA (<25 años) con ET o PV⁽¹⁹⁾ demostró que la citoreducción con IFN- α mejoró la MFS a 10 y 20 años, frente a HU, anagrelide o conducta expectante. Estos hallazgos respaldan la consideración temprana de agentes modificadores de enfermedad como IFN- α , dado que los pacientes en el grupo AYA tienen una larga sobrevida.

Además de las altas tasas de respuesta clínica y hematológica ya mencionadas, existen otros beneficios potenciales a favor de la terapia con IFN. En primer lugar, hasta la fecha, el IFN es el tratamiento capaz de reducir el clon maligno mieloproliferativo de manera más rápida y profunda, medido por la disminución de la carga alélica de la mutación driver. La relación de la carga alélica y los desenlaces clínicos aún no está totalmente establecido pero varios estudios sugieren que una menor VAF de JAK2V617F se asocia con menor riesgo de trombosis o progresión. Dado que IFN- α reduce la VAF, la monitorización de esta podría convertirse en un marcador útil de respuesta clínica en el futuro, aunque actualmente no es un endpoint validado⁽²⁵⁾.

En un estudio fase 3 aleatorizado, la mediana de la VAF de JAK2 V617F disminuyó del 37,3% al 8,5% tras 5 años de tratamiento con ropegIFN, en comparación con un aumento del 38,1% al 44,4% en el brazo control (88% tratados con HU). La VAF de JAK2 V617F bajó por debajo del 1% en el 19,6% de los pacientes tratados con ropegIFN, frente a solo 1,4% en el brazo control⁽²⁷⁾. Esta reducción molecular profunda y sostenida no puede alcanzarse con HU, aunque sí se ha observado con ruxolitinib en una población más avanzada de PV (intolerantes o

resistentes a HU). En este grupo, un ensayo aleatorizado mostró que 56% de los pacientes tratados con ruxolitinib lograron más del 50% de reducción de la VAF de JAK2 V617F a largo plazo⁽²⁹⁾.

La relevancia clínica de estas respuestas moleculares ha sido motivo de debate. En el estudio MAJIC-PV, una reducción molecular rápida de JAK2 V617F a los 12 meses se asoció con una mayor SLE (24% de los respondedores moleculares vs 43% de los no respondedores). Resultados similares se confirmaron recientemente en pacientes tratados con ropegIFN, observándose eventos en 3,8% de los respondedores moleculares vs 15,7% de los no respondedores.

El estudio Low-PV que incluyó 127 pacientes, comparó flebotomías más aspirina vs la misma estrategia con la adición de una dosis fija baja de ropegIFN (100 μ g cada 2 semanas). La adición de ropegIFN se asoció con una mayor tasa de control del hematocrito (<45% sin progresión de enfermedad), más respuestas hematológicas completas, mejoría sintomática y reducción en la carga alélica *JAK2 V617F* a los 12 y 24 meses de tratamiento. Además, permitió mantener de los depósitos de hierro, lo cual pudo contribuir a la mejoría sintomática⁽²¹⁾. No obstante, este estudio presenta limitaciones debido al pequeño número de pacientes y corto seguimiento, por lo que sus hallazgos requieren confirmación en una cohorte más amplia de pacientes de bajo riesgo y con un seguimiento prolongado.

Conclusiones

Las guías internacionales (ELN, NCCN) siguen utilizando la estratificación clásica de riesgo trombótico. Bajo este esquema, no todos los pacientes reciben terapia citoreductora, ya que se prioriza limitar toxicidad y preservar calidad de vida. Las limitaciones de la estratificación clásica es que la evidencia demuestra que un subgrupo de pacientes catalogados como bajo riesgo pueden presentar eventos trombóticos. Además, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y mutaciones de alto riesgo aumenta la probabilidad de complicaciones, aunque no estén contemplados en los scores tradicionales. Los nuevos modelos pronósticos como el score multifactorial de Gu et al. (2023) y otros modelos que incorporan genética y factores clínicos adicionales muestran una mayor precisión predictiva, identificando pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento más temprano.

Respecto al rol de IFN pegilado, ensayos recientes sugieren que incluso pacientes de bajo riesgo tratados con ropeginterferon logran mejor control hematológico, reducción clonal (disminución de la VAF del JAK2 V617F), mejoría sintomática y posible impacto en la historia natural de la enfermedad. Esto abre el debate sobre si la estrategia de esperar hasta que los pacientes tengan un score de alto riesgo debería modificarse hacia un abordaje más activo.

Respecto al balance riesgo-beneficio tratar a todos los pacientes podría significar sobretratamiento, con efectos adversos y costos innecesarios en quienes realmente se mantienen estables con flebotomías y aspirina. Sin embargo, omitir tratamiento en

subgrupos con riesgo biológico oculto implica mayor probabilidad de trombosis, progresión a mielofibrosis o leucemia aguda.

Actualmente no deberíamos tratar a todos los pacientes con PV de la misma manera, pero la tendencia es hacia una estratificación más precisa que incorpore biología molecular y comorbilidades. El IFN pegilado se perfila como una alternativa cada vez más sólida para expandir la indicación a pacientes de bajo riesgo seleccionados, con el objetivo de modificar la historia natural de la enfermedad. El desafío es identificar qué pacientes de bajo riesgo realmente se beneficiarían de un tratamiento precoz sin caer en un sobretratamiento indiscriminado.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

- Shallis, R. M. et al. Epidemiology of the classical myeloproliferative neoplasms: the four corners of an expansive and complex map. *Blood Rev.* 42, 100706 (2020).
- Arber, D. A. et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 140,1200–1228 (2022).
- Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013;27:1874-1881.
- Smith CJ, Thomas JW, Ruan G, et al. A population-based study of outcomes in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the United States from 2001 to 2015: comparison with data from a Mayo Clinic single institutional series. *Am J Hematol.* 2021;96:E464-E468.
- Barbui T. et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 29, 761–770 (2011).
- Gu W. et al. Prediction of thrombosis in polycythemia vera: development and validation of a multiple factor-based prognostic score system. *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 7,100132 (2023).
- Tefferi A. et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythaemia and polycythaemia vera. *Br. J. Haematol.* 189, 291–302 (2020).
- Gerds, A. T. et al. Association between elevated white blood cell counts and thrombotic events in polycythemia vera: analysis from REVEAL. *Blood* 143, 1646–1655 (2024).
- Marchioli, R. et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 368, 22–33 (2013).
- Landolfi, R. et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 350, 114–124 (2004).
- Barbui, T. et al. A reappraisal of the benefit-risk profile of Hydroxyurea in polycythemia vera: a propensity-matched study. *Am. J. Hematol.* 92, 1131–1136 (2017).
- Gisslinger, H. et al. Event-free survival in patients with polycythemia vera treated with ropeginterferon alfa-2b versus best available treatment. *Leukemia* 37, 2129–2132 (2023).
- Mascarenhas J, Kosiorek HE, Prchal JT, et al. A randomized phase 3 trial of interferon-alpha vs hydroxyurea in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* 2022;139:2931-2941.
- Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, et al. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera—a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020;35:1643-1660.
- Masarova, L. et al. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 4, e165–e175 (2017).
- Vannucchi, A. M. et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N. Engl. J. Med.* 372, 426–435 (2015).
- Harrison, C. N. et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 41, 3534–3544 (2023).
- Koschmieder, S. et al. Firstline treatment with ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: pre-specified interim analysis of the randomized phase 2b Ruxobeat clinical trial of the German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN). *Blood* 142, 619 (2023).
- Sobas M, Kiladjian JJ, Beauverd Y, Curto-Garcia N, Sadjadian P, Shih LY, et al. Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. *Blood Adv.* 2022;6(17):5171–83.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2023 Sep;98(9):1465-1487.
- Barbui, T. et al. Ropiginterferon alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 8, e175–e184 (2021).
- Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, et al. Myeloproliferative neoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. *Am J Hematol.* 2018;93:1474-1484.

23. Harrison C, Barbui T, et al. Polycythaemia vera. *Nat Rev Dis Primers*. 2025 Apr 17;11(1):26.
24. Goulart H, Masarova L, et al. Myeloproliferative neoplasms in the adolescent and young adult population: A comprehensive review of the literatura. *Br J Haematol*. 2024 Jul;205(1):48-60.
25. Jean-Jacques Kiladjian. Pegylated interferon: the who, why, and how. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2024) 2024 (1)*: 535–540.
26. Guglielmelli, P. et al. Clinical impact of mutated JAK2 allele burden reduction in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am. J. Hematol*. 99, 1550–1559 (2024).
27. Kiladjian JJ, Klade C, Georgiev P, et al; PROUD-PV Study Group. Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with ropeginterferon alfa-2b. *Leukemia*. 2022;36(5):1408-1411
28. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson SY, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2015;33:2288-2295
29. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, et al. Ruxolitinib versus best available therapy for polycythemia vera intolerant or resistant to hydroxycarbamide in a randomized trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(19):3534-3544.



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.

¿Cómo identificar a un paciente con NMP (TE) con mayor riesgo de sangrado? ¿Cómo tratarlo?

How to identify a patient with MPN (TE) at increased risk of bleeding How to treat them?

Carricondo, S. Emiliano¹; Aris Cancela, María Esther².

¹ Hospital Universitario Austral, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

² Hospital Universitario Austral Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
ICBA Instituto Cardiovascular. CABA, Argentina.

emicarricondo@gmail.com
SCARRICO@cas.austral.edu.ar
ariscancela@gmail.com
MARISCAN@hospitalaustral.edu.ar



NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATI-
VAS. DEVELANDO LAS
INCOGNITAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 114-119
Noviembre 2025

Palabras claves: Mieloproliferativos,
Trombocitemia esencial,
Von Willebrand.

Keywords: Myeloproliferative,
Essential Thrombocythemia,
Von Willebrand.

Introducción

La trombocitemia esencial (TE) es una de las neoplasias mieloproliferativas crónicas Ph negativas (NMPC) más frecuentes. Se caracteriza por trombocitosis persistente, predisposición tanto a trombosis como a sangrado, y riesgo de progresión a mielofibrosis y leucemia mieloide aguda⁽¹⁾.

De acuerdo con un estudio poblacional sueco, la incidencia anual de TE es de 1,6 por cada 100.000 habitantes⁽²⁾, cifra similar a la reportada en Estados Unidos⁽³⁾. Si estos datos se extrapolan a la población argentina, la incidencia estimada de TE rondaría entre 750 y 800 nuevos casos por año.

Además de la TE, la policitemia vera (PV) y la mielofibrosis (MF) también pueden debutar con trombocitosis. En una cohorte de un centro de Japón, de 1202 pacientes con recuento plaquetario $\geq 450 \times 10^9/L$, el 12,5% presentaba trombocitosis

primaria: TE (71%), Policitemia Vera (PV) (17%), mielofibrosis primaria (MFP) (5%), Síndrome mielodisplásico/ neoplasia mieloproliferativa (SMD/NMP) (3%), Leucemia mieloide crónica (LMC) (2%) y Neoplasia Mieloproliferativa no clasificable (NMP-NC) (2%); mientras que más del 80% fueron causas secundarias⁽⁴⁾.

Presentación clínica en TE

Más del 50% de los pacientes son asintomáticos y el diagnóstico se realiza de manera incidental. Los signos y síntomas relacionados más frecuentes son los eventos trombóticos (arteriales 14-16%, venosos 6-8%), hemorragia mayor 5-7%, esplenomegalia palpable y síntomas microvasculares como cefalea, eritromelalgia⁽¹⁾.

En este manuscrito ampliaremos en la revisión del sangrado, factores de riesgo y el manejo del mismo.

Hemorragias en TE

En un análisis que incluyó 13.436 pacientes con NMPC, se observó una prevalencia global de hemorragia del 6,2%, con tasas similares entre subtipos: 8,9% en PMF, 7,3% en TE y 6,9% en PV⁽⁵⁾.

Un metanálisis publicado por Nicol y col, en el cual se incluyeron 10370 reporta 12.5% de sangrados y hasta un 4.57% de sangrado mayor; de estos últimos la mayor proporción fue digestivo (54%), SNC (13%) y musculo-esquelético (12%)⁽⁶⁾.

Si bien la evidencia es controversial, se han identificado como factores de riesgo de sangrado más importantes la edad avanzada, plaquetas $>1000 \times 10^9/L$, síndrome de von Willebrand adquirido (SvWA), disfunción plaquetaria adquirida, uso de aspirina (AAS) y anticoagulación.

En un estudio realizado en nuestra institución, la tasa de sangrado mayor o clínicamente significativo en 40 pacientes con NMPC con trombocitosis (28 TE, 8 PV, 4 MF) fue de 10%. El principal factor de riesgo de sangrado hallado fue el número de plaquetas⁽⁷⁾.

El uso de aspirina se ha analizado en diferentes estudios. Finazzi y col. analizaron 1104 pacientes con NMPC (TE: 891; Mielofibrosis prefibrótica (MFP): 180), evidenciándose 6% de sangrado mayor en TE y 12% en MFP. Los principales factores de riesgo fueron la leucocitosis, el antecedente de sangrado y el uso de aspirina con un HR 2,24 y 3,16 en TE y MFP respectivamente⁽⁸⁾.

En cambio, en otro estudio publicado por Alvarez-Larrán y col. analizaron 433 pacientes con TE de bajo riesgo (CALR: 271, JAK2V617F:162), el uso de aspirina en CALR aumentó el riesgo de sangrado sin disminuir el riesgo de trombosis, en cambio en los pacientes con mutación JAK2 el uso de aspirina disminuyó el riesgo de trombosis sin aumentar el sangrado⁽⁹⁾.

El riesgo hemorrágico no debe ser subestimado debido a la elevada tasa de morbimortalidad. El sangrado mayor es responsable del 20.6% de casos fatales en TE y PV⁽⁶⁾.

Síndrome de von Willebrand adquirido (SvWA / AvWS)

La prevalencia real del SvWA es difícil de establecer debido a una falta de definición establecida y reproducible, subdiagnóstico, diagnósticos erróneos y la falta de estudios específicos en la práctica clínica.

La fisiopatología más aceptada es la degradación

acelerada de multímeros de alto peso molecular del VWF y la adsorción por exceso de plaquetas, con un mecanismo similar al tipo 2A de la enfermedad de von Willebrand. El SvWA se caracteriza por presentación clínica y de laboratorio similar al von Willebrand hereditario⁽¹⁵⁾.

En una revisión de 99 pacientes con diagnóstico de SVWA, en el 75% de los casos estuvo asociado con una NMP de base. El tipo 2 fue el tipo más frecuente (67.7%). Si bien el sangrado estuvo presente en el 38.4% de los casos fue más frecuente en los casos no asociados a NMP y en sexo femenino⁽¹⁶⁾.

El defecto de hemostasia primario se evalúa con tiempo de sangría o un tiempo de oclusión prolongado con PA-100. El nivel de vWF: Ag está levemente descendido con un marcado descenso de la actividad de cofactor de ristocetina (vWF: RCo) y la unión a colágeno (vWF: RCB). Esta disociación entre el antígeno y la actividad resulta en relación vWF: RCo/vWF: Ag ≤ 0.7 similar a vW tipo 2A. La patente multimérica por electroforesis demuestra el defecto de los multímeros que ayuda a distinguir al AvWS del vW tipo 1. Si la actividad del vWF es normal el análisis multimérico es útil para detectar alteraciones estructurales. En particular, la disminución de los multímeros de alto peso molecular en presencia de parámetros normales de vWF indican la presencia de SvWA.

En la práctica clínica el diagnóstico más aceptado es la reducción de la relación vWF: RCo/vWF: Ag ≤ 0.7 y una disminución de CoR menor al punto de corte⁽¹¹⁾.

La incidencia, como se aclaró anteriormente, es difícil de establecer con certeza. Un estudio publicado por Rottenstreich y col, reportaron 55% de incidencia de un total de 116 pacientes con TE⁽¹²⁾.

En un estudio realizado en nuestra institución evaluamos 40 pacientes con NMPC con trombocitosis, de los cuales la mayoría son TE. 29 pacientes fueron estudiados para Von Willebrand, 23 (79%) pacientes tenían patrón compatible con SvWA. Hubo una tendencia hacia la correlación entre el número de plaquetas y el valor bajo de Cofactor de Ristocetina, aunque no alcanzó una significancia estadística⁽⁷⁾.

Estratificación de riesgo

En el manejo de la TE, las estrategias de riesgo históricamente se han centrado casi exclusivamente en la prevención de la trombosis. Para ello se

desarrollaron diferentes scores, especialmente el IPSET-Thrombosis y su versión revisada⁽¹⁰⁾.

El sangrado, en cambio, es una complicación frecuente y muchas veces grave. Sin embargo, hasta el momento no existen scores validados para evaluar de manera objetiva el riesgo de sangrado.

Del mismo modo, las decisiones terapéuticas se han orientado fundamentalmente a la reducción del riesgo trombotico. Tanto el uso de aspirina como el inicio de la citoreducción en pacientes de alto riesgo se sustentan en la disminución de eventos tromboticos.

En este trabajo revisaremos específicamente el riesgo de sangrado y el abordaje terapéutico en escenarios clínicos complejos.

Pregunta clave: ¿debemos citoreducir en casos de plaquetas elevadas o síndrome de von Willebrand adquirido?

La mayoría de las guías y revisiones^(1,13,14) recomiendan indicar citoreducción en pacientes con sangrado recurrente y/o grave asociado a la NMPC. Sin embargo, persiste el debate acerca de si corresponde iniciar tratamiento citoreductor en casos de trombocitosis extrema (TEx) y/o presencia SvWA en ausencia de sangrado clínico.

No hay estudios aleatorizados que comparen la disminución de los eventos de hemorragia y/o trombosis en pacientes de bajo riesgo con TEx. Es un tema de amplio debate, mientras la última revisión de Tefferi y col.⁽¹⁾ y la revisión de Awada y col.⁽¹¹⁾ no recomiendan la citoreducción por el solo hecho de presentar trombocitosis; otras guías como la última edición de NCCN⁽¹³⁾ y las recomendaciones de European Leukemia Network⁽¹⁴⁾ sugieren el inicio de citoreducción ante TEx y/o Von Willebrand adquirido.

En nuestra opinión, en pacientes con TEx sin episodios de sangrado no debería iniciarse citoreducción de rutina. La decisión debe individualizarse en aquellos pacientes que expresen preferencia por iniciar tratamiento o en quienes, por su estilo de vida, puedan beneficiarse de la reducción del recuento plaquetario y, en consecuencia, del riesgo de sangrado.

La conducta en caso de cirugía de urgencia y/o sangrado en contexto de TEx sugerida y consensuada sería citoreducción con hidroxiaurea y/o aféresis de plaquetas. Si se asocia SvWA el tratamiento con

desmopresina, antifibrinolíticos o concentrados de factor vW/FVIII (cuadro) y eventual transfusión de plaquetas.

Otros Tres puntos de difícil manejo

Manejo del perioperatorio

El cuidado perioperatorio debe ser multidisciplinario (hematología y cirugía) para evaluar tanto el riesgo de trombosis como de sangrado en cada procedimiento planificado ya que tanto los pacientes con PV y TE tienen alto riesgo de sangrado a pesar de un manejo óptimo.

Algunos expertos recomiendan alcanzar un recuento plaquetario preoperatorio $<450 \times 10^9/L$ en pacientes de alto riesgo y $<600 \times 10^9/L$ en bajo riesgo, lo que puede requerir un curso corto de hidroxiaurea. La evidencia disponible sobre el uso perioperatorio de AAS o anticoagulantes en TE es limitada, por lo que se sugiere seguir las guías generales utilizadas en población sin TE⁽¹⁹⁾.

Una revisión retrospectiva en 66 pacientes con TE sometidos a 121 cirugías mostró una mediana plaquetaria al momento de la cirugía de $365 \times 10^9/L$, la mayoría recibía citoreducción (87%) y/o antiagregantes (84%). No hubo sangrado perioperatorio. Riesgo posoperatorio a 90 días fue 1% trombosis arterial, 1% trombosis venosa, 4% hemorragia y 2% mortalidad. Los factores de riesgo para complicaciones fueron la cirugía de urgencia, procedimientos mayores, plaquetas $>450 \times 10^9/L$ y suspensión de aspirina en el perioperatorio⁽¹⁷⁾.

El manejo perioperatorio de cirugía programada de pacientes con PV considera mantener un hematocrito $<45\%$ y un recuento de plaquetas $<450 \times 10^9/L$ antes de la cirugía y durante al menos 1 semana posterior. Como en los pacientes con diagnóstico de TE el control del recuento plaquetario en pacientes de bajo riesgo podría incluir un curso corto de hidroxiaurea y en los de alto riesgo el uso cuidadoso de heparina de bajo peso molecular (HBPM)⁽¹⁹⁾.

Con respecto a la continuidad del tratamiento en cirugía para la mayoría de las cirugías podría ser razonable mantener la citoreducción y la aspirina, salvo en procedimientos con alto riesgo de sangrado en los que se suspendería la aspirina.

Las cirugías de emergencia son realizadas en función de la necesidad con estrecha vigilancia post operatoria de complicaciones tromboticas arteriales o venosas y complicaciones hemorrágicas.

Pacientes con sangrado agudo

Diagnosticar la etiología del sangrado y su tratamiento es un pilar fundamental en el abordaje del paciente. Considerar la medicación antiagregante y anticoagulante si la estuviera recibiendo.

La aspirina debe ser suspendida hasta que el sangrado se haya controlado, asimismo el tratamiento anticoagulante y/o su reversión.

Se debe considerar la investigación de SvWA en pacientes con sangrado inexplicable o trombocitosis. El tratamiento citorreductor se indicará para optimizar el recuento de plaquetas y corregir el SvWA,

-Pacientes con sangrado y detección de SvWA:

El único tratamiento con potencial curativo es control de la enfermedad de base.

Un abanico de estrategias está indicado para el tratamiento del SvWA: desmopresina (DDAVP), concentrados de vWF/FVIII, antifibrinolíticos, inmunoglobulina IV, plasmaféresis y factor VIIa recombinante⁽²⁰⁾.

Desmopresina (DDAVP)

El análogo sintético de desmopresina estimula la liberación de los multímeros de alto peso molecular de los cuerpos de Weibel Palade del endotelio. La dosis es de 0.3 ug/kg puede ser usado por vía SC o IV. La respuesta descrita en registros de ISTH es del 21% en síndromes mieloproliferativos⁽²¹⁾. También se observó un efecto transitorio de la DDAVP en pacientes con neoplasias mieloproliferativas, principalmente debido a depósitos endoteliales de vW exhaustos y a la adsorción o escisión proteolítica del vWF liberado. Es recomendable monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de FVIII:C y vWF: RCo/vWF: CB tras la administración de DDAVP para mantenerlos en niveles suficientes para prevenir o tratar las hemorragias. Con respecto a las limitaciones del uso de DDAVP, la enfermedad aterosclerótica subyacente es una preocupación sobre todo en población añosa con NMP.

Concentrados de vW/ factor VIII

En el registro ISTH, los concentrados de vWF/FVIII mostraron una respuesta favorable en aproximadamente el 40% de los casos, con dosis que oscilaron entre 50 y 100 unidades de vWF:RCo/kg. La vida media del vWF infundido es más corta que en la enfermedad de von Willebrand hereditaria, por lo que se requieren dosis más altas de concentrado de vWF/

FVIII para asegurar niveles plasmáticos hemostáticos adecuados. En la mayoría de los pacientes con vW hereditario, la administración de concentrados de vWF elevarían los niveles en forma predeterminada y durante un período estimado de 12 horas. En los casos de SvWA, el clearance de factor es acelerado por lo que la actividad del factor vW exógeno es rápidamente eliminado. Es necesario monitorizar los niveles plasmáticos de FVIII:C y vWF:RCo para determinar la frecuencia de administración de los concentrados, especialmente en pacientes sometidos a procedimientos invasivos o quirúrgicos⁽²²⁾.

Antifibrinolíticos

El ácido tranexámico, en dosis de 20-25 mg/kg cada 8-12 horas administrado por vía oral, intravenosa o tópica, y actúan inhibiendo la activación del plasminógeno.

Los antifibrinolíticos se utilizan principalmente como adyuvantes junto con DDAVP o concentrados de vWF/FVIII para cirugía y hemorragias, especialmente en sitios con alta actividad fibrinolítica (es decir, tracto gastrointestinal y oral). El uso aislado de un antifibrinolítico queda limitado a hemorragia menores.

El factor VIIa recombinante en dosis de 90Ug/kg, aplicada en 3 dosis, queda limitado para el uso en sangrados mayores refractarios.

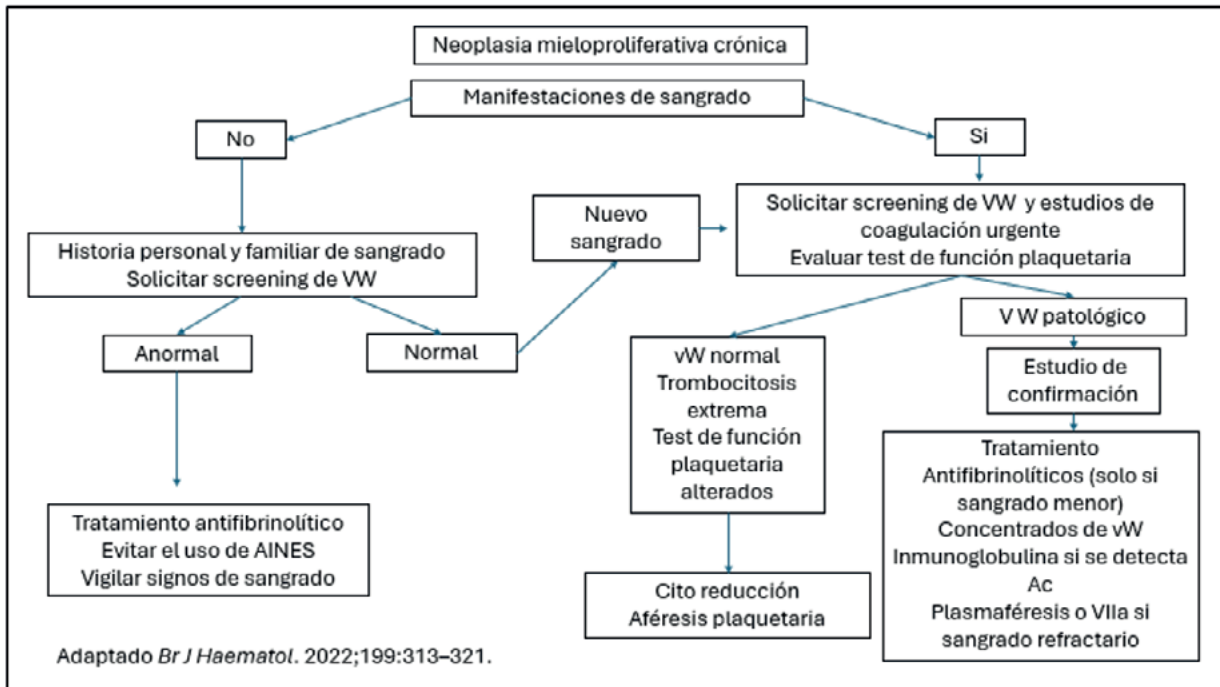
El uso de inmunoglobulina o plasmaféresis sería aplicable en los casos excepcionales en que se demuestre un inhibidor.

La aféresis plaquetaria en casos de TEx es una herramienta en la emergencia con citorreducción concomitante. La disminución del número de plaquetas corrige tanto el SvWA como la disfunción plaquetaria.

Los pacientes con NMPC presentan un riesgo trombotico venoso y arterial aumentado. El uso de anticoagulantes y AAS aumentan el riesgo de sangrado. La reversión o suspensión del anticoagulante (anti vitamina K, anticoagulantes directos o heparina) sigue los lineamientos habituales.

Además de la presencia de SvWA, las plaquetas tienen una respuesta reducida a los agonistas plaquetarios que refleja un defecto de pool de depósito que es secundario a la agregación plaquetaria espontánea⁽²³⁾. El riesgo de sangrado asociado a disfunción plaquetaria es controversial.

Cuadro de manejo de síndrome de von Willebrand adquirido y sangrado



Embarazo y parto

La trombosis y el sangrado son complicaciones que contribuyen a la morbilidad y mortalidad en las NMPC. El manejo de la mujer con NMP posee varios desafíos como el manejo del sangrado menstrual abundante (SMA) y el embarazo.

El SMA reduce la tolerancia a las flebotomías e impide el uso de píldoras anticonceptivas por el incremento del riesgo trombótico. El manejo es multimodal con un enfoque ginecológico, implante de un sistema de liberación intrauterino (Mirena) y uso de tranexámico.

La dosis baja de aspirina es recomendada durante todo el embarazo, mejorando la evolución con riesgo mínimo de sangrado. La aspirina aumenta la tasa de nacidos vivos, disminuye las pérdidas fetales, reduce el riesgo de complicaciones en el embarazo y el riesgo de trombosis materna⁽²⁴⁾.

En el caso que la embarazada tenga historia de trombosis recibe heparina de bajo peso molecular que debe ser interrumpida 24 h antes de la analgesia neuroaxial o cesárea⁽²⁵⁾.

Conclusiones

Las NMPC tienen una prevalencia elevada de hemorragias, aunque menor que las complicaciones trombóticas.

Las complicaciones de sangrado son multifactoriales en cuanto a su origen, siendo el SvWA por adsorción del vWF a las plaquetas y la proteólisis del mismo los defectos hemostáticos más frecuentes. Asimismo, otros factores se asocian como la disfunción plaquetaria, uso de antiplaquetarios y anticoagulantes como la trombocitopenia en enfermedad avanzada. Desde el punto de vista clínico el sangrado incluyendo el gastrointestinal y muco cutáneo remedia al de la enfermedad de von Willebrand.

El tratamiento de las complicaciones hemorrágicas se basa principalmente en recomendaciones de expertos.

La heterogeneidad de las NMPC obliga a la integración de un enfoque personalizado que abarque el diagnóstico, la clínica, el laboratorio y los riesgos trombóticos y hemorrágicos para lograr un manejo óptimo de la patología.

Conflictos de interés: Emiliano Carricondo declara haber recibido honorarios por parte de Pint Pharma y MSD por concepto de asesorías / consultorías. Maria Esther Aris Cancela declara no poseer conflictos.

Bibliografía

- Tefferi A, Gangat N, Loscocco GG y col. Essential Thrombocythemia: A Review. *JAMA*. 2025 Feb 25;333(8):701-714.
- Hultcrantz M, Ravn Landtblom A, Andreasson B y col. Incidence of myeloproliferative neoplasms—trends by subgroup and age in a population-based study in Sweden. *J Intern Med*. 2020;287(4):448-454.
- Verstovsek S, Yu J, Scherber RM, y col. Changes in the incidence and overall survival of patients with myeloproliferative neoplasms between 2002 and 2016 in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(3):694-702.
- Edahiro Y, Kurokawa Y, Morishita S y col. Causes of thrombocytosis: a single-center retrospective study of 1,202 patients. *Intern Med*. 2022;61(22):3323-3328.
- Rungjirajitranon T, Owattanapanich W, Ungprasert P y col. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of thrombosis and bleeding at diagnosis of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *BMC Cancer*. 2019; 19:184.
- Nicol C, Lacut K, Pan-Petes B y col. Hemorrhage in essential thrombocythemia or polycythemia vera: epidemiology, location, risk factors, and lessons learned from the literature. *Thromb Haemost*. 2021;121(5):553-64.
- Carricondo S, Rosa C, Caceres O. Mieloproliferativos crónicos Ph negativos con trombocitosis. Incidencia de Von Willebrand Adquirido, sangrado mayor y trombosis. Análisis de un centro. In press.
- Finazzi G, Carobbio A, Thiele J y col. Incidence and risk factors for bleeding in 1104 patients with essential thrombocythemia or prefibrotic myelofibrosis diagnosed according to the 2008 WHO criteria. *Leukemia*. 012;26(4):716-9.
- Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, y col. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with a CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101(8):926-931.
- Barbui T, Finazzi G, Carobbio A, y col. Development and validation of an-International Prognostic Score of thrombosis in World Health Organization-essential thrombocythemia (IPSET-thrombosis). *Blood* 2012; 12: 5128-33.
- Awada H, Voso MT, Guglielmelli P y col. Essential Thrombocythemia and Acquired von Willebrand Syndrome: The Shadowlands between Thrombosis and Bleeding. *Cancers (Basel)*. 2020 Jun 30;12(7):1746.
- Rottenstreich A, Kleinstern G, Krichevsky S y col. Factors related to the development of von Willebrand syndrome in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Intern Med* 2017;41:49-54.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Myeloproliferative Neoplasm V 2.2025-July 8, 2025. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2025. All rights reserved. Accessed [Septiembre 12, 2025].
- 14) T Barbui, A Tefferi, AM Vannucchi y col. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*, 32 (5) (2018), pp. 1057-1069
- Franchini M, Mannucci PM. Acquired von Willebrand syndrome: focused for hematologists. *Haematologica*. 2020 Aug;105(8):2032-2037.
- Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, y col. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution. *Haematologica*. 2002 Mar;87(3):264-70.
- Szuber N, Olney HJ, Dagenais Bellefeuille S y col. Perioperative outcomes in patients with myeloproliferative neoplasms: a multicentric analysis of 354 surgical procedures. *Blood Vessel Thromb Hemost*. 2024 Sep 16;1(4):100026.
- Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024 Apr;99(4):697-718. doi: 10.1002/ajh.27216. Epub 2024 Jan 25. PMID: 38269572.
- Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023 Sep;98(9):1465-1487. doi: 10.1002/ajh.27002. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37357958
- Jones E, Dillon B, Swan D, Thachil J. Practical management of the haemorrhagic complications of myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol*. 2022 Nov;199(3):313-321.
- Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, y col. Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost*. 2000 Aug;84(2):345-9
- Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res*. 2012 Dec;130 Suppl 2: S2-6)
- Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, y col. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost*. 2006;32(6):589-604.
- Gangat N, Singh A, Ilyas R, Loscocco y col. Aspirin therapy is associated with a lower risk of pregnancy loss in both JAK2- and CALR-mutated essential thrombocythemia-A Mayo Clinic study of 200 pregnancies. *Am J Hematol*. 2024 Oct;99(10):1862-1869.
- N. Gangat and A. Tefferi, "Myeloproliferative Neoplasms and Pregnancy: Overview and Practice Recommendations," *American Journal of Hematology* 96 (2021): 354-366)



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.

¿Cómo elijo el inhibidor de JAK más adecuado para mi paciente con Mielofibrosis? ¿Es ruxolitinib la mejor opción en primera línea?

How I choose the most adequate JAK2 inhibitor for my myelofibrosis patient? Is ruxolitinib the best first line option?

Sackmann, Federico .

Fundaleu, CABA, Argentina

fsackmann@fundaleu.org.ar



NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS. DEVELANDO
LAS INCOGNITAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 120-126
Noviembre 2025

Palabras claves: Inhibidor de JAK2,
mielofibrosis,
neoplasias mieloproliferativas crónicas.

Keywords: JAK2 inhibitor,
myelofibrosis,
chronic myeloproliferative neoplasms.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP) son un grupo de enfermedades onco-inflamatorias que tienen una activación aberrante de la vía JAK-STAT generando una proliferación excesiva y clonal de células mieloides maduras y liberación anormal de distintas citoquinas⁽¹⁾. La mielofibrosis (MF) es una NMP caracterizada por fibrosis en la médula ósea, dishemopoyesis, síntomas constitucionales y hematopoyesis extramedular. Se la puede clasificar en MF primaria (MFP) o MF secundaria a policitemia vera (MFPPV) o a trombocitemia esencial (MFPTe)⁽²⁾. Ha habido un gran avance en el área de las NMP desde el descubrimiento de la mutación activadora V617F en el gen de JAK2 en 2005 y el desarrollo posterior de los inhibidores de JAK (JAKi)⁽³⁾. Sin embargo, a pesar de estos avances, el tratamiento de la MF con JAKi continúa siendo un desafío debido a limitaciones en su eficacia, toxicidad y desarrollo de resistencia.

Las variantes conductoras en MF más frecuentes son JAK2, MPL y CALR⁽⁴⁾. Generalmente el 65% de los

pacientes tienen la variante de JAK2 V617F, mientras que el 20-30% tienen una variante en CALR y 5% una variante en MPL⁽³⁻⁶⁾.

En condiciones normales, el JAK2 se activa a través de una serie de receptores de membrana como el receptor de la eritropoyetina (EPOR), trombopoyetina (TPOR) y/o del factor estimulante de crecimiento de colonias granulocítico/macrofágico (GM-CSF). Luego de la estimulación del JAK2, se activa la vía JAK2-STAT que regula el transporte de factores de transcripción (STATs y FOXO) al núcleo celular. La fisiopatología de esta enfermedad se basa en la hiperactivación de la vía JAK-STAT. En MF, la variante conductora genera una activación constitutiva de la vía JAK-STAT provocando una proliferación celular excesiva, diferenciación y prolongación de la supervivencia⁽⁷⁾. Sin embargo, JAK2 también activa otras vías de señalización, incluyendo MAPK/ERK y PI3K/AKT. ERK no solo es un regulador clave del ciclo celular, sino que también regula varios factores de transcripción, mientras que AKT inhibe la apoptosis y activa la traducción de proteínas vía mTOR⁽⁸⁾. Por

ende, estas vías también actúan como conductoras de la enfermedad.

JAK2 también activa vías de señalización no canónicas que incluyen a aquellas relacionadas a receptores tipo toll (TLR) que influyen en la producción de citoquinas inflamatorias, como TNF-alfa. En MF, JAK2 V617F genera una regulación negativa de la señalización de TLR, resultando en una producción aumentada de TNF-alfa y disminución en la sensibilidad a la IL-10, que es una citoquina anti-inflamatoria⁽⁹⁾. La vía de NFκB también está involucrada en este estado inflamatorio⁽¹⁰⁾.

La inflamación crónica es una característica distintiva de la MF y los niveles de citoquinas proinflamatorias están típicamente aumentados en estos pacientes⁽¹¹⁾. Hay que destacar entonces, que la vía de JAK-STAT no es la única responsable de esto, por lo que su inhibición no es suficiente para normalizar los niveles de las citoquinas que estaban aumentadas.

Lo antedicho pone en evidencia que la fisiopatología de la MF es bastante más compleja que lo sospechado, con compromiso de múltiples vías de señalización. Es por ello que los JAKi tengan una eficacia diversa, como también un riesgo variable de eventos adversos por efectos sobre vías de señalización no deseados. A su vez, también podría ser que la inhibición de la vía JAK-STAT pueda generar sobreactivación de vías paralelas generando resistencia a esa droga.

Tratamiento de la mielofibrosis

Según las guías actuales del National Comprehensive Cancer Network⁽¹²⁾ (NCCN) el tratamiento de la MF depende en parte del riesgo de la enfermedad y la sintomatología asociada. Podría agregarse acá, que las características del paciente y el acceso a las distintas opciones terapéuticas son otras variables a tener en cuenta al momento de decidir un tratamiento.

Descartando que la mejor opción de estos pacientes sería la de ser incluidos en ensayos clínicos (debido a la baja frecuencia de la enfermedad y a la falta de opciones que satisfagan las necesidades completamente), los pacientes con riesgos bajos (bajo/intermedio-1), según la escala pronóstica que se haya utilizado, y que estén asintomáticos, deberían ser controlados periódicamente, sin ningún tratamiento activo. El médico debe estar atento a la aparición de signo-sintomatología que pudiera sugerir algún

tipo de progresión y cambio en la conducta adoptada inicialmente. Por otro lado, aquellos pacientes con riesgo elevado (intermedio-2/alto), deberían ser considerados para trasplante, siempre y cuando el paciente sea apto para el mismo. A veces, esta decisión es sencilla (trasplante sí, para el paciente joven, sin comorbilidades; trasplante no, para aquel con edad extrema o comorbilidades severas) pero otras veces no es tan fácil, y una evaluación por un equipo de trasplante puede ayudar a tomar la decisión. De todas maneras, esta situación no es el foco de este artículo, por lo cual no será desarrollada.

Para aquel paciente sintomático, ya sea por esplenomegalia dolorosa o presencia de síntomas constitucionales o cualquier otro síntoma relacionado a la enfermedad, debería considerarse el uso de un JAKi. Hoy en día hay 4 JAKi aprobados por la agencia reguladora de medicamentos americana, Food and Drug Administration (FDA) que son el ruxolitinib, fedratinib, momelotinib y pacritinib. Sin embargo, en la Unión Europea como en Argentina, son 3 los JAKi aprobados: ruxolitinib, fedratinib y momelotinib. En nuestro país, el ruxolitinib está aprobado desde 2013 para pacientes con MFP o secundaria que presenten enfermedad sintomática, independientemente del riesgo de su enfermedad. El fedratinib fue aprobado en 2020 para pacientes con MFP o MF secundaria sintomática en primera línea o que hayan recibido ruxolitinib previamente. Por último, el momelotinib fue recientemente aprobado en 2025 para pacientes con MFP o secundaria sintomática y anemia moderada. El pacritinib no está aprobado para su uso en Argentina, pero se puede acceder mediante un programa de uso compasivo (named patient program, NPP).

Entonces, teniendo 3 opciones de JAKi aprobadas en Argentina (si bien momelotinib está aprobada por ANMAT aún no se encuentra disponible), el desafío es saber cuál elegir para mi paciente. Hoy en día, en líneas generales, y *teniendo en cuenta que todo es dinámico*, el ruxolitinib es el tratamiento que elijo habitualmente en primera línea cuando debo tratar a un paciente con esplenomegalia sintomática o síntomas asociados a su enfermedad. Antes de revisar la evidencia que apoya mi decisión, es útil recordar la farmacodinamia de cada JAKi, ya que no solo inhiben al JAK2, sino que también inhiben a otras tirosina-quinazas como puede verse en la tabla 1 y en parte explican su eficacia y toxicidad.

Tabla 1. Características demográficas de los participantes argentinos del estudio METER

| Quinasa | Ruxolitinib IC ₅₀ (nM) ⁽¹³⁾ | Fedratinib IC ₅₀ (nM) ⁽¹⁴⁾ | Momelotinib IC ₅₀ (nM) ⁽¹³⁾ | Pacritinib IC ₅₀ (nM) ⁽¹⁵⁾ |
|---------|--|---|--|---|
| JAK1 | 1 | 35 | 27 | - |
| JAK2 | <0.3 | 1 | 1 | 6 |
| JAK3 | 3 | 334 | 6 | 18 |
| ACVR1 | 6100 | - | 8 | 17 |
| FLT3 | - | 15 | - | 15 |

El JAK1 está mayormente relacionado a la inflamación; el JAK2, a la hematopoyesis, el JAK2 al sistema inmune y el ACVR1 a la regulación de la hepcidina.

Ruxolitinib

El ruxolitinib es el primer JAKi aprobado luego de la publicación de 2 estudios centrales: COMFORT I⁽¹⁶⁾ y COMFORT II⁽¹⁷⁾. Estos 2 estudios prospectivos, controlados y aleatorizados incluyeron pacientes con MFP o secundaria (MFPPV o MFPTe), con riesgo según IPSS intermedio 2 o alto y recuento de plaquetas >100 x 10⁹/L que fueron tratados con ruxolitinib 15 o 20 mg cada 12 hs según el recuento de plaquetas versus placebo (en el COMFORT I) o el mejor tratamiento disponible (COMFORT II). En ambos estudios, los pacientes que recibieron ruxolitinib tuvieron mejor respuesta esplénica y control de los síntomas comparados con la rama control. Los pacientes se beneficiaron independientemente del subtipo de MF, variante conductora (JAK2 vs otra), riesgo (IPSS intermedio 2 o alto), performance status, grado de esplenomegalia, hemoglobina o recuento de plaquetas basal. Los eventos adversos más relevantes fueron los hematológicos; anemia y plaquetopenia. Los eventos adversos no hematológicos generalmente fueron grado 1 o 2. La actualización de ambos estudios a 3 años^(18,19) confirmó una respuesta duradera y no reveló ningún evento adverso nuevo; y a 5 años se vio además, si bien no era un objetivo planteado inicialmente, que los pacientes tratados con ruxolitinib tuvieron mejor supervivencia^(20,21). En paralelo a estas actualizaciones, se publicó el estudio JUMP⁽²²⁾. Este fue un estudio de acceso expandido que, si bien inicialmente fue diseñado para incluir 1200 pacientes, finalmente terminó reclutando 2233, demostrando el interés médico (o la necesidad insatisfecha con las opciones disponibles en aquel momento) por tratar a los pacientes con mielofibrosis sintomática con ruxolitinib. Vale la pena destacar las diferencias con respecto a los estudios COMFORT:

1 sola rama de tratamiento, mayor número de pacientes incluidos (2233), incluyó pacientes con IPSS intermedio 1 (además de intermedio 2 y alto), y luego de una enmienda, incluyó pacientes con recuento de plaquetas >50 x 10⁹/L (aunque los pacientes con <100 x10⁹/L fueron solo el 12% de la cohorte). El objetivo primario fue la seguridad y tolerancia. El perfil de eventos adversos fue similar a lo publicado previamente tanto en la población general como en los pacientes con plaquetopenia. La toxicidad más frecuente fue la hematológica, aunque raramente llevó a la discontinuación del tratamiento.

Un meta-análisis de los estudios sobre el uso de ruxolitinib para el tratamiento de mielofibrosis en la vida real que analizó 4500 pacientes confirma no solo eficacia en reducir la esplenomegalia y mejorar la sintomatología, sino que la anemia, trombocitopenia e infecciones fueron los eventos adversos más frecuentes, aunque raramente llevaron a la discontinuación del tratamiento⁽²³⁾. Por último, estudios sobre costo-efectividad mencionan que el ruxolitinib fue superior a cualquier tratamiento alternativo en distintos países⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Fedratinib

El fedratinib fue el segundo JAKi en ser aprobado, tanto en primera línea como en pacientes refractarios o intolerantes a ruxolitinib, posterior a la publicación de los estudios JAKARTA⁽²⁷⁾ y JAKARTA-2⁽²⁸⁾. El JAKARTA es un estudio fase 3 que comparó de manera aleatorizada al fedratinib versus placebo en pacientes con mielofibrosis sin tratamiento previo que tenían recuento de plaquetas >50x10⁹/L. Similar al ruxolitinib, el fedratinib fue superior al placebo en cuanto a la respuesta esplénica y control de síntomas. El JAKARTA-2 fue un estudio fase 2, de 1 sola rama

que evaluó la eficacia del fedratinib en pacientes con mielofibrosis con riesgo según IPSS intermedio-2 y alto que habían recibido ruxolitinib previamente. El fedratinib fue efectivo en esta población, aunque como la definición de resistencia o intolerancia a ruxolitinib había quedado a criterio de cada investigador, generó cierta dificultad en la interpretación de estos resultados. Utilizando criterios más precisos en cuanto a la definición de resistencia e intolerancia, el fedratinib mantuvo una eficacia del 30% aproximadamente en cuanto a reducción de la esplenomegalia y control de la sintomatología general⁽²⁹⁾. En cuanto a la tolerancia, a pesar de que la toxicidad hematológica fue la más importante, en ambos estudios la toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea) fue frecuente, situación predecible por el hecho de la inhibición del FLT3, llevando a la suspensión de la medicación en varios pacientes. Otra toxicidad vinculada al fedratinib fue la encefalopatía de Wernicke, que llevó a suspender transitoriamente los estudios con fedratinib. Una vez analizados minuciosamente los casos, se concluyó que los pacientes que habían desarrollado encefalopatía de Wernicke también tenían alguna condición subyacente como malnutrición o trastornos gastrointestinales que generaban déficit de vitamina B12, reactivándose los estudios, con su aprobación posterior.

Ante los resultados de los estudios JAKARTA que demostraron eficacia pero con ciertos interrogantes con respecto a su toxicidad, se diseñaron los estudios FREEDOM⁽³⁰⁾ y FREEDOM 2⁽³¹⁾ que tenían como objetivo evaluar la tolerancia y eficacia del fedratinib en pacientes con MF que habían recibido ruxolitinib, empleando criterios estrictos de resistencia y utilizando de manera pre definida estrategias de profilaxis primaria de toxicidad gastrointestinal y monitoreo y suplementación de vitamina B12. Ambos estudios demostraron ventajas para los pacientes que recibieron fedratinib con respecto a la reducción de la esplenomegalia y control de síntomas con una toxicidad gastrointestinal menor a lo observado en los estudios iniciales.

Momelotinib

El momelotinib es un inhibidor de JAK1 y JAK2 que también inhibe al receptor de activina A Tipo 1 (ACVR1). El ACVR1 tiene un rol fundamental en la regulación de la eritropoyesis. Su activación estimula la expresión de hepcidina reduciendo la bio-

disponibilidad de hierro necesaria para la eritropoyesis. Al inhibir al ACVR1, junto al JAK1 y JAK2, el momelotinib inhibe la hepcidina y potencialmente podría mejorar la anemia⁽³²⁾.

El estudio SIMPLIFY-1⁽³³⁾ es un estudio fase 3, aleatorizado que incluyó pacientes con MFP o secundaria que no habían recibido JAKi previamente y comparó al momelotinib versus ruxolitinib. El momelotinib no fue inferior al ruxolitinib en cuanto a la reducción de la esplenomegalia (objetivo primario), aunque una mayor proporción de pacientes tuvo mejoría de los síntomas en la rama de ruxolitinib comparado con la de momelotinib. Al ingreso el 63% y 70% de los pacientes tenían independencia transfusional en la rama de momelotinib y ruxolitinib respectivamente. De manera esperable, una mayor proporción de pacientes en la rama de momelotinib tenía independencia transfusional en la semana 24 (67% versus 49% respectivamente, $p < 0.001$). En la rama de momelotinib, menos pacientes tenían dependencia transfusional (30% versus 40%; $p < 0.019$) y la tasa de transfusiones fue menor a la semana 24 (0 versus 0.4 unidades de glóbulos rojos por mes; $p < 0.001$) con respecto a la rama control. Combinando los distintos criterios de respuesta (reducción esplénica, control de síntomas e independencia transfusional), el 39% de los pacientes en la rama de momelotinib obtuvo 2 o más de ellos versus el 35% en la rama de ruxolitinib. El perfil de toxicidad y la frecuencia de eventos adversos fue similar entre ambas drogas (plaquetopenia, diarrea, cefalea, astenia) salvo para la anemia, donde se vio en el 14% en la rama momelotinib versus 38% en la rama de ruxolitinib y neuropatía, 10% en la rama de momelotinib versus 5% en la rama control.

El estudio SIMPLIFY-2⁽³⁴⁾ evaluó al momelotinib versus el mejor tratamiento disponible en pacientes que habían recibido ruxolitinib y habían tenido una respuesta subóptima o intolerancia hematológica, definida por requerir transfusiones de glóbulos rojos, o reducción de dosis por anemia o plaquetopenia grado 3 o 4. La respuesta esplénica (reducción $> 35\%$ del basal en la semana 24) fue baja y no hubo diferencias en ambas ramas (7% en la rama de momelotinib, 6% en la rama control). Esta pobre respuesta podría explicarse porque al ingreso al estudio, la mayoría de los pacientes venían recibiendo ruxolitinib y ya habían experimentado una reducción de la esplenomegalia previamente y entraron al

estudio por haber tenido toxicidad hematológica. A diferencia con lo visto en el SIMPLIFY-I, los pacientes que recibieron momelotinib tuvieron mayor control de síntomas que la rama control, 26% versus 6% respectivamente ($p < 0.0006$). Nuevamente, una proporción mayor de pacientes en la rama de momelotinib tuvo independencia transfusional comparado con la otra rama, donde el 89% recibieron ruxolitinib (43% versus 21% respectivamente, $p < 0.0012$). Los eventos adversos y su frecuencia fueron similar a lo conocido.

La anemia, ya sea secundaria a la enfermedad o como efecto adverso al tratamiento es un problema frecuente y no resuelto aún. Los tratamientos disponibles hasta el momento son eritropoyetina⁽³⁵⁾, danazol⁽³⁶⁾, talidomida⁽³⁷⁾, corticoides (todos con una eficacia limitada) o directamente soporte transfusional. Basados en la inhibición de ACVR-1 y a los resultados de los estudios SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2, se evaluó la eficacia del momelotinib versus el danazol de manera aleatorizada en pacientes que habían recibido un JAKi previamente, pero tenían anemia o plaquetopenia significativa o estaban sintomáticos. El estudio se llamó MOMENTUM⁽³⁸⁾ y si bien su objetivo primario fue el control de síntomas, otros objetivos fueron reducción de la esplenomegalia e impacto sobre la anemia. Mas allá de la esperable mayor respuesta en cuanto a control de síntomas y reducción esplénica (ya que el danazol no debería tener gran impacto en estos ítems), lo interesante de este estudio fue la ventaja que se vio en la rama de momelotinib con respecto a todas las variables vinculadas a la anemia: el 30% de los pacientes con momelotinib alcanzaron una independencia transfusional comparado con 20% de los pacientes que recibieron danazol ($p = 0.01$). De la misma manera, la tasa de independencia transfusional aumentó un 17% en la rama momelotinib versus 5% en la rama control (esta diferencia fue mayor entre los pacientes que tenían una hemoglobina basal > 8 gr/dl en ambas ramas). Para aquellos que no alcanzaron la independencia transfusional, el número de transfusiones fue menor en la rama de momelotinib versus danazol.

Pacritinib

El pacritinib es el cuarto inhibidor de JAK2 aprobado por FDA en 2022 (no aprobado por ANMAT aun) para pacientes con MF de riesgo intermedio-2

y alto y recuento de plaquetas $\leq 50 \times 10^9/L$ basados en los estudios PERSIST-1⁽³⁹⁾ y PERSIST-2⁽⁴⁰⁾. El primer estudio incluyó pacientes que no habían recibido JAKi y no tenía límite inferior de recuento de plaquetas y comparó al pacritinib con el mejor tratamiento disponible (excluyendo al ruxolitinib) de manera aleatorizada. El segundo estudio incluyó a pacientes que habían recibido 1 o 2 JAKi previamente y que tenían recuento de plaquetas $\leq 100 \times 10^9/L$ y comparó al pacritinib con el mejor tratamiento disponible, incluyendo al ruxolitinib.

Globalmente, el pacritinib fue efectivo y superior a la rama control en ambos estudios con respecto a la respuesta esplénica y control de síntomas. Sin embargo, los estudios fueron detenidos en 2016 por dudas sobre toxicidad a nivel cardiovascular y sangrados. Esto motivó una serie de estudios retrospectivos para evaluar la seguridad de esta droga^(41,42) o prospectivos con dosis inferiores⁽⁴³⁾ en pacientes con trombocitopenia severa ($\leq 50 \times 10^9/L$). Los resultados favorables que confirmaron el beneficio de pacritinib con respecto a la respuesta esplénica y control de síntomas sin aumento de los eventos hemorrágicos ni cardiovasculares llevaron a su aprobación por FDA.

Mi recomendación

Una vez revisada la evidencia sobre los JAKi disponibles, desarrollaré mi recomendación. Siempre que vayamos a tratar un paciente con MF que no sea candidato para trasplante, hay que definir junto al paciente cuales son los objetivos del tratamiento, en un marco realista y teniendo en cuenta los factores socioeconómicos. Evaluar cuál es el o los síntomas predominantes que tiene el paciente. Cabe aclarar que la presencia de esplenomegalia per sé, no es una indicación de tratamiento. Muchas veces encontramos al examen físico ligera o moderada esplenomegalia o esta es detectada por ecografía, sin que el paciente tenga síntomas, y esto no debería motivar iniciar un tratamiento. El segundo punto, recordar cuál es la farmacodinamia, perfil de eficacia y toxicidad de cada JAKi, repasado previamente. Luego, considerar cuál es el acceso al fármaco que queremos indicar, ya que prescribir o recomendar una droga que no es accesible en nuestro medio puede generar ansiedad en el paciente y conflictos entre el paciente y su cobertura. Por último, tener en cuenta qué experiencia tenemos con la droga a indicar.

Si bien la falta de experiencia no debería limitarnos para indicar un fármaco que debe ser indicado, ante 2 opciones similares, uno tiende a elegir la conocida, ya que redundará en mejor manejo de la misma.

Entonces, aquel paciente con síntomas relacionados a su enfermedad y/o esplenomegalia que no tengan anemia significativa (hemoglobina >10 gr/dl) elijo ruxolitinib como primera opción. Disponemos de estudios aleatorizados que confirman su eficacia, un perfil de toxicidad conocido en base a estudios con mayor cantidad de pacientes, impacto en la supervivencia global en el seguimiento a largo plazo y estudios de la vida real que confirman los resultados de los estudios prospectivos y controlados.

Ahora si el paciente tiene enfermedad sintomática, ya sea por la esplenomegalia o síntomas constitucionales y anemia moderada a severa (hemoglobina <10 gr/dl), avalado por los resultados de 3 estudios aleatorizados, el momelotinib podría ser la droga de elección. Utilizo el tiempo verbal condicional, ya que, al momento de escribir este artículo, si bien está aprobado por ANMAT, no está disponible aún por las vías convencionales. Se puede acceder mediante un programa de régimen de acceso de excepción de medicamentos de ANMAT, cubierto por su fabricante. Otra opción para esta situación es la de utilizar ruxolitinib en dosis menores, aunque esto puede

reducir su eficacia. Para minimizar esto, si se comienza con dosis inferiores de ruxolitinib, debería escalarse la dosis progresivamente en la medida que el paciente lo tolere.

Para el caso de un paciente sintomático y que tenga plaquetopenia, en teoría, la recomendación es pacritinib. El tema es que solo está disponible mediante un programa de excepción. Pero en este caso, como el laboratorio que lo comercializa no se hace cargo del costo de la medicación, a diferencia de lo que ocurre con el momelotinib, esto puede generar dificultades con su cobertura. Entonces, las otras opciones son ruxolitinib en bajas dosis e intentar escalarla de acuerdo a la tolerancia, o bien fedratinib, que tiene un perfil de toxicidad hematológica menor y podría utilizarse a su dosis plena.

El manejo de estos pacientes no termina con la elección del JAKi. Una vez que el paciente inició un tratamiento con el JAKi elegido, hay que monitorear su tolerancia y eficacia, dado que, ante la falla de un JAKi, tal vez otra opción pueda ser más ventajosa para nuestro paciente.

Afortunadamente, la ciencia es dinámica y el tratamiento de los pacientes con MF se encuentra en una constante evolución. Tenemos que estar preparados para los cambios que puedan surgir en estas recomendaciones en el futuro próximo.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Novartis y GSK por concepto de conferencias y por parte de Pint Pharma y GSK por consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. TefFeri A, Pardanani A. Myeloproliferative neoplasms: A contemporary review. *JAMA Oncol* 2015;1:97–105.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the world health organization classification of haematolymphoid tumours: Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* 2022;36:1703–1719.
3. Levine RL, Wadleigh M, Cools J et al. Activating mutation in the tyrosine kinase JAK2 in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myeloid metaplasia with myelofibrosis. *Cancer Cell* 2005;7:387–397.
4. Luque Paz D, Kralovics R, Skoda RC. Genetic basis and molecular profiling in myeloproliferative neoplasms. *Blood* 2023;141:1909–1921.
5. Rampal R, Al-Shahrour F, Abdel-Wahab O et al. Integrated genomic analysis illustrates the central role of JAK-STAT pathway activation in myeloproliferative neoplasm pathogenesis. *Blood* 2014;123:e123–33.
6. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med* 2013;369:2391–2405.
7. Guijarro-Hernández A, Vizmanos JL. A broad overview of signaling in Ph-Negative classic myeloproliferative neoplasms. *Cancers* 2021;13:984–1008.
8. Reuther GW. Myeloproliferative neoplasms: Molecular drivers and therapeutics. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2016;144:437–484.
9. Lai HY, Brooks SA, Craver BM et al. Defective negative regulation of Toll-like receptor signaling leads to excessive TNF- α in myeloproliferative neoplasm. *Blood Adv* 2019;3:122–131.
10. Fisher DAC, Miner CA, Engle EK et al. Cytokine production in myelofibrosis exhibits differential responsiveness to JAK-STAT, MAP kinase, and NF κ B signaling. *Leukemia* 2019;33:1978–1995.
11. Tefferi A, Vaidya R, Caramazza D et al. Circulating interleukin (IL)-8, IL-2R, IL-12, and IL-15 levels are independently prognostic in primary myelofibrosis: A comprehensive cytokine profiling study. *J Clin Oncol* 2011;29:1356–1363.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines Version 2.2025 for Myelofibrosis. NCCN.org.
13. Ashhoff M, Petzer V, Warr M et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Blood*. 2017;129(13):1823–1830.
14. Talpaz M, Kiladjan JJ. Fedratinib, a newly approved treatment for patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis. *Leukemia* 2020 Jul 9;35(1):1–17.
15. Singer J, Al-Fayoumi S, Ma H et al. Comprehensive kinase profile of

- pacritinib, a nonmyelosuppressive Janus kinase 2 inhibitor. *J Exp Pharmacol* 2016;16:11-19.
16. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:799-807.
 17. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 787-798.
 18. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-Term Outcomes Of Ruxolitinib Therapy In Patients With Myelofibrosis: 3-Year Update From COMFORT-I. *Blood* 2013; 122:396.
 19. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood* 2013; 122: 4047-4053.
 20. Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian JJ et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia* 2016;30:1701-1707.
 21. Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J et al. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol* 2017;10:55-69.
 22. Al-Ali H, Griesshammer M, Foltz L et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol* 2020;189:888-903.
 23. Al-Ali H, Gerdts A, Grunwald M, Yu J. A Review of Real-World Experience With Ruxolitinib for Myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2025;25:e262-e281.
 24. Karakuleli G, Barham L. Cost-effectiveness of ruxolitinib for patients with myelofibrosis: a Review of the literature. *Hemasphere* 2021;5:825.
 25. Rojas R, Balmaceda C, Vargas C, Espinoza MA. Cost effectiveness of ruxolitinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis from public health perspective in Chile. *Value Health* 2016;19:A590.
 26. Gómez-Casares MT, Hernández-Boluda JC, Jiménez-Velasco A, et al. Cost-effectiveness of ruxolitinib Vs best available therapy in the treatment of myelofibrosis in Spain. *J Health Econ Outcomes Res* 2017;5:162-174.
 27. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE et al. Safety and efficacy of Fedratinib in patients with primary or secondary myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015;1(5):643-651.
 28. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2017;4(7):e317-324.
 29. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi A et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: An updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol.* 2020;95(6):594-603.
 30. Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S et al. P1042: safety and tolerability results from the phase 3B freedom trial of fedratinib (FEDR), an oral, selective JAK2 inhibitor, in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib. *Hemasphere* 2022;6(Suppl):932-933.
 31. Harrison CN, Mesa R, Talpaz M et al. Efficacy and safety of Fedratinib in patients with myelofibrosis previously Treated with Ruxolitinib: Results from the phase 3 randomized FREEDOM2 study. *Blood* 2023;142(S1):A3204.
 32. Asshof M, Petzer V, Warr MR et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Blood* 2017;29(13):1823-30.
 33. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naive Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol* 2017;35(34):3844-50.
 34. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2018;5(2):e73-81.
 35. Crisà E, Cilloni D, Elli EM, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol.* 2018;182:701-704.
 36. Cervantes F, Isola IM, AlvarezLarran A et al. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and longterm results. *Ann Hematol* 2015; 94: 1791-1796.
 37. Mesa R, Steensma D, Pardanani A et al. A phase 2 trial of combination low-dose thalidomide and prednisone for the treatment of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood* 2003;101:2534-2541.
 38. Verstovsek S, Gerdts A, Vannucchi A et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 Study. *Lancet* 2023;401:269-280.
 39. Mesa R, Vannucchi A, Mead A et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4(5):e225-36.
 40. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M et al. Pacritinib vs best available therapy, including Ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):652-9.
 41. Verstovsek S, Mesa R, Talpaz M et al. Retrospective analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia. *Haematologica* 2022;107(7):1599-607.
 42. Mascarenhas J, Harrison C, Gerdts A et al. Safety analysis of pacritinib in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia. *Blood* 2021;138:A3640.
 43. Gerdts A, Savona M, Scott B et al. Results of PAC203: A randomized phase 2 Dose- finding study and determination of the recommended dose of pacritinib. *Blood.* 2019;134:A667.



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.

Trombosis venosa superficial: un análisis profundo

Superficial Vein Thrombosis: A Comprehensive Review

Colimodio, Paulo 

*Hemostasia y Trombosis. Servicio de Hematología.
Hospital Universitario Austral; Pilar, Argentina.*

pcolimod@hospitalaustral.edu.ar



**TROMBOSIS VENOSA:
ACTUALIZACIÓN
PARA SITUACIONES
CLÍNICAS DE LA
PRÁCTICA DIARIA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 127-132
Noviembre 2025

Palabras claves: Trombosis venosa superficial,
Anticoagulación,
Manejo práctico.

Keywords: Superficial vein thrombosis,
Anticoagulation,
Practical management.

Introducción

La trombosis venosa superficial (TVS), también denominada tromboflebitis superficial, se caracteriza por la formación de coágulos en el lumen de las venas superficiales, acompañado en la mayoría de casos de inflamación de la pared venosa. Durante décadas fue considerada un cuadro benigno y autolimitado, manejado principalmente con anti-inflamatorios y medidas locales. Sin embargo, la evidencia de en las últimas décadas ha modificado esta percepción, ubicando a la TVS dentro del espectro de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE), ya que el trombo puede progresar hacia el sistema venoso profundo y causar Trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolia pulmonar (EP), y a su vez con una morbimortalidad similar a la TVP, en determinados subgrupos de riesgo^(1,2). Este cambio de paradigma ha llevado a la implementación de estrategias diagnósticas y terapéuticas más activas,

incluyendo el uso de ecografía dúplex (ultrasonografía compresiva con ecodoppler), para confirmar el diagnóstico, y la indicación de anticoagulación en dosis profiláctica o intermedia en pacientes seleccionados, con el objetivo de reducir la progresión y recurrencia de eventos tromboembólicos.

Epidemiología

La TVS es la forma más frecuente de trombosis venosa. La incidencia anual en la población general se encuentra entre 0,3 y 1,5 por 1000 personas por año y su prevalencia se estima entre 3 y 11%⁽³⁾. El estudio STEPH, realizado en Francia en más de 260.000 adultos, mostró una incidencia anual de 0,64% de TVS confirmada por ecografía⁽⁴⁾. Los registros de atención primaria de Países Bajos reportan cifras similares, estima alrededor de 123.000 casos anuales⁽⁵⁾. La enfermedad es más común en mujeres y su incidencia aumenta con la edad, alcanzando su

máximo en la sexta y séptima décadas de la vida. La presencia de insuficiencia venosa crónica y várices es el factor predisponente más común y se encuentra en hasta 80% de los casos. Sin embargo, la TVS en venas no varicosas representa un subgrupo clínicamente relevante, con mayor probabilidad de asociación a TVP, EP y recurrencia⁽⁶⁾.

La TVS tiene una fuerte asociación con cáncer. Desde la descripción clásica de Armand Trousseau en 1865 se sabe que puede ser la primera manifestación de neoplasias ocultas, especialmente adenocarcinomas mucinosos de páncreas, estómago y colangiocarcinoma, así como cáncer de pulmón y mama. Estudios contemporáneos han demostrado que entre 8 y 18% de los pacientes con TVS presentan un cáncer diagnosticado en el año siguiente al evento. En el registro RIETE se evidenció que los pacientes con cáncer activo tienen un riesgo de eventos tromboembólicos cuatro veces superior en comparación con los pacientes sin cáncer (OR: 4.92; 95%CI: 1.82–12.4) HR 3,9; IC95% 1,3–11,8)⁽⁷⁾.

Como se mencionó previamente hasta un 25% de los pacientes con TVS puede asociar TVP. El estudio POST, un estudio prospectivo observacional, registró TVP en 1 de cada 4 pacientes con TVS y cáncer⁽⁸⁾. Es de señalar que los pacientes con cáncer presentan mayor riesgo de eventos TEV al diagnóstico, que se mantiene durante los primeros meses facilitado por internaciones, intervenciones quirúrgicas, implantes de catéteres implantables, como también aumento del estado inflamatorio secundario a tratamientos citotóxicos o estado protrombótico de clase descrito con drogas antiangiogénicas (lenalidomida, talidomida) o inmunoterapia^(9,10).

En pacientes hospitalizados, la TVS asociada a catéteres venosos centrales o periféricos es una complicación frecuente. Una revisión sistemática informó una incidencia de 7,5% de trombosis relacionada a catéteres centrales de inserción periférica (PICCs) en pacientes oncológicos.⁹ En las unidades de cuidados críticos, la inmovilización, la sepsis y la presencia de dispositivos invasivos aumentan el riesgo de TVS y TVP⁽¹¹⁾.

Fisiopatología

La fisiopatología de la TVS no escapa la clásica tríada de Virchow: estasis venosa, lesión endotelial e hipercoagulabilidad. La estasis venosa, es uno de los principales factores, característica de las varices,

favorece la formación de microtrombos en el interior de la luz venosa. La inflamación de la pared, con liberación de citocinas, selectinas y metaloproteinasas, genera un entorno procoagulante que facilita la progresión del trombo. La lesión endotelial, en su mayoría secundaria a intervenciones quirúrgicas, microtraumatismos, invasión tumoral o iatrogénica, como ocurre en los pacientes portadores de catéteres venosos⁽¹⁰⁾.

Finalmente, la hipercoagulabilidad hereditaria, como en el factor V Leiden y la mutación de la protrombina G20210A o adquirida, el embarazo, el puerperio y el síndrome antifosfolipídico se encuentran con una tasa similar a lo descrito en TVP/EP. La localización anatómica y la extensión del trombo tienen relevancia pronóstica. La proximidad menor a 3 cm de la unión safeno-femoral o safeno-poplíteo se asocia a un riesgo significativamente mayor de propagación hacia el sistema profundo, mientras que la extensión mayor de 5 cm se considera TVS extensa y se correlaciona con mayor riesgo de recurrencia y complicaciones. Estos criterios fueron adoptados a partir de los ensayos clínicos pivotaes y en las guías para definir la indicación de anticoagulación^(14,15,16,17,18).

Diagnóstico y riesgo de complicaciones

El diagnóstico de la TVS es clínico en la mayoría de los casos, basado en la presencia de dolor, eritema y palpación de un cordón venoso indurado. Sin embargo, la ecografía dúplex es el método de elección para confirmar la presencia de trombo, definir su extensión, establecer su proximidad a la unión con venas profundas y descartar trombosis venosa profunda asociada. La guía de la Sociedad Europea de Cirugía Vascul (ESVS, sus siglas en inglés) del 2021 recomienda la realización sistemática de ecografía en todo paciente con sospecha de TVS⁽¹¹⁾.

Diversos estudios han demostrado que la TVS no es un hallazgo inocuo. Un metaanálisis de 22 estudios que incluyó 4358 pacientes mostró que la TVP concomitante estaba presente en 18,1% y la embolia pulmonar en 6,9%⁽¹³⁾. El estudio POST, encontró que una cuarta parte de los pacientes con TVS presentaban TVP al momento del diagnóstico y una tasa acumulada de eventos tromboembólicos que ascendía al 40% cuando la trombosis comprometía venas no varicosas⁽⁶⁾. Estos hallazgos respaldan la necesidad de una estratificación de riesgo detallada que

identifique a los pacientes que requieren tratamiento anticoagulante para prevenir complicaciones.

Evidencia clínica y ensayos pivotaes

La evidencia clínica ha modificado radicalmente la conducta terapéutica frente a la TVS. El ensayo STE-NOX fue uno de los primeros estudios randomizados en demostrar el beneficio de la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular, mostrando que la enoxaparina redujo la recurrencia y progresión de la trombosis de 30% a 8,3% en solo 12 días de seguimiento, sin aumento significativo del sangrado⁽¹⁴⁾.

El ensayo pivotal CALISTO, multicéntrico y doble ciego, incluyó 3002 pacientes con TVS de la vena safena con un compromiso mayor o igual a 5 cm de extensión y alejada más allá de 3 cm de la unión safeno-femoral, demostrando que fondaparinux 2,5 mg/día durante 45 días redujo el evento primario compuesto de 5,9% en el grupo placebo a 0,9% en el grupo tratado (HR 0,15; IC95% 0,08–0,26; $p < 0,001$) sin aumento significativo de sangrado mayor⁽¹⁵⁾.

El estudio STEFLUX evaluó distintos esquemas de parnaparina y demostró que la duración del tratamiento es crucial: los pacientes tratados 30 días presentaron 0% de recurrencia frente a 7,3% en los tratados solo 10 días ($p < 0,01$), confirmando la necesidad de extensión del tratamiento anticoagulante al menos 30 días⁽¹⁶⁾.

Más recientemente, el estudio SURPRISE comparó rivaroxabán 10 mg/día vía oral contra fondaparinux 2,5 mg/día SC durante 45 días, demostrando no inferioridad en la prevención de eventos tromboembólicos (3% vs 2%, HR 1,10; IC95% 0,70–1,80) y sin aumento de sangrado mayor⁽¹⁷⁾. Estos resultados validan el uso de rivaroxabán como alternativa eficaz y segura, con la ventaja de un esquema oral, más económico, mejorando la adherencia al tratamiento. Otros hallazgos de interés en estudios observacionales y registros han complementado la información de los ensayos. Lo observado en el estudio POST, se objetivó también en el estudio OPTIMEV, en el que se destacó que la ausencia de varices se asocia a mayor riesgo de TVP concomitante y de recurrencia.¹⁸ El registro RIETE analizó pacientes con trombos a <3 cm de la unión safeno-femoral y mostró que las dosis profilácticas o intermedias de anticoagulación no fueron inferiores a las dosis terapéuticas para prevenir eventos tromboembólicos, aunque

se observó una ligera tendencia a mayor sangrado en los pacientes que recibieron dosis altas de tratamiento. Finalmente, el metaanálisis de Lobastov en 2024 integró datos de 24 estudios con más de 12.000 pacientes, confirmando que la anticoagulación por 31–45 días reduce a la mitad el riesgo de eventos tromboembólicos y que el riesgo de sangrado mayor es <0,5 eventos por 100 pacientes-año, lo que demuestra un excelente perfil de seguridad y un balance riesgo-beneficio favorable⁽²⁰⁾.

Recomendaciones de guías

Las guías internacionales coinciden en recomendar anticoagulación para TVS extensa o proximal. La ESVS 2021 sugiere fondaparinux 2,5 mg/día durante 45 días como primera elección, con posibilidad de prolongar hasta 90 días en pacientes con cáncer, ausencia de varices o recurrencia⁽⁶⁾. La guía CHEST 2021 también recomienda fondaparinux o rivaroxabán 10 mg/día por 45 días para TVS ≥ 5 cm y considera la anticoagulación en casos menores si existen factores de riesgo de progresión⁽²¹⁾. Las guías de diferentes países proponen al menos 30 días de tratamiento anticoagulante y la consideración de anticoagulación en dosis terapéuticas si el trombo está a menos de 3 cm de la unión safénica. El consenso SAC–SAH 2025 adaptó estas recomendaciones a la práctica local, recomendando HBPM, fondaparinux o DOAC en dosis profilácticas durante 4–6 semanas, con prolongación hasta 90 días en pacientes con cáncer, trombofilia o recurrencia, considerando la dosis terapéutica en escenarios de alto riesgo de progresión y enfatizando la necesidad de control ecográfico y búsqueda activa de causas subyacentes⁽²²⁾.

Trombosis asociada a catéter venoso central

La trombosis asociada a catéter (CRT, por sus siglas en inglés) es una complicación frecuente en pacientes hospitalizados, especialmente oncológicos, en unidades de cuidados críticos y aquellos que reciben nutrición parenteral.

La decisión de retirar o mantener el catéter ante el diagnóstico de trombosis debe balancear el riesgo de embolización o progresión de la trombosis con la necesidad de preservar un acceso venoso central funcional.

La evidencia disponible proviene en su mayoría de estudios observacionales y revisiones sistemáticas. En una revisión amplia de Chopra y colaboradores

concluyeron que mantener el catéter es seguro cuando éste se encuentra funcionando, no infectado y el paciente recibe anticoagulación adecuada⁽²³⁾. El riesgo de embolización clínica luego de iniciar anticoagulación es bajo y la mayoría de las complicaciones se observan en pacientes no tratados o con anticoagulación insuficiente. Estudios en población oncológica han demostrado que la retirada inmediata del catéter no mejora los desenlaces clínicos y puede comprometer la continuidad del tratamiento al perderse el acceso venoso⁽²⁴⁾.

La conducta recomendada es iniciar anticoagulación lo antes posible y diferir la retirada del catéter al menos 3–5 días, siempre que el estado clínico lo permita, para estabilizar el trombo y reducir el riesgo de embolia pulmonar. El retiro está indicado en caso de catéter disfuncionante, infección confirmada o sospechada, progresión de la trombosis a pesar de anticoagulación o cuando el acceso venoso ya no se requiere. Si el catéter es funcional, está libre de infección y es indispensable para el tratamiento, puede permanecer en su sitio bajo anticoagulación y con monitoreo clínico y ecográfico periódico⁽²⁴⁾.

En cuanto a la duración del tratamiento anticoagulante, se sugiere mantenerlo por al menos tres meses tras la retirada del catéter, o al menos hasta la resolución documentada de la trombosis. Si el catéter permanece en su lugar, la anticoagulación debe mantenerse durante todo el período en que el dispositivo esté implantado, ya que el riesgo de recurrencia persiste mientras exista el factor desencadenante⁽²⁴⁾.

Tanto la guía ASH 2020 como la guía CHEST 2021 recomiendan no retirar el catéter de forma rutinaria, salvo en caso de infección, disfunción o cuando ya no sea necesario, e iniciar anticoagulación tan pronto como sea posible (Grado 2C, evidencia moderada-baja). Además, se aconseja mantener la anticoagulación mientras el catéter esté en uso y prolongarla 6 a 8 semanas en trombosis superficial luego de su extracción y hasta tres meses con trombosis profundas asociada, siempre que no exista riesgo de recurrencia persistente^(25,21).

Manejo clínico TVS de miembros inferiores. Enfoque práctico sugerido.

El abordaje terapéutico de la trombosis venosa superficial debe comenzar con una adecuada estratificación de riesgo. La evaluación inicial incluye confirmar el diagnóstico mediante ecografía dúplex, determinar

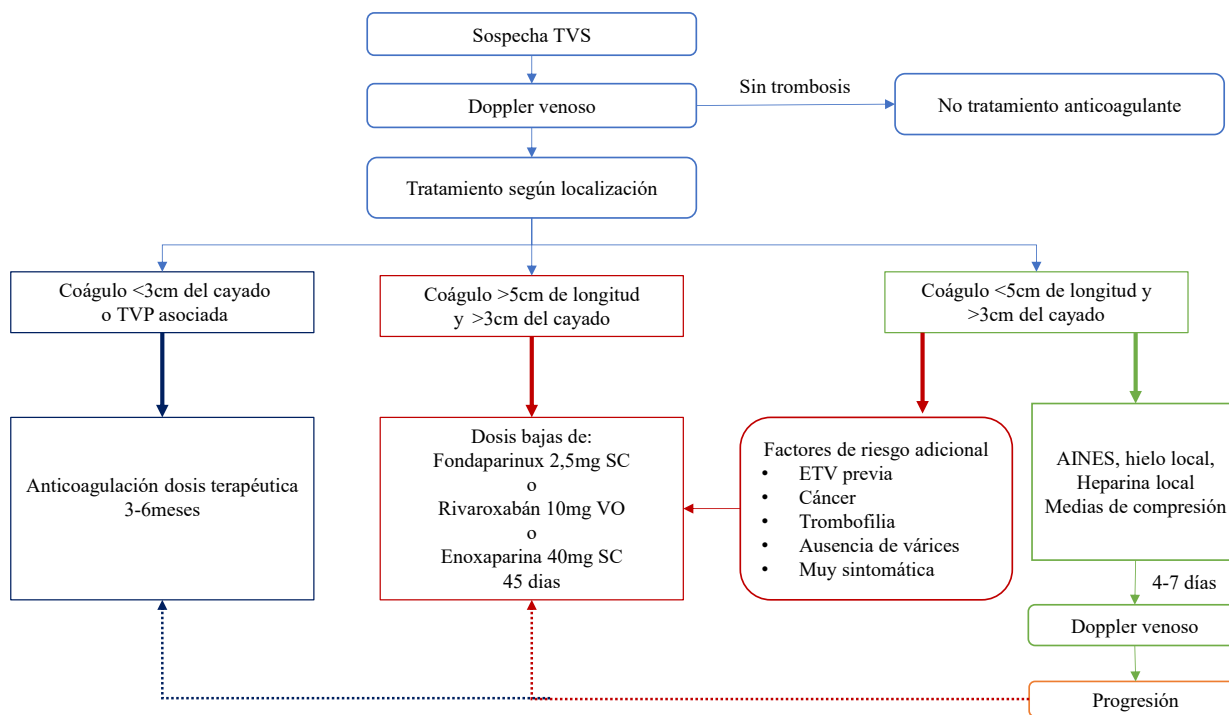
la extensión de la trombosis, medir la distancia a la unión safeno-femoral o poplítea y detectar la presencia de TVP o EP asociadas. Los criterios de riesgo mayor son: extensión ≥ 5 cm, proximidad < 3 cm a las uniones safénicas, trombosis en venas no varicosas, historia de ETEV previa, presencia de cáncer activo, trombofilia mayor o síntomas progresivos. Estos pacientes deben ser considerados para anticoagulación, ya que su riesgo de extensión o recurrencia puede alcanzar hasta 25 % a tres meses si no se tratan.

En el caso de cáncer activo, la TVS suele formar parte de un estado protrombótico sistémico y puede ser la primera manifestación del síndrome de Trousseau. En pacientes con enfermedad muy activa o con alta carga tumoral, se recomienda anticoagulación preferentemente con HBPM o fondaparinux con dosis terapéutica, dado que su eficacia y seguridad han sido validadas en población oncológica, y en segunda opción rivaroxabán o apixabán en dosis terapéutica, dejando las dosis de profilaxis de HBPM y fondaparinux, o dosis bajas de rivaroxabán 10mg una vez al día o apixabán 2,5mg cada 12hs, en pacientes menos comprometidos.

La duración mínima sugerida es de 45 días, pero muchos consensos extienden el tratamiento hasta 3 meses o hasta la resolución del estado procoagulante en tumores activos. La búsqueda de neoplasia oculta en TVS idiopática incluye interrogatorio dirigido, examen físico, laboratorio básico (hemograma, función hepática, marcadores inflamatorios) y, según la edad y el riesgo, estudios de imagen (TC tórax-abdomen-pelvis) y pesquisa de neoplasias específicas.

Conclusiones

La trombosis venosa superficial es una condición frecuente y clínicamente relevante que requiere un abordaje activo. El diagnóstico ecográfico sistemático y la estratificación del riesgo son esenciales para prevenir complicaciones graves. La evidencia ha establecido que la anticoagulación profiláctica o intermedia durante 30–45 días es eficaz y segura en TVS extensa o proximal. Las guías internacionales y el consenso argentino recomiendan tratar de forma proactiva a estos pacientes y considerar la prolongación del tratamiento en subgrupos de alto riesgo como aquellos con cáncer o trombofilia. La implementación de algoritmos de manejo estandarizados y la integración de registros nacionales permitirán optimizar el pronóstico y avanzar en la comprensión de esta entidad.



Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Roemmers, Siegfried, Baliarda, Bayer y Boehringer por actividades educativas y por parte de Bayer y Boehringer por asesorías / consultorías.

Bibliografía

- Mangiafico M, Costanzo L. Superficial Venous Thrombosis: A Comprehensive Review. *Healthcare (Basel)*. 2024;12(4):500.
- Di Minno MN, Ambrosino P. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016 May;14(5):964-7.
- Balahura AM, Florescu AG. Current Diagnostic and Therapeutic Challenges in Superficial Venous Thrombosis. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(9):1466.
- Frappé, P.; Buchmuller-Cordier, A. Annual diagnosis rate of superficial vein thrombosis of the lower limbs: The STEPH community-based study. *J. Thromb. Haemost*. 2014, 12, 831–838.
- Geersing, G.J.; Cazemier, S. Incidence of superficial venous thrombosis in primary care and risk of subsequent venous thromboembolic sequelae: A retrospective cohort study performed with routine healthcare data from the Netherlands. *BMJ Open* 2018, 8, e019967.
- The POST Study Investigators. A Prospective Observational Study of Superficial Venous Thrombosis. *J Vasc Surg*. 2010;51:3–9.
- Debourdeau, P.; Bertoletti. Three-Month Outcomes in Cancer Patients with Superficial or Deep Vein Thrombosis in the Lower Limbs/ Results from the RIETE Registry. *Cancers*2023,15,2034.
- Decousus H, Quéré I. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism- a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med*. 2010 Feb 16;152(4)-218-24.
- Verso M, Agnelli G. Venous Thromboembolism Associated with Long-term Use of Central Venous Catheters in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665–3675.
- Goel A, Khorana A. Assessing the risk of thromboembolism in cancer patients receiving immunotherapy. *Eur J Haematol*. 2022 Apr;108(4)-271-277.
- Kakkos SK, Gohel M. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61:9–82.
- Middeldorp S, et al. Hereditary Thrombophilia and Thrombosis Risk. *Blood*. 2016;127(14):1737–1745.
- Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, et al. Prevalence of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patients with Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2016;14(5):964–972.
- Superficial Thrombophlebitis Treated By Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 28;163(14)-1657-63.
- Decousus H, et al. Fondaparinux for the Treatment of Superficial-Vein Thrombosis in the Legs. *N Engl J Med*. 2010;363:1222–1232.
- Cosmi B, Filippini M. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolism and Fluxum). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1026–35.
- Beyer-Westendorf J, Schellong SM. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017 Mar;4(3):e105-e113


18. Galanaud JB, Genty C. Predictive factors for concurrent deep-vein thrombosis and symptomatic venous thromboembolic recurrence in case of superficial venous thrombosis. The OPTIMEV study. *Thromb Haemost.* 2011 Jan;105(1):31-9.
19. Prandoni P, Pesavento R. No difference in outcome between therapeutic and preventive anticoagulation in patients with superficial vein thrombosis involving the saphenous-femoral junction. *Vasc Med.* 2022;27(3):290-292.
20. Lobastov K, et al. Anticoagulation in Superficial Vein Thrombosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2024;12(2):101726.
21. Stevens SM, Woller S, Kearon C. Antithrombotic Therapy for VTE Disease- Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2021 Dec;160(6)-e545-e608.
22. Consenso TEV SAC_SAH. HEMATOLOGÍA 2025. Volumen 29 Número extraordinario: 156-162
23. Chopra V, Anand S, Krein SL, Chenoweth C, Saint S. Bloodstream infection, venous thrombosis, and peripherally inserted central catheters: reappraising the evidence. *Lancet Haematol.* 2013 Dec;1(5):e146-e154. doi:10.1016/S2352-3026(14)70063-4. PMID: 25531986.
24. López-Rubio M, Lago-Rodríguez MO. A Comprehensive Review of Catheter-Related Thrombosis. *J Clin Med.* 2024 Dec 21;13(24)-7818.
25. Ortel TL, Neumann I, Ageno W. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020 Oct 13;4(19):4693-4738.



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.

Tromboprofilaxis en artroplastia primaria de cadera y rodilla: más allá de heparina de bajo peso molecular y anticoagulantes orales directos.

Revisiting Thromboprophylaxis in Joint Replacement: Beyond Low Molecular Weight heparin and Direct Oral Anticoagulants

Golglid, Silvina 

*Servicio de Hematología del Sanatorio Anchorena San Martín.
Buenos Aires, Argentina.*

silvina.golglid@sasm.com.ar



**TROMBOSIS VENOSA:
ACTUALIZACIÓN
PARA SITUACIONES
CLÍNICAS DE LA
PRÁCTICA DIARIA**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 133-139
Noviembre 2025

Palabras claves: artroplastia,
tromboprofilaxis,
aspirina.

Keywords: arthroplasty,
thromboprophylaxis,
aspirin.

Introducción

El objetivo del siguiente artículo se basa en analizar el uso de aspirina (AAS) en artroplastia primaria de cadera y rodilla (RTC/RTR) según la evidencia disponible en diferentes guías y consensos internacionales.

En el año 2022 se publicó el Consenso Internacional sobre Tromboembolismo Venoso en Cirugía Ortopédica y Traumatológica (ICM-VTE)⁽¹⁾, donde 560 colegas de diferentes especialidades provenientes de 115 países se reunieron para su confección. Se estableció el uso de AAS como la profilaxis de primera elección para prevención de TEV en artroplastia primaria de cadera y rodilla. La Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatológica (SECOT), adoptó esta modalidad como un cambio en el paradigma de la tromboprofilaxis ortopédica, principalmente en los pacientes de bajo riesgo trombótico⁽²⁾. ¿Cambió realmente el paradigma?

El uso de anticoagulantes, tanto heparinas como DOAC, como tromboprofilaxis en la artroplastia primaria de cadera y rodilla está bien establecido. Volver a la “vieja conocida” aspirina dentro de este

arsenal nos debe hacer plantearnos si realmente estamos frente un avance o un retroceso en la prevención de TEV.

El ICM-VTE del año 2022 establece que el método más seguro y eficaz es el uso de aspirina a dosis bajas, incluyendo los pacientes de alto riesgo. Se basa en estudios prospectivos randomizados y en metaanálisis que confirman la eficacia del uso de aspirina en la reducción de las complicaciones tromboembólicas tras artroplastia de cadera y rodilla. La AAS se asoció a una reducción de sangrado frente otros fármacos profilácticos más potentes. La dosis de aspirina de 75-100 mg dos veces al día, han demostrado ser una opción segura y eficaz. El consenso da igual importancia a complicaciones trombóticas como a complicaciones hemorrágicas, justificando así el cambio de paradigma. De esta manera queda establecida la AAS como el fármaco de primera línea de elección.

Hasta el momento, el análisis de costo-efectividad de varios estudios en farmacoeconomía posicionaban a la heparina de bajo peso molecular (HBPM) mejor balanceada que la heparina no fraccionada (HNF).

Si bien la HBPM tiene un mayor valor nominal, su menor incidencia de trombocitopenia inducida por heparina y sangrado, establecen la HBPM con mejor perfil costo-económico por sobre la HNF. La comparación de DOAC y HBPM, muestra resultados contradictorios. La variabilidad de costos de ciertos países favorece el uso de HBPM y en otros el de DOAC. El nuevo paradigma en trombotprofilaxis establece que la AAS es el fármaco con mejor perfil costo-efectivo, por su menor valor nominal, menor incidencia de sangrado de herida quirúrgica, y la ausencia de necesidad de pruebas de laboratorio o monitoreo. Sin embargo, en una revisión sistemática recientemente publicada donde se comparó el costo de AAS en comparación con HBPM, encontró que esta última es más costo-efectiva pese a su mayor valor nominal⁽³⁾. Una revisión de 6 estudios randomizados observó mayor incidencia de TVP distal bajo AAS principalmente en pacientes de alto riesgo trombotico (TEV previo), lo que incrementa su costo a largo plazo. El principal responsable fue el estudio CRISTAL de no inferioridad, donde la AAS no pudo demostrar resultados favorables frente a la HBPM. Se requieren más estudios de costo-efectividad para llegar a conclusiones definitivas.

Es importante señalar que la “Food and Drugs Administration” en Estados Unidos (FDA) no ha aprobado la aspirina para este uso, limitando su uso a “Off Label”. Al ser una nueva indicación para la AAS, la FDA requiere nuevos estudios de aprobación muy específicos. No hay incentivos en la industria farmacéutica ni decisión de políticas sanitarias gubernamentales para asumir los costos de los estudios clínicos necesarios. En conclusión, queda establecido como un “uso no aprobado, pero respaldado por las guías de práctica clínica”, lo cual designa a una práctica médica avalada y aceptada en la comunidad de especialistas.

Es importante tener en claro cuál es el respaldo que le dan a la AAS como trombotprofilaxis en artroplastia primaria de cadera y rodilla, en las diferentes guías internacionales:

- LA ACCP (American College of Chest Physicians) en su publicación del año 2012 recomienda con igual grado (GRADE 1B, Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) el uso de cualquiera de las siguientes opciones durante un mínimo de 14 días: HBPM, HNF, DOAC, fondaparinux o AAS⁽⁴⁾.
- La guía británica NICE 2018⁽⁵⁾, considera el uso de AAS luego de un curso inicial de HBPM de 7 días, completando 14 días totales para RTR y 35 días para RTC.
- La American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), su última guía formal es del 2011⁽⁶⁾ revisada en el año 2021 (OrthoGuidelines, Criterios de Uso Apropiado). Declara que, si bien no hay suficiente evidencia para recomendar un fármaco por sobre otro en trombotprofilaxis de RTC/RTR, la aspirina es una opción válida en “pacientes seleccionados”, especialmente en pacientes de bajo riesgo sin TEV previo. Se basa en un consenso de expertos.
- La guía americana ASH 2019⁽⁷⁾, sugiere en artroplastia primaria de cadera y rodilla el uso de AAS o anticoagulantes como recomendación condicional con bajo grado de certeza. Agrega que, dentro de los anticoagulantes, prefiere DOAC por sobre heparinas (no por un beneficio neto marcado, sino por su mayor comodidad de administración) y dentro de las heparinas, HBPM por sobre HNF. Enfatiza la necesidad de individualizar el tratamiento según el riesgo trombotico y de sangrado de cada paciente.

En conclusión, todas las guías recomiendan algún tipo de profilaxis farmacológica y todas incluyen la AAS como una opción válida. *Pero la interpretación de la evidencia es distinta según el enfoque filosófico y la sociedad científica representada.*

La ACCP establece a la AAS equiparable a los anticoagulantes, utilizando escala GRADE adaptada, con fuerte peso en balance riesgo/beneficio y preferencias del paciente. La guía ASH también utiliza escala GRADE pero de forma más estricta, centrándose en puntos finales duros (TEV sintomático, sangrado mayor, mortalidad). Provieniendo de una sociedad de hematología aspira a tener evidencia más fuerte para poder *recomendar* en vez de *sugerir*. Otras guías aceptan evidencia moderada si el beneficio es claro. La AAOS, al ser una sociedad traumatológica, apunta a dar al cirujano cierta flexibilidad en la decisión según el riesgo del paciente, con especial atención a disminuir el riesgo de complicación hemorrágica del sitio quirúrgico. La guía NICE del sistema sanitario público británico, da un enfoque más equilibrado entre el riesgo de sangrado y TEV con preferencia en un uso escalonado, haciendo énfasis en el balance costo-beneficio.

Se observan también diferencias respecto a la duración óptima de la tromboprolifaxis. Mientras la guía ACCP recomienda la duración extendida de 5 semanas en todos los pacientes sometidos a RTC (basándose en evidencia de alta calidad), la AAOS solo respalda esta indicación para pacientes de alto riesgo. La guía NICE es menos taxativa y sugiere con nivel de "consideración" de la tromboprolifaxis extendida basándose en la evaluación del riesgo individual. La guía ASH sugiere extenderla con base en recomendación débil/condicional.

No hay mayores diferencias respecto a la profilaxis mecánica. Todas las guías la incluyen como complemento a la farmacológica o indicación única solamente si hay contraindicación a la farmacológica. La guía ASH hace hincapié en no reemplazar la profilaxis farmacológica por la mecánica. Parece recomendable el uso de estos dispositivos mecánicos asociados a la profilaxis química, especialmente con el uso de aspirina. Existe cierto debate en cuanto al tiempo de duración del uso de estos dispositivos mecánicos, así como su falta de adherencia en el posoperatorio inmediato por incomodidad del paciente. Existen muchos tipos de dispositivos mecánicos, pero tanto, la compresión neumática intermitente (CNI) como los sistemas de compresión plantar o las medias de compresión han logrado disminuir las tasas de enfermedad tromboembólica venosa. La evidencia sugiere que deberían utilizarse estos sistemas desde el ingreso de los pacientes al hospital y mantenerse un mínimo de 10-14 días.

Discusión

La evidencia demostró que la AAS jugaba un rol preventivo en trombosis venosa, y no solo en el territorio arterial, cuando se la comparó contra placebo en tromboprolifaxis de cirugía de fractura de cadera. El **estudio PEP** del año 2000⁽⁸⁾ randomizó 13.000 pacientes a recibir AAS 160 mg/d versus placebo. Es de destacar que un subgrupo de pacientes incluyó el uso de otra medida de tromboprolifaxis: el 18% recibió HNF y el 26% HBPM. Se observó una significativa reducción de la tasa de TEP 43% (95% CI 18-60; p=0,002) y de TVP sintomática de 29% (95% CI 29-38; p=0,03). Una reducción global de TEP, TVP o ambos del 36% (19-50; p=0,0003). Estas diferencias a favor de AAS se mantuvieron en el análisis multivariado de todos los subgrupos, según sexo, edad, tipo de cirugía o anestesia. Cuando se

analizó el subgrupo que recibió alguna heparina, las diferencias a favor de los que usaron aspirina igualmente se mantuvieron en similares proporciones a la población general (subgrupo de AAS + *heparina vs placebo + heparina*). Con respecto a seguridad, en el grupo de AAS no hubo un incremento significativo de sangrado y/o complicaciones de la herida quirúrgica, pero sí un aumento de hematemesis o melena y requerimiento transfusional por sangrado de cualquier tipo (incremento proporcional del 24% (IC 1-53; p=0,04). El PEP Trial fue pionero en demostrar que AAS puede reducir eventos tromboembólicos en cirugía ortopédica inspirando ensayos como EPCAT I/II, PEPPER y CRISTAL, que evaluaron AAS en artroplastia electiva.

El **estudio CRISTAL**⁽⁹⁾ fue un estudio abierto con 9711 pacientes publicado en 2022. Se reunieron 31 hospitales de Australia para evaluar la no-inferioridad de AAS versus enoxaparina en tromboprolifaxis luego de una artroplastia de cadera o rodilla secundaria a artrosis. Las dosis utilizadas fueron AAS 100 mg/d vo y enoxaparina 40 mg/d sc durante 14 días luego de RTR y 35 días luego de RTC. El paciente que era randomizado al brazo de AAS, si tomaba ese fármaco previamente por otra condición, como por ejemplo enfermedad coronaria, no recibía doble dosis sino la dosis del estudio. Los pacientes randomizados al brazo de heparina, si recibían AAS previa, ésta se mantenía, por lo que recibían AAS + HBPM. Los pacientes bajo doble terapia antiplaquetaria con AAS y clopidogrel no eran incluidos. Alrededor del 5% en cada grupo tenía antecedentes de TEV previo. Todos los pacientes recibían CNI intraoperatoria y ningún paciente permaneció en reposo más allá del día 1 postoperatorio. La edad media de los pacientes fue 67 años. El TEV sintomático ocurrió en 3,45 % del grupo con AAS y en 1,82% del grupo con heparina (la diferencia entre ambos grupos fue del 1,97%; 95% CI, 0,54%-3,41%, p=0.007). La diferencia planteada por los investigadores para aceptar una no-inferioridad era del 1%. Por lo tanto, el estudio no pudo demostrar la no-inferioridad de AAS con respecto a HBPM. Un dato no menor fue la diferencia encontrada en el subgrupo de pacientes con antecedentes de TEV previo: 6%; 95% CI, 0,4%-11,5%. Con respecto a seguridad, no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a sangrado mayor. Tampoco existieron diferencias en cuanto a sangrado local o necesidad de reintervención por

complicaciones en el sitio quirúrgico. La adherencia también fue similar en ambos grupos. En conclusión, la tasa de TEV en el grupo de AAS fue significativamente mayor que en el grupo de enoxaparina y sin diferencias en cuanto a sangrado a favor de AAS. Una limitación de este estudio fue que no fue doble ciego, por lo que tal vez pudo haber mayor tendencia a sospechar TVP y solicitar más estudios de ecodoppler en el brazo de AAS. Otra limitación que pudo haber favorecido a la HBPM, es que un 15% de los pacientes recibieron AAS asociada a la heparina.

Si bien este es un estudio a gran escala de buen diseño, la no-inferioridad no alcanzada por la AAS no siempre significa que haya una inferioridad demostrada. En pacientes de alto riesgo trombotico, la diferencia cobra mayor relevancia clínica. Pero en pacientes de bajo riesgo, podría considerarse aceptable si se prioriza comodidad y costo. Esto motivó la realización de un ensayo accesorio de costo-efectividad sobre los resultados del estudio CRISTAL. (10) Se observó que hay beneficio neto económico con el uso de enoxaparina por sobre AAS, aunque bajo. Mayor valor nominal con menor necesidad de afrontar los costos del tratamiento de TEV. Si el valor de evitar eventos tromboembólicos venosos (TEV) es alto, y hay una probabilidad considerable de que estos generen complicaciones en la salud, podemos tener mayor certeza de que la enoxaparina es más costo-efectiva que la aspirina según los resultados del estudio CRISTAL.

Otro estudio sobre el cual se basan las guías de recomendación es el **estudio EPCAT II**⁽¹¹⁾. Es un multicéntrico randomizado que comparó AAS versus Rivaroxaban para artroplastia electiva de cadera y rodilla. Incluyó 3424 pacientes con una edad media de 63 años. Los resultados primarios a evaluar eran TEV sintomático y sangrado mayor o clínicamente relevante. Los secundarios eran muerte, IAM, ACV y complicación de herida quirúrgica. El diseño del estudio era de no-inferioridad (establecido en 1%) y el análisis estadístico era bajo la modalidad de *Intención De Tratar* (IDT). Este principio analiza todos los pacientes independientemente de si suspendieron el tratamiento, si tuvieron baja adherencia, etc. Todos los pacientes recibían una dosis diaria de Rivaroxaban 10 mg desde el POP hasta el día 5 y luego randomizaban a AAS 81 mg/d o permanecer bajo Rivaroxaban 10 mg/d. La duración de la tromboprolifaxis eran 14 días en RTR y 35 días en

RTC. El seguimiento fue de 90 días. Los resultados fueron TEV sintomático en el 0,64% de los pacientes bajo AAS y 0,7% de los pacientes bajo Rivaroxaban. La diferencia entre ambas ramas fue del 0,06%; IC -0,55 a 0,66; $P < 0,001$ para no-inferioridad. Las tasas de sangrado mayor y clínicamente relevante no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas (1,5%). Alrededor de 850 pacientes recibían AAS por otro motivo antes del ingreso al protocolo de investigación. Se permitió que mantuvieran la AAS si así estaba indicado. Por lo tanto, algunos pacientes recibieron doble dosis de AAS y otros recibieron AAS + rivaroxabán. No está reportado cuántos pacientes suspendieron la AAS previamente al ingreso al estudio. Esto podría ser una fuente potencial de sesgo, pero el número de pacientes en esta situación estaba balanceado entre los dos grupos, lo cual en parte mitiga el efecto. Igualmente, en el análisis de subgrupos se vio que no hubo diferencias significativas en cuanto a efectividad en los pacientes que recibían AAS por otro motivo. Lo que sí se pudo observar, es una tendencia a mayor sangrado clínicamente relevante en el grupo que le tocó AAS y recibía AAS por otro motivo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El principio sobre el cual se hizo el análisis de IDT, es por un lado una fortaleza del estudio ya que lo aproxima a la vida real, pero es una debilidad en cuanto al sesgo ya que diluye la diferencia entre las ramas en un diseño de no-inferioridad. En este caso puede haber una ventaja a favor de AAS ya que se pueden estar evaluando como pacientes sin TEV a un grupo que haya abandonado el tratamiento o cambiado a otra estrategia terapéutica. Independientemente de la aplicación de IDT, el punto principal a señalar es el esquema que se utilizó: 5 días iniciales con rivaroxabán para todos los pacientes. Este esquema produce una selección de un grupo de bajo riesgo en el cual los pacientes que desarrollaron eventos tromboticos o hemorrágicos en los primeros 5 días no fueron incluidos en la randomización. Solo los pacientes clínicamente estables pasaron a la fase comparativa entre AAS y rivaroxabán. Esto introduce una selección implícita en la que se incluye en el análisis solo los pacientes que habían superado la fase más crítica (el TEV ocurre principalmente dentro de los primeros 7 días). Así también, incluye los pacientes de más bajo riesgo de sangrado que toleraron los primeros 5 días de rivaroxabán sin complicaciones hemorrá-

gicas. Con esto podemos concluir que el estudio EP-CAT II mostró no-inferioridad estadística de AAS frente a rivaroxabán en pacientes seleccionados, lo que respalda su uso en contextos de bajo riesgo. Lo interesante es su diseño pragmático, en el que los médicos nos preguntamos al momento del alta hospitalaria si rotamos a un fármaco diferente al que el paciente recibió durante la internación.

El estudio PEPPER (Comparative Effectiveness of Pulmonary Embolism Prevention After Hip and Knee Replacement, PEPPER)⁽¹²⁾ ha sido presentado en AAOS 2021 y en ICM-VTE 2022. Ha sido una de las principales bases para que el ICM-VTE y consensos como SECOT incluyan AAS como opción válida en pacientes seleccionados. Se ha publicado el diseño del estudio. Se trata de un estudio prospectivo randomizado de no-inferioridad que evaluó 3 opciones terapéuticas para artroplastia primaria o cirugía de revisión: AAS 81 mg c/12 hs vs rivaroxabán 10 mg/d vs Warfarina a dosis ajustadas con RIN target 1.7-2.2. Tanto AAS como Warfarina eran administradas pre-cirugía el mismo día de la operación y continuada en el postoperatorio del día 1. Rivaroxabán era iniciado en el postoperatorio luego de 24 hs. Las drogas se administraron durante 30 días y el seguimiento continuó durante 6 meses. Los pacientes que recibían AAS previa al ingreso, si eran randomizados al grupo de AAS, cambiaban la dosis por la del estudio y si eran randomizados a los otros dos brazos, la asociaban a la droga del estudio. Por lo tanto, fue un estudio de diseño abierto. Un dato de relevancia, fue que los pacientes con antecedentes de TEV o trombofilia conocida fueron descartados para el grupo de aspirina, pero no para los otros 2 brazos. Resultados preliminares indican que aspirina fue no inferior a enoxaparina y rivaroxabán en prevención de TEV sintomático. No se observaron diferencias significativas en eventos hemorrágicos mayores. Estos resultados aún están siendo analizados y aún no han sido publicados en una revista indexada ni están disponibles en ClinicalTrials.gov. Otro estudio que está aún reclutando pacientes es el EPCAT III (Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis Comparing Rivaroxaban and Aspirin to Aspirin Alone Following Total Hip and Knee Arthroplasty). Se aguarda la publicación de los resultados de estos dos estudios.

En el año 2020 fue publicado un metaanálisis que

comparó Rivaroxaban versus Aspirina en artroplastia primaria de cadera y rodilla⁽¹³⁾. Incluyeron 5 trabajos donde se estimaba la incidencia de VET sintomática y/o sangrado bajo tromboprolifaxis con rivaroxabán o aspirina. Se reunieron 4596 pacientes. Cuatro estudios eran prospectivos randomizados y un estudio retrospectivo observacional. No se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en tasa de TEV a favor de Rivaroxaban por sobre AAS: RR: 0.67, 95% IC: 0.28–1.76, $I^2=58\%$, $p=0.44$. El sangrado de cualquier tipo fue reportado en 2 de los estudios sin diferencias significativas: RR: 1.3, 95% IC: 0.45–3.79, $I^2=81\%$, $p=0.62$. Un resultado a tener en cuenta fue la tasa de complicaciones de la herida quirúrgica. Ésta fue reportada en 3 estudios; los resultados fueron: RR: 2.0, 95% IC: 0.73–5.55, $I^2=0\%$, $p=0.17$. Por lo tanto, los autores concluyen que al no haber diferencias estadísticamente significativas entre ambas drogas, se puede establecer la aspirina como una opción lógica siendo una droga genérica, económica y simple de administrar. Ahora bien, analizando las limitaciones de este estudio, encontramos una gran variabilidad entre los trabajos incluidos: diferentes dosis usadas de AAS, diferentes momentos de inicio en la randomización, uso de heparinas o rivaroxabán antes de randomizar, etc. Los IC fueron muy amplios, señalando que el estudio tiene bajo poder estadístico, ya sea por bajo número de eventos, como por bajo tamaño muestral. Un dato interesante es la tasa de complicaciones de la herida quirúrgica; si bien no hubo diferencias significativas, el RR de 2.0 da una señal de mayor tendencia bajo el uso de rivaroxabán, y el límite superior del IC de 5,5 nos muestra que esta diferencia en contra de rivaroxabán puede llegar a ser clínicamente relevante. Pero siendo que la $p=0,17$, no se puede afirmar que el rivaroxabán aumente el riesgo de complicaciones de la herida quirúrgica.

Otro estudio publicado en el año 2020⁽¹⁴⁾, fue un metaanálisis en el cual se incluyeron solamente trabajos prospectivos randomizados donde compararon AAS versus otro agente para artroplastia primaria de cadera y rodilla. Los resultados primarios que evaluaron fueron: incidencia de TEV ya sea sintomático o asintomático. Los resultados secundarios: mortalidad, sangrado mayor y complicaciones de herida quirúrgica (sangrado e infección). Trece estudios cumplieron los requisitos de participación, incluyendo 6060 pacientes (2969 AAS y 3091 el

comparador). La edad media de los participantes era 63 años. Once trabajos eran abiertos y solo dos eran doble ciego. Los comparadores más frecuentes fueron HBPM y Rivaroxabán. Siete estudios compararon contra heparinas y 3 estudios contra Rivaroxaban, de los cuales uno usó 5 días iniciales de enoxaparina antes de pasar a rivaroxabán por 14 días más. En números absolutos la HBPM fue por mucho el mayor comparador (1880 de los 3090 totales). Con respecto al resultado primario, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la incidencia de TEV (RR, 1.12; 95% CI, 0.78-1.62). Analizando este resultado, podemos decir que no hay un riesgo estadísticamente mayor de desarrollar TEV bajo AAS: 12% es una tendencia numérica mínima, y posiblemente irrelevante, hacia un mayor riesgo con AAS. Sin embargo, el amplio rango del intervalo de confianza que cruza el 1 da cierta incertidumbre, y en la realidad, podría existir hasta un 62% más de riesgo de desarrollar TEV bajo AAS. Por lo tanto, no se pudo demostrar que la AAS y el comparador fueran diferentes, seguramente porque se requeriría un número mayor de participantes para aportar mayor potencia estadística. Entonces, para poder plantear una conclusión de aplicabilidad clínica, debemos contraponer este dato con el riesgo. Los pacientes bajo AAS presentaron menor riesgo de sangrado estadísticamente significativo (RR, 0.68; 95% CI, 0.54-0.84). Esta diferencia se basó en menor riesgo de equimosis. No hubo diferencias significativas en la incidencia de sangrado mayor, menor clínicamente relevante, sangrado o infección de herida quirúrgica, necesidad de reintervención por complicaciones de herida quirúrgica. Por lo tanto, analizando la seguridad, si bien hay un punto favorable hacia la aspirina desde un punto de vista estadístico, la implicancia clínica es menor. Este beneficio no representa una ventaja clínica significativa en términos de seguridad quirúrgica o riesgo hemorrágico, sino más bien un valor cosmético o subjetivo. Este metaanálisis no escapa a las limitaciones de cualquier estudio con esta modalidad: la heterogeneidad en las poblaciones estudiadas, con diferentes esquemas de dosificación y duración de

los medicamentos, no siempre uso de tromboprolaxis mecánica y diferentes tiempos de seguimiento. Además, que incluyó la incidencia de TEV asintomático, lo cual disminuye la relevancia clínica.

Conclusión

Las guías de tromboprolaxis en artroplastia primaria de cadera y rodilla establecen la aspirina como una opción válida. Estas guías no necesariamente declaran que la aspirina sea mejor. Recalcan que dentro de una estrategia multimodal (descompresión precoz, hidratación, dispositivos de compresión neumática intermitente, deambulacion precoz), la aspirina puede ser lo suficientemente eficaz como para prevenir TEV en la mayoría de los pacientes, con un perfil de seguridad mejor. Los estudios sobre los que se basan tienen importantes diferencias entre sí y limitaciones metodológicas que invitan a tomar los resultados con cautela, principalmente en pacientes de riesgo alto de trombosis. Tampoco se cuenta con un score validado para poder clasificar los pacientes según el riesgo trombótico en el contexto de la cirugía ortopédica. La inferencia de un menor riesgo de sangrado con aspirina también tiene matices: en sangrados mayores o clínicamente relevantes no hubo diferencias entre las drogas. Las diferencias que se pudieron observar fueron en equimosis sin relevancia clínica o en complicaciones de herida quirúrgica sin significancia desde el punto de vista estadístico. Por otro lado, no se cuenta con estudios farmacoeconómicos que valoren el mejor perfil costo-efectivo de AAS. Un solo estudio fue publicado al respecto y no encontró beneficio en cuanto a costo a favor de AAS.

A pesar de esto, debemos considerar que más allá de la adopción del uso de AAS por las diferentes guías, y de las limitaciones que ofrece la evidencia disponible, en los últimos años la aspirina ha ganado gran consenso entre los profesionales en la práctica diaria y se incluye como alternativa entre los protocolos hospitalarios. En consecuencia, la confirmación del papel de la aspirina en este escenario demanda la realización de más estudios aleatorizados controlados que comparen su perfil de riesgo-beneficio frente a los anticoagulantes de uso establecido.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía


1. Swiontkowski M, Parvizi J. International Consensus Meeting on Venous Thromboembolism. *J Bone Joint Surg Am* 2022;104(Suppl 1):1-3
2. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, SECOT. Guía de tromboprofilaxis 2022. ISBN: 978-84-09-44586-8.
3. Eugen Javor et al. Aspirin Versus LMWH for Thromboprophylaxis Following Hip or Knee Arthroplasty—Clinical Implications and Budget Impact. *Pharmacology Research & Perspectives*, 2025; 13:e70147.
4. Gordon H. Guyatt et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: ACCP Guidelines. *CHEST* 2012; 141(2)(suppl):7S-47S.
5. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE Guideline, 2018.
6. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Clinical practice guideline on prevention of venous thromboembolism in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. 2011, revised 2021.
7. David R. Anderson et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. 10 December 2019, Vol 3, número 23.
8. Anthony Rodgers et al. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet* 2000; 355: 1295–302.
9. CRISTAL Study Group. Effect of Aspirin vs Enoxaparin on Symptomatic Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip or Knee Arthroplasty. *JAMA* 2022;328(8):719-727.
10. CRISTAL Economic Analysis Study Group. Cost-effectiveness of enoxaparin versus aspirin in the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: an analysis from the CRISTAL cluster randomized trial. *Bone Joint J* 2024;106-B(6):589–595
11. D. R. Anderson et al. Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or knee Arthroplasty. *N Engl J Med* 2018;378:699-707.
12. Vincent Pellegrini et al. Comparative Effectiveness of Pulmonary Embolism Prevention After Hip and Knee Replacement (PEPPER). *BMJ Open* 2022;12:e060000.
13. Joshua Xu et al. A comparison of aspirin against rivaroxaban for venous thromboembolism prophylaxis after hip or knee arthroplasty: A meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery* 2020; 28(1) 1–8.
14. Gulraj S. Matharu et al. Clinical Effectiveness and Safety of Aspirin for Venous Thromboembolism Prophylaxis After Total Hip and Knee Replacement. A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med.* February 3, 2020.



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.

¿Debemos consolidar con Trasplante Alogénico a un paciente con Linfoma Difuso de Células B Grandes R/R que obtuvo respuesta completa con Anticuerpos Biespecíficos?

¿Should we still consider Allogeneic Stem Transplantation as consolidation for a young FIT patient with RR Diffuse Large B Cell Lymphoma in CR after Bispecifics Antibodies exposure?

Trucco, José Ignacio 

Servicio de Hematología y Unidad de Trasplante de Médula Ósea
Hospital Universitario Austral; Pilar; Argentina

jtrucco@cas.austral.edu.ar



REDEFINIENDO
EL ROL DEL TCPH
EN 2025

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 140-145
Noviembre 2025

Palabras claves: Linfoma Difuso de Células B Grandes, Anticuerpos Biespecíficos, Trasplante Alogénico de Medula Ósea.

Keywords: Diffuse Large B Cell Lymphoma, Bispecifics Antibodies, Allogeneic Stem Cell Transplantation.

Introducción

El Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCBG) constituye el subtipo más frecuente de Linfoma No Hodgkin (LNH) en la población adulta, representando alrededor del 30% de los mismos⁽¹⁾. El tratamiento inmunoquimioterápico en primera línea, a base de Rituximab, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona (R-CHOP) ha sido el standard en los últimos 20 años, logrando una tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a largo plazo de aproximadamente 65%⁽²⁾.

Aproximadamente entre un 15 – 30% de pacientes serán refractarios primarios o presentarán recaídas tempranas respectivamente⁽³⁾, representando los primeros un grupo particularmente de alto riesgo. En un estudio retrospectivo de cohorte multicéntrico, que incluyó 636 pacientes con LDCBG refractarios incluidos en 2 estudios fase III y en 2 estudios observacionales (SCHOLAR-1), la mediana de

sobrevida global fue de 6.3 meses, y sólo un 20% de pacientes estaban vivos a 2 años⁽⁴⁾. El lograr respuesta al rescate y consolidar con un auto trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH), se asoció de manera significativa a mayor supervivencia global (SG) a favor de este grupo (mSG 14.4 vs. 5.1 meses; $p < 0.001$ respectivamente), pero solo el 28% de los pacientes accedieron al mismo. Agregado a esto, el presentar 2 o 3 características de ultra alto riesgo (condición de progresión de enfermedad durante la primera línea y/o un NCCN-IPI de riesgo intermedio-alto o alto y/o ser MYC +), han demostrado ser variables puntualmente de muy mal pronóstico en aquellos pacientes refractarios primarios, con resultados disímiles incluso post TACPH (SG a 2 años post TACPH del 10.7%)⁽⁵⁾. Para este grupo de pacientes, el rescate a base de terapias CAR-T ha demostrado ser superior a la quimioterapia en altas dosis y consolidación con TACPH, a la luz de dos

estudios fase III, que demostraron beneficio en SLE a favor del grupo CAR-T^(6,7), y en SG en el caso de axi-cel⁽⁸⁾, siendo actualmente el standard de tratamiento en esta situación. La falta de disponibilidad de estas estrategias en nuestro medio conlleva continuar utilizando el TACPH como tratamiento standard, siendo condición limitante el demostrar quimio sensibilidad con el rescate y la aptitud clínica del paciente para poder recibirlo, por lo que aproximadamente sólo un 50% de pacientes accederán al mismo, y solo un 50% de estos últimos lograrán supervivencias prolongadas⁽⁹⁾, representando aproximadamente el 10% de todo el grupo original. El resto de los pacientes presentan resultados disímiles con supervivencias medianas menores al año. En este escenario la única estrategia terapéutica con potencial curativo era el trasplante alogénico de médula ósea (Allo Tx), pero la quimio refractariedad y la falta de control de la enfermedad constituían limitantes para su efectividad.

El advenimiento de los anticuerpos biespecíficos anti CD3-CD20 (BiTEs) ha modificado el pronóstico de estos pacientes, logrando que aproximadamente un 60% de los pacientes que logran recibir estas terapias obtengan respuesta, siendo la RC de alrededor del 40%^(10,11). Particularmente, aquellos pacientes que obtienen una RC, en las últimas actualizaciones de seguimiento, presentan una SLP alrededor del 50% - 60% a 2 años, surgiendo la pregunta de si un grupo de estos pacientes no resultará curado, y por ende evitar la necesidad de un Allo Tx.

En el caso presentado se nos presenta un paciente joven, fit, refractario primario y quimio resistente a

altas dosis de quimioterapia y que obtiene la RC post tercera línea con el uso de BiTEs. En los próximos párrafos repasaré la evidencia y los argumentos de porque, a la luz de la evidencia actual, en nuestro medio, debemos considerar consolidar con Allo Tx a aquellos pacientes jóvenes que obtienen buen control de enfermedad, aún en la era de los BiTEs.

Rol del Trasplante Alogénico en el manejo del LD-CBG RR

Tradicionalmente el rol del trasplante alogénico en el LDCBG, se reservó para aquellos pacientes que recaían a una TACPH o eran quimio refractarios y de alto riesgo, basando su potencial curativo en un efecto injerto contra linfoma (GvL)⁽¹²⁾.

En la actualidad, su uso se ha visto consistentemente disminuido a la luz de otras terapias celulares como CAR-T, planteándose cuál es su rol en el algoritmo terapéutico del LDCBG. En un position paper publicado por el EBMT analizando que trata de responder este interrogante, los autores concluyen que el Allo Tx continua siendo la primera opción estándar en ausencia de CAR-T, en pacientes con LDCBG RR que ha demostrado quimio sensibilidad tras el rescate⁽¹³⁾.

Resultados de Eficacia

Históricamente, múltiples estudios han reportado SLP y SG prolongadas, alrededor del 40% y 50% aproximadamente para pacientes con LDCBG RR, que recibieron un Allo Tx, ya sea con acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados de SLP y SG para AlloTx para LDCBG

| Estudio | N | Allo Tx (%) | Edad, (años) | Acond. (%) | SLP, (%) | SG, (%) |
|----------------------------------|-----|-------------|--------------|------------------------|--------------------|--------------------|
| Van Kampen, 2011 ⁽¹⁴⁾ | 101 | 100 | 46 | MAC (37%) RIC (63%) | 42 (3@) | 54 (3@) |
| Sirvent, 2010 ⁽¹⁵⁾ | 68 | 79 | 48 | RIC (100%) | 44 (2@) | 49 (2@) |
| Hamadani, 2013 ⁽¹⁶⁾ | 533 | 25 | 46 53 | MAC (58%) RIC (42%) | 19 (3@) 23 (3@) | 19 (3@) 28 (3@) |
| Bento, 2021 ⁽¹⁷⁾ | 140 | 74 | 47 | MAC (21%) RIC (79%) | 38 (3@) | 44 (3@) |
| Glass, 2016 ⁽¹⁸⁾ | 84 | 55 | 45 | MAC (100%) | 45 (1@) | 52 (1@) |

Adaptado de Eperla M, Hamadani N.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.004>

Kato K y col. publicaron recientemente una experiencia retrospectiva que incluyó 1268 pacientes con LDCBG RR, que recibieron un Allo Tx en la era pre CAR-T⁽¹⁹⁾. La SLP y SG a 3 años fue de 21.6% y 30.3% respectivamente. Al analizar las variables de riesgo que mantuvieron su impacto estadístico en el análisis multivariado para SLP y SG, observaron que el status de enfermedad al momento del Allo Tx (enfermedad estable o progresiva); un periodo corto libre de enfermedad en relación al TACPH previo, un PS ≥ 2 y el género masculino se asociaron de manera independiente con peor supervivencia. A partir de estas variables desarrollaron un score pronóstico para predecir la SLP a 3 años post Allo Tx, siendo de 55.4%, 43.7%, 20.4%, 6.6% para los grupos de bajo, intermedio, alto y muy alto riesgo, respectivamente, planteando la posibilidad de ‘seleccionar’ que pacientes se beneficiarían más de recibir un Allo Tx.

En una gran estudio retrospectivo reportado por el EBMT, se analizaron los resultados de 4562 pacientes que recibieron un Allo Tx por LDCBG RR entre 1990 y 2021⁽²⁰⁾. Se reportó una tendencia a mejores resultados en SLP y SG a lo largo de las décadas, reportándose una SLP y SG a 3 años de 31.5% y 38.5% respectivamente en 2005 – 2009 a 38.5% y 46.1% respectivamente en 2015 – 2021.

El GITMO reportó los resultados del seguimiento alejado de una cohorte de 281 pacientes que recibieron un Allo Tx por LNH B RR, de los cuales un 40% no habían recibido un TACPH previo⁽²¹⁾. Con una mediana de seguimiento de 8.1 años, la SLP a 3 años fue de 43.7% y a 9 años de 39.3% y con una SG

reportada a 9 años de 46.8%. Nuevamente el status de RC pre Allo Tx fue la única variable que impactó de manera estadísticamente significativa la SLP (HR 1.49; $p < 0.04$ para RP) y SG (HR 1.55; $p < 0.04$ para RP).

En conjunto todos estos resultados reafirman el potencial curativo del Allo Tx para pacientes con LDCBG RR, con SG alrededor del 40% a 5 años o más, siendo el status de enfermedad al momento del trasplante uno de los principales factores pronósticos que impactan en la eficacia del mismo.

Resultados de Seguridad

Una preocupación en términos de seguridad es la morbimortalidad asociada al Allo Tx, la cual incluye la mortalidad libre de recaída (NRM), determinada principalmente por la enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHag) e infecciones, así como la incidencia de EICH crónica. La Tabla 2 resume los resultados reportados por las principales series de Allo Tx en LDCBG.

El uso de acondicionamientos de intensidad reducida (RIC) ha llevado a una reducción de la NRM sin mostrar inferioridad vs acondicionamientos mieloablativos (MAC). El EBMT publicó una tendencia a la disminución consistente en la NRM a lo largo de las últimas 3 décadas, reportando un 19% en la 2015-2021⁽²⁰⁾. Más aún, en 1 estudio retrospectivo se analizó el impacto del subtipo de esquema de acondicionamiento RIC en NRM y SG, observando beneficio en plataformas que incluían Fludarabina y Busulfan (FluBu) vs. plataformas que incluían melfalan (FluMel140) (HR 1.78 [95% IC 1.37-2.31];

| | EBMT, 2011 ⁽¹⁴⁾ | GITMO, 2012 ⁽²²⁾ | CIBMTR, 2013 ⁽¹⁶⁾ | CIBMTR, 2016 ⁽²³⁾ | CIBMTR/EBMT LY16-03 ⁽²⁴⁾ | DSNHL, 2004-R3 ⁽¹⁸⁾ |
|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| N | 101 | 165 | 533 | 503 | 1306 | 84 |
| NRM | | | | | | |
| 100d | 16% | - | 25% (RIC) | 12% | - | 12% |
| 1@ | 25% | - | 36% (RIC) | 23% | 13% - 21% según donante | 35% |
| 3@ | 28% | - | 42% (RIC) | 30% | 17% - 30% según donante | - |
| EICHag (gdo II-IV) | 33% | 29% | 29% | 36% | 32% - 42% según donante | 30% |
| EICHcr exten | 17% a 1@ | - | - | 33% a 1@ | - | 33% a 3@ |

Adaptado de Dreger P et al. Biol Blood Marrow Transplant 26(2020)

$p < 0.001$)⁽²⁵⁾. Estos hallazgos también han sido publicados por el CIBMTR, demostrando que la NRM a 1 año con BuFlu es de 10% vs. 20% con FluMel140 y 19% con BEAM, reforzando que con una correcta selección del acondicionamiento se pueden mejorar los resultados de toxicidad originalmente publicados⁽²⁶⁾.

Síntesis de la evidencia de eficacia actual del uso de BiTEs

Al momento de la escritura de este artículo, la mediana de seguimiento de los estudios pivotaes de BiTES es de aproximadamente 2 a 3 años, observándose resultados promisorios para el grupo de pacientes que obtuvieron una RC al final del tratamiento. En el caso de Epcoritamab la SLP/SG a 2 años para los pacientes que obtuvieron RC es de 65.1% y 77.4% respectivamente⁽¹⁰⁾, mientras que con glofitamab es de 57% y 77% respectivamente⁽¹¹⁾. Estudios de vida real recientemente publicados confirman un beneficio en SLP en aquellos pacientes que obtienen una RC con el tratamiento, pero con medianas de SLP ligeramente inferiores a las publicadas en los estudios pivotaes⁽²⁷⁾. Si bien impresionaría que un grupo de paciente que obtienen RC con BiTES podrían obtener la curación con esta terapia, aún el seguimiento de los estudios no es lo suficientemente prolongado para confirmar esta presunción.

Evidencia de Allo Tx como consolidación tras exposición de BiTES

La consolidación con Allo Tx post uso de BiTES, ha emergido como una opción clínica no estándar en aquellos pacientes con LCBG que logran respuesta, sobretudo en regiones donde no hay acceso a terapia CAR-T. La evidencia en este escenario es escasa, pero los datos retrospectivos confirman la factibilidad del procedimiento en este grupo de pacientes. En una cohorte de 38 pacientes con LCBG que recibieron BiTES como rescate luego de progresión a terapia CAR-T en dos centros académicos italianos, los autores reportaron los resultados de eficacia y de seguridad del grupo de 35 pacientes que eran elegibles a consolidación con Allo Tx⁽²⁸⁾. Trece pacientes (37%) lograron consolidar con Allo Tx, de los cuales 11/13 se encontraban en RC al momento del mismo, ya sea post BiTE (8/13) u otras terapias subsiguientes al BiTE (3/13). Todos los pacientes recibieron un régimen de acondicionamiento de intensidad redu-

cida (RIC) y la distribución de los donantes fue 2/13 donante relacionado histoiéntico, 5/13 donante no relacionado y 6/13 donante haplooiéntico. Con una mediana de seguimiento de 18.4 meses, la mediana de SG no fue alcanzada para los pacientes que consolidaron con Allo Tx vs 11.3 meses para aquellos que no consolidaron ($p = 0.001$), siendo la SG a 18 meses del 100% para los pacientes que recibieron Allo Tx. A 1 año el GRFS fue del 69%. No hubo casos de fallo de engraftment de neutrófilos o plaquetas, y 6/13 pacientes desarrollaron EICHAg principalmente grado I-II, mientras de 4/13 desarrollaron EICHc.

El GELTAMO-GETH presentó una experiencia multicéntrica retrospectiva, en la que se incluyeron 48 pacientes que recibieron un primer Allo Tx luego de exposición a BiTES⁽²⁹⁾. Dieciseis (34%) de los pacientes tenían LDCBG y aproximadamente 60% de la cohorte eran primariamente refractarios. Veintisiete pacientes (56%) no habían recibido CAR-T previo y solo 12/48 (25%) habían recibido un TACP previo. Tres cuartos de la cohorte recibió BiTES en monoterapia, con una mediana de 14 ciclos. Treinta y ocho pacientes (79%) se trasplantaron en RC. A 2 años la SLP fue de 56% y la SG fue de 63%, siendo la NRM del 35% y la incidencia de EICHAg grado II-IV y EICHc moderado-severo de 21% y 24% respectivamente. Luego de balancear por diferencias mediante propensity score, no hallaron diferencias significativas en términos de SLP, SG, NRM, incidencia de EICHAg grado II-IV ni incidencia de EICHCr con respecto a una cohorte histórica de 101 pacientes que recibieron un Allo Tx sin exposición previa a BiTES. El haber recibido BiTES previo al Allo Tx, fue la única variable que se asoció de manera significativa a menor riesgo de recaída y progresión post Allo Tx (HR 0.14 [95% IC 0.04-0.05]; $p = 0.001$).

Otra experiencia demuestra una supervivencia global muy alentadora a 1 año post Allo Tx, en 32 pacientes con LCBG RR a múltiples líneas de tratamiento, incluido CAR-T, luego de rescate con varias terapias, siendo los BiTES utilizados en 10% de ellos como puente al Allo Tx⁽³⁰⁾.

En este mismo Congreso se presentarán los resultados de la experiencia Argentina con uso compasivo de Epcoritamab, con un subgrupo de pacientes que accedieron a consolidación con Allo Tx, lo cual contribuirá a la evidencia publicada.

En conjunto estas experiencias demuestran la facti-

bilidad de poder consolidar con Allo Tx a pacientes pre expuestos a BiTEs, sin incremento de la toxicidad, pero sobretodo demostrando una elevada supervivencia en aquellos pacientes que recibieron el trasplante. Se plantea el potencial rol de los BiTEs como 'estrategia puente' al Allo Tx y a su vez, más importante aún, su potencial curativo con supervivencias muy superiores a las descritas con otras estrategias, en una población de paciente con escasas opciones terapéuticas.

Conclusiones

Al día de la fecha el Allo Tx continúa teniendo un rol activo en el manejo del LDCBG RR, sobretodo en nuestro medio en el que no contamos con terapia CAR-T. Su potencial curativo, basado en supervivencias globales sostenidas en el tiempo de alrededor del 40%, se sustenta en evidencia robusta a base de grandes registros de pacientes, poblaciones heterogéneas, pero más aún, con largo seguimiento. Si bien la toxicidad constituye una preocupación, el creciente uso de plataformas de acondicionamiento de intensidad reducida, así como la ampliación del pool de donantes, han favorecido una reducción en la misma.

El uso de BiTEs como terapia puente previo al Allo

Tx, no es una indicación estándar, pero ha demostrado en estudios de vida real su factibilidad y seguridad, sobretodo mejorando la posibilidad de conseguir una RC previo al Allo Tx, uno de los factores predictores de SLP y SG post trasplante más influyentes. Es de mencionar que en dichos estudios, la SG a 1 año y medio de aquellos pacientes que se trasplantaron en RC es del 100%, no habiendo reportes previos con estos resultados.

Los resultados con BiTEs demuestran una gran efectividad, pero aún carecen de seguimiento a largo plazo. A dos años alrededor de la mitad de los pacientes habrán recaído, siendo este un escenario sin ninguna chance real de rescate en nuestro medio en ausencia de CAR-T. Por otro lado otras cuestiones derivadas de una terapia crónica como inmunosupresión prolongada y riesgo de infecciones, costos, calidad de vida deben también ser tomadas en cuenta.

Resumiendo, en un paciente joven, con un LDCBG refractario primario, que ha logrado una RC bajo BiTEs, al día de la fecha, el Allo Tx es la única terapia con potencial curativo probado. Si, el trasplante conlleva riesgos, pero en un paciente joven, el mayor riesgo lo conlleva no ofrecerle la mejor opción curativa.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, Roche, Varifarma y Astrazeneca por conferencias. Por parte de Takeda, Raffo, Abbvie, Roche y Astrazeneca por actividades educativas y por parte de Knight, Roche y Takeda por asesorías / consultorías.

Bibliografía

1. Wang SS. Epidemiology and etiology of diffuse large B-cell lymphoma. *Semin Hematol*. 2023 Nov 1;60(5):255–66.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2040–5.
3. Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Mar 4;384(9):842–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2027612>
4. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van E, Neste D, Kuruville J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study Key Points. 2017; Available from: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/130/16/1800/1402936/blood769620.pdf>
5. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol*. 2017 Feb 1;92(2):161–70.
6. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwale OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2022 Feb 17;386(7):640–54.
7. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023 Apr 6;141(14):1675–84.
8. Westin JR, Oluwale OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2023 Jul 13;389(2):148–57.
9. Dickinson M. Defining the unmet need in 2L DLBCL. *Hematol Oncol*. 2023;41(S2):858–68.
10. Thieblemont C, Karimi YH, Ghesquieres H, Cheah CY, Clausen MR, Cunningham D, et al. Eporitamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia*. 2024 Dec 1;38(12):2653–62.
11. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Cartron G,

- Corradini P, et al. 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 Nov 5;144(Supplement 1):865–865.
12. Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C, et al. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Annals of Oncology*. 2008;19(11):1935–40.
 13. Dreger P, Fenske TS, Montoto S, Pasquini MC, Sureda A, Hamadani M. Cellular Immunotherapy for Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma in the Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cell Era: Still a Role for Allogeneic Transplantation? Vol. 26, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2020. p. e77–85.
 14. Van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation registry. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Apr 1;29(10):1342–8.
 15. Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low Nonrelapse Mortality and Prolonged Long-Term Survival after Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Report of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2010 Jan;16(1):78–85.
 16. Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large b cell lymphoma and grade iii follicular lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013 May;19(5):746–53.
 17. Bento L, Gutiérrez A, Novelli S, Montoro J, Piñana JL, López-Corral L, et al. Allogeneic stem cell transplantation as a curative option in relapse/refractory diffuse large B cell lymphoma: Spanish multicenter GETH/GELTAMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Aug 1;56(8):1919–28.
 18. Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): An open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):757–66.
 19. Kato K, Sugio T, Ikeda T, Yoshitsugu K, Miyazaki K, Suzumiya J, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2024 Mar 1;59(3):306–14.
 20. Berning P, Fekom M, Ngoya M, Goldstone AH, Dreger P, Montoto S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for DLBCL: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation on more than 40,000 patients over 32 years. *Blood Cancer J*. 2024 Dec 1;14(1).
 21. Tarella C, Sammassimo S, Frassoni S, Dominietto A, Cerretti R, Micò MC, et al. Long-Term Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: An Italian Multicenter Collaborative Study. *Transplant Cell Ther*. 2025.
 22. Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study. *Ann Hematol*. 2012 Jun;91(6):931–9.
 23. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, DiGilio A, Bashir Q, Kamble RT, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol*. 2016 Jul 1;174(2):235–48.
 24. Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PT-Cy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Adv*. 2019 Feb 12;3(3):360–9.
 25. Ghosh N, Karmali R, Rocha V, Ahn KW, DiGilio A, Hari PN, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Sep 10 [cited 2019 Jun 6];34(26):3141–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.66.3476>
 26. Epperla N, Ahn KW, Khanal M, Litovich C, Ahmed S, Ghosh N, et al. Impact of Reduced-Intensity Conditioning Regimens on Outcomes in Diffuse Large B Cell Lymphoma Undergoing Allogeneic Transplantation. *Transplant Cell Ther*. 2021 Jan 1;27(1):58–66.
 27. Shumilov E, Wurm-Kuczera R, Kerkhoff A, Wang M, Melchardt T, Holtick U, et al. Safety and efficacy of glofitamab for relapsed/refractory large B-cell lymphoma in a multinational real-world study. *Blood Adv*. 2025 Aug 12;9(15):3865–77.
 28. Barone A, De Philippis C, Stella F, Dodero A, Sarina B, Pennisi M, et al. Allogeneic transplantation after failure of chimeric antigen receptor-T cells and exposure to bispecific antibodies: Feasibility, safety and survival outcomes. *Br J Haematol*. 2025;
 29. Peña M, Losi G, Salvino MA, Qualls DA, Crombie JL, Mariotti J, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation as Consolidation Therapy in Patients with Relapsed-Refractory B-Cell Lymphoma Exposed to Bispecific Antibodies: A Study on Behalf of Grupo Español De Transplante y Terapia Celular (GETH-TC). *Blood*. 2024 Nov 5;144(Supplement 1):3565–3565.
 30. Iacoboni G, Iraola-Truchuelo J, O'Reilly M, Navarro V, Menne T, Kwon M, et al. Treatment outcomes in patients with large B-cell lymphoma after progression to chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Hemasphere*. 2024 May 1;8(5).



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.

El fin de una era o el comienzo de otra: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas frente a las terapias emergentes en linfoma no Hodgkin.

The end of an era or the beginning of another:
Hematopoietic stem cell transplantation versus emerging
therapies in non Hodgkin lymphoma.

Zerga, Marta 

Médica Hematóloga. Servicio de Hematología. Hospital Alemán.
CABA, Argentina.

melizerga@hotmail.com



REDEFINIENDO
EL ROL DEL
TCPH EN 2025

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 146-153
Noviembre 2025

Palabras claves: Anticuerpos biespecíficos,
Linfoma difuso de células grandes recaído/refractario,
Epcoritamab,
Glofitamab.

Keywords: Bispecific antibodies,
Relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma,
Epcoritamab,
Glofitamab.

Introducción

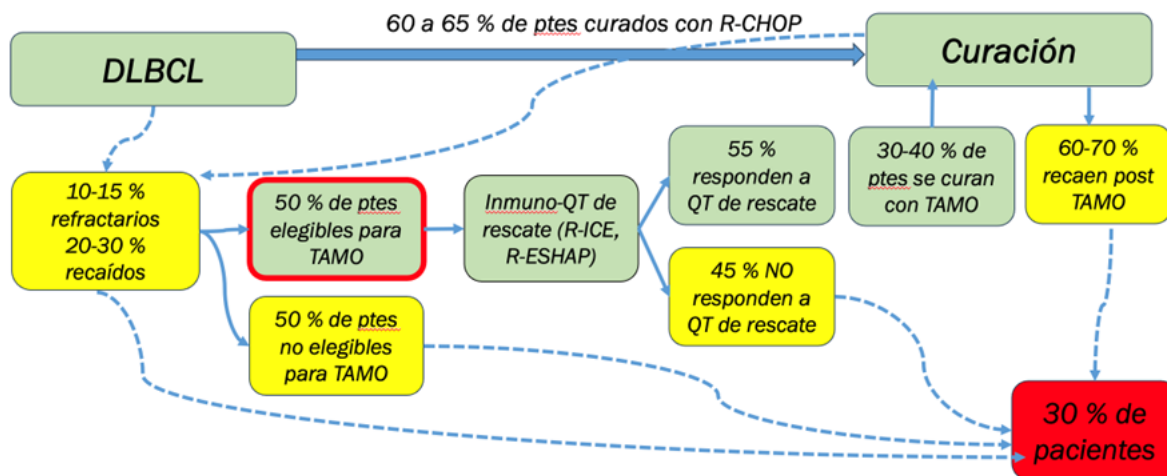
El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfoma no Hodgkin, representando el 25 % de los mismos⁽¹⁾. Con el tratamiento de inmunoterapia (IQT) de primera línea (R-CHOP, R-DA EPOCH, Pola-R-CHP2) se logra curar a más de la mitad de los pacientes. No obstante, una proporción de pacientes no responde al tratamiento inicial (refractarios primarios) o recaen luego de haber alcanzado una primera remisión completa (RC). Cuando estos pacientes recaídos y refractarios son elegibles para altas dosis de quimioterapia, habitualmente son tratados con un esquema de IQT de rescate, seguido de consolidación con autotrasplante de médula ósea (TAMO), en caso de haber respondido al tratamiento de segunda línea demostrando quimiosensibilidad. No obstante, aproximadamente la mitad de los pacientes trasplantados recaen luego del mismo. (Figura 1)

El tratamiento con una nueva línea de IQT en los pacientes refractarios primarios (a una o más líneas de tratamiento), así como en los que recaen precozmente (antes del año del tratamiento inicial) y en los recaídos después del trasplante, muestra resultados desalentadores con bajas tasas de RC (7 %) y respuestas globales (26 %), y mediana de supervivencia global de tan sólo 6.3 meses, como lo ha demostrado el estudio Scholar-1⁽³⁾. Asimismo, los pacientes con DLBCL recaídos o refractarios (R/R) que sean inelegibles para TAMO (por edad, comorbilidades o por falta de quimiosensibilidad) constituyen otra población que también muestra resultados desalentadores con las terapias convencionales.

En todos estos casos, el menú de opciones incluye un espectro de alternativas de intensidad y complejidad variables, no todas disponibles en nuestro medio, tales como:

- Cuidados paliativos, apuntando sólo a medidas de

Figura 1. Flujo de pacientes con linfoma difuso de células grandes B (DLBCL)



sostén y calidad de vida.

- Radioterapia local (para el control local de la enfermedad, en casos muy seleccionados y con una intención sólo paliativa).
- Nueva línea de IQT (con baja tasa de respuesta como lo demostró el Scholar-1)⁽²⁾
- Monoterapia con inmunomoduladores (lenalidomida)⁽⁴⁾
- Terapia CarT⁽⁵⁻⁷⁾
- Trasplante alogénico.
- Nuevos anticuerpos. Esta categoría incluye:
 - Anticuerpos conjugados (Polatuzumab Vedotin, habitualmente en combinación con Bendamustina y Rituximab⁽⁸⁾, Loncastuzimab Tesirine⁽⁹⁾, entre otros)
 - Anticuerpos en combinación con lenalidomida (Tafasitamab + Lenalidomida)^(10,11)
 - Anticuerpos biespecíficos (Epocoritamab⁽¹²⁾, Glofitamab⁽¹³⁾, Odronextamab, entre otros.)
- Inhibidores de los puntos de control (resultados marginales).
- Inhibidores de señales de transducción (Selinexor)⁽¹⁴⁾

La elección no es fácil y deberá evaluar diversos aspectos como eficacia, seguridad y acceso.

Probablemente la Terapia CarT sea la que ha demostrado los resultados más alentadores en este escenario, con tasas de RC superiores al 40 %, respuestas globales que pueden superar el 70 %, y supervivencia libre de progresión a los 18 meses superior al 50 %, como lo demuestran los trabajos pivotaes de Axi-cell, Tisa-cell y Liso-cell⁽⁵⁻⁷⁾.

Dichos resultados tan alentadores han determinado

que, en los países en los cuales se encuentra disponible esta terapia, se hayan llevado a cabo estudios randomizados en pacientes en primera recaída comparándolos con el estándar de tratamiento (quimioterapia de rescate seguida de TAMO)⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Dos de estos estudios randomizados^(15,16,18) demostraron mejor supervivencia libre de progresión en la rama de CarT, lo cual modificó el algoritmo de tratamiento vigente hasta el momento para los pacientes recaídos antes del año del tratamiento inicial. (Figura 2) Si consideramos las alternativas disponibles y aprobadas en nuestro medio (a la hora de la redacción del presente trabajo), éstas se reducen al trasplante alogénico, el polatuzumab en combinación con bendamustina y rituximab 8, la combinación de lenalidomida y tafasitamab 10, 11 y dentro de los anticuerpos biespecíficos, la monoterapia con epocoritamab 12 y próximamente con glofitamab 13.

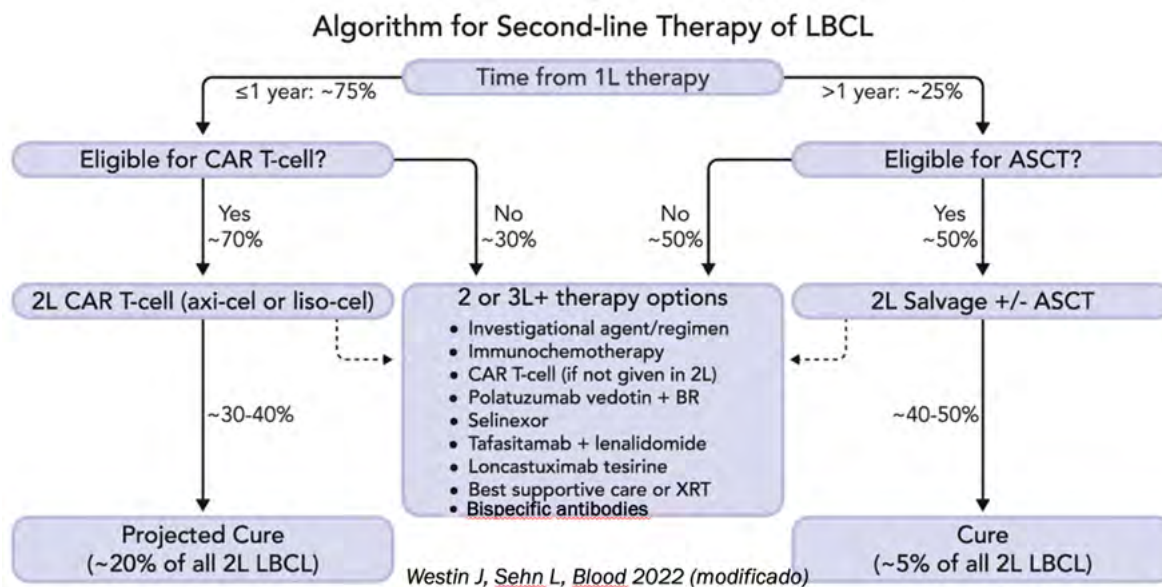
Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente varón de 38 años de edad que consulta por adenopatías cervicales de crecimiento progresivo en los dos meses previos a la consulta. En el interrogatorio se detecta pérdida de 15 kg de peso durante los últimos meses.

La biopsia ganglionar es informada como un linfoma difuso de células grandes B con fenotipo centrogerminal (CD 10 +, BCL 2 90 %, BCL 6 80 %, MYC neg) y fracción de crecimiento de 78 %. El PET/TC confirma compromiso ganglionar, esplénico y óseo. Inicia tratamiento de primera línea con R CHOP.

Al cabo de los primeros 4 ciclos de tratamiento se

Figura 2. Nuevo algoritmo propuesto para el tratamiento de segunda línea del linfoma B difuso a grandes células



constata respuesta menor de la masa cervical con aparición de nuevas adenopatías periféricas. Por progresión de enfermedad intratratamiento (refractoriedad primaria) rota a esquema de segunda línea con R ESHAP (rituximab, etopósido, corticoides, citarabina, cisplatino), con el propósito de consolidación con trasplante autólogo en caso de lograr RC. Por nueva progresión de enfermedad al cabo de dos ciclos del esquema de segunda línea, se propone terapia con Epcoritamab y hasta tener acceso al bispecífico, recibe un ciclo de R-GEMOX (rituximab, gemcitabine, oxaliplatino).

Logra respuesta parcial con las tres primeras dosis de epcoritamab y alcanza la remisión completa al cabo del tercer mes de tratamiento. Durante dicho tratamiento, sólo intercorre con un síndrome de liberación de citoquinas de Grado 1 luego de la primera dosis plena en el día 15 del primer mes de tratamiento, sin otros efectos adversos.

Hallándose en RC, se plantea la disyuntiva de continuar con igual terapia hasta progresión o toxicidad o considerar al tratamiento con el anticuerpo bispecífico como un efectivo puente para un trasplante alogénico.

Anticuerpos bispecíficos: eficacia y seguridad

Los anticuerpos bispecíficos utilizados en el tratamiento del DLBCL se unen a un epítopo extracelular específico del antígeno CD 20 de las células B y al 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 bispecíficos se diferencian entre otras cosas por el sitio de reconocimiento del CD 2019. 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, si bien reconocen epítopos diferentes dentro del CD20.

Epcoritamab:

El epcoritamab ha sido aprobado por FDA⁽²⁰⁾ y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁽²¹⁾. En nuestro país, la ANMAT lo aprobó 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 refractorios luego de dos o más líneas previas de tratamiento sistémico. También ha sido aprobado para linfoma folicular (LF) en recaída o refractorio tras el fracaso de 2 líneas previas.

Se trata de un anticuerpo bispecífico 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, IL 6, IL2 e IL10), lo 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).

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.⁽²²⁾

El estudio incluyó una etapa inicial con escalamiento de dosis⁽²³⁾ 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 pivotal 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^(24,25). Se excluyeron pacientes con compromiso del SNC, trasplante alogénico previo o trasplante de órgano sólido, infecciones crónicas en curso, clearance de creatinina 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 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 actualización a dos años de los resultados del estudio fue presentada en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología de 2024, mostrando una mediana de duración de respuesta de 17.3 meses y una mediana de sobrevida global (SG) de 18,5 meses (95% CI, 11,7–27,7) para el grupo global y de 19.4 meses para el DLBCL, pero que no fue aun alcanzada en los pacientes en RC (95% CI, 36.4–NR)⁽¹²⁾. (Figura 3).

Asimismo, a los 36 meses, el 63% de los pacientes que habían alcanzado RC seguían vivos.

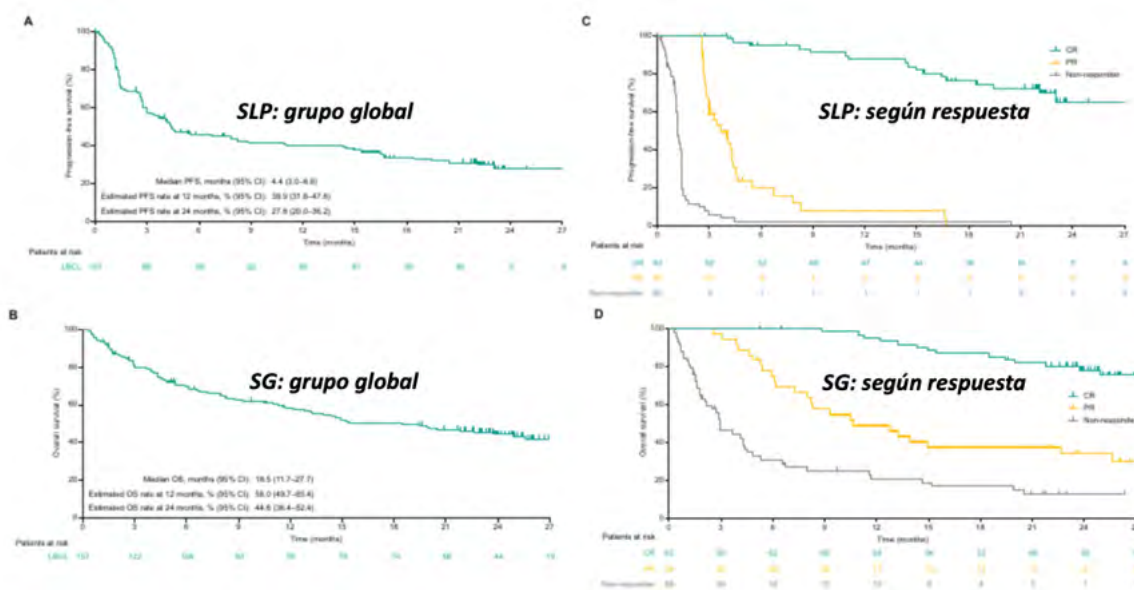
Las reacciones adversas más frecuentes (en más del 20 %) fueron el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), cansancio, neutropenia, reacciones en la zona de inyección, mialgias, dolor abdominal, fiebre, náuseas y diarrea.

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 %

Figura 3. Monoterapia con Epcoritamab en DLBCL R/R. SLP y SG en el grupo global y según respuesta en la actualización a 2 años del Estudio NHL-1.



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 desde el inicio del tratamiento con epcoritamab y el inicio del ICANS 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
- Tumor “flare” se observó en el 3 % de los pacientes.

En el 6.6 % de los ptes las reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento, y en el 32 % de los ptes provocaron retrasos de dosis.

Glofitamab

Se trata de un anticuerpo biespecífico CD20-CD3 con un mecanismo de acción similar al epcoritamab. En base a los resultados del estudio de Fase II en pacientes con DLBCL R/R en el cual se obtuvieron altas tasas de respuestas completas, respuestas duraderas y un perfil de seguridad aceptable¹³, la FDA y la EMA lo aprobaron en pacientes con diagnóstico de DLBCL R/R que al menos hubieran recibido dos líneas previas de tratamiento. En nuestro país, la molécula aún no ha sido aprobada a la fecha de redacción del presente trabajo.

El esquema de administración contempla una dosis de obinutuzumab de 1000 mg en el día 1 del primer ciclo, a fin de minimizar el síndrome de liberación de citoquinas, y dosis escalonadas del anticuerpo biespecífico en el primer ciclo (2.5 mg en el día 8, 10 mg en el día 15), seguidas de 30 mg desde el segundo ciclo en un tratamiento de duración finita de 12 ciclos cada 21 días.

En el seguimiento del estudio a 3 años presentado en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología de 2024, sobre 155 pacientes de los cuales 154 recibieron al menos una dosis de glofitamab, se obtuvo una tasa de RC del 40 % con respuestas globales

del 52 %. Los pacientes que alcanzaron la RC mostraron una supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años del 57 %, con supervivencia global del 77 %. En 27 de 45 pacientes (60 %) que habían alcanzado la RC y que fueron estudiados mediante DNA circulante, se observó una rápida y sostenida reducción del DNA circulante la cual se mantuvo incluso 12 meses después del final del tratamiento^(26,27). (Figura 4).

La toxicidad fue similar a la del epcoritamab: síndrome de liberación de citoquinas en el 63 % especialmente luego de las primeras dosis plenas, siendo leves en la mayor parte de los casos (grado 1 en 47 % y grado 2 en 12 %) con escaso número de casos de grado 3 y 4. ICANS se observó en el 8 % de los pacientes, siendo generalmente de grados 1 y 2.

Es posible el tratamiento combinado y de duración finita con los anticuerpos biespecíficos?

Si bien el estudio pivotal de glofitamab fue diseñado como un tratamiento de duración fija, el EPCORE NHL-1 lo fue como tratamiento continuo hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

No obstante, frente un paciente en respuesta completa, resulta entendible pensar en la posibilidad de un tratamiento de duración acotada. En esa línea comienzan a aparecer resultados preliminares alentadores, así como tratamientos combinados.

Un ejemplo de ello es el estudio de Fase 1b/2 EPCORE NHL-5, rama A, que exploró en 45 pacientes con DLBCL R/R un tratamiento de duración fija con la combinación de epcoritamab (dosis y esquema habituales) + lenalidomida (25 mg/día x 21 días cada 28 días x 12 ciclos). En dicho estudio se obtuvieron 64.4 % de respuestas globales con 46.7 % de RC (74

% de ellas con enfermedad mínima residual neg. Se constató síndrome de liberación de citoquinas en el 65 % de los casos (39 % de grado 1, 17 % de grado 2 y 9 % de grado 3), neutropenia en 65 % y trombocitopenia en 39 %. Luego de una mediana de seguimiento mayor de 16.1 meses, las medianas de duración de respuesta en el grupo global y en los pacientes que alcanzaron la RC no fueron alcanzadas.

Comentario final

El caso clínico plateado ilustra sobre la dificultad para la toma de decisiones en estos escenarios.

La misma debería sopesar una multiplicidad de factores.

1. Factores dependientes del paciente:

- a. Edad.
- b. Estatus clínico. Comorbilidades.
- c. Distancia al centro de atención.
- d. Adherencia.
- e. Disponibilidad de un donante adecuado.
- f. Preferencias del paciente, o dicho de otro modo, qué toxicidad y qué riesgos por el tratamiento está dispuesto a correr este paciente. Cuáles son sus objetivos de vida.

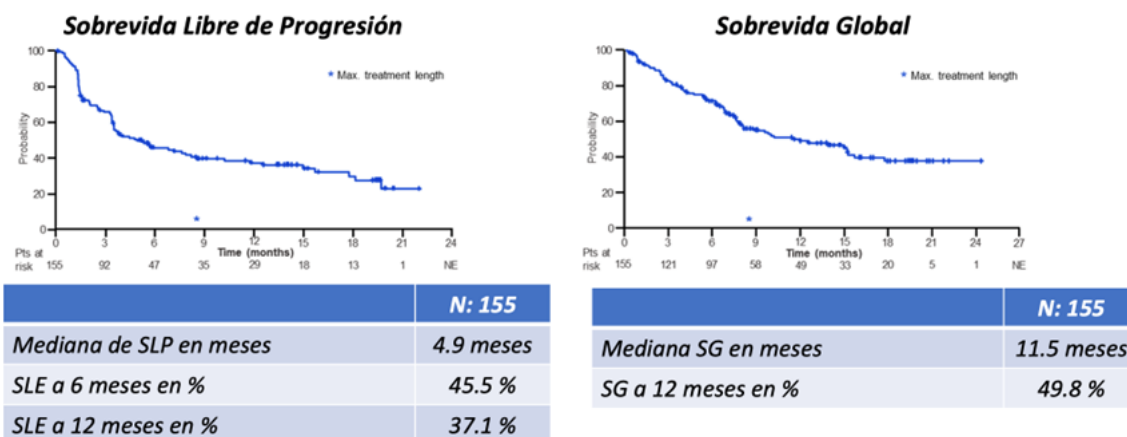
2. Factores dependientes de la enfermedad:

- a. Modalidad de la recaída.
- b. Carga tumoral.
- c. Período libre de enfermedad.
- d. Historia de líneas previas.
- e. Terapias inmunosupresoras recibidas.

3. Factores dependientes del tratamiento:

- a. Eficacia de cada una de las opciones.

Figura 4. Monoterapia con Glofitamab en DLBCL R/R: SLP y SG.



- b. Toxicidad de las mismas.
- c. Experiencia del centro.
- d. Disponibilidad de tocilizumab y/o de drogas para el tratamiento de la enfermedad de injerto versus huésped.

4. Factores vinculados al acceso:

- a. Cobertura de su sistema de salud.
- b. Costo de cada opción y de sus potenciales complicaciones.
- c. Continuidad vs interrupción del tratamiento por acceso.

Probablemente en el caso clínico mencionado precedentemente, en el cual el paciente ha logrado una respuesta completa con el anticuerpo biespecífico con excelente tolerancia y sin toxicidad significativa, sólo tendría sentido cambiar la estrategia ante la amenaza o la certeza de la falta de acceso a la medicación por parte de su sistema de salud, debido al impacto económico de dicho tratamiento.

Quizás una buena estrategia podría ser tener

identificado al potencial mejor donante para que, ante la eventualidad de una pérdida de respuesta, una toxicidad inaceptable o la pérdida de cobertura, se pueda proceder inmediatamente al trasplante alógeno.

Los datos son aún inmaduros, pero si bien el diseño del estudio pivotal de epcoritamab plantea el tratamiento hasta progresión de enfermedad o toxicidad, existe cada vez más evidencia de vida real sobre la posibilidad de espaciar las dosis o interrumpir el tratamiento en pacientes en respuesta. En el caso del glofitamab, con un diseño de tratamiento de duración fija, se ha demostrado que los pacientes que alcanzaron la RC son capaces de sostener la reducción del DNA tumoral circulante más allá del año de la interrupción del tratamiento.

Sin duda, la decisión deberá ser personalizada e implicará considerar todos los factores mencionados, de modo de buscar un delicado equilibrio entre eficacia, seguridad y acceso.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Knight, Abbvie y Bioprofarma por concepto de conferencias.

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. Tilly H, Morschhauser F, Sehn L et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2022; 386: 351-363.
3. 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.
4. Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(25):2803-2811. *JCO*.2014.59.5363. <https://doi.org/10.1200/>
5. Neelapu SS, Locke FL, Barlett NL, et al. Axicabtagene cilolucecl CART-T cell therapy in refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2017; 377 (26): 2531-2544.
6. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *N Eng J Med* 2019; 380 (1): 45-56.
7. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LL, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRASCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020; 396 (10254): 839-852.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Duell J, Maddocks KJ, González-Barca E, et al. Long-term outcomes from the Phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2021;106(9):2417-2426. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.275958>.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene cilolucecl as second-line therapy for large B-cell lymphoma. *N Eng J Med* 2022; 386 (7): 640-654.
16. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel

- versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 399 (10343): 2294-2308.
17. Bishop MR, Dickinson M, Sci DM, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Eng J Med* 2022; 386: 629-639.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Guía de manejo de Anticuerpos Biespecíficos para Linfomas no Hodgkin de GELTAMO, 2025.
 22. Zerga M. Anticuerpos biespecíficos en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B recaído/refractario. Rol del epcoritamb. *Hematología* 2025; 29 (1). <https://doi.org/10.48057/hematologia.v29i1.639>.
 23. 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.
 24. Thieblemont C, Karimi Y, Jurczak W et al. Subcutaneous Epcoritamb induces deep, durable complete remissions in relapsed/refractory large B cell lymphoma: longer follow up from the pivotal Epcore NHL-1 Trial. *Hematol Oncol* 2023; 41: 142-144.
 25. Vose JM, Cheah CY, Clausen MR, et al. Year Update from the Epcore NHL-1 Trial: Epcoritamb Leads to Deep and Durable Responses in Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2024;144 (Supplement 1): 4480.
 26. 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.
 27. Orlova M. Glofitamab: presente y futuro en el tratamiento del Linfoma Difuso de Células Grandes B. *Drogas nuevas en Hematología. Hematología* 2024; 29(1). <https://doi.org/10.48057/hematologia.v29i1.641>.
 28. Gurion R, Avidi I, Thieblemont C, et al. Fixed-duration epcoritamb plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Updated results from arm 1 of the EPCORE NHL-5 trial. Poster 3110. ASH 2024



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.

Estrategias terapéuticas en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda recaída postrasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Therapeutic strategies for relapsed Acute Myeloid Leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Vitriu, Adriana¹ , Yantorno, Sebastián² 

¹ Instituto Alexander Fleming. CABA. Argentina

² Hospital San Martín. La Plata. Argentina; Hospital Italiano. La Plata, Argentina.

adrivitriu@gmail.com

sebastianyantorno@gmail.com



REDEFINIENDO
EL ROL DEL TCPH
EN 2025

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 154-163
Noviembre 2025

Palabras claves: LMA recaída,
Infusión de Linfocitos del Donante,
Trasplante alogénico de Progenitores Hematopoyéticos.

Keywords: AML relapse,
Donor Lymphocyte Infusion,
Allogeneic hematopoietic stem cells transplan-tation.

Introducción

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH) representa la estrategia de consolidación más efectiva en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA). A pesar de los avances en las terapias de soporte y la reducción de la mortalidad relacionada al TPH, la recaída constituye la principal causa de fallo postrasplante, siendo cercana al 30%⁽¹⁾.

El pronóstico de los pacientes que recaen luego del trasplante es pobre, con tasas de supervivencia global (SG) menores al 15-20% a 2 años⁽²⁾. Los factores de mayor impacto en la SG son el tiempo post aloTPH a la recaída y la carga tumoral al momento de la misma. Los pacientes con recaída < 6 meses post TPH presentan una SG a 2 años menor al 10%, si la misma es >12 meses alcanzan una SG a los 3 años cercana al 25 a 35%⁽²⁾. Aquellos pacientes que recaen con alta carga tumoral (blastos en sangre pe-

riférica) presentan peor sobrevida en comparación a la recaída con enfermedad residual medible (ERM) identificada mediante citometría de flujo (CMF) o determinaciones moleculares, así como la quimera mixta o la pérdida de esta.

El efecto inmune del injerto versus leucemia (IvL) ha sido identificado en pacientes con LMA a través de las menores tasas de recaídas en presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH), tanto aguda como crónica⁽³⁾.

En la recaída post TPH se reconocen principalmente 2 mecanismos inmunes. En primer término, la disminución de antígenos HLA de clase II en blastos leucémicos o la pérdida de un haplotipo del HLA (generalmente en TPH haploidénticos) y en segundo lugar el agotamiento de los linfocitos T (LT), en su mayoría de memoria, con la consecuente evasión del efecto IvL en ambas situaciones⁽⁴⁾.

La conducta frente a la recaída post TPH debe ser

individualizada considerando distintos factores: tiempo a la recaída, carga tumoral, presencia de EICH, tratamiento inmunosupresor en curso, edad y estado funcional del paciente⁽⁵⁾.

En pacientes con recaída temprana bajo tratamiento inmunosupresor sin presencia de EICH, la primera acción terapéutica consiste en suspender el mismo para potenciar la aparición de efecto IvL. Esta intervención aislada resulta efectiva en un número escaso de pacientes, principalmente en aquellos con recaída con ERM o pérdida de quimerismo.

Posteriormente a esta estrategia, el objetivo terapéutico se fundamenta en lograr la remisión de la enfermedad recaída a través de agentes con terapias diana en caso de presentarla o esquemas de mayor o menor intensidad de acuerdo a cada caso individual (quimioterapia estándar, agentes hipometilantes, venetoclax, etc). Luego de lograda la remisión hematológica la estrategia de consolidación debe considerar la terapia celular para sostener la misma a largo plazo; mediante la infusión de linfocitos del donante (ILD) o un segundo aloTPH (aloTPH2)⁽⁵⁾.

La siguiente revisión desarrolla los mecanismos de recaída y el fundamento, así como la evidencia de la terapia inmune con foco en ILD y aloTPH2 como estrategias de tratamiento en pacientes con LMA con recaída post aloTPH.

Mecanismos de recaída de LMA posterior al TPH

Los pacientes con LMA recaída luego de tratamiento quimioterápico suelen desarrollar evolución clonal con ganancias y pérdidas de subclones que involucran mutaciones drivers, así como nuevas mutaciones somáticas que impactan en la disregulación celular de los blastos leucémicos.

Sin embargo, distintos estudios han demostrado que la disregulación del control inmune constituye la principal causa de recaída en pacientes post TPH. La expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) tienen un rol principal en la presentación a linfocitos T y la consecuente respuesta antitumoral postrasplante. La pérdida o alteración de los genes que codifican estas moléculas provocan la pérdida del reconocimiento celular permitiendo el “escape inmune” de los blastos leucémicos. En pacientes que reciben un TPH haploidéntico esta pérdida suele estar mediada por la eliminación del haplotipo con diferencia antigénica con el donante⁽⁵⁾.

Un estudio reciente de Christopher y col evaluó la secuencia de RNA de pacientes con LMA recaída post TPH y post quimioterapia⁽⁴⁾. Entre los pacientes con recaída post TPH, 221 genes mostraron diferencias significativas en la expresión en la recaída en comparación al diagnóstico. Estos genes se encontraban involucrados en la función inmune, genes del CMH de clase II (HLA-DPB1, HLA-DQB1, y HLA-DRB1) así como genes codificadores de moléculas coestimuladoras de LT (proteína CD86).

La disminución en la transcripción, por cambios genéticos y epigenéticos, disminuye la intensidad de la presentación de antígenos relacionados a HLA de clase II, mostrando la importancia de la inmunidad mediada por LT CD8 en la presión inmune. La transcripción de otros genes no HLA relacionados (por ej. genes que intervienen en la respuesta a vías de IFN- γ y otros intervinientes en la presentación antigénica) han sido reportados como afectados en pacientes con LMA recaída postrasplante. Las células leucémicas tienen, a su vez, la capacidad de potenciar señales inhibitorias a través de la expresión de moléculas y ligandos inhibitorios de membrana así como inhibidores de checkpoint o factores solubles, generando el escape de células NK o LT CD8⁽⁶⁾. Luego del trasplante haploidéntico, las células leucémicas pueden evadir a los LT a través de la pérdida del haplotipo no idéntico (mismatched) del donante⁽⁷⁾. Esto permite la falta de reconocimiento de los antígenos de HLA diferentes y la incapacidad del sistema inmune en reconocer estas células. Un estudio en pacientes que recayeron post TPH haploidéntico mostró que la totalidad de las mismas se produjo a expensas de células del receptor y que la pérdida del haplotipo del donante ocurre a partir de una disomía del cromosoma 6⁽⁷⁾.

Tratamiento de la LMA recaída post TPH

No existe una estrategia estándar para los pacientes que recaen postrasplante. Inicialmente, la suspensión de la inmunosupresión, en caso de que el paciente se encuentre bajo tratamiento y no presente signos activos de EICH. Posteriormente, la inducción a la remisión contempla el uso de terapias dirigidas si la enfermedad los presentara, así como esquemas de menor intensidad (hipometilantes con o sin venetoclax) seguido de consolidación con terapia celular: ILD o un segundo trasplante (TPH2).

SUSPENSIÓN DE TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Kreke y col estudiaron 123 pacientes con recaída en el primer año post TPH bajo terapia inmunosupresora, donde el único tratamiento fue suspender la inmunosupresión. De ellos, 101 tuvieron acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y 22 mieloblástico (MAC). Treinta y cuatro respondieron (la mitad con LMA/SMD), de los cuales 33 recibieron RIC. El tiempo medio hasta la respuesta fue de 82 días. Excepto uno, todos presentaron EICH aguda o crónica (de novo o progresión), con una mediana de aparición de 39 días. Cinco de 34 pacientes fallecieron por EICH o complicaciones asociadas. En 6 respondedores la enfermedad volvió a recurrir con una mediana de 2 años (0.9-3.8). La mediana de SG para los pacientes respondedores fue de 5.1 años⁽⁸⁾.

- INFUSIÓN DE LINFOCITOS DEL DONANTE Fundamento, características y tipos de ILD

La pérdida de la respuesta inmune contra las células leucémicas constituye el principal mecanismo de escape tumoral en pacientes con LMA recaída post TPH.

El producto infundido de células del donante consiste en 80-90% de células T, 5% de células B y 5-15% de células natural killer (NK). Dentro de los LT, 90% corresponde LT $\alpha\beta$, seguido de $\gamma\delta$ (5-10%), $\alpha\beta$ T reguladores (5%) y NKT (<1%). La infusión de productos con escasa cantidad de linfocitos de memoria y alto número de células T naive han sido asociados a remisiones prolongadas. Las células $\gamma\delta$ potencian el efecto IVL sin aumentar la EICH. Asimismo, la actividad NK se reconoce importante en especial en el contexto de trasplantes haploidénticos donde la presencia de diferencias en ligandos de receptores de tipo inmunoglobulina de NK (KIR) se asocia a respuestas alorreactivas beneficiosas. Estudios recientes sugieren que los pacientes respondedores a ILD reciben un repertorio heterogéneo de células T en comparación a aquellos no respondedores. La manipulación de la ILD puede ser beneficiosa en aumentar el efecto IVL sin impacto en la incidencia de EICH. El enriquecimiento en LT CD4 puede disminuir la aparición de EICH así como la depresión de LT CD8 puede potenciar el efecto IVL. Sin embargo, la dosificación de LT CD3 constituye la única determinación en la práctica clínica habitual y es la más utilizada en la mayoría de los centros y estudios

clínicos reportados.

El efecto de la ILD fue demostrado inicialmente en el año 1990 por Kolb y col en pacientes recaídos post trasplante con leucemia mieloide crónica⁽⁹⁾. La ILD se fundamenta en restablecer el control del sistema inmune sobre los bastos leucémicos. Estudios posteriores demostraron la eficacia de la terapia celular en pacientes con LMA. Sin embargo, no existen recomendaciones respecto a su uso, pudiendo utilizarse en 3 situaciones diferentes: en **forma profiláctica** en enfermedad de alto riesgo genético o refractaria, en **forma preventiva** ante la presencia de ERM (por CMF o molecular) o pérdida de quimerismo y con **intención terapéutica** ante recaída de la enfermedad hematológica franca⁽¹⁰⁾.

Debido a que un 30% o más de los pacientes recaídos post TPH haploidénticos y no relacionados con mismatched presentan pérdida de un haplotipo o de la expresión del HLA, es mandatorio una nueva caracterización molecular del HLA previo a la ILD. La ILD no está indicada en casos con pérdida completa de la quimera del HLA⁽¹⁰⁾.

En el 2010, un grupo de expertos de la NCCN estableció distintos niveles de sensibilidad a la ILD según las diferentes patologías: la leucemia mieloide crónica seguida de los linfomas de bajo grado, mielofibrosis y mieloma múltiple son las enfermedades con mayor sensibilidad, mientras que la LMA fue ubicada en el grupo de patologías con sensibilidad intermedia⁽¹¹⁾.

Estrategias en tipos y tiempos de ILD

Las recomendaciones de EBMT de 2024 sugieren administrar la primera dosis de ILD al menos 90 días posteriores al trasplante, inmediatamente posterior al procedimiento de aféresis en el donante. El resto de las células se criopreserva en alícuotas con dosis progresivas de LT CD3. La dosis inicial depende del contexto de utilización de la terapia celular (profilaxis, preventiva o terapéutica), tiempo desde el trasplante y tipo de donante de CPH (relacionado histoidéntico, no relacionado histoidéntico o con mismatched, haploidéntico). El intervalo hasta la infusión de la segunda ILD debe ser de 6 semanas en contexto de profilaxis, pudiendo ser de 4 semanas en caso de tratamiento preventivo o terapéutico (en el contexto de no aparición o progresión de EICH). Hasta 3 ó 4 dosis pueden ser administradas sin la presencia de EICH⁽¹⁰⁾.

El uso de ILD ha demostrado mejores resultados cuando su utilización se produce en forma profiláctica o preventiva.

Un estudio alemán evaluó el uso de ILD en 83 pacientes, 36 recibieron los linfocitos en forma profiláctica y 47 en forma preventiva (27 por quimera incompleta y 20 por persistencia de ERM/recaída molecular)⁽¹²⁾. En el 59% la enfermedad se encontraba activa al momento del TPH. El 83% de los pacientes que recibieron ILD en forma preventiva presentaron respuesta al tratamiento. La SG, supervivencia libre de enfermedad (SLE), recaída y mortalidad no relacionada a recaída (MNRR) a 2 años fue de 80%, 67%, 27% y 8% respectivamente para toda la cohorte. La SG/SLE a 2 años fue de 81%/70% para ILD profiláctica y 88%/74% para ILD en pacientes con quimera incompleta, sin embargo, para EMR las mismas fueron de 65% y 48%. La incidencia de recaída a 2 años fue 24%, 19% y 49% respectivamente. La aparición de EICH aguda grados III-IV y crónica moderada/severa fue de 34% y 27% al año.

En el año 2022, el grupo europeo de trasplante presentó un estudio con 318 pacientes con leucemias agudas recaídas postrasplante (LMA= 249) que recibieron ILD en forma profiláctica (n=126) o preventiva ante ERM positiva (n=23) o quimera mixta (n=169)⁽¹³⁾. La mediana de tiempo entre el trasplante y la ILD fue de 176 días, con una mediana de seguimiento de 7 años. Para los pacientes que recibieron ILD profiláctica, la MNRR, la recaída, SLE y SG a 5 años fue de 10%, 28%, 62% y 68% respectivamente. Para aquellos que recibieron ILD por ERM positiva los resultados respectivos fueron 9%, 44%, 47% y 51% y para los que lo hicieron por quimera mixta fueron de 15%, 28%, 57% y 63%. Estos resultados refuerzan el beneficio de la ILD en su indicación profiláctica y preventiva.

La eficacia de la ILD en negativizar la ERM y lograr la quimera completa fue de 71% y 70%. Esto se reflejó en una SG a 5 años 51% y 68% para aquellos pacientes que respondieron y presentaban ERM positiva y quimera mixta respectivamente.

El uso de dosis reducida/estándar de ILD se asoció a mejores resultados en comparación a aquellos pacientes que recibieron dosis altas de linfocitos. La incidencia de EICHa II/IV y EICHc fue de 11.9 y 31%. Sólo 9/318 pacientes (6%) fallecieron por EICH posterior a ILD.

ILD en combinación con tratamientos farmacológicos

Si la indicación de la ILD es frente a la recaída hematológica (terapéutica), la reducción de la infiltración medular es una estrategia a fin de obtener mejores resultados. Este escenario fue evaluado en distintos estudios clínicos.

Schmidt y col analizaron en forma retrospectiva, 399 pacientes con LMA recaídos post TPH: 171 recibieron ILD y 228 no lo hicieron⁽¹⁴⁾. A pesar de que el 75% de los pacientes recibieron quimioterapia previa a la ILD, sólo el 12% se encontraba en remisión previo a la infusión, mientras que el 21% presentaba aplasia y el 67% enfermedad activa. Luego de la ILD, 54 pacientes (34%) lograron la remisión, 35 de ellos con enfermedad activa previa. La incidencia de EICH aguda y crónica fue 43% y 46% respectivamente. La SG a 2 años fue de 21% + 3% para el grupo que recibió ILD vs 9% + 2% para aquellos que no lo hicieron (p=0.04).

La edad < 37 años y la recaída > 5 meses del trasplante se asociaron a un mejor pronóstico (p=0.008 y p=0.0001). En el análisis multivariado de los pacientes que recibieron ILD, la presencia de <35% de blastos (p= 0.006), el sexo femenino (p= 0.02), el citogenético favorable (p= 0.004) y la remisión previa a la ILD (p= 0.0001) fueron predictores de SG.

La SG a 2 años fue de 56% + 10% en pacientes que recibieron ILD en remisión o con cariotipo favorable mientras que fue de 15% + 3% en casos que lo hicieron con enfermedad activa o aplasia medular.

Estos resultados sugieren la necesidad de reducir la carga tumoral previo a la ILD.

Quimioterapia + ILD

Debido a que la ILD presenta mejores resultados en pacientes con baja carga tumoral, distintos estudios han evaluado la combinación de quimioterapia (QMT) citorreductora seguido de terapia celular con ILD. Un análisis prospectivo evaluó 65 pacientes con LMA recaídas post TPH que recibieron QMT basada en esquemas con citarabina seguido de ILD⁽¹⁵⁾. De 57 pacientes evaluables para respuesta, 27 alcanzaron la remisión completa. La incidencia de EICH fue de 56%, con una MNRR de 23%. La SG a 2 años de la totalidad de la cohorte fue de 19%, sin embargo, los pacientes que lograron la remisión tuvieron una SG al año y 2 años de 51% y 41% respectivamente. La SG de los no respondedores al año fue

solamente del 5%. Una remisión mayor a 6 meses postrasplante se asoció a una mayor SG.

Azacitidina + ILD

La combinación de azacitidina (Aza) con ILD ha sido utilizada en los últimos años por la capacidad de citorreducción del Aza, así como la de potenciar el efecto IvL generando un aumento en la expresión de antígenos asociados a tumor y la expansión de clones de células T citotóxicas.

Un estudio retrospectivo del Grupo Cooperativo Alemán de Trasplante del año 2015 incluyó 154 pacientes recaídos postrasplante con LMA (n=124), SMD (n=28) y SMPc (n=2)⁽¹⁶⁾. La mayoría presentaba recaída hematológica (n=135, 88%) y sólo el 12% recaída molecular. Todos los pacientes recibieron una media de 4 ciclos de Aza (4-14) mientras que 105 realizaron ILD (mediana 2, rango 2-7); 11 (7%) requirieron QMT previo a la Aza. En 51% de los casos la dosis de Aza fue 75 mg/m² por 7 días cada 28 días. La respuesta global fue del 33% con un 27% de respuestas completas. La presencia de recaída molecular (HR, 0.14; 95% CI, 0.03-0.59; p= 0.007), diagnóstico de SMD (HR, 0.33; 95% CI, 0.16-0.67; p= 0.002) y blastos en médula ósea <13% (HR, 0.54; 95% CI, 0.32-0.91; p=0.021) se asociaron a mejor pronóstico y SG. La mayoría de los pacientes que alcanzaron la RC (n=38, 93%) recibieron ILD (mediana 3, rango 1-6). Ocho pacientes (22%) se encontraban en RC previo al inicio de la infusión mientras que 29 (78%) lo hicieron luego de la primera ILD. Con una mediana de seguimiento de 13 meses, la SG a los 2 años fue de 29% + 4%. De los pacientes con LMA, la SG a 2 años fue de 69% para aquellos con recaída molecular y 19% para los que presentaban recaída hematológica (<13% blastos MO, SG 26% + 10% vs >13% blastos, SG 16% + 5%, p= 0.062). En el último seguimiento 53 pacientes permanecían vivos, mientras que 101 habían fallecido, por progresión de enfermedad (n= 66), infecciones relacionadas a citopenias (n=24), sangrado (n=4), EICH (n=2) u otras causas (n=5). Un total de 19 pacientes recibieron un segundo trasplante por falla a Aza + ILD. De esos 19 casos, 15 (79%) fallecieron mientras 4 se encuentran vivos (8 a 69 meses postrasplante). La incidencia de EICH aguda fue de 31% en los pacientes que recibieron Aza + ILD (35% grados III/IV). Un 92% de los casos que presentaron EICH habían recibido ILD previamente a la aparición de la

misma con una mediana de 86 días previos a la aparición de la misma (r: 7-251 días). La incidencia de EICH crónica fue de 31% en los casos que recibieron Aza + ILD, 61% de esos pacientes presentaron EICH crónica de novo. El estudio concluye el valor de la ILD en alcanzar la RC y el impacto favorable de bajar la carga tumoral previo a la misma.

Azacitina + Venetoclax + ILD

Un estudio de Zhao y col evaluó el uso de Aza + venetoclax + ILD en 26 pacientes con LMA recaídos postrasplante alogénico⁽¹⁷⁾. Venetoclax fue administrado en forma oral a una dosis de 100 mg la primer semana, 200 la segunda, 300 la tercera y 400 mg a partir de la cuarta semana y como mantenimiento. La dosis de Aza fue de 75 mg/m²/d por 5 días cada 28, por 6-8 ciclos. La ILD fue administrada al día 6 de cada ciclo. La mediana de blastos en médula ósea a la recaída fue de 24.1% (7-41%). La respuesta alcanzada fue respuesta global en 61.5% (RC 26.9%, RP 34.6%). La mediana de tiempo de SLE y SG fue de 120 y 284.5 días. Un total de 6 pacientes (23.1%) presentaron EICH (23.1%) con una mediana de aparición de In addition, 77 días (r: 67-101). La totalidad de los casos presentaron leucopenia y trombocitopenias severas (100% grados III/IV) mientras que 53.8% presentaron anemia grados III/IV.

A pesar del corto seguimiento, estos resultados sugieren a la combinación de Aza + venetoclax como atractiva para controlar la enfermedad y bajar la carga de enfermedad previo a la ILD.

- SEGUNDO TPH ALOGÉNICO

La recaída de la leucemia es la causa más frecuente de fracaso del tratamiento tras el aloTPH1 y el pronóstico tras una recaída es desalentador. En estos casos, un segundo trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTPH2) puede considerarse como terapia de rescate eficaz⁽¹⁸⁾.

En publicaciones históricas se ha descrito una MNRR muy alta, lo que argumenta en contra de realizar un segundo TPH alogénico. Los datos actuales respaldan un uso más amplio del aloTPH2 y proporcionan factores de riesgo de MNRR que deben tenerse en cuenta⁽¹⁹⁾.

Los avances en la técnica del aloTPH han permitido que más pacientes accedan al mismo. Sin embargo, esto no tuvo un impacto significativo en la tasa de recaída de la enfermedad, y el pronóstico para los

pacientes con recaída tras el aloTPH sigue siendo desfavorable.

El aloTPH2 es una de las terapias más frecuentemente aplicadas en pacientes que se consideran aptos para tolerar el procedimiento y el pronóstico ha mejorado continuamente durante las últimas dos décadas a pesar del aumento de la edad de los pacientes.

En un estudio reciente, la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea (EBMT) analizó el riesgo y los resultados en pacientes con recaída de LMA después de aloTPH1 que recibieron un segundo aloTPH. La MNRR después de aloTPH2 fue considerablemente menor en comparación con cohortes anteriores pero mayor que la MNRR después alo-TPH1. Se reporta una MNRR a 2 años ~20–30%, incidencia de recaída (IR) post aloHCT2 ~40–60% y SG a 2 años 25–40% (varía por centros, selección de pacientes y período temporal)⁽¹⁹⁾.

Analizando datos históricos y actuales se puede observar que entre el período 2000-2004 y el período 2015-2019, la SG y SLE a 2 años aumentó (SG: 22,5-35 %, SLE: 14,5-24,5 %). La IR disminuyó del 64% al 50%, mientras que la EICH se mantuvo sin cambios. Los factores más importantes para la SG, la SLE, IR y MNRR fueron la edad avanzada, bajo performance status, estadio de la enfermedad, recaída temprana tras aloTPH1, donante no emparentado/haploidéntico y EICH previa a aloTPH2⁽¹⁹⁾.

A continuación, se desarrollan los factores que condicionan los resultados de aloTPH2 en pacientes con LMA recaídos post aloTPH1.

Intervalo entre aloTPH1 y la recaída

La recaída tardía (mayor a 6–12 meses post aloTPH1) se asocia a mejor pronóstico tras aloTPH2 con mejor SLE y SG. Mientras que la recaída temprana (menor a 6 meses) se asocia con peor SLE, SG y mayor riesgo de fallo terapéutico^(20-22,34).

Un intervalo \geq 12 meses entre el trasplante y la recaída se asocia de forma independiente tanto con una mejor SG como con una reducción de la MNRR^(18,23).

Edad y estado previo al aloTPH2

La edad, el PS mensurado por ECOG o KPS y el índice de comorbilidades (HCT-CI) de Sorror continúan siendo determinantes claves en los resultados del aloTPH. Pacientes \leq 60–65 años y buen PS toleran mejor aloTPH2. El riesgo aumenta con la edad y

las comorbilidades.

Algunas series reportan que el ECOG PS es el determinante clave en la supervivencia sobre los avances en la práctica del TPH⁽²⁴⁾.

Centrándose en la MNRR, en la reciente publicación del registro de LMA y MDS recaídas del GITMO (Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea), se demostró mediante análisis multivariable, que la edad como variable continua en el momento del aloTPH2 fue el único factor asociado de forma independiente con un mayor riesgo⁽¹⁸⁾.

Con respecto a las comorbilidades, un mayor HCT-CI se asocia con mayor MNRR. Un HCT-CI \geq 2 en el momento del segundo trasplante está asociado con peor SLP y SG^(20,21).

Estadio de enfermedad al momento de aloTPH2

En diferentes publicaciones y a lo largo de los años se observa que la presencia de leucemia activa (es decir, no en remisión) al momento de aloTPH2 es factor adverso significativo para supervivencia y recaída o progresión. Los pacientes que logran CR/CRi previo a aloTPH2 tienen mejor pronóstico; sin embargo, en determinadas circunstancias (p. ej. recaída tardía con carga baja de enfermedad y paciente con buen PS), se puede considerar el aloTPH2 directamente⁽²³⁾.

En el metaanálisis publicado por Kharfan-Dabaja, M. y col se señala que la SG a 2 años es el doble cuando el aloTPH2 se hace en CR frente a cuando no se logró CR: 38 % vs 17 %⁽²⁵⁾.

Los pacientes con evidencia morfológica de enfermedad en la recaída (más del 5 % de blastos de la médula ósea) muestran una SG desfavorable y un aumento de la MNRR. Esto sugiere firmemente el beneficio de un enfoque preventivo en el momento de la positividad de la ERM y/o el quimerismo molecular mixto⁽¹⁸⁾.

Estrategias de “bridging” / terapia de rescate antes de aloTPH2

El objetivo de una terapia previa al aloTPH2 es lograr la menor carga tumoral posible y el mejor estado clínico que permita proceder al trasplante. Puede realizarse: 1) quimioterapia de salvataje (como FLAG-IDA por ej), 2) agentes dirigidos (FLT3i si FLT3-ITD), 3) HMAs \pm venetoclax, 4) ensayos clínicos si están disponibles (BiTEs, CAR-T, inhibidores epigenéticos). En la práctica, la elección se individualiza según perfil

molecular y PS del paciente⁽²⁶⁾.

Datos recientes sugieren que, en algunos casos, no siempre es necesario esperar una RC, si el paciente está estable y el primer intento de reinducción no es factible; la decisión depende del tiempo de recaída, tasa de progresión y disponibilidad de donante⁽²⁷⁾.

Hasta el momento se describieron factores inherentes al paciente y enfermedad, los mismos tienen un impacto importante en los resultados del aloTPH2. La recaída temprana después del aloTPH1, la recaída de la enfermedad con ERM+ y/o quimerismo molecular mixto, la enfermedad en RC en el aloTPH2 y el tratamiento posterior a la recaída basado en HMA ± venetoclax se asocian de forma independiente con una reducción del riesgo de MNRR. El tratamiento posterior a la recaída, incluyendo ILD, confirmó su impacto pronóstico independiente en la MNRR mediante análisis multivariable en el trabajo publicado por Malagola M y col⁽¹⁸⁾.

A continuación, se describen los factores pronósticos relacionados con el procedimiento del aloTPH2.

Régimen de acondicionamiento

Los regímenes intensivos ofrecen mayor posibilidad de erradicación de enfermedad residual, pero con mayor toxicidad y MNRR, por lo que la elección del régimen (MAC vs RIC) debe ponderarse. No hay ensayo aleatorizado en aloTPH2. Datos retrospectivos y registros sugieren:

Condicionamiento MAC puede asociarse a menor riesgo de recaída pero mayor MNRR, preferible en pacientes jóvenes, aptos y con alta carga de enfermedad. Regímenes reducidos son opción frecuente en pacientes mayores o con comorbilidades, buscando equilibrar MNRR versus control de enfermedad⁽²⁰⁾.

En un registro de EBMT publicado en 2024, se observó que MAC en aloTPH2 se asoció con una menor IR sin incremento significativo de MNRR, resultando en una mejor supervivencia global y libre de falla. En contraste, el uso de donantes haploidenticos o no emparentados, así como la edad avanzada, se correlacionaron con una mayor MNRR y menor SG⁽³²⁾.

Aunque el aloTPH2 es un tratamiento potencialmente curativo para pacientes con recaída tras aloTPH1, se asocia con una mayor MNRR en comparación con el aloTPH1. Además, si bien el acondicionamiento RIC en el aloTPH2 podría disminuir la MNRR, no existe consenso sobre qué pacientes pueden beneficiarse del RIC. En un trabajo

reciente publicado por Yoshimura y col se analizan retrospectivamente 2478 pacientes sometidos a aloTPH2 por recaída de neoplasias hematológicas tras el aloTPH1. En un análisis multivariado, la mayor edad del receptor, la corta duración entre el aloTPH1 y aloTPH2, el RIC en el aloTPH1, un HCT-CI ≥ 2 y un PS ECOG ≥ 2 se asociaron con un mayor riesgo de MNRR. El RIC en aloTPH2 se asoció con una mejor MNRR en comparación con el MAC (CI [HR]: 0,83; IC 95 %: 0,72-0,97; $p = 0,018$), pero no se asoció significativamente con la SG (HR: 0,91; IC 95 %: 0,82-1,01; $p = 0,075$). Se observó una asociación significativa para la MNRR entre la EICHc extensa en aloTPH1 y la intensidad del acondicionamiento en aloTPH2 (interacción $p < 0,001$), lo que significa que el beneficio del RIC en aloTPH2 se observó en pacientes con EICHc extensa post aloTPH1, pero no en aquellos sin EICHc. Esto sugiere que el RIC en aloTPH2 reduce el MNRR para aloTPH2 y mejora la SG, especialmente en pacientes con antecedentes de EICHc extensa⁽²⁸⁾.

Donante

No existe consenso absoluto, la decisión se basa en historia de EICH, disponibilidad de donantes alternativos, tiempo en que está disponible el donante y experiencia del centro. Algunos estudios muestran asociación entre cambio de donante y menor riesgo de recaída posiblemente por mayor efecto IvL⁽²⁰⁾.

Los datos publicados son heterogéneos. Algunos autores sugieren que la selección del donante (mismo vs distinto, haploidentico, no emparentado) es muy variable y en muchos estudios no se demuestra ventaja clara del cambio de donante^(29,34).

En un metaanálisis reciente se reporta que no hubo diferencia significativa en el hazard ratio para SG entre usar el mismo donante vs cambiar donante (HR ≈ 1 , 95 % CI: 0,78–1,31, $p = 0,94$)⁽²⁷⁾.

Datos recientes reportados por EBMT demuestran que los donantes haploidenticos o no emparentados y la edad avanzada se asociaron con una mayor MNRR y una SG inferior. El acondicionamiento MAC en aloTPH2 disminuyó la IR sin aumentar la MNRR, lo que condujo a una mejor SG/SLE⁽³²⁾.

Estrategias adyuvantes y mantenimiento después de aloTPH2

La recaída luego del aloTPH2 continúa siendo un verdadero desafío y situación de mal pronóstico. En

este contexto deben plantearse, en forma individualizada, estrategias de prevención y tratamiento.

La ILD puede emplearse como terapia de consolidación o ante ERM positiva en aloTPH2, la utilidad debe valorarse caso a caso⁽³⁰⁾.

En caso de que exista un blanco terapéutico, se debe evaluar el mantenimiento farmacológico. La evidencia más sólida es para sorafenib en FLT3-ITD como terapia posttrasplante tras aloTPH1 con datos extrapolables en aloTPH2, pero limitados. La azacitidina como mantenimiento/preemptive muestra resultados heterogéneos: ensayos randomizados no han demostrado consistentemente beneficio en todos los subgrupos; combinaciones HMA + ILD o HMA + venetoclax continúan en estudio⁽³¹⁾.

Mutaciones genéticas / citogenética

Mutaciones iniciales (TP53, WT1, FLT3, DNMT3A), citogenética adversa al diagnóstico y la selección clonal de subclones resistentes o raros con mutaciones de alto riesgo se asocian a mayor riesgo de recaída post-trasplante, lo que puede condicionar el éxito de un segundo trasplante⁽³³⁾.

Con respecto a alteraciones en TP53 es un predictor de mal pronóstico post-trasplante en general, lo que lógicamente afectaría también en contexto de aloTPH2⁽³³⁾.

ILD vs aloTPH2

Diferentes estrategias han sido mencionadas para disminuir la carga tumoral posterior a la recaída posttrasplante. Luego de lograda la mejor remisión posible, debe considerarse la terapia celular como tratamiento de consolidación para sostener la respuesta en el tiempo. De acuerdo con las características del paciente (edad, estado clínico, comorbilidades, etc) así como de la enfermedad (tiempo a la recaída, profundidad de la remisión previa a la inmunoterapia) esta estrategia debe considerar la ILD o un segundo TPH.

Un estudio retrospectivo del grupo de Leucemias Agudas del EBMT incluyó 418 pacientes adultos con LMA recaída posttrasplante alogénico, que recibieron un segundo trasplante (n= 137) o ILD (n= 281). La mediana de edad fue de 46.2 años; (18-75); 43 años (18-67) para el grupo que recibió un segundo trasplante (TACPH 2) y 49 (19-75) para el que realizó ILD (p<0.001)⁽³⁶⁾.

Los pacientes del grupo de TACPH 2 tuvieron una

mayor incidencia de RC (RC2 o RC3: 38.7% vs 18.1%; p=0.001) que aquellos que recibieron ILD en el momento de la intervención. El tiempo a la recaída desde el primer trasplante fue mayor en la rama TACPH 2 (348 vs 211 días; p= 0.004). La incidencia de EICH crónica previa fue similar en ambos grupos (24.6% vs 22.6%; p= 0.66)⁽³⁶⁾.

Con una mediana de seguimiento de 63 meses, no se encontraron diferencias en la SG a 2 y 5 años: 26% y 19% con TACPH 2 vs 25% y 15% con ILD (p=0.86). La SG fue mayor en los pacientes que recibieron la intervención en RC (HR, 0.55; 95% IC, 0.41-0.74; p <.001). Los pacientes que habían recaído a menos de 6 meses del primer trasplante tuvieron peores resultados; SG a 2 y 5 años 11% y 9% con TACPH 2 vs 9% y 4% con ILD (p=0.86). En los que la recaída fue luego de los 6 meses del primer trasplante los resultados fueron mejores, sin diferencias en ambos grupos; SG a 2 y 5 años 34% y 24% con TACPH 2 y 37% y 23% con ILD (p=0.53). Los pacientes en RC tuvieron una mayor SG a 2 años vs aquellos no en RC: 35% vs 20% (p=0.02) con TACPH 2 y 51% vs 19% en ILD (p=0.001). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de recaídas a a 2 años entre ambos grupos: 54% con TACPH 2 vs 49% con ILD (p=0.64). Las muertes por recaída a los 2 y 5 años fueron mayores en el grupo de ILD: 59% y 66% vs 40% y 46%. Asimismo, la MNRR fue mayor en el grupo TACPH 2 (44% vs 24%)⁽³⁶⁾.

Entre los pacientes que recibieron TACPH 2 no se observaron diferencias en SG, recaídas y MNRR cuando se comparó la utilización del mismo donante vs un nuevo donante⁽³⁶⁾.

A pesar de su potencial, el aloTPH2 se asocia con tasas de MNRR del 20 al 40 %, lo que requiere una cuidadosa selección de pacientes para equilibrar la eficacia y la seguridad. Factores como una edad más joven, un buen estado funcional y la ausencia de comorbilidades significativas se asocian con mejores resultados. La falta de ensayos clínicos aleatorizados que comparen aloTPH2 con otras terapias, como la ILD o agentes dirigidos, limita la toma de decisiones basada en la evidencia⁽³⁵⁾.

Conclusiones

La recaída constituye la principal causa de fallo terapéutico en pacientes con LMA que reciben consolidación con aloTPH. La sobrevida a largo plazo en estos pacientes es pobre, dependiendo de múltiples

factores relacionados al paciente, la enfermedad y las opciones de tratamiento disponibles.

La pérdida del control inmune de las células leucémicas por las células efectoras del donante constituye la principal causa de recaída postrasplante. Es así que la ILD representa la posibilidad de restablecer este control sobre la enfermedad. La ILD ha demostrado su eficacia en pacientes con LMA recaídos postrasplante, con mayor beneficio en aquellos casos con menor carga tumoral o recaída más incipiente. Por lo tanto, el tratamiento con agentes dirigidos a diferentes dianas terapéuticas, así como el uso de hipometilantes o venetoclax asociados a ILD han permitido mejorar estos resultados en los últimos años. La consolidación de la respuesta en las recaídas postrasplante debe incluir la terapia celular con ILD o un segundo trasplante. La decisión debe basarse en las características del paciente y la enfermedad, no habiendo estudios clínicos prospectivos ni guías terapéuticas que recomienden el uso de una estrategia por sobre la otra.

A pesar de su potencial, el aloTPH2 se asocia con MNRR considerable, lo que requiere una cuidadosa selección de pacientes para equilibrar la eficacia y la

seguridad. La decisión sobre aloTPH2 debe tomarse en forma multidisciplinaria e incluyendo la opinión del paciente y su entorno. Es una buena alternativa terapéutica en pacientes seleccionados.

Los factores que mayor impacto tienen en los resultados son la edad, el PS, comorbilidades, tiempo de recaída desde TPH, carga de enfermedad, perfil molecular o citogenético y antecedente de EICH tras aloTPH1.

Pacientes con recaída tardía (>6–12 meses), buen PS, donante disponible y posibilidad de control citoreductivo e idealmente en CR/CRI, son los que mayor beneficio tendrían con aloTPH2.

Si recaída precoz o enfermedad refractaria, se debe evaluar riesgo/beneficio de aloTPH2 en forma individualizada, ya que la probabilidad de fracaso es muy alta.

La selección del donante y condicionamiento deben ser individualizados, considerando cambiar de donante si se puede aumentar IvL sin elevar excesivamente la MNRR.

Es fundamental el seguimiento post TPH y tener en cuenta estrategias de prevención para reducir las tasas de recaída.

Conflictos de interés: los autores declinan no poseer conflictos.

Bibliografía

- Horowitz M, Schreiber H, Elder A y col. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53:1379-89.
- Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR y col. Survival of patients with acute myeloid leu-kemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation: a center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Blood Marrow Transplant* 2015; 21:454-9.
- Horowitz M, Gale R, Sondel P. Graft-Versus-Leukemia reactions after Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1990; 75:555-62.
- Christopher M, Ptti A, Retting M y col. Immune escape of relapse AML cells after allo-genic transplantation. *N Engl J Med* 2018;379:2330-41.
- Webster J, Luznik L, Rojo I. Treatment of AML relapse after Allo-HCT. *Front Oncol* 2021;11:1-16.
- Gournay V, Vallet N, Peux V, et al. Immune landscape after allo-HSCT: TIGIT- and CD161-expressing CD4 T cells are associated with subsequent leukemia relapse. *Blood* 2022; 140: 1305–21.
- Vago L, Perna S, Zanussi M y col. Loss of Mismatched HLA in Leukemia after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:478-88.
- Kekre N, Kim H,2 Thanarajasingam G y col. Efficacy of immune suppression tapering in treating relapse after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2015; 100: 1222-27.
- Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm y col. Donor leukocyte transfusions for treatment of re-current chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990; 76: 2462–5.
- Pagliuca S, Schmid C, Santoro N y col. Donor lymphocyte infusion after allogeneic haematopoietic cell transplantation for haematological malignancies: basic considerations and best practice recommendations from the EBMT. *Lancet Haematol* 2024; 11: e448–58.
- Alyea E, DeAngelo D, Moldrem J y col. NCI First International Workshop on the biology, prevention and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation: report from the committee on prevention of relapse following allogeneic cell transplantation for haematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:1037-69.
- Filippini Velázquez G, Weller JF, Ruback A y col. Prophylactic and pre-emptive donor lymphocyte infusion in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: validation of current recommendations and proposal of a modified outcome assessment. *Haematologica*. 2025; doi: 10.3324/haematol.2024.287206.
- Schmid C, Labopin M, Schaap N. Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2022; 57:215–223.
- Schmid C, Labopin M, Nagler A y col. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT

- Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol* 2007; 25:4938-4945.
15. Levine J, Braun T, Penza S y col. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* (2002) 20:405-12.
 16. Schroeder T, Rachlis E, Bug G y col. Treatment of acute myeloid leukemia or myelo-dysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions: a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21:653-660.
 17. Zhao P, Ni M, Ma D y col. Venetoclax plus azacitidine and donor lymphocyte infusion in treating acute myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of Hematology* (2022) 101:119-130.
 18. Malagola M, Castagna L, Matranga D y col. Outcome of Patients With Acute Myeloid Leukemias or Myelodysplastic Syndromes After Relapsing From Allogeneic Stem Cell Transplantation: The GITMO AML/MDS-Relapse Registry Study. *American Journal of Hematology*. 2025; 100:1902-1905.
 19. Penack O, Abouqateb M, Peczynski C y col. How risky is a second allogeneic stem cell transplantation?. *Leukemia*. 2024; 38: 1799-1807.
 20. Yalnzif F, Saliba R, Greenbaum U y col. Outcomes of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia. *Transplant Cell Ther.* 2021; 27(8): 689-695. doi:10.1016/j.jctc.2021.05.007
 21. Rodríguez-Arbolí E y col. Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Adult Acute Myeloid Leukemia: Outcomes and Prognostic Factors. *Transplantation and Cellular Therapy* 2024; 30: 905.e1_905.e14
 22. Fan Y, Artz AS, Van Besien K y col. Outcomes following second allogeneic stem cell transplant for disease relapse after T cell depleted transplant correlate with remission status and remission duration after the first transplant. *Exp Hematol Oncol* (2019) 8:1 https://doi.org/10.1186/s40164-018-0125-6.
 23. Yerushalmi Y, Shem-Tov N, Danylesko I, et al. Second hematopoietic stem cell transplantation as salvage in relapsed AML. *Haematologica*. 2023; 108: 1782 - 1792
 24. Batgi H, Zorlu T, Erkurt MA et al. The impact of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy for hematologic diseases after a first allogeneic transplantation. *Transfusion and Apheresis Science* 2025; 64: 104187
 25. Kharfan-Dabaja M, Reljic T, Yassine F y col. Efficacy of a Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Relapsed Acute Myeloid Leukemia: Results of a Systematic Re-view and Meta-Analysis. *Transplantation and Cellular Therapy* 2022; 28 (11): 767.e1-767.e11.
 26. Gooptu M, Murdock HM and Soiffer R. How I treat AML relapse after allogeneic HSCT. *Blood* 2025; (145): 2128-2137.
 27. Copelan E and Gale R. Hematopoietic cell transplantation soon after first relapse in acute myeloid leukemia - the PROS. *Haematologica*. 2025; 110; 4-6.
 28. Yoshimura K, Nakasone H, Tamaki M y col. Impact of Conditioning Intensity on Clinical Outcomes of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Relapse After First Transplantation. *American Journal of Hematology*; 2025; 100:1185-1195.
 29. Yan S, Zhu X and Xiao Y. y col. Advances in second hematopoietic stem cell transplantation. REVIEW article. *Frontiers in Immunology*. 2024; Sec. Alloimmunity and Transplantation: 01 - 08. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1428101.
 30. Guillaume T, Thépot S, Peterlin P y col. Prophylactic or Preemptive Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusion to Prevent Disease Relapse following Allogeneic Transplantation in Patients with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Transplantation and Cellular Therapy*. 2021; 27: 839.e1839.e.
 31. Burchert A, Bug G, Fritz LV et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 2020 Sep 10;38(26):2993-3002. doi: 10.1200/JCO.19.03345.
 32. Schmäler AK, Ngoya M, Galimard JE, et al. Continuously improving outcome over time after second allogeneic stem cell transplantation in relapsed acute myeloid leukemia: an EBMT registry analysis of 1540 patients. *Blood Cancer Journal*. 2024; 14:76.
 33. Yolcu A, Aladag Karakulak E y Goker H, Therapeutic options for relapsed acute myeloid leukemia after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Review of Hematology*. 2025. https://doi.org/10.1080/1747086.2025.2547866
 34. Geramita E, Hou JZ, Shlomchik W et al. Maintenance strategies for relapse prevention and treatment. *Hematology* 2024 (1): 635-643
 35. Leotta S, Condorelli A, Sciortino R et al. Prevention and Treatment of Acute Myeloid Leukemia Relapse after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The State of the Art and Future Perspectives. *J. Clin. Med.* 2022, 11(1), 253; https://doi.org/10.3390/jcm11010253
 36. Kharfan-Dabaja M, Labopin M, Polge E. Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol* 2018; E1-E9.



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.

Medicina Narrativa en Hematología. Otros recursos, otras evidencias.

Narrative Medicine in Hematology: Other Resources, Other Forms of Evidence

Kusminsky, Gustavo D. 

Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético, Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires.

gkusmins@cas.austral.edu.ar



HEMATOLOGÍA NARRATIVA. DESPLEGAR HERRAMIENTAS NARRATIVAS EN EL CUIDADO DE LA SALUD

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 164-168
Noviembre 2025

Palabras claves: Medicina narrativa,
Hematología,
Humanización de la práctica médica.

Keywords: Narrative medicine,
Hematology,
Humanization of medical practice.

1. Introducción

A lo largo del último siglo, y quizás desde mediados del siglo XIX, la medicina ha tenido un desarrollo meteórico de sus conocimientos. Los fundamentos y la implementación del método científico posibilitaron la aparición de nuevos conceptos del saber médico y en ese tiempo se asentaron nuevos paradigmas de acción. Estos desarrollos permitieron una renovación de lo que se sabía sobre la microbiología, la implementación de la inmunología como herramienta imprescindible para el desarrollo de vacunas y usos terapéuticos de los distintos tipos de anticuerpos, la descripción de los mecanismos moleculares de enfermedades, los sofisticados diagnósticos por imágenes y muchos otros avances que establecieron un modelo de pensamiento basado en

el cuerpo biológico, la enorme fortaleza del valor de las taxonomías, y la medicina basada en la evidencia. Grandes adelantos sin dudas en la curación de enfermedades antes mortales o el control de otras que se cronificaron y gracias a estos logros ha aumentado la expectativa de vida en muchas regiones desarrolladas, mientras que en otras hay deficiencias notables en el acceso a la salud y grandes núcleos poblacionales se encuentran dentro de ambientes casi medievales.

Sin embargo, en paralelo con el progreso, se manifestó un creciente malestar entre pacientes y médicos, señalando una deshumanización de la práctica. En este sentido se pueden señalar las fallas en la comunicación entre los integrantes del equipo asistencial y los pacientes, la distorsión de la figura del médico

que en un tiempo era prestigiosa en la sociedad en general, la falta de tiempo en los encuentros, y la sobreabundancia del uso de recursos tecnológicos.

La medicina narrativa es una propuesta que emerge en las últimas décadas como respuesta crítica a las limitaciones del modelo biomédico que tiende a reducir la enfermedad a una entidad biológica aislada del contexto subjetivo, social y cultural del paciente. Su formulación más sistemática se encuentra en los trabajos de Rita Charon, quien desde la Universidad de Columbia en Nueva York en el año 2001 acuñó el término “medicina narrativa” en una serie de artículos fundacionales publicados en journals de alto impacto^(1,2) y poco más tarde, en 2006, con la edición del texto canónico que cimentó su lugar en esta disciplina.

La medicina narrativa se define como una práctica clínica basada en competencias que permiten reconocer, absorber, interpretar y conmoverse por las historias de enfermedad⁽³⁾. Esta capacidad narrativa permite al profesional de la salud escuchar con mayor profundidad y responder de manera empática y ética a las experiencias de los pacientes.

Charon sostiene que la narrativa es la forma más humana de conocimiento, y que todo encuentro clínico contiene una dimensión narrativa, incluso cuando no se explicita⁽²⁾. Escuchar una historia es también escuchar una subjetividad en conflicto, una identidad amenazada, una relación con el tiempo y con el cuerpo que ha sido alterada por la enfermedad. De alguna forma, retorna a conceptos que fueron trazados por los fundadores de la medicina occidental, los miembros de la escuela de Hipócrates, quienes afirmaban que *a priori* el encuentro del paciente con el médico implicaba un encuentro cargado de afecto (la *phylia* griega), acordando que el conocimiento se establecía desde un principio con la proximidad del paciente y el médico, en el marco de una historia que se recogía a partir, justamente, de una conversación. En semiología médica continúa aún hoy este principio con una palabra griega, anamnesis, que se mantiene desde hace dos mil quinientos años en el ejercicio de la medicina. Pero se debe acordar que algo se ha perdido, y a modo de un creciente descontento entre los actores, se ha instalado una tensión en el vínculo entre pacientes y médicos de modo que muchas corrientes reclaman modos distintos para restituir la perdida armonía⁽⁴⁾.

2. Narrativas en hematología: un terreno fértil

La hematología representa un territorio saturado de biomarcadores, curvas de supervivencia y decisiones de alto impacto. En este contexto, la propuesta de la medicina narrativa indica que no compite con la evidencia, sino que puede armonizarla. Aporta competencias clínicas para reconocer la experiencia de la enfermedad, representarla con precisión ética y afiliarse al paciente y su trama familiar. De algún modo, no es un simple decorado humanista, pues mejora la calidad de la historia clínica, posibilita una mayor actitud de compartir las decisiones que se deben tomar (trasplante hematopoyético, líneas sucesivas de quimioterapia, límites de la terapéutica) y sostiene el cuidado del propio equipo, especialmente cuando el curso clínico deviene incierto o irreversible. En el lenguaje de pensadores como Rita Charon y Arthur Frank, se trata de ver y oír mejor para poder actuar mejor⁽⁵⁾.

La oncohematología representa un ámbito privilegiado para la medicina narrativa. Enfermedades como las leucemias, el mieloma múltiple o los síndromes mielodisplásicos se desarrollan a lo largo de trayectorias inciertas, con tratamientos prolongados y una carga simbólica fuerte que se presenta incluso inicialmente en el pensamiento colectivo, donde la palabra leucemia solamente se asocia a una enfermedad potencialmente mortal.

En distintos servicios se ha trabajado sobre este campo, señalando cómo las narrativas pueden ser un puente entre los protocolos y la singularidad de cada paciente. La historia clínica paralela, la escritura reflexiva del médico, y la lectura compartida de textos literarios en los equipos de trasplante, son herramientas que permiten sostener el vínculo, reconocer el sufrimiento, y acompañar lo que no tiene resolución.

La narrativa, en estos contextos, no busca mejorar la adherencia o reducir la ansiedad, sino sostener la humanidad de quienes atraviesan el proceso.

Atención, representación y afiliación

Atención es una forma de pericia clínica, fundamentalmente la presencia plena ante el relato del paciente. Implica escuchar el tempo del relato, sus aceleraciones, sus silencios, su punto de vista, sus metáforas. En la práctica hematológica, esta escucha se traduce en entrevistas que permiten distinguir

por ejemplo a qué le teme realmente una paciente con mieloma que rechaza el trasplante: la pérdida de autonomía, el dolor, la carga familiar o básicamente la diferencia de lo que el equipo asistencial considera frente a los verdaderos temores de la paciente. Representación es el pasaje del escuchar al escribir o contar notas clínicas precisas, en ocasiones la confección de una historia clínica paralela, breve y reflexiva, con resúmenes que restituyen la voz del paciente. Escribir ordena la experiencia, hace visible los supuestos y habilita el análisis compartido con el equipo. En formación, la escritura de centrada en una escena y no en toda la cronología favorece la deliberación ética y la identificación de sesgos.

Afiliación nombra el vínculo clínico: pasar de la transacción informativa a una coautoría del plan de cuidado. No es complacencia, sino que es compromiso con la singularidad de esa vida y con su horizonte de valores. La afiliación se expresa en prácticas concretas como la verificación sistemática del entendimiento (preguntar), decisiones realmente compartidas donde se discuten tiempos y metas de un trasplante alogénico o de un cambio de línea en una leucemia mieloide aguda refractaria y devolución de lo escuchado, reconociendo la posición subjetiva del paciente. (“Entiendo que su prioridad es estar en casa el cumpleaños de su nieta; ajustemos el esquema a esa meta”). En el modelo de Charon, atención-representación-afiliación conforman una competencia clínica que sustenta empatía, reflexión profesional y confianza⁽²⁾.

En síntesis, la atención capta la trama, la representación le da forma y la afiliación la sostiene para la acción clínica compartida. Este soporte puede se puede transmitir e incluso evaluar en la práctica hematológica.

Arthur Frank es un autor canadiense que a partir de su experiencia de enfermedad desarrolló un corpus de ensayos sobre la narrativa médica donde describe tres formas de relatar la enfermedad:

1- Narrativa de restitución, centrada en el tratamiento reparador, por ejemplo un esquema de inducción en una leucemia, el trasplante, las consolidaciones. Esta forma sería prevalente en una disciplina como la oncohematología y necesaria para organizar acciones. Su riesgo consiste en la falta de visibilidad y en pérdidas que no regresan o convertir cada recaída en un fracaso personal.

2- Narrativa del caos, fragmentaria, sin progresión, se suele escuchar la frase “no hay salida”. Aparece en enfermedad refractaria, síndromes dolorosos que no responden a la analgesia o en la acumulación de malas noticias. Su signo es la imposibilidad de narrar una situación donde no hay nada que hacer. Este contexto no se refuta con datos, pero se acompaña con presencia, validación y préstamo de forma ayudar a encontrar un principio, un mientras tanto y un cierre provisorio. En equipo, reconocer el caos previene respuestas tecnocráticas o iatrogénicas y abre la puerta a decisiones de reorientación del cuidado.

3- Narrativa de búsqueda que no promete curación, pero busca sentido y una forma de tramitación del camino. La vemos cuando un paciente decide un ensayo clínico por contribución, pacta prioridades vitales o redefine éxito como calidad de tiempo y relación. Para el clínico, la “búsqueda” de A. Frank habilita objetivos medibles y a la vez valiosos para su particular y singular biografía⁽⁵⁾.

Frank dialoga con escritores-pacientes como Anatole Broyard, cuya prosa sobre la relación médico-paciente en textos de divulgación durante la década del 90, insiste en que el buen médico no solo domina la técnica, sino que imagina la soledad del enfermo y se deja afectar por ella⁽⁶⁾. Estas voces son útiles en docencia: permiten entrenar oído para detectar cuándo operan los momentos de restitución, caos o búsqueda y posibilitan la elección de respuestas clínicas acordes⁽⁷⁾.

3. Usos de lo literario: más allá de lo instrumental

Francisco Gelman Constantin es un autor argentino que centró su tesis doctoral y trabajos de investigación en letras sobre cuestiones de la mirada biomédica en el contexto literario latinoamericano. En sus escritos presenta una concepción utilitaria de la literatura en medicina que no rebaja la altura de lo académico en estos escenarios. De alguna forma se propone pensar el “uso” de lo literario no como una aplicación, no solo como una herramienta didáctica, sino como una relación ética y afectiva que permite aceptar otras formas de lectura de textos canónicos sin que queden menoscabados por esta actividad⁽⁸⁾. Usar un texto literario implica, en esta clave, abrirse a ser afectado por él, sin buscar de inmediato extraer

lecciones o analogías. Leer no es aplicar categorías, sino demorarse, dejarse interpelar, abrir una zona de hospitalidad lingüística. Este uso interrumpe la lógica técnica del saber médico y lo expone a otras formas de verdad.

Así, lo literario en medicina no enseña, sino descoloca; no transmite, sino hace espacio. Desde esta perspectiva John Berger, en su emblemático libro *Un hombre afortunado*, retrata la vida de un médico rural y muestra cómo la escritura puede restituir el sentido profundo de la práctica clínica. Berger no describe la medicina como una ciencia fría, sino como una actividad situada, cargada de vínculos, silencios, y formas de ver⁽⁹⁾. Este texto, que sin dudas tiene un tratamiento literario, con una prosa de increíble belleza, se constituye tal vez en un impenso tratado sobre la relación médico paciente, una narración que sería vital que se sugiera dentro de los currículos de medicina en tanto abre a modos de comprender el vínculo desde una mirada profundamente humana y a su vez con solvencia profesional. Ambientado en la Inglaterra rural de los años sesenta, el relato sigue la actividad de un médico de una comunidad de recursos limitados donde se desgranar claramente todos los aspectos de la actividad profesional sin pretender ser aleccionador.

El médico que escribe no lo hace solo para comunicar, sino para pensarse haciendo, para reconocer el impacto del dolor ajeno, e historizar su propio lugar. Escribir es también una forma de sostener la memoria de los pacientes, frente al riesgo del olvido defensivo que impone la clínica moderna.

En el servicio de Hematología del Hospital Universitario Austral, especialmente en la Unidad de Trasplante Hematopoyético, se han desarrollado estrategias narrativas para acompañar a los médicos jóvenes en formación con espacios de lectura,

en forma de microtalleres, asistiendo los momentos que surgen de una práctica muy intensa que lleva el riesgo de colocar a los profesionales en situaciones de burnout. La utilización de textos breves, pero de reconocida profundidad como “El sur” de Jorge Luis Borges, “La noche boca arriba” de Julio Cortázar, a título de ejemplo y otros más, permite reflexionar sobre el significado de una internación prolongada, y la posibilidad de morir en el ámbito hospitalario. Del mismo modo se han desarrollado giros narrativos sobre las historias cotidianas de los pacientes que permiten un plegamiento sobre las situaciones habituales de los pacientes⁽¹⁰⁾. Estos ejercicios breves, con una periodicidad frecuente y que consumen poco tiempo del espacio asistencial, han generado a lo largo del tiempo un ámbito de distensión y reflexión sobre la práctica que transforman una unidad de cuidados de alta complejidad en un ambiente más humano y contendor para el equipo asistencial. Estas prácticas no buscan convertir a los médicos en escritores ni a los pacientes en narradores consumados. Apuntan, más bien, a crear condiciones de escucha, a entrenar una sensibilidad, a sostener una práctica que incluya el lenguaje como dimensión de cuidado.

6. Conclusiones

Incorporar la medicina narrativa a la práctica hematológica no implica abandonar el rigor técnico ni las decisiones basadas en evidencia. Supone, más bien, ampliar el campo de lo clínico para incluir lo simbólico, lo biográfico, lo relacional⁽¹¹⁾. Leer literatura, escribir sobre pacientes, compartir narraciones puede ser una forma de oponerse a la deshumanización, una vía para permitir la tramitación del sufrimiento, y de sostener un saber médico que no renuncie a su dimensión ética.

Conflictos de interés: el autor declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Charon R. Narrative medicine: a model for empathy, reflection, profession, and trust. JAMA. 2001;286:1897-1902.
2. Charon R. Narrative medicine: honoring the stories of illness. New York: Oxford University Press; 2006.
3. Charon R. Narrative medicine: form, function, and ethics. Ann Intern Med. 2001;134:83-87
4. Lain Entralgo P. La relación medico enfermo. Historia y teoría. Revista de Occidente. Madrid. 1964
5. Frank AW. The wounded storyteller: body, illness, and ethics. 2nd ed. Chicago: University of Chicago Press; 2013.
6. Broyard A. Intoxicated by my illness and other writings on life and death. New York: Fawcett Columbine; 1992.
7. Broyard A. Doctor, talk to me. The New York Times. 1990 Aug 26.
8. Gelman Constantin F. Usos de lo literario en las humanidades médicas: leer a William Carlos Williams y A Fortunate Man de John Berger y Jean Mohr. Lit. Teor. Hist. Crit. [online]. 2021; 23: 361-388.
9. Berger J. A Un hombre afortunado. Alfaguara ediciones. Buenos Aires 2008
10. Kusminsky G. Olvido, reconocimiento y narrativa en las historias de pacientes. Medicina (Buenos Aires), 2025 (en prensa)
11. DasGupta S. Narrative humility. Lancet. 2008; 371:980-981.



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.

Inmunoterapia en Leucemia Linfoblástica Aguda - Pacientes refractarios/recaídos

Immunotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia – Refractory/relapsed patients

Makiya, Mónica 

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA; Argentina.

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar



LLA:
TRATAMIENTO
EN SITUACIONES
ESPECIALES

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 169-174
Noviembre 2025

Palabras claves: Leucemia Linfoblástica Aguda;
Inmunoterapia;
Enfermedad Recaída;
Enfermedad Refractaria.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia;
Immunotherapy;
Refractory disease;
Relapsed disease.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría⁽¹⁾, representa un 25 % de los diagnósticos de cáncer entre los niños menores de 15 años. Según el Registro Oncopediátrico Hospitalario argentina (ROHA) se diagnosticaron un promedio de 385 nuevos casos al año en el período 2000-2016 en menores de 15 años (30 casos/1.000.000)⁽²⁾ con una ligera tendencia al aumento de casos y una distribución etaria acorde a datos internacionales.

La sobrevida global (SG) fue drásticamente modificada como resultado de las posibilidades tecnológicas y el desarrollo científico; pero las tasas de curación difieren notablemente entre los países de ingresos altos y bajos debido a la disparidad de la infraestructura y los recursos de salud^(3,4).

Si bien se informan altas probabilidades de curación, estas cifras podrían estar sobredimensionadas debido a sesgos de publicación ya que tienen mayores

chances de ser publicadas las investigaciones con resultados positivos y/o favorables^(5,6) y también las provenientes de países desarrollados por sobre las que representan a regiones con menor cultura de comunicación de sus actividades. El pronóstico tan auspicioso no sería el mismo en países con menor acceso a cuidados de salud de alta calidad por barreras geográficas, dificultades en lograr diagnósticos precisos, tratamientos específicos y soporte de sus complicaciones^(7,8).

La refractariedad primaria en LLA, entendiéndola con el concepto tradicional de enfermedad visible es poco frecuente, pero la enfermedad residual medible (ERM) considerada en el contexto de cada caso individual, influenciadas por factores biomoleculares, determinan hoy en día cambios en las decisiones terapéuticas⁽⁹⁾.

La recaída, especialmente cuando ésta es temprana o muy temprana y con compromiso medular,

continúa siendo la causa más común de fracaso del tratamiento y ocurre aproximadamente en 15 a 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos, que la convierte, como patología independiente, en el cuarto cáncer más común en la infancia⁽¹⁰⁾.

Aún con los mejores tratamientos de recaída actuales, con quimioterapia intensa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) no se ha superado globalmente el 50% de sobrevida a 5 años⁽¹¹⁾. En el contexto del protocolo GATLA-ALLIC-2017, colaboración argentina del protocolo intercontinental que comparte con países de Europa del este, Grecia, Turquía y Chile, se analizaron datos de 202 pacientes menores de 18 años con una primera recaída de una leucemia linfoblástica aguda. Los pacientes fueron reportados por 24 centros de 11 provincias, desde agosto de 2017 hasta agosto de 2021. La sobrevida global para ambos riesgos evidentemente fue distinta, con un valor de p estadísticamente significativo. Log-rank test: $p < 0.0001$. Como se vio en estudios precedentes y los resultados son similares a los del grupo intercontinental.

La sobrevida global del estudio a 3 años fue 47,8% y la sobrevida libre de eventos 46,9%. De los 96 pacientes del riesgo estándar 87,5% lograron la segunda remisión completa y la sobrevida a 3 años de estos pacientes fue 75,1%. De los 110 pacientes de riesgo alto lograron la remisión completa 51% y la sobrevida global fue 23,6%.

Esta ostensible diferencia en la expectativa de sobrevida entre pacientes que recaen con características de riesgo estándar (tardías y extramedulares) y aquellos que lo hacen como riesgo alto ha suscitado

la necesidad de implementar nuevas estrategias terapéuticas.

Desde el descubrimiento revolucionarios de la tecnología de hibridoma por Kohler y Milstein en 1975, la disponibilidad y utilidad de los anticuerpos monoclonales (A.Mo) han ido en aumento⁽¹²⁾. En LLA, de todas la terapias biológicas emergentes la inmunoterapia es la que mayor rédito ha demostrado y va cambiando la expectativa de curación de leucemias altamente resistentes.

Tanto en enfermedad residual medible persistente y leucemia recaída impresionaria que la quimioterapia ha llegado a su máximo rendimiento⁽¹³⁾.

La inmunoterapia para pacientes que recaen con características de alto riesgo o con baja respuesta temprana al tratamiento, los enfoques actuales que ofrecen esperanza incluyen Blinatumomab, Inotuzumab y terapia con células CAR-T para la LLA-B, y Daratumumab para la LLA-T.

Con la expansión del arsenal terapéutico disponible, deberíamos empezar a centrarnos en combinaciones racionales de terapia dirigida con toxicidades que no se superpongan.

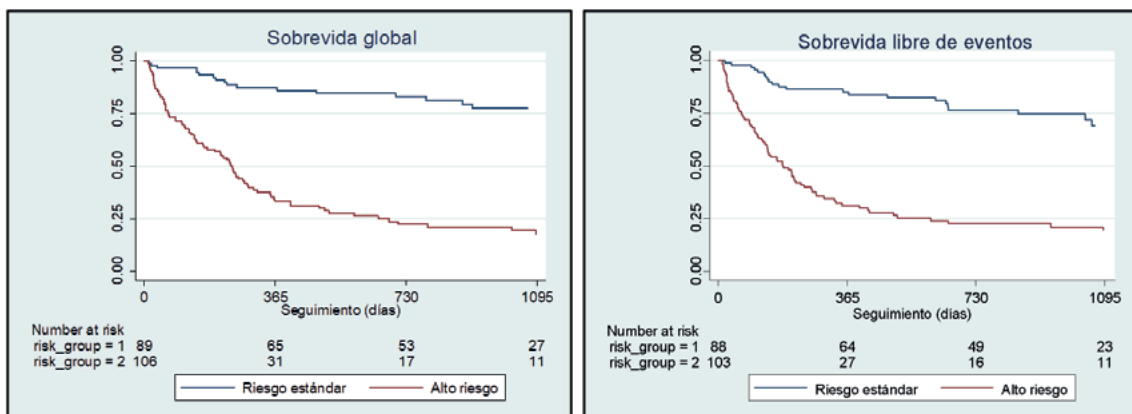
Es indudable que hasta el presente las drogas más exitosas han sido las que están dirigidas contra antígenos de superficie de células B.

Tratamientos biológicos en LLA-B recaída/ refractaria:

Blinatumomab:

El tratamiento estándar incluye 4 semanas de quimioterapia de reinducción seguida de terapia de consolidación, que incluye ciclos de quimioterapia

Figura 1. Sobrevida global y libre de eventos a 3 años comparación riesgo estándar y riesgo alto GATLA-ALLIC-17



intensiva con múltiples agentes más un trasplante de médula ósea⁽¹⁴⁾. Muchos pacientes no llegan al trasplante debido a eventos adversos de la quimioterapia o la incapacidad de lograr la segunda remisión.

Blinatumomab, es una molécula bi-específica que une antígenos de superficie de células T y B (CD19 y CD3). Induce la citotoxicidad de las propias células T contra células leucémicas CD19+ presentes en más del 95% de las LLA-B y a su vez fomenta la expansión y activación de las células T. Ha demostrado una alta eficacia en la LLA-B recidivante/refractaria con un perfil de toxicidad favorable.

La Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) ha emitido una aprobación expeditiva en diciembre de 2014 para este agente en el contexto de la información aportada por un ensayo clínico de una sola rama para pacientes recaídos refractarios (R/R), conocido como Estudio 205: alcanzó el criterio de valoración primaria en Fase 2 logrando la RC de 69% de los 36 pacientes que ingresaron al estudio en el transcurso de los 2 primeros ciclos. Entre los pacientes que lograron una remisión completa, un 77 % alcanzaron ERM negativa, el promedio de supervivencia sin recaídas fue de 8,3 meses y la SG fue de 5,7 meses⁽¹⁵⁾. Esta aprobación llevó a la implementación de un ensayo de fase 3, aleatorizado frente a quimioterapia estándar: el estudio TOWER, que le dio la aprobación definitiva como terapia para la LLA-B Ph- R/R, en población adulta en julio de 2017⁽¹⁶⁾. El estudio ALCÁNTARA para pacientes con LLA-B Ph+ refractarios al menos a una línea de inhibidores de tirosinquinasa le dio la aprobación suplementaria para esta población frente a la demostración de la capacidad para lograr la RC del 31% de los pacientes ingresados a este estudio de rama única⁽¹⁷⁾. El protocolo BLAST llevó a la aprobación de Blinatumomab para lograr la ERM negativa a pacientes que logran la RC con ERM positiva⁽¹⁸⁾.

El estudio Rialto para población pediátrica con una LLA-B en primera recaída de alto riesgo iniciado en noviembre de 2015 en el que participaron 47 centros de 13 países fue cerrado prematuramente en julio de 2019 por mostrar en el análisis interino la superioridad de la rama de Blinatumomab sobre la terapia convencional, con menor incidencia acumulada de segundas recaídas (24.9% vs 70.8%) y menos muertes relacionadas al tratamiento (10% vs 21%)⁽¹⁹⁾.

La sumatoria de estos estudios propiciaron que la indicación actual de Blinatumomab para LLA-B

recaída de alto riesgo sea una indicación estándar.

En el año 2016, el grupo argentino de tratamiento de leucemia aguda (GATLA) como otros países que adoptamos protocolos de recaída del tipo BFM, (países ALLIC) consideramos que debíamos implementar una estandarización acorde a nuestras posibilidades, generándose un estudio no aleatorizado y sin drogas experimentales, adoptando como guía terapéutica las ramas estándar de los estudios BFM. En el año 2022, con la evidencia generada por ensayos clínicos aleatorizados y su constatación en estudios de la vida real, se consensuó introducir Blinatumomab en el protocolo de recaída de LLA-B CD19 + con las siguientes recomendaciones:

- Primera opción ERM + luego de la inducción (riesgo alto y estándar)
- Pre TMO con ERM +
- Primera opción si está contraindicada quimioterapia mielotóxica
- Repetir los ciclos: con buena respuesta, en espera de TCPH
- Evitar Blinatumomab si planea CAR-T
- Se demostró tolerancia y efectividad de Blinatumomab sumado a TKI

Su administración es por vía endovenosa en infusión continua por 24 horas durante 28 días. Las reacciones adversas específicas de esta droga son la liberación de citoquinas y efectos neurológicos que aunque tengan una baja incidencia pueden llegar a ser graves y obligar a la suspensión de la administración.

Inotuzumab Ozogamicin (InO):

En el año 2010 se constituyó la cooperación de estudio internacional más grande del mundo para niños y adolescentes con LLA recidivante llamada IntReALL. Dada la rareza de la LLA recaída infantil, solo un gran grupo cooperativo internacional podría reclutar suficientes pacientes para estudios prospectivos con preguntas específicas en subgrupos biológicos. Bajo el paraguas del International BFM Study Group y con el apoyo de programas nacionales, apoyo gubernamental y de la Unión Europea, los grupos de estudio relevantes han desarrollado una plataforma para diagnóstico, tratamiento estándar optimizado, sumado a elementos innovadores e investigación transnacional para mejorar la supervivencia de los niños afectados y una mejor comprensión de esta

enfermedad. Bajo esta organización se ha determinado que existen situaciones especiales en los que la LLA recaída históricamente no ha logrado sobrevividas mayores a 20%, por lo que se decidió considerarlas de muy alto riesgo. Éstas son:

- *Alteraciones de TP53*
- *Producto de fusión KMT2A-AFF1*
- *Producto de fusión TCF3-PBX1*
- *Producto de fusión E2A-PBX1*
- *Hipodiploidías (<44 cromosomas)*
- *Recaídas muy temprana (antes de los 18 meses desde el diagnóstico)*

Para pacientes en primera recaída con estas características la plataforma InReALL implementó un esquema de inducción con Inotuzumab por la eficacia comprobada en lograr RC de pacientes altamente refractarios, aún a recaídas post trasplante, otras inmunoterapias y terapia CAR-T, en pacientes en primera recaída de muy alto riesgo⁽²⁰⁾.

El estudio IntReALL propone para las LLA que recaen con características de riesgo estándar y riesgo alto la aleatorización de la inducción a una rama con InO y otra con quimioterapia convencional, este estudio se encuentra actualmente reclutando pacientes.

InO es un anticuerpo anti-CD22 combinado con una molécula de calicheamicina que permite ingresar y causar daño al ADN de la célula. El CD22 es una glicoproteína transmembrana asociada a células B con un dominio de inmunoglobulina que se une al ácido siálico, se expresa en ≥ 90 % de los linfoblastos leucémicos de células B⁽²¹⁾.

Este anticuerpo conjugado demostró una eficacia significativamente mayor en comparación con la terapia estándar en pacientes recaídos/refractarios (R/R) en el ensayo INO-VATE⁽²²⁾. La tasa de RC por comité independiente ciego de adjudicación de criterios de valoración en los primeros 218 pacientes aleatorizados fue del 80,7 % (IC 95 %, 72 %–88 %) entre los pacientes que recibieron inotuzumab Ozo-gamicin versus 29,4 % (IC 95 %, 21 %–39 %) en el grupo de terapia estándar ($P < 0,001$).

Para su uso se recomienda la detección de CD22 como parte del panel de diagnóstico y para evaluar la ERM dado que posibles factores de falta de respuesta al tratamiento se asocian con leucemias de baja expresión de CD22. Se ha descubierto que el gen que codifica la histona-lisina N-metiltransferasa

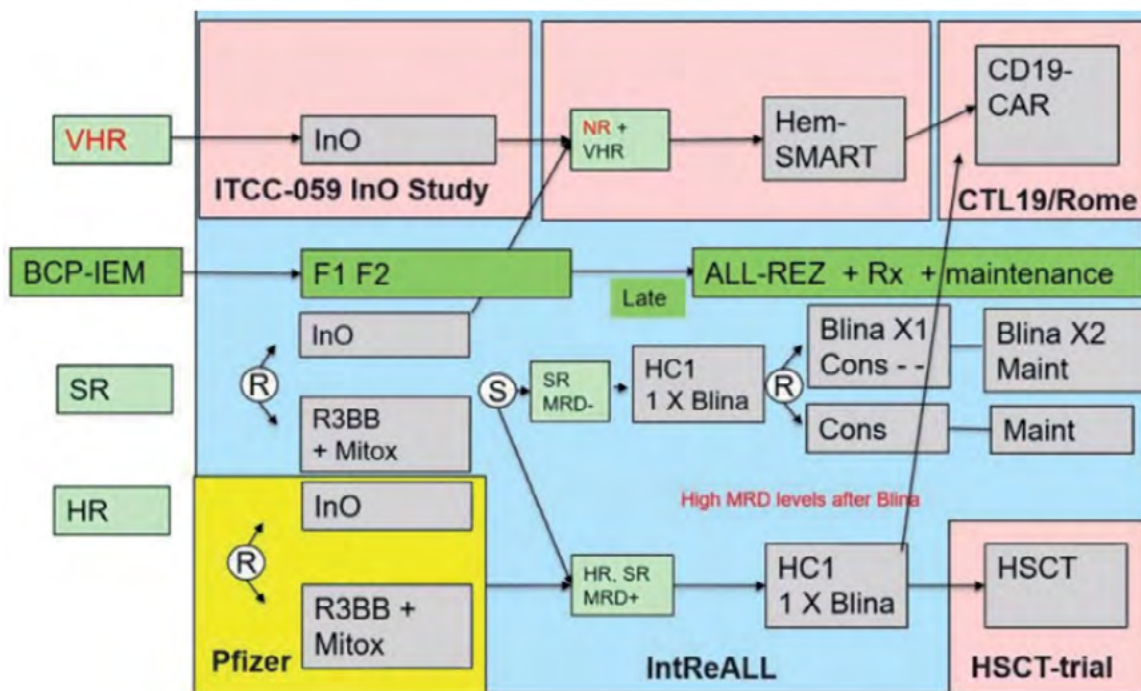
2A (KMT2A), anteriormente denominado gen de la leucemia de linaje mixto se asocia a una baja positividad de CD22 (22 %–82 %)⁽²³⁾. Otro factor para tener en cuenta es la pérdida de antígenos de superficie por terapias previas con otros agentes biológicos o terapia de células T.

Actualmente, los países ALLIC hemos consensuado en implementar InO en la inducción de las LLA de muy alto riesgo en la medida de lo posible. Otra recomendación acordadas para el actual protocolo es el caso de pacientes que no lograron la remisión con quimioterapia. En adultos, se demostró una mayor tasa de remisión y menor toxicidad en comparación con las opciones de quimioterapia alternativa en un ensayo clínico prospectivo. Si bien hay menos evidencia pediátrica disponible, la percepción es similar.

Las consideraciones para la indicación de InO en este protocolo son:

- Solo para casos de inmunofenotipo CD22+ de precursores de células B (la expresión subclonal o parcial de CD22 no constituye una contraindicación)
- Primera opción entre las opciones de rescate si los blastos medulares son ≥ 25 %;
- Puede considerarse si los blastos medulares son < 5 % (el InO puede tener mayor probabilidad de ser efectivo, pero también es más tóxico que Blinatumomab, especialmente considerando el síndrome de obstrucción sinusoidal).
- Se pueden repetir los ciclos de InO si se observa respuesta;
- Evitar la toxicidad hepática relevante con otros agentes hepatotóxicos.
- Evitar o minimizar el número de ciclos de InO si se planea un trasplante de células madre. Si no hay otra opción lo suficientemente eficaz, es recomendable introducir InO al principio de la secuencia de ciclos, más lejos del TCPH para reducir el riesgo de SOS.
- No repetir InO si se logra una EMR negativa, para no aumentar el riesgo de SOS durante el TCPH.
- InO no ejerce suficiente efecto en el SNC; no es la opción adecuada si el recuento de leucocitos en el LCR es $> 5/uL$ o si se observa infiltración del SNC radiológicamente.
- Se recomienda la monitorización mensual de los niveles de IgG después del tratamiento con InO debido a la aplasia de células B resultante, que puede durar meses o años, y la sustitución de inmunoglobulinas según sea necesario.

Figura 2. Esquema de la propuesta del IntReALL



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

Bibliografía

- Steliarova-Foucher, E., et al., International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*, 2017. 18(6): p. 719-731.
- F, M., Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino 6ta edición Instituto Nacional del Cancer. 2018.
- Rivera, G.K. and R.C. Ribeiro, Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration and partnerships. *Expert Rev Hematol*, 2014. 7(5): p. 649-57.
- Shoag, J.M., et al., Acute lymphoblastic leukemia mortality in Hispanic Americans. *Leuk Lymphoma*, 2020. 61(11): p. 2674-2681.
- Mlinarić, A., M. Horvat, and V. Šupak Smolčić, Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem Med (Zagreb)*, 2017. 27(3): p. 030201.
- Tijdink, J.K., et al., How do scientists perceive the current publication culture? A qualitative focus group interview study among Dutch biomedical researchers. *BMJ Open*, 2016. 6(2): p. e008681.
- Bhakta, N., et al., Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. e42-e53.
- Zapata-Tarrés, M., et al., Childhood Acute Leukemias in Developing Nations: Successes and Challenges. *Curr Oncol Rep*, 2021. 23(5): p. 56.
- Short, N.J., et al., Clinical use of measurable residual disease in adult ALL: recommendations from a panel of US experts. *Blood Advances*, 2025. 9(6): p. 1442-1451.
- Raetz, E.A. and T. Bhatla, Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012. 2012: p. 129-36.
- Hunger, S.P. and E.A. Raetz, How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*, 2020. 136(16): p. 1803-1812.
- Köhler, G. and C. Milstein, Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*, 1975. 256(5517): p. 495-7.
- Pui, C.H., Precision medicine in acute lymphoblastic leukemia. *Front Med*, 2020. 14(6): p. 689-700.
- Locatelli, F., et al., How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2012. 120(14): p. 2807-16.
- Topp, M.S., et al., Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2015. 16(1): p. 57-66.
- Dombret, H., et al., Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2019. 60(9): p. 2214-2222.
- Martinelli, G., et al., Long-term follow-up of blinatumomab in patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Final analysis of ALCANTARA study. *Eur J Cancer*, 2021. 146: p. 107-114.
- Jen, E.Y., et al., FDA Approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. *Clin Cancer Res*, 2019. 25(2): p. 473-.

19. Locatelli, F., et al., Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: results of the RIALTO trial, an expanded access study. *Blood Cancer J*, 2020. 10(7): p. 77.
20. Agrawal, V., et al., Post-Transplantation Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Pretransplantation Inotuzumab. *Transplant Cell Ther*, 2023. 29(5): p. 314-320.
21. de Vries, J.F., et al., The novel calicheamicin-conjugated CD22 antibody inotuzumab ozogamicin (CMC-544) effectively kills primary pediatric acute lymphoblastic leukemia cells. *Leukemia*, 2012. 26(2): p. 255-64.
22. Kantarjian, H.M., et al., Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*, 2019. 125(14): p. 2474-2487.
23. Shah, N.N., et al., Characterization of CD22 expression in acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62(6): p. 964-9.



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.

LDCGB de novo. ¿R-CHOP es suficiente para todos?

De novo DLBCL. Is R-CHOP sufficient for all patients?

Rivarola, Sofía 

Hospital Británico de Buenos Aires, CABA, Argentina

sofiarivarolacalderon@gmail.com



**CONTROVERSIAS
HABITUALES EN
LINFOMA DIFUSO DE
CELULAS B (LDCGB)**

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 175-179
Noviembre 2025

Palabras claves: DCGB,
R-CHOP,
célula de origen.

Keywords: DLBCL,
R-CHOP,
cell of origin.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B (DCGB) representa la entidad más frecuente dentro de los linfomas no Hodgkin B (LNH-B), constituyendo aproximadamente el 40 % de todos los LNH-B en adultos^(1,2). Esta neoplasia se caracteriza por un crecimiento rápido, con heterogeneidad clínica y biológica. Entre el 60 y 70 % de los pacientes, con el esquema de primera línea R-CHOP logra respuestas completas y supervivencia prolongada. Sin embargo, 30% de los pacientes serán refractarios primarios o presentarán recaídas con un pronóstico desalentador, evidenciando la necesidad de estrategias terapéuticas más efectivas con la primera línea⁽³⁾.

El DCGB exhibe una heterogeneidad molecular y genética notable. Tradicionalmente, la clasificación basada en la célula de origen (COO) diferencia entre subtipo centro germinal (GCB) y subtipo post-centro germinal o ABC, con implicaciones pronósticas importantes. Los pacientes con subtipos

ABC generalmente presentan menor sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) cuando se tratan con R-CHOP⁽⁴⁾. La clasificación genética avanzada, como la desarrollada por Wright⁽¹⁰⁾ mediante la herramienta LymphGen, subdivide al DCGB en siete subtipos con relevancia pronóstica y terapéutica:⁽²⁰⁻²¹⁾

MCD: mutaciones en MYD88 y CD79B, asociado a un patrón ABC y mala respuesta a R-CHOP.

EZB: mutaciones en EZH2 y BCL2, típicamente GCB, con mejor pronóstico.

BN2: fusiones de BCL6 y mutaciones en NOTCH2, patrón intermedio.

N1: mutaciones en NOTCH1, asociado a progresión temprana.

ST2: mutaciones en SGK1 y TET2, generalmente mejor pronóstico.

A53: subtipo raro, con características moleculares únicas.

No clasificable: casos que no encajan claramente en

los anteriores.

Además, podemos clasificar a los DCGB según la presencia de reordenamientos de alto riesgo, como los linfomas doble hit (DHL) y triple hit (THL), con reordenamientos de MYC, BCL2 y/o BCL6, o los linfomas dobles expresores, los cuales se asocia con resistencia intrínseca al R CHOP⁽⁴⁾.

Factores clínicos adversos, como IPI elevado, masas tumorales voluminosas, compromiso extra nodal y elevación de LDH, contribuyen también a resultados subóptimos. Por ello, surge el interrogante: ¿es R-CHOP suficiente como tratamiento de primera línea para todos los pacientes con DCGB, ¿o es necesario un enfoque adaptado según características genéticas y clínicas?

Discusión

Desde el año 2000, se incorporó al tratamiento de primera línea el rituximab por el estudio liderado por Coiffier, publicado en NEJM en el 2002, presentaron un ensayo aleatorizado que comparó CHOP vs CHOP + rituximab en pacientes ≥ 60 años. El estudio resultó positivo demostrando que la adición de rituximab al esquema CHOP aumenta la tasa de respuesta completa y mejora la sobrevida libre de eventos (SLE) y SG sin un aumento clínicamente significativo de toxicidad y desde entonces es el estándar de tratamiento⁽¹⁾.

El estudio MInT trial liderado por Pfreundschuh, tuvo un diseño similar al previo, pero en paciente menores de 60 años. Mejoro la SLE y SG⁽²⁾.

Desde entonces hasta ahora, dos décadas posteriores, se desarrollaron múltiples esquemas de primera línea para intentar disminuir ese 30% de pacientes que recaerán o serán refractarios primarios sin resultados alentadores.

1. Esquemas infusionales en pacientes con DCGB DHL/THL, donde se cambia la infusión en bolo por una infusión de 96 hs, se disminuye la dosis de doxorubicina y vincristina y se agrega etopósido con intención de lograr sinergia de drogas: Esquema R-DA-EPOCH.

En algunos pacientes la presencia de un evento molecular relativamente frecuente el reordenamiento de MYC 8q24 (myc-r), a menudo acompañado de translocaciones que involucran BCL2 y/o BCL6, presente en alrededor del 10%, evidencia una peor respuesta al esquema con R-CHOP con SG a 5 años cercanas al 22%, Dunleavy, llevo a cabo un estudio

fase II, sobre pacientes con DCGB de alto riesgo que expresaran MYC o MYC asociado a BCL2 y/o BCL6, y fueron tratados con el esquema R-DA-EPOCH, las respuestas globales fueron cercanas al 87% con una mediana de seguimiento de 55 meses la SLE y SG a los 48 meses fue de 71% y 76%, respectivamente⁽⁴⁾. A la luz de los excelentes resultados de este trabajo el grupo CALGB 50303, llevo a cabo un estudio fase III que comparó R-DA-EPOCH frente a R-CHOP en una cohorte amplia de DCGB no seleccionado. No se observó mejoría en SLP ni SG; R-DA-EPOCH fue más tóxico⁽³⁾. A pesar de que el estudio fase III no logro demostrar el beneficio del esquema R-DA-EPOCH en DCGB doble o triples expresor (DHL/THL) se administra con frecuencia en centros y esta incluido en las guías internacionales debido a los malos resultados conocidos con el R-CHOP estándar y los buenos resultados presentados en el estudio fase II y los estudios reportados de manera retrospectivas de la vida real.

2. Esquemas infusionales en pacientes con IPI alto:

Los pacientes con score de IPI mayor a 4, no se benefician del uso de R-DA-EPOCH ya que aporta toxicidad y los resultados son similares con R-CHOP⁽³⁾.

3. En plan de buscar una estrategia que mejoren los resultados obtenidos con el esquema R-CHOP, se diseñaron ciertos estudios adaptados a la clasificación genética del DCGB.

El estudio ROBUST, es un estudio fase III donde se evalúa el esquema Lenalidomida + R-CHOP (R2-CHOP) en pacientes con DCGB-ABC, el estudio no logró su objetivo principal que era la SLP, aumentó la toxicidad sin un beneficio claro en la población general, en los pacientes con un score de IPI >3 presentó una tendencia a mejorar la SLP, pero esa diferencia no fue estadísticamente significativa⁽⁵⁾. El estudio PHOENIX, Estudio fase III, que intentó demostrar un beneficio agregando Ibrutinib + R-CHOP en el tratamiento de DCGB ABC. No logró resultados positivos en la intención de tratamiento, sí evidenció que los pacientes menores de 60 años con aumento de la expresión de BCL2/MYC podrían tener una mejor respuesta con el agregado de ibrutinib al esquema, pero esta tendencia del estudio no fue estadísticamente significativa y no tiene una confirmación prospectiva del hallazgo⁽⁶⁾.

El estudio REMoDL-B, Incorpora Bortezomib + R-CHOP, este es un estudio fase III, tampoco

presentó resultados estadísticamente significativos y presentó aumento de toxicidad⁽⁷⁾.

El estudio GUIDANCE-01, fase II, guiado por tipificación genética del DCGB de reciente diagnóstico, se designaba luego del primer ciclo de R-CHOP el tratamiento dirigido R-CHOP versus R-CHOP-X, el estudio alcanzó el criterio de valoración principal, respuestas completa significativamente mayor con R-CHOP-X comparado con R-CHOP 88 % y 66 %, respectivamente, con respuestas globales de 92 % y 73 %, respectivamente, SLP a 2 años de 88 % y 63 %, respectivamente, el estudio mostró resulta interesante y se encuentra ongoing el estudio GUIDANCE-02⁽⁸⁾.

4. Terapia con anticuerpo monoclonal anti CD79 conjugado con monometil auristatina E (MMAE): Polatuzumab

El estudio POLARIX, es un estudio fase III, aleatorizado doble ciego, que comparo Polatuzumab-R-CHOP versus R-CHOP en pacientes con DCGB con IPI>2. demostró mejoría en SLP a 2 años 76,7% y 70,2%, respectivamente, con un HR de 0.73, estadísticamente significativo, (p<0.02). Los resultados de las respuestas se mantuvieron en el seguimiento a 5 años y los resultados obtenidos se lograron sin aumento de toxicidades severas, presenta de manera característica neuropatía y neutropenia con manejo estandarizado. El estudio no demostró mejoría en SG⁽⁹⁾.

En el análisis de subgrupo, según la clasificación genética, los pacientes con clúster 5, presentaron mayor SLP con respecto al resto de los clústeres, C5 presentó SLP a 5 años de 70,4% y 42%, respectivamente. Según la célula de origen los pacientes ABC, presentaron mayor SLP con respecto a los pacientes DCGB centro germinal, a 2 años de 85% y 56%, respectivamente. El estudio demostró una tolerancia aceptable en pacientes mayores de 60 años, manteniendo la eficacia en la SLP con un HR=0.7⁽¹⁰⁻¹¹⁾.

Hasta el momento es el único esquema que ha logrado demostrar y mantener beneficios a largo plazo en SLP en pacientes con DCGB, aportando un beneficio aún mayor en pacientes con DCGB no centro germinal.

5. Terapias emergentes

Existen actualmente estudios con anticuerpos bispecíficos en estudio para primera línea (epcoritamab, glofitamab, mosunetuzumab, odronextamab), dado que presentaron resultados excelentes

en DCGB R/R, se están intentado evaluar su eficacia en primera línea, mencionamos a epcoritamab-R-CHOP versus R-CHOP (EPCORE DLBCL-2), Glofitamab-polatuzumab-R-CHP versus Polatuzumab-R-CHP (Skyglo), Odronextamab-CHOP versus R-CHOP (OLYMPIA-3)⁽¹²⁻¹⁵⁾.

6. Anticuerpos conjugados

Tafasitamab en combinación con lenalidomida en el estudio L-MIND en pacientes con DCGB R/R demostró resultados favorables por lo que se esta explorando en primera línea en el estudio frontMIND nuevamente en combinación con lenalidomida-tafasitamab-R-CHOP versus R-CHOP. Otros como Zilovetamab-RCHOP versus R-CHOP, estudio con moduladores de ligasa E3 cereblona como el golcadomide, Golcadomide-R-CHOP versus R-CHOP⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

7. CAR-T en estrategias tempranas también están siendo evaluadas en primera línea⁽²²⁾.

El desarrollo de estas estrategias terapéuticas innovadoras, centradas exclusivamente en la eficacia del esquema específico, puede conducir a la pérdida de perspectiva sobre el contexto socioeconómico y sanitario. La implementación generalizada de dichos enfoques conlleva un aumento significativo en los costos para los sistemas de salud, cuyos beneficios clínicos pueden no justificar plenamente las modificaciones estratégicas propuestas. Por lo tanto, al considerar cambios en la terapia de primera línea para pacientes con DCGB, es necesario evaluar de manera rigurosa la accesibilidad y costo, la introducción de nuevos agentes, como polatuzumab, anticuerpos bispecíficos y terapias CAR-T, incrementa sustancialmente el costo del tratamiento. La equidad en el acceso a estas terapias constituye un desafío crítico, especialmente en países con recursos limitados como el nuestro, por ende, la tarea más importante es definir el perfil del paciente que se va a beneficiar del cambio de estrategia. La seguridad y el manejo clínico también cumple un rol importante ya que muchos de estos agentes requieren experiencia especializada para la prevención y tratamiento de complicaciones graves, como el síndrome de liberación de citoquinas (CRS), neurotoxicidad asociada a células CAR (ICANS) y toxicidad hematológica intensa. La infraestructura hospitalaria disponible puede condicionar de manera significativa su implementación segura y por último la necesidad de biomarcadores, la utilización de pruebas moleculares

estandarizadas y de rápida ejecución es fundamental para la estratificación precoz de pacientes y la asignación de terapias dirigidas de manera personalizada en primera línea, asegurando así un enfoque basado en la biología tumoral individual.

Conclusión

Actualmente y en nuestro país el esquema R-CHOP continúa siendo el estándar de referencia para la mayoría de los pacientes con DCGB; sin embargo, no es universalmente adecuado dada la heterogeneidad molecular y clínica. El esquema polatuzumab-R-CHP constituye una alternativa razonable en pacientes con IPI ≥ 2 y DCGB con fenotipo post-centro germinal con beneficios claros en SLP, no así en SG; la decisión debe incorporar la disponibilidad, este esquema se encuentra publicado en las guías internacionales sobre todo en pacientes de alto riesgo con fenotipo post-centro germinal. El esquema

R-DA-EPOCH debería considerarse en pacientes con linfomas de alto grado con reordenamientos de MYC (DHL/THL), basándose en datos prospectivos de fase II y series retrospectivas, aunque la evidencia aleatorizada en pacientes no seleccionados no favorece su uso universal. La adición de agentes dirigidos a R-CHOP (lenalidomida, ibrutinib, bortezomib) no ha mostrado beneficio consistente en ensayos fase III en población no seleccionada, pueden existir subgrupos que se benefician, pero requieren de estudios con mayor solidez estadística. Por último, creo que es imperativo mejorar el diagnóstico inicial de los pacientes con DCGB, tanto anatomopatológico, como genético-molecular y una vez así acelerar la implementación de algoritmos genómicos clínicos, como LymphGen en práctica real y diseñar ensayos que asignen terapias en base a la biología tumoral prospectiva.

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Knight por concepto de actividades educativas.

Bibliografía

- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42. PMID:11807147.
- Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis DLBCL (MINT trial). *Lancet Oncol.* 2006;7(5):379-91. PMID:16648042.
- Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Therapy for Patients With Untreated Aggressive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790-1799. PMID:30939090.
- Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive B-cell lymphomas: prospective multicenter phase II study. *Blood.* 2018;132(8):872-880. PMID:30501868.
- Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: Lenalidomide Plus R-CHOP in ABC-Type DLBCL. *J Clin Oncol.* 2021;39(12):1317-1328. PMID:33621109.
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib+R-CHOP versus Placebo+R-CHOP in non-GCB DLBCL (PHOENIX). *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):7506. PMID:30901302.
- Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. REMoDL-B: randomized evaluation of molecular guided therapy for DLBCL with bortezomib+R-CHOP. *Lancet Oncol.* 2019. PMID:31474366.
- Wang X, Song Y, Huang H, et al. Genetic subtype-guided immunotherapy in diffuse large B-cell lymphoma: the randomized GUIDANCE-01 trial. *Nat Med.* 2023;29(10):2487-2497. PMID:37774697.
- Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, et al. Polatuzumab vedotin in previously untreated DLBCL. *N Engl J Med.* 2022;386(4):351-362. PMID:34904799.
- Morschhauser F, Salles G, Sehn LH, et al. Five-Year Outcomes of the POLARIX Study Comparing Polatuzumab vedotin plus R-CHP and R-CHOP in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2025. doi:10.1200/JCO-25-00925. PMID:40991874.
- Hu B, Sehn LH, Morschhauser F, et al. Subgroup analysis of older patients (≥ 60 years) enrolled in the phase 3 POLARIX study. *Blood Adv.* 2025;9(10):2489-?. PMID:40991874.
- Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Subcutaneous epcoritamab in relapsed or refractory large B-cell lymphoma (EPCORE NHL-1): an open-label, phase 1/2 study. *Lancet.* 2022;400(10354):993-1003.
- ClinicalTrials.gov. A Study to Compare Glofitamab in Combination With Polatuzumab Vedotin and R-CHP Versus Polatuzumab Vedotin and R-CHP in Patients With Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (SKYGLO). NCT06096372. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06096372>
- Matasar MJ, Thieblemont C, Dickinson M, et al. Odronektamab, a human CD20 \times CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (ELM-2): Results from a pivotal phase 2 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(17_suppl):7501.
- Budde LE, Sehn LH, Matasar MJ, et al. Mosunetuzumab monotherapy is active and tolerable in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: Updated results from a phase I/II study. *Blood.* 2022;139(24):3517-3526.
- 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;21(7):978-988.


17. Vitolo U, Nowakowski GS, Burke JM, et al. frontMIND: A phase III, randomized, double-blind study of tafasitamab + lenalidomide + R-CHOP versus R-CHOP alone for newly diagnosed high-intermediate and high-risk diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(16_suppl):TPS7590.
18. Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase I study of cirm-tuzumab (UC-961), an anti-ROR1 antibody, in relapsed/refractory CLL and mantle cell lymphoma. *Blood*. 2015;126(23):832.
19. ClinicalTrials.gov. A clinical trial of CC-99282 (golcadomide) in combination with R-CHOP versus R-CHOP in patients with newly diagnosed large B-cell lymphoma (NCT05377696). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05377696>
20. Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of DLBCL. *N Engl J Med*. 2018;378:1396-1407. PMID:29320666.
21. Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of DLBCL. *N Engl J Med*. 2020;382(9):801-813. PMID:32621533.
22. Westin, J. R., Salles, G., Locke, F. L., et al. ZUMA-23: A global, phase 3, randomized controlled study of axicabtagene ciloleucel versus standard-of-care as first-line therapy in patients with high-risk large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 41(15_suppl), 7000.



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.

LDCGB R/R con compromiso sincrónico de SNC. Estrategia de tratamiento.

R/R DLBCL with synchronous CNS involvement.
Treatment strategy.

Orlova, María 

Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

maria.orlova@hospitalitaliano.org.ar



CONTROVERSIAS
HABITUALES EN
LINFOMA DIFUSO DE
CELULAS B (LDCGB)

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 180-188
Noviembre 2025

Palabras claves: linfoma secundario del sistema nervioso central;
perfiles moleculares;
metotrexato a altas dosis.

Keywords: secondary central nervous system lymphoma;
molecular profiling;
high-dose methotrexate.

Summary

Secondary central nervous system lymphoma (SCNSL) is a rare but highly unfavorable complication in aggressive lymphomas, particularly diffuse large B-cell lymphoma. Its incidence is approximately 4–6%, usually occurring at first relapse. Risk can be estimated with the CNS-IPI, although this and other models remain imperfect; recent advances in molecular profiling (e.g., DZsig, LymGen) may improve future stratification. The role of high-dose methotrexate prophylaxis is controversial: meta-analyses show limited benefit and no impact on overall survival, and therefore it should not compromise frontline treatment. Regarding treatment of SCNSL, in fit patients the largest study is MARIETTA (MATRix followed by R-ICE and autologous transplantation), which included both patients with

isolated CNS relapse and those with synchronous systemic and CNS relapse. In patients unfit for intensive chemotherapy, treatment strategies are extrapolated from primary CNS lymphoma, though with limited efficacy. Among emerging therapies, BTK inhibitors (ibrutinib and newer agents) have shown activity in defined molecular subgroups. CAR T-cell therapy, although initially excluded from pivotal trials, has demonstrated feasibility and encouraging response rates in SCNSL, with a toxicity profile comparable to that observed in systemic lymphomas. Overall, SCNSL remains an unmet medical need. More precise biomarkers are required to define risk, and new controlled clinical trials are essential to optimize therapeutic strategies and improve patient outcomes.

Resumen

El linfoma secundario del sistema nervioso central (LSNCS) es una complicación poco frecuente pero de muy mal pronóstico en los linfomas agresivos, en particular en el linfoma difuso de células B grandes. Su incidencia ronda el 4–6%, generalmente en la primera recaída. El riesgo puede estimarse con el CNS-IPI, aunque este y otros modelos siguen siendo imperfectos; los avances recientes en perfiles moleculares (p. ej., DZsig, LymGen) podrían mejorar la estratificación futura. La utilidad de la profilaxis con metotrexato a altas dosis es controvertida: los metaanálisis muestran beneficio limitado y sin impacto en la supervivencia global (SG), por lo que no debería comprometer el tratamiento de primera línea. En cuanto al tratamiento del LSNCS, en pacientes aptos para tratamiento intensivo el estudio más grande es el MARIETTA (MATRix seguido de R-ICE y trasplante autólogo), que incluyó tanto pacientes con recaída aislada del SNC como aquellos con recaída sincrónica sistémica y del SNC. En pacientes no aptos para quimioterapia intensiva, se extrapolan esquemas del linfoma primario del SNC, con eficacia limitada. Entre las terapias emergentes, los inhibidores de BTK (ibrutinib y nuevos agentes) muestran eficacia en subgrupos moleculares definidos. Las células CAR T, aunque inicialmente excluidas de los ensayos pivotaes, han demostrado factibilidad y tasas de respuesta alentadoras en LSNCS, con un perfil de toxicidad comparable al observado en linfomas sistémicos. En conjunto, el LSNCS sigue siendo una necesidad médica insatisfecha. Se requieren biomarcadores más precisos para definir riesgo y nuevos ensayos clínicos controlados que permitan optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Introducción

La afectación secundaria del sistema nervioso central (SNC) por un linfoma agresivo (LSNCS) es un evento poco frecuente pero clínicamente desafiante, asociado con una menor supervivencia. El LSNCS se refiere a la diseminación del linfoma al SNC de manera simultánea al nuevo diagnóstico o bien durante o después del tratamiento del linfoma sistémico. La recaída en el SNC puede presentarse de forma aislada en el SNC o junto con compromiso sistémico sincrónico⁽¹⁾.

La incidencia y el momento de aparición del LSNCS

varían según la histología. El linfoma difuso de células B grandes (LDCGB) representa la mayoría de los casos dentro de los linfomas agresivos, con una incidencia de ~4% a 6%. Usualmente ocurre en la primera recaída, dentro del primer año desde el diagnóstico, con una mediana de 5 meses (rango intercuartílico: 2-8 meses)⁽²⁾.

Riesgo de recaída según IPI y riesgo biológico

Factores clínicos y biológicos se han asociado con un mayor riesgo de recaída en el SNC. El riesgo de recaída en el SNC en el LDCGB suele estimarse mediante el Índice Pronóstico Internacional para el SNC (CNS-IPI). En un estudio danés publicado recientemente se reportaron las características de los pacientes con recaída en SNC. Se incluyó un total de 1972 pacientes con LDCGB, de los cuales 68 (3,4%) presentaron recaída en SNC (LSNCS) en la primera recaída. La incidencia acumulada cruda de LSNCS a 1 y 2 años fue de 2,0% (IC95%, 1,5-2,7) y 2,6% (IC 95%, 2,0-3,4), respectivamente. En los pacientes con un puntaje alto en el CNS-IPI⁽⁴⁻⁶⁾, la incidencia acumulada a 1 y 2 años fue de 6,4% y 7,5%, respectivamente. El número y la localización de los sitios extranodales fueron los predictores más significativos de LSNCS. Los sitios extranodales específicos asociados con mayor riesgo fueron la médula ósea, el corazón, los riñones/glándulas suprarrenales, los ovarios, los testículos y el útero. La mediana de supervivencia global (SG) después de LSNCS fue de 3,2 meses. El LSNCS que ocurrió dentro de los 6 meses posteriores al final del tratamiento se asoció con un puntaje basal más alto de CNS-IPI y peor SG que el LSNCS >6 meses después del fin de tratamiento. Los pacientes con una combinación de CNS-IPI de bajo riesgo y LSNCS de inicio tardío tuvieron el pronóstico más favorable⁽³⁾.

Datos recientes sugieren que los reordenamientos de MYC y BCL2 solo aumentan de manera modesta el riesgo de recaída en el SNC en el LDCGB si se emplean tratamientos estándar. El estudio de Al-duaij y col mostró que el riesgo de recaída en SNC en linfomas de alto grado “doble hit” es de ~7% a 2 años, más bajo de lo estimado históricamente, y se caracteriza por recaídas tempranas, leptomeníngeas y asociadas a enfermedad sistémica. El CNS-IPI alto y la infiltración medular aumentan el riesgo. Además, en los LDCGB de tipo centro germinal, la firma genética de zona oscura (DZsig) identifica un

subgrupo (DZsig+) con riesgo similar (~6%) e independiente del estado de “doble hit”, aunque previamente incluido en este grupo. Los DZsig- presentan un riesgo mucho menor (1,4%) y con recaídas solo parenquimatosas⁽⁴⁾.

A pesar de recientes avances en tratar de identificar mejor a los pacientes propensos a recaer en SNC, los scores pronósticos siguen siendo imperfectos. En un subanálisis del ensayo clínico GOYA aproximadamente la mitad de los pacientes con compromiso secundario del SNC fueron considerados de alto riesgo según el CNS-IPI en el momento del diagnóstico inicial del LDCGB. Los análisis de expresión génica de 1418 pacientes de este ensayo mostraron que el fenotipo tipo célula B activada y los fenotipos no clasificados se asociaron con recaída en SNC en LDCGB independientemente de un puntaje alto de CNS-IPI⁽⁵⁾. El desafío actual es desarrollar un puntaje pronóstico que prediga de manera fiable la recurrencia en SNC y que permita orientar mejor el uso de la profilaxis para prevenir la recaída. En el estudio de Ollila y colaboradores los autores realizaron un ensayo validado de 592 genes que permitió identificar un subgrupo con riesgo significativamente mayor de compromiso secundario del SNC⁽⁶⁾. Los autores usaron el clasificador LymGen que divide al LDCGB en distintos clústeres según sus alteraciones genéticas⁽⁷⁾. A partir de esos subgrupos, los autores construyeron un clasificador jerárquico simplificado (hc) con tres subtipos: hc-MCD, hc-P53 y hc-germinal-center B-cell-like. De estos tres, el subtipo hc-MCD se detectó en casi la mitad de las recurrencias en SNC. Este trabajo plantea la cuestión fundamental de si el riesgo de manifestaciones extranodales, en particular el compromiso del SNC, podría definirse de manera más precisa mediante criterios moleculares en lugar de basarse únicamente en características clínicas y anatómicas. Es probable que esta sea la dirección hacia la cual evolucione el desarrollo futuro en la prevención de estos eventos.

Utilidad de la profilaxis

La estrategia más efectiva para prevenir la diseminación al SNC del LDCGB sigue siendo una necesidad médica no satisfecha. Se han planteado principalmente dos estrategias sumadas al tratamiento estándar: la terapia intratecal con metotrexato y/o citarabina en cada ciclo, o el metotrexato sistémico a altas dosis (HD-MTX) en 2 a 3 ciclos intercalados o al

final del tratamiento. No hay ningún ensayo clínico publicado comparando las dos estrategias. La mayoría de los expertos recomiendan el uso de HD-MTX apoyándose en estudios retrospectivos, siempre y cuando esto no interrumpa el tratamiento pautado del LDCGB.

Recientemente se publicó un metaanálisis analizando los estudios publicados. El objetivo fue evaluar si la adición de HD-MTX como profilaxis reduce el riesgo de recaída en SNC en pacientes con LDCGB de alto riesgo tratados con R-CHOP o similares. Por otro lado, evaluó si la profilaxis con HD-MTX confiere un beneficio en SG, independientemente de la recaída en SNC. Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE/PubMed y EMBASE. Se identificaron 1.812 estudios, pero ningún ensayo clínico randomizado. Siete estudios observacionales con un total de 1.661 pacientes cumplieron criterios de inclusión. El riesgo relativo de recaída en SNC con HD-MTX frente a controles fue 0,54 (IC 95%: 0,27–1,07), no estadísticamente significativo. En cuanto a mortalidad, el riesgo relativo fue 0,70 (IC 95%: 0,44–1,11) con HD-MTX frente a controles. El riesgo de sesgo se evaluó como “serio” y la calidad de la evidencia como “baja”. Los autores concluyen que el HD-MTX no previene o, en el mejor de los casos, solo reduce ligeramente el riesgo de recaída en SNC y no aporta beneficio en SG⁽⁸⁾.

Considerando la alta incertidumbre que hay en torno a la efectividad de la profilaxis por la baja calidad de evidencia publicada, los expertos coinciden en que las HD-MTX no deben alterar el ciclado del esquema propuesto. Para sostener esta premisa se realizó un análisis retrospectivo internacional en 1384 pacientes que recibieron profilaxis con HD-MTX. Se evaluaron pacientes que recibieron HD-MTX intercalado (i-HD-MTX) durante R-CHOP (n = 749) y al final del tratamiento (EOT) (n = 635). Hubo 78 recaídas en SNC (tasa a 3 años: 5,7%), sin diferencias entre i-HD-MTX y EOT (5,7% vs 5,8%; p = 0,98). En pacientes con CNS-IPI alto (n = 600), la recaída en SNC a 3 años fue 9,1%, sin diferencias entre los dos esquemas. En el análisis multivariable, solo edad avanzada y compromiso renal/adrenal fueron factores de riesgo independientes para recaída en SNC. La profilaxis intratecal concomitante no redujo el riesgo de recaída en SNC. Los retrasos en R-CHOP (≥ 7 días) fueron más frecuentes con i-HD-MTX (19,6%), con una mediana de 8 días

de demora, especialmente en pacientes mayores y cuando se administraba después del día 10 del ciclo. Como conclusiones, los autores afirman que no se encontró evidencia de que administrar HD-MTX al final del tratamiento aumente el riesgo de recaída en SNC en comparación con su uso intercalado. Las tasas de recaída fueron similares a las de cohortes comparables con poca profilaxis. Si se considera el uso de HD-MTX en pacientes de muy alto riesgo, puede administrarse al finalizar R-CHOP para evitar retrasos⁽⁹⁾.

Opciones terapéuticas actuales

Los pacientes con recaída sistémica y sincrónica de SNC continúan siendo un desafío terapéutico, presentan aún peores resultados que los pacientes con recaída aislada del SNC. En este contexto, la afectación del SNC se presenta más frecuentemente como compromiso leptomeníngeo, y la progresión del SNC durante la primera línea de tratamiento se asocia con una supervivencia aún más corta⁽¹⁰⁾.

Las guías terapéuticas actuales contemplan poco o nada el tratamiento del LDCGB recaído o refractario con compromiso sincrónico de SNC. No hay una recomendación uniforme del abordaje terapéutico. La mayoría de los estudios que evalúan dicha situación clínica son estudios fase 2 de rama única con poco número de pacientes, y estos están agrupados dentro de la categoría de LSNCS con pacientes con recaída aislada en SNC o sincrónica. Aunque sabemos que el pronóstico de estos pacientes difiere, el abordaje terapéutico debe diferir también.

Inmunoquimioterapia

Todos los esquemas de inmunoquimioterapia actuales están basados en rituximab y en drogas que penetran la barrera hematoencefálica. Lamentablemente, los ensayos que evalúan la efectividad de los regímenes propuestos son todos de rama única y de pocos pacientes (Tabla 1).

El ensayo IELSG42, que incorporó el esquema MARIETTA, constituye el estudio clínico más grande centrado en pacientes con LSNCS. Este estudio internacional de fase 2 evaluó una estrategia intensiva dirigida al SNC en 77 pacientes con LSNCS (43% al diagnóstico). El tratamiento consistió en 3 ciclos de MATRix (rituximab, metotrexato en altas dosis, citarabina y tiotepa), seguidos de 3 ciclos de R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y eto-

pósido), y consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT) con carmustina y tiotepa. La inclusión de MATRix se basó en los notables resultados del ensayo fase 2 IELSG32 en pacientes con linfoma primario del SNC (PCNSL), donde este esquema mostró tasas de respuesta completa superiores (49% vs 30% vs 23%) y también mejoró la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG en comparación con otros esquemas basados en metotrexato. El esquema R-ICE, por su parte, es un régimen efectivo para el linfoma sistémico, con evidencia de utilidad también en linfoma del SNC. En el estudio MARIETTA, la tasa de respuestas globales (RG) fue del 65% y de respuestas completas (RC) del 39%. La SLP a 1 año (criterio principal del estudio) fue del 58% en la población total, alcanzando el 100% en los pacientes que recibieron consolidación con trasplante autólogo. La toxicidad fue principalmente hematológica. La mortalidad relacionada al tratamiento fue del 5%, en su mayoría secundaria a sepsis.

Si bien impresiona una estrategia atractiva para pacientes aptos para tratamiento intensivo con recaída en SNC, los pacientes con recaída sincrónica del SNC y sistémica obtuvieron resultados muy inferiores a la población global. Se evaluó un total de 37 pacientes tratados con esta estrategia. Las tasas de respuestas globales fueron del 43%, con una RC del 32%, y una SLP a 2 años del 14%, marcando así el mal pronóstico de la recaída sincrónica⁽¹¹⁾.

En los pacientes no candidatos a quimioterapia a altas dosis, el manejo suele extrapolarse a partir de la experiencia en linfoma SNC primario (LSNCP). Las opciones de tratamiento incluyen HD-MTX en monoterapia, HD-MTX combinado con citarabina en altas dosis con o sin rituximab, el esquema HD-MTX/temozolomida/rituximab (MTR)⁽¹²⁾ y la radioterapia holocraneal⁽¹³⁾. Sin embargo, estos regímenes rara vez resultan curativos y la WBRT conlleva riesgo de neurotoxicidad debilitante^(2,14). Además, un estudio retrospectivo de 46 pacientes con linfoma del SNC tratados con MTR mostró que los pacientes con LSNCS presentaron tasas de respuesta global significativamente inferiores (47% vs 81%) y una mediana de SG marcadamente más corta (4,8 meses vs 55 meses) en comparación con los pacientes con LSNCP⁽¹⁵⁾, lo que subraya que LSNCP y LSNCS son entidades biológicas distintas.

Tabla 1. Ensayos clínicos de LDCGB con compromiso SNC

| Estudio | Régimen | Objetivo primario | Histología | N | Presentación, % | Edad mediana (rango), años | Acondicionamiento para TAPH | Respuesta, % | Supervivencia, % | TRM, % |
|----------------|--|-------------------|--------------------------------|----|---|----------------------------|---------------------------------|--------------------|------------------------------|--------|
| 1. MARIETTA | MATRIx × 3 + R-ICE × 3 + Liposomal Ara-C o triple | SLE a 1 año | LDCBG | 75 | De novo, 43 SNC recaída, 20 SNC+ recaída sistémica, 37 | 58 (23-70) | Carmustina, Tiotepa | ORR, 61 CR, 55 | 1 año SLE, 58, 2 años SG, 46 | 5 |
| 2. SCNSL1 | HD-MTX y Ara-C + R-HDS Liposomal Ara-C + IT | SLE a 2 años | LDCBG, 84% MCL, 8% FL gr 3, 8% | 38 | De novo, 42 SNC recaída, 40 SNC + recaída sistémica, 18 | 59 (36-70) | Carmustina, Tiotepa | ORR, 63 CR, 61 | 2 años SLE, 71 2 años SG, 41 | 10 |
| 3. NCT01148173 | HD-MTX y fracción de Ara-C e ifosfamida Liposomal Ara-C + IT | TTF | LDCBG, 90% PTCL, 10% | 80 | De novo, 80 SNC+ recaída sistémica, 20 | 58 (29-65) | Car-mustina, Tiotepa, Etopósido | ORR, 63 CR, 63 | 2 años TTF, 49 2 años SG, 63 | 5 |
| 4. HOVON 80 | R-DHAP × 3 + HD-MTX × 3 + Rituximab × 1 | SLE a 1 año | LDCBG, 97% FL gr 3, 3% | 96 | SNC recaída, 44 SNC+ recaída sistémica, 56 | 57 (23-65) | Busulfán, Ciclofosfamida | ORR, 50 CR, 35 | 1 año SLE, 19 2 años SG, 25 | 19 |
| 5. UK NCRI | R-CODOX-M/IVAC | SLE a 2 años | LDCBG | 10 | De novo, 100 | 50* (18-65) | - | ORR, 74† CR, 47 | 2 años SLE, 71 2 años SG, 49 | 4* |
| 6. NCT02315352 | Ibrutinib, HD-MTX y Rituximab | - | LDCBG | 6 | De novo, 50 SNC recaída, 50 | 62* (23-74) | - | ORR, 50 CR, 17 | 1 año SLE, 50 1 año SG, 67 | 0 |
| 7. NCT03984079 | TEDDi-R | SLE a 1 año | LDCBG, 55% HGBl, 33% | 30 | De novo, 90 SNC recaída, 10 | 62 (26-89) | | ORR, 97 CR, 90 | 1 año SLE, 71 1 año SG, 77 | 3 |

Notas: ORR = tasa de respuesta global; CR = respuesta completa; SLE = supervivencia libre de eventos; SG = supervivencia global; TTF = tiempo hasta fracaso del tratamiento; TRM = mortalidad relacionada al tratamiento; IT = intratecal; HD-MTX = metotrexato en dosis altas; Ara-C = citarabina; MATRIx = metotrexato, citarabina, tiotepa, rituximab; R-ICE = rituximab, ifosfamida, carboplatino, etopósido; R-DHAP = rituximab, dexametasona, citarabina, cisplatino; TEDDi-R = temozolomida, etopósido, doxorubicina, dexametasona, ibrutinib, rituximab; TAPH = trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Ibrutinib

Un estudio fase II exploró la eficacia de ibrutinib en combinación con quimioterapia en pacientes con recaída sincrónica o aislada del SNC. Todos los participantes recibieron una ventana terapéutica con ibrutinib 560 mg durante 14 días. Aquellos que alcanzaron una reducción tumoral $\geq 20\%$ continuaron con TEDDi-R (temozolomida, etopósido, doxorubicina, dexametasona, ibrutinib y rituximab), mientras que los no respondedores recibieron TEDD-R (temozolomida, etopósido, doxorubicina, dexametasona y rituximab). El esquema consistió en cuatro ciclos cada 21 días, con profilaxis intratecal, sin mantenimiento, y se administró en su mayoría

en forma ambulatoria. La cohorte incluyó pacientes con enfermedad sincrónica en SNC y recaída periférica (57%) y con afectación aislada del SNC (43%); el 90% había recibido al menos una línea previa de tratamiento (mediana: 2). Entre los 42 pacientes evaluados tras la ventana con ibrutinib, 57% resultaron respondedores y 43% resistentes. Los resultados clínicos fueron marcadamente superiores en los pacientes tratados con TEDDi-R (N=26), con una tasa de RG del 92% y una RC del 77%, en comparación con quienes recibieron TEDD-R (N=18) (RG 45%, RC 28%). La toxicidad observada fue principalmente hematológica. Con un seguimiento mediano de 23 meses, la SLP a 1 año fue 36,7% y la SG 60,8%. La

mayoría de los fallecimientos se debieron a progresión de la enfermedad (83%), y solo un caso (2%) estuvo relacionado con toxicidad del tratamiento. En el análisis de subgrupos, los pacientes respondedores a ibrutinib mostraron mejores desenlaces (SLP a 1 año 54,7% vs 17,6%, $p < 0,002$; SG 76,7% vs 47,1%, $p = 0,08$). Además, los tumores respondedores fueron predominantemente CD10 negativos, con una RG del 83% y una RC del 70%. En conclusión, el esquema TEDDi-R se asocia con altas tasas de respuesta y potencial durabilidad en pacientes con LSNCS respondedores a ibrutinib, particularmente en aquellos con tumores CD10 negativos, mostrando un perfil de toxicidad manejable y viable en el ámbito ambulatorio⁽¹⁶⁾.

Se han publicado otros estudios fase 1b y fase 2 combinando ibrutinib con nivolumab⁽¹⁷⁾ o con metotrexato a altas dosis⁽¹⁸⁾ en pacientes con LSNCS con escaso número de pacientes pero con resultados alentadores. En comparación con el LDCGB fuera del SNC, la vía de señalización del receptor de células B (BCR) se encuentra mutada con mayor frecuencia en los linfomas con compromiso SNC. Las alteraciones más comunes incluyen mutaciones de ganancia de función en MYD88 y CD79B, alteraciones asociadas al grupo MCD. La tirosina quinasa de Bruton (BTK) media las señales downstream de MYD88 y CD79B y, por lo tanto, representa un objetivo terapéutico atractivo en los LSNCS⁽¹⁹⁾.

CART

En los pacientes con recaída de linfoma sistémico y sincrónica del SNC, la terapia con células CAR T está surgiendo como una estrategia capaz de superar los resultados históricamente desfavorables. Actualmente, axi-cel y liso-cel están aprobados para LDCGB refractario o recaído dentro de los 12 meses posteriores a la terapia de primera línea, aunque los pacientes con LSNCS fueron excluidos o estuvieron pobremente representados en los ensayos pivotaes. A diferencia de los estudios ZUMA-1 (axi-cel) y JULIET (tisa-cel), el ensayo TRANSCEND (liso-cel) trató a 7 pacientes con LSNCS, demostrando la factibilidad de la terapia con células CAR T en este escenario. En los pacientes con LSNCS, con y sin enfermedad sistémica sincrónica, la terapia con células CAR T no parece estar asociada con un mayor riesgo de neurotoxicidad. En todos los productos CAR T, los pacientes con LSNCS presentaron una inciden-

cia de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) del 72% (grado ≥ 3 , 11%) y síndrome de neurotoxicidad (ICANS) del 48% (grado ≥ 3 , 26%). La tasa de RC fue de 50%, y el análisis de supervivencia no fue reportado⁽²⁰⁾.

En un análisis posterior a la aprobación, se compararon pacientes con y sin LSNCS tratados con axi-cel. Las respuestas resultaron similares (RC a 12 meses, 50% vs 65%; $P = .210$) y las tasas de supervivencia comparables (tasa de SLP a 12 meses, 44% vs 47%, respectivamente; $P = .230$). Asimismo, la terapia con células CAR T parece eficaz tanto en enfermedad parenquimatosa como leptomeníngea⁽²¹⁾.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de todos los datos publicados sobre el uso de células CAR-T en LSNCP y LSNCS, identificando 128 pacientes (30 con LSNCP y 98 con LSNCS). Los objetivos principales fueron evaluar la toxicidad específica de CAR-T (ICANS y SLC) así como las tasas de respuesta en ambas poblaciones. En LSNCS, el 72% tuvo SLC de cualquier grado (11% grado 3–4) y el 48% ICANS (26% grado 3–4). El 47% de los pacientes con LSNCS obtuvo RC, con un 37% en remisión a los 6 meses. Similar a los pacientes con LSNCP. En este metaanálisis de linfomas del SNC, la toxicidad de las CAR-T anti-CD19 fue comparable a la reportada en los estudios de registro en LDCGB sistémico, sin aumento de la neurotoxicidad, y la eficacia fue alentadora⁽²²⁾.

Recientemente se presentó un análisis retrospectivo internacional de pacientes con LDCGB y compromiso SNC tratados con CAR-T entre 2016-2024. Se incluyeron 49 pacientes (44 LSNCS, 5 LSNCP). La mediana de edad de la cohorte fue de 61 años. El 47% de los pacientes presentaban compromiso parenquimatoso (PAR), 37% leptomeníngeo (LEP), 16% ambos. Al momento de la aféresis, 45% tenía enfermedad sistémica + SNC. Como terapia puente, 33% de los pacientes recibió radioterapia, 35% metotrexato en altas dosis, 31% terapia intratecal y 26% un inhibidor BTK. Los CAR-T usados fueron axi-cel (31%), tisa-cel (29%), liso-cel (24%) y un producto "point-of-care" (16%). La tasa de RC fue de 58%. La mediana de seguimiento fue de 11 meses. Mediana de SG de 15 meses; SG a 1 año: 57%. Mediana de SLP de 7,5 meses; SLP a 1 año: 34%. Los pacientes con LEP tuvieron peor SG (8,6 vs 19 meses) y SLP (4,7 vs 19 meses) que los PAR. En cuanto a la toxicidad, SLC \geq grado 3 en 45%;

ICANS \geq grado 3 en 41% (6 casos grado 4, ninguno grado 5). Durante seguimiento, 27 pacientes progresaron; 15 con recaída en SNC (87% con SNC activo antes de aféresis)⁽²³⁾.

La terapia con células CAR T emerge como una alternativa prometedora en LSNCS, pese a que estos pacientes estuvieron excluidos o poco representados en los ensayos pivotaes.

Se propone un algoritmo orientativo de tratamiento para pacientes con recaída de LDCGB con compromiso sincrónico de SNC (Figura 1).

Terapias en estudio

Actualmente, el tratamiento de los LSNCS continúa siendo una necesidad médica insatisfecha, con tasas de respuesta y duraciones de respuesta bajas. Se requieren nuevas terapias y/o combinaciones para poder afrontar el tratamiento de estos pacientes. En el registro de ClinicalTrials.gov se encuentran actualmente registrados 24 estudios en reclutamiento activo para tratamiento de LSNCS, comparado con 73 estudios en pacientes con LDCGB recaído/refractario sin compromiso. Todos los ensayos son fase 1 o 2.

Dentro de las combinaciones en evaluación predominan los estudios que utilizan inhibidores de BTK (sobre todo zanubrutinib) con quimioterapia con penetrancia en SNC. Otra línea de investigación clara son las CART, esta vez con evaluación específica de pacientes con LSNCS, y los anticuerpos tetraespecíficos CD19, CD3, PD-L1 y 4-1BB con mayor potencial citotóxico T.

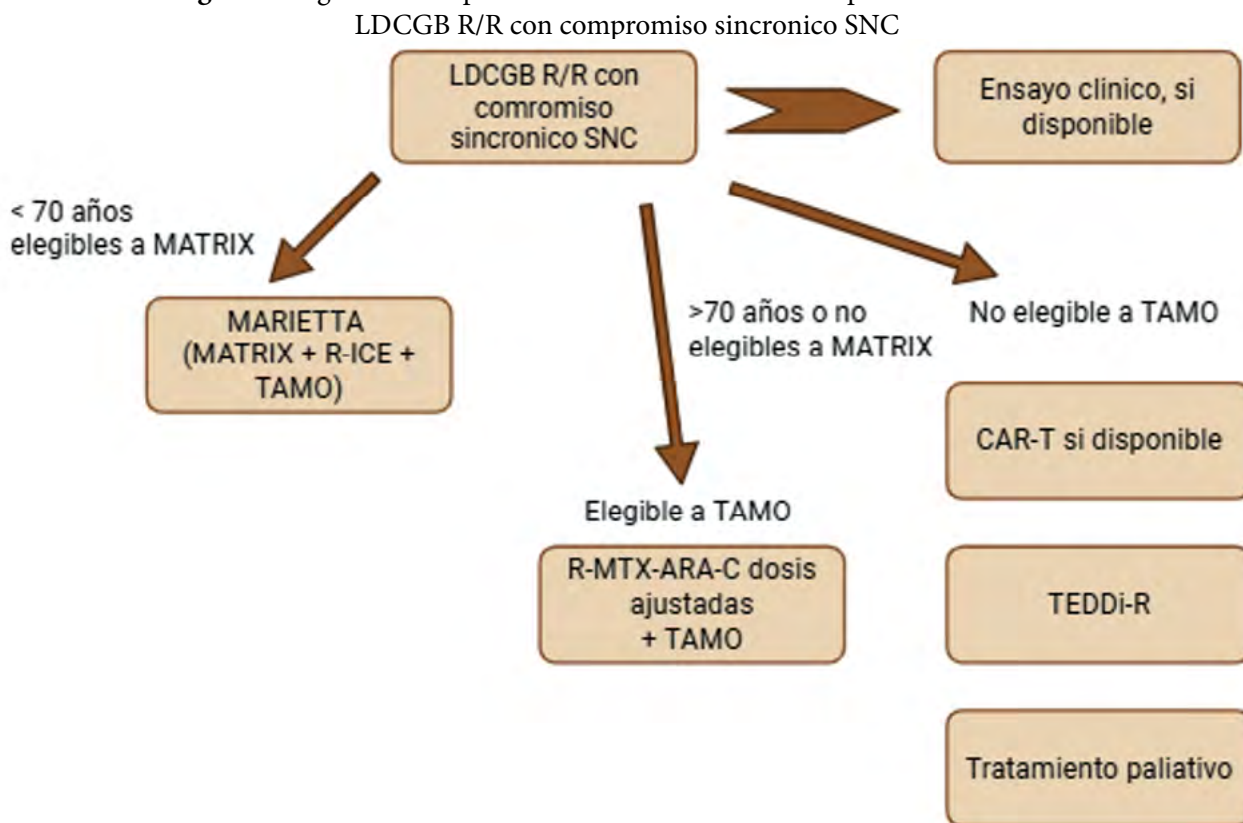
Si bien existen intentos por mejorar el tratamiento de estos pacientes, hasta el momento ningún estudio ha incorporado una rama comparadora, y es probable que los resultados tarden en publicarse debido a las dificultades que implica el enrolamiento.

Conclusiones

El linfoma secundario del sistema nervioso central continúa siendo una de las complicaciones más desafiantes de los linfomas agresivos, con un pronóstico generalmente desfavorable y opciones terapéuticas limitadas. A pesar de los avances en la estratificación del riesgo, los modelos actuales siguen siendo imperfectos, lo que dificulta identificar de manera precisa a los pacientes que más se beneficiarían de estrategias preventivas. La evidencia disponible sugiere que la profilaxis con metotrexato a altas dosis ofrece, en el mejor de los casos, un beneficio marginal, y no debe comprometer la administración o la intensidad de los esquemas estándar como R-CHOP. En el ámbito terapéutico, los estudios más extensos, como el MARIETTA, demuestran que los pacientes con recaída sincrónica de SNC y sistémica tienen resultados significativamente peores que aquellos con recaída aislada en el SNC, reflejando la necesidad de estrategias diferenciadas. La incorporación de agentes dirigidos, como los inhibidores de BTK, ha mostrado señales de eficacia especialmente en subgrupos biológicos definidos, mientras que la terapia con células CAR T emerge como una alternativa prometedora, con respuestas alentadoras y un perfil de toxicidad comparable al observado en linfomas sistémicos.

No obstante, la ausencia de ensayos controlados, el bajo número de pacientes y la heterogeneidad en las poblaciones estudiadas limitan la interpretación de los resultados. La investigación futura deberá centrarse en el desarrollo de biomarcadores moleculares que permitan una mejor estratificación del riesgo y en la evaluación de nuevas combinaciones terapéuticas en ensayos clínicos con brazos comparadores. Solo de esta manera será posible mejorar el pronóstico y ofrecer opciones terapéuticas más eficaces y personalizadas para los pacientes con LSNCS.

Figura 1. Algoritmo terapéutico de LDCGB R/R con compromiso sincronico.



Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Astrazeneca, Roche y Abbvie por concepto de actividades educativas.

Bibliografía

- Cwynarski K, Cummin T, Osborne W, Lewis J, Chaganti S y col. Management of secondary central nervous system lymphoma. *Br J Haematol* 2023;200:160–169.
- Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U y col. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol* 2007;18:149–157.
- Tolley ER, Nielsen TH, Hersby DS, Østergaard S, Rasmussen M y col. Incidence and characterization of secondary CNS lymphoma in 1972 patients with DLBCL: a Danish nationwide cohort study. *Blood Adv* 2025;9:893–905.
- Alduaij W, Jiang A, Villa D, Collinge B, Ben-Neriah S y col. CNS relapse in high-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 rearrangements and dark-zone signature-expressing DLBCL. *Blood* 2025;145:590–596.
- Klanova M, Sehn LH, Bence-Bruckler I, Cavallo F, Jin J y col. Integration of cell of origin into the clinical CNS International Prognostic Index improves CNS relapse prediction in DLBCL. *Blood* 2019;133:919–926.
- Ollila TA, Kurt H, Waroich J, Vatkevich J, Sturtevant A y col. Genomic subtypes may predict the risk of central nervous system recurrence in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2021;137:1120–1124.
- Wright GW, Huang DW, Phelan JD, Coulbaly ZA, Roulland S y col. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell* 2020;37:551–568.e14.
- Tolley ER, Lewinter C, Pedersen LM, Nielsen TH y col. Efficacy of intravenous high-dose methotrexate in preventing relapse to the central nervous system in R-CHOP(-like)-treated, high-risk, diffuse large B-cell lymphoma patients and its effect on mortality: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica* 2024;109:3327–3337.
- Wilson MR, Eyre TA, Kirkwood AA, Wong Doo N, Soussain C y col. Timing of high-dose methotrexate CNS prophylaxis in DLBCL: a multicenter international analysis of 1384 patients. *Blood* 2022;139:2499–2511.
- Khwaja J, Isbell LK, Kutilina A, Schorb E, Cwynarski K y col. International Multicentre Retrospective Analysis of Thiotepa-based Autologous Stem Cell Transplantation for Secondary Central Nervous System Lymphoma. 2022.
- Ferreri AJM, Doorduijn JK, Re A, Cabras MG, Smith J y col. MATRix-RICE therapy and autologous haematopoietic stem-cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma with secondary CNS involvement (MARIETTA): an international, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2021;8:e110–e121.


12. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, Jung S-H, Nakashima MO y col. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013;31:3061–3068.
13. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ y col. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643–4648.
14. Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler H, Glass A y col. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004;62:548–555.
15. Nagle SJ, Shah NN, Ganetsky A, Landsburg DJ, Nasta SD y col. Long-term outcomes of rituximab, temozolomide and high-dose methotrexate without consolidation therapy for lymphoma involving the CNS. *Int J Hematol Oncol* 2017;6:113–121.
16. Roschewski M, Simard J, Melani C, Lakhota R, Phelan JD y col. Phase 2 study of ibrutinib with temozolomide, etoposide, liposomal doxorubicin, dexamethasone, rituximab (Teddi-r) for secondary CNS lymphoma. *Hematol Oncol* 2023;41:44–46.
17. Chihara D, Steiner RE, Nair R, Feng L, Ahmed S y col. Phase 2 trial of ibrutinib and nivolumab in patients with relapsed CNS lymphomas. *Blood Adv* 2025;9:1485–1491.
18. Grommes C, Tang SS, Wolfe J, Kaley TJ, Daras M y col. Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/refractory CNS lymphoma. *Blood* 2019;133:436–445.
19. Grommes C, Pastore A, Palaskas N, Tang SS, Campos C y col. Ibrutinib Unmasks Critical Role of Bruton Tyrosine Kinase in Primary CNS Lymphoma. *Cancer Discov* 2017;7:1018–1029.
20. Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B y col. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399:2294–2308.
21. Bannani NN, Maurer MJ, Nastoupil LJ, Jain MD, Chavez JC y col. Experience with axicabtagene Ciloleucel (axi-cel) in patients with secondary CNS involvement: Results from the US lymphoma CAR T Consortium. *Blood* 2019;134:763–763.
22. Cook MR, Dorris CS, Makambi KH, Luo Y, Munshi PN y col. Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma: a meta-analysis of 128 patients. *Blood Adv* 2023;7:32–39.
23. Luttwak E, Cassanello G, Brown S, Devlin SM, Imber BS y col. CAR T-cell therapy for DLBCL with CNS involvement: Overall safe and effective with limited efficacy in patients with leptomeningeal disease. *Blood* 2024;144:4509–4509.



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.

Linfomas transformados: acercamiento diagnóstico y terapéutico.

Transformed lymphomas: diagnostic and therapeutic approach

Arriola, Juan Pablo 

*Hospital de oncología "Maria Curie". CABA, Argentina.
Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. CABA, Argentina.*

juanpa.arriola@gmail.com



**CONTROVERSIAS
HABITUALES EN
LINFOMA DIFUSO DE
CELULAS B (LDCGB)**

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 189-194
Noviembre 2025

Palabras claves: Linfomas transformados,
Diagnóstico,
Tratamiento.

Keywords: Transformed lymphomas,
Diagnostic,
Treatment.

Introducción

Los **linfomas de bajo grado** se caracterizan por su **evolución clínica lenta** e inicialmente su baja carga sintomática. La mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados y hasta un 50% de los casos se presentan con compromiso de médula ósea. El término **transformación histológica** (TH) se refiere a la evolución de un linfoma **clínicamente indolente** (*linfoma de bajo grado*) en un linfoma **clínicamente agresivo**. Entre los linfomas de bajo grado que pueden sufrir transformación histológica se encuentran: linfoma folicular (LF), linfoma de la zona marginal (LZM), linfoma linfoplasmocítico (LLP), linfoma de células pequeñas (LCP) /leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma B predominio linfocítico nodular (ex linfoma Hodgkin predominio linfocítico nodular). **La transformación suele ocurrir a Linfoma difuso de células grandes B (LDCGB)**, pero también puede ser a Linfoma B de alto grado, linfoma Burkitt o linfoma linfoblástico. La incidencia ha disminuido en las últimas décadas, a menudo atribuido a un mejor control de la enfermedad usando rituximab y otros anticuerpos

monoclonales anti-CD20.

La TH en el linfoma folicular ocurre a una tasa de 2-3% cada año (datos de la era pre-rituximab), y se asocia a **rápida progresión de la enfermedad, resistencia al tratamiento y empeoramiento del pronóstico**⁽¹⁾. En los pacientes que han recibido rituximab (ya sea en monoterapia o combinado con quimioterapia) el riesgo de TH a 10 años es de alrededor del 4%. En cambio, en el linfoma de la zona marginal la TH parece ser más baja: 3-4% a 10 años del diagnóstico^(2,3).

La tasa de incidencia anual de TH alcanza su punto máximo en los primeros dos años, luego disminuye constantemente durante dos décadas para el LF y todas las variantes de LZN⁽⁵⁾.

La transformación histológica implica la **existencia de una relación clonal** entre el linfoma de bajo grado original y el subsiguiente linfoma agresivo.

Aunque la TH se describió por primera vez hace más de 70 años por Gall y Mallory, los eventos biológicos que conducen a la transformación permanecen incompletamente comprendidos y muchos interrogantes siguen sin respuesta.

Históricamente el pronóstico de los linfomas transformados era bastante malo, sin embargo, los tratamientos actuales pueden lograr sobrevidas prolongadas, sobre en todo en pacientes mínimamente tratados antes de la transformación. Muy pocos ensayos prospectivos se han dedicado exclusivamente a los linfomas transformados, y la mayoría de las decisiones se derivan del análisis de subgrupos de ensayos de linfomas agresivos⁽⁵⁾.

Biología de la transformación:

El término transformación puede generar confusiones con la biología del linfoma folicular, ya que desde su inicio, la célula del LF sufre una serie de transformaciones que la convierten de célula precursora en una célula con un potencial maligno cada vez mayor y le dan la posibilidad de modificar su comportamiento clínico. La traslocación característica, t(14;18) – IGH:BCL2 surge en células B tempranas que se encuentran en la médula ósea, y no es suficiente para generar la enfermedad, ya que también puede encontrarse en individuos normales. Se cree que la acumulación subsiguiente de mutaciones oncogénicas suficientes para generar el LF se deben al mal funcionamiento de la enzima *citidina deaminasa inducida por activación* (AID) que se expresa en precursores del LF que residen en el centro germinal (CG) de los ganglios linfáticos.

La transformación raramente ocurre de forma lineal. En la mayoría de los estudios predomina la **transformación no lineal**, en la que **el clon detectado en la transformación está más estrechamente relacionado con un progenitor común que con el clon predominante en el momento**. Estudios más recientes de exoma completo (*whole-exome*) han mostrado que al diagnóstico el LF de bajo grado tiene frecuentemente una o más mutaciones “driver” que no se encuentran en el subsiguiente LF transformado.

Aunque el término “transformación de alto grado” implica un cambio binario de enfermedad indolente a enfermedad agresiva, la realidad es que probablemente cada LF esté experimentando múltiples transformaciones durante la vida del paciente. Esta observación indica que **la población de células tumorales del LF está compuesta por diferentes subpoblaciones con distintas mutaciones “driver”** y presumiblemente distintas sensibilidades a las terapias.

Diversos estudios genéticos indican que **no hay un único mecanismo que conduzca a la transformación**. Mas bien los estudios sugieren que es probable que **varios mecanismos** se vean **afectados**, incluidas alteraciones del ciclo celular, a través de la mutación de la kinasa dependiente de ciclina 2A/B (CDKN 2A/B) y alteraciones en *myc*; y la afectación de la respuesta al daño del ADN, a través de la pérdida de p53 o CDKN2A. Además, hay pérdidas constantes de genes asociados con la regulación de la respuesta inmune, como todo el locus de clase 1 de HLA, mutaciones en la beta 2 microglobulina (componente crítico del complejo de clase 1) y mutaciones en CD58 (involucrado en la regulación de los efectos mediados por el complemento). En general **el perfil de mutaciones “driver” del LF transformado se asemeja al del LDCGB centro germinal (CG)** y puede carecer de las mutaciones en la vía de señalización del receptor de célula B activada (BCR) que son características del LDCGB de célula B activada (ABC), como el CD79b.

En los últimos años se han definido mutaciones asociadas a la TH y se han identificado que eventos mutacionales son tempranos. Estas **lesiones tempranas** en el LF afectan **reguladores epigenéticos**, incluidos MLL (más conocido como KMTD), EZH y CREBBP. Han sugerido que estas mutaciones pueden fomentar un fenotipo “mutador” del LF, permitiendo que la AID acceda a regiones inapropiadas del genoma, lo que lleva a la hipermutación somática y a la inestabilidad genética que impulsa una mayor transformación. Estos datos plantean la posibilidad de que la **desregulación epigenética pueda ser clave para el desarrollo de la TH**⁽⁶⁾.

Factores de riesgo:

Se han asociado al riesgo de transformación los siguientes factores:

- FLIPI alto
 - Enfermedad extranodal
 - Estadio avanzado de enfermedad
 - Presencia de síntomas B
 - Elevación de LDH
 - Pacientes añosos.
 - Mal *performance-status* (ECOG mayor o igual a 2)
- Pacientes con múltiples factores tienen un riesgo elevado de transformación, pero actualmente **carecemos de un índice pronóstico específico que nos informe con precisión el riesgo y la sobrevida**⁽⁷⁾.

Presentación clínica:

En un paciente con diagnóstico conocido de linfoma de bajo grado debe hacernos sospechar la TH los siguientes signos y síntomas:

- **Crecimiento tumoral acelerado** de un conglomerado ganglionar, o **crecimiento desproporcionado de un solo sitio** respecto del resto de la enfermedad.
- **Nuevos síntomas B** (fiebre inexplicada, sudoración nocturna profusa, pérdida de peso).
- **Aumento de la LDH sérica** (habitualmente marcado).
- **Aparición de enfermedad extranodal nueva, o de masa voluminosa** (bulky).
- **Deterioro brusco del estado general** (performance status), dolor local por rápido crecimiento o compresión.
- **Nueva hipercalcemia.**

Diagnóstico:

Anatomía patológica:

El **gold-standard** para identificar la TH, siempre que sea posible, es la **biopsia escisional**. Esto permite un estudio adecuado de la arquitectura ganglionar para el diagnóstico. Además, facilita la evaluación molecular adicional si se sospecha la transformación a un linfoma B de alto grado con traslocaciones de MYC y BCL2, lo que puede afectar la elección terapéutica. Una biopsia con aguja gruesa sería aceptable si una biopsia escisional no es factible, pero la biopsia con aguja fina resulta insuficiente para el diagnóstico⁽⁸⁾.

El LF está compuesto por células que se asemejan a las células B del centro germinal normal y crecen dentro y potencialmente fuera de los folículos, mientras que los linfomas agresivos están representados por una proliferación difusa de células grandes que

borran la arquitectura folicular. **La histología más común en el momento de la transformación es el LDCGB (90% de los casos), a veces en presencia de histología residual de bajo grado (situación conocida como *linfoma compositum*)**, seguido de casos más raros de transformación a linfoma B de alto grado, entre otros (ver tabla).

El linfoma MALT, por definición es un linfoma compuesto por células pequeñas. Las células transformadas similares a los centroblastos o inmunoblastos pueden estar presentes en número variable, pero cuando hay proliferaciones sólidas o en forma de láminas, debe ser diagnosticado como LDCGB. La transformación histológica a otros linfomas (no LDCGB) ocurre en el 10% de los casos. El linfoma Hodgkin es el segundo tipo histológico, la mayoría de los casos se presentan con subtipo celularidad mixta, mientras que una minoría se presentan como esclerosis nodular⁽⁹⁾.

Rol del PET/TC:

Los primeros reportes de imágenes por PET en linfomas no Hodgkin (LNH) hacían referencia a **SUV_{max} más altos en LNH agresivos que en las formas indolentes, aunque con amplia variación y superposición.**

En 2005 Schöder y colaboradores publican que en 97 pacientes con LNH los SUV_{max} eran más bajos en los linfomas indolentes, y que un SUV_{max} > 10 en un sitio de biopsia determinado tenía una especificidad del 81% para histología agresiva.

A continuación diversos investigadores han descrito el SUV_{max} de los sitios de TH probados por biopsia, así como el SUV_{max} más alto en una exploración determinada y su variación entre sitios nodales, como predictores de transformación histológica.

En 2008, Bodet-Milin identificó a 38 pacientes con

Tabla 1. Consideraciones para fase de escalonamiento de venetoclax y la prevención/monitoreo del síndrome de lisis tumoral de acuerdo al riesgo.

| Subtipo histológico | Incidencia |
|--|------------|
| LDCGB | 90% |
| No-LDCGB | 10% |
| - Linfoma Hodgkin | |
| - Linfoma B de alto grado | |
| - Linfoma linfoblástico B | |
| - Sarcoma de células histiocíticas/ dendríticas | |
| - Linfoma plasmablastico | |
| - Linfoma anaplásico similar al linfoma de células grandes | |

LNH indolente y signos clínicos o de laboratorio sugerentes de TH y realizó un estudio prospectivo utilizando imágenes de PET/TC para guiar las biopsias que se realizaron en los sitios de SUV_{max} más altos. 17 pacientes fueron diagnosticados con TH por biopsia (45%) con una mediana de SUV_{max} 18.5 (rango: 11.7-41.2) en comparación con SUV_{max} de 8.6 (rango 1.7-17) en casos no transformados. Todos los pacientes con $SUV_{max} > 17$ tuvieron transformación histológica en el sitio de biopsia. **Usando un SUV_{max} de corte de 14 en este grupo que tenía factores de riesgo clínico para transformación, el valor predictivo positivo para TH fue del 94%.**

Noy y colaboradores informaron un grupo de pacientes con LNH indolente que desarrollaron TH probada por biopsia y se sometieron a imágenes de PET al momento de la transformación. De 33 pacientes con datos evaluables, el SUV_{max} promedio en el sitio de la TH fue de 14, con un rango de 3 a 38. Entre los 12 pacientes que tenían PET al momento del diagnóstico de la enfermedad indolente, 8 mostraron un **incremento del SUV_{max} del sitio de mayor captación > al 50% al momento de la TH.**

Aunque se han propuesto cortes de SUV_{max} de 10, 14 y 17 para significar una alta probabilidad de TH, la desviación estándar de los SUV_{max} más altos observados en TH probada por biopsia es amplia, y una proporción significativa de TH (45% en el estudio de Noy y colaboradores) está asociada con un SUV_{max} de 10 o menos.

Finalmente, en la estadificación inicial del LF sin factores de riesgo, es probable que la prevalencia de TH sea baja. Incluso con una especificidad razonable en el límite de SUV_{max} (como 10), el valor predictivo positivo del PET para detectar una verdadera TH será limitado. Por lo tanto **jerarquizar el SUV_{max} en la estadificación de pacientes con LF asintomáticos o de bajo riesgo los puede exponer a biopsias innecesarias.**

Hasta que haya más datos disponibles, los factores clínicos deberían impulsar la sospecha de transformación histológica, que posteriormente puede confirmarse mediante biopsia⁽¹⁰⁾.

La mayoría de los estudios mencionados previamente fueron en gran parte retrospectivos y de pequeño tamaño con superposición significativa en los rangos de absorción (SUV_{max}) entre los grupos.

GALLIUM fue un estudio aleatorizado abierto fase 3 que reclutó 1200 pacientes con diagnóstico de LF con indicación de tratamiento de primera línea y los randomizó 1:1 a recibir tratamiento con obinutuzumab o rituximab asociados a quimioterapia (CHOP, CVP o bendamustina). Un subanálisis de este estudio evaluó el SUV_{max} basal ($bSUV_{max}$) y el rango de SUV_{max} basal (la diferencia de SUV_{max} entre la lesión de mayor y la de menor captación) en 549 pacientes. 15 de 549 (2.7%) pacientes experimentó TH documentada por biopsia (mediana de seguimiento de 59 meses). **Más del 65% de los pacientes tenían $bSUV_{max} > 10$, y el 3.3% de ellos experimentó transformación histológica.** Sólo 1 de 74 pacientes (1.4%) con $SUV_{max} > 20$ tuvo TH. La mediana de $bSUV_{max}$ de pacientes con TH fue 12.4 (rango 8-28) frente a 11.8 (rango 3.1-64.4) para los que no tuvieron TH. El rango de $bSUV_{max}$ (la diferencia de SUV_{max} entre los sitios más y menos ávidos) fue de 8 para los que tuvieron TH versus 7.1 para los que no la tuvieron. **Ni el $bSUV_{max}$ ni el rango de $bSUV_{max}$ predijeron transformación histológica en el estudio GALLIUM, lo que sugiere que puede haber poco beneficio en la rebiopsia de lesiones para excluir TH basado sólo en el SUV_{max} sin síntomas clínicos o valores de laboratorio que apoyen la sospecha diagnóstica⁽¹¹⁾.**

Estos hallazgos desafían la sospecha de TH en casos de novo basada sólo en el nivel de absorción de radiofármaco. Entonces, ¿qué debemos hacer cuando un paciente con LF tiene un SUV_{max} alto en el PET/TC o hay una variación significativa en los valores de SUV_{max} entre diferentes sitios de la enfermedad? Este estudio demuestra que el SUV_{max} alto por sí solo no es una indicación suficiente para una segunda biopsia. Hay dos puntos importantes a resaltar basados en estos hallazgos. En primer lugar, aunque los resultados de este estudio desafían la práctica de repetir la biopsia en áreas de SUV_{max} más alto, **sigue siendo aconsejable dirigir la primera biopsia a áreas de SUV_{max} más alto siempre que sea posible.** En segundo lugar, vale la pena enfatizar que estos hallazgos provienen de una población de linfoma folicular de alta carga tumoral no tratada y no necesariamente se aplican a la evaluación de la enfermedad al momento de la recaída⁽¹²⁾.

En los casos que debe jerarquizarse el SUV_{max} elevado como predictor de transformación es en pacientes con alta sospecha clínica (síntomas, evolu-

ción, parámetros de laboratorio) e imposibilidad de documentar la transformación por biopsia.

Pronóstico:

Antes de la introducción y uso generalizado del rituximab, los resultados de los linfomas transformados eran bastante desfavorables. En múltiples series antiguas, el tiempo de supervivencia posterior a la transformación era de 1-2 años.

Con la incorporación del rituximab y su uso rutinario en conjunto con quimioterapia, los resultados de los linfomas transformados han mejorado, aunque siguen siendo heterogéneos.

Una serie retrospectiva evaluó la supervivencia de los LF transformados, entre 2000 y 2020, y la comparó con los LDCGB *de novo*. Identificaron 50322 pacientes con LF y 95933 con LDCGB. Con una mediana de seguimiento de 119 meses, 1631 pacientes desarrollaron TH a LDCGB (t-LDCGB). El tiempo medio desde el diagnóstico de LF a la transformación fue de aproximadamente 4 años. **La tasa de supervivencia post-transformación a 5 años fue 49.6%**, con una mediana de supervivencia de 46 meses. La edad avanzada, el estadio avanzado y la transformación temprana se asociaron con una peor supervivencia. Además, los pacientes que habían recibido quimioterapia o inmunquimioterapia antes de la TH también tenían peor pronóstico. **Las supervivencias del t-LDCGB y del LDCGB de novo fueron comparables en los casos que no habían recibido tratamiento antes de la TH o sólo habían recibido RT.** Este estudio poblacional demuestra que los resultados del t-LDCGB en la era del rituximab son mejores que el de las series históricas⁽¹³⁾.

En la casuística de la Universidad de Iowa y la Clínica Mayo, los pacientes con TH tuvieron una supervivencia similar a la de los pacientes con LDCGB *de novo*, con una supervivencia global (SG) a 5 años de 66%. Sin embargo, la mediana de SG fue más larga en aquellos que se transformaron más allá de los 18 meses desde el diagnóstico frente a aquellos con TH dentro de los 18 meses del diagnóstico (66% vs 22%).

Tratamiento:

El enfoque terapéutico de la TH depende de si el paciente ha sido tratado previamente o está virgen de tratamiento, y del tipo de tratamiento que ha recibido para el linfoma indolente previo. No hay estudios

prospectivos que guíen la práctica, la mayoría de las recomendaciones surgen de series retrospectivas.

Para los pacientes que nunca han recibido tratamiento del linfoma indolente o que sólo han recibido radioterapia, el manejo de la TH sigue el mismo paradigma que el manejo del LDCGB (R-CHOP) o del linfoma B de alto grado (R-DA EPOCH). En esta población (en tratamiento de 1ª línea) la consolidación con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) no ha demostrado mejorar los resultados⁽¹⁴⁾.

Un análisis del Registro Nacional de linfomas de Dinamarca evaluó 85 pacientes con linfomas indolentes transformados, todos los cuales tenían confirmación histológica. Encontraron que la consolidación con TAMO **ofrecía beneficio en pacientes con linfoma indolente** que se habían transformado secuencialmente, es decir, que recaían tras un tratamiento previo para el linfoma indolente; por el contrario, no hubo ningún beneficio significativo en pacientes que presentaban simultáneamente la TH y el linfoma indolente sin tratamiento previo⁽¹⁵⁾.

En base a estos hallazgos, **los pacientes con TH sin quimioterapia previa deben ser tratados con inmunquimioterapia que contengan antraciclinas sin consolidación con TAMO.**

La mayoría de la evidencia sugiere que no hay beneficio con el mantenimiento de rituximab en casos de LF transformado, como ocurre con el LDCGB de novo. No hay indicación de mantenimiento con rituximab en el LFt.

Los pacientes que han recibido quimioterapia previa para el linfoma indolente y luego experimentan la TH son clínicamente difíciles de manejar y tienen malos resultados. La exposición previa a antraciclinas les confiere peor pronóstico que aquellos sin exposición previa a antraciclinas. El mal pronóstico para los pacientes con quimioterapia previa puede ser independiente de las antraciclinas: por ejemplo los pacientes con TH después de haber recibido rituximab con bendamustina tienen SG a 2 años de sólo 40%.

Los pacientes con TH que fueron tratados previamente con antraciclinas se benefician con quimioterapia de rescate y, si tienen enfermedad quimio-sensible, consolidación con TAMO.

Conclusiones:

- La transformación histológica se refiere a

la evolución de un linfoma **clínicamente indolente** (*linfoma de bajo grado*) en un linfoma **clínicamente agresivo**.

- Debe sospecharse en pacientes con diagnóstico de linfoma de bajo grado que presenten: síntomas B, rápido crecimiento tumoral, nuevo compromiso extranodal, deterioro del estado general, aumento de LDH o hipercalcemia.
- El diagnóstico, idelamente debe confirmarse por biopsia. El PET/TC debe utilizarse para dirigir la biopsia al sitio de mayor captación del radiofármaco.

- El SUV_{max} elevado en un paciente sin síntomas que orienten a transformación no debería jerarquizarse.
- En pacientes que no han recibido previamente tratamiento se recomienda R-CHOP. De alcanzar RC no se benefician con el TAMO ni el mantenimiento con rituximab.
- En pacientes que han recibido previamente antraciclinas el tratamiento ideal es la quimioterapia de rescate y la consolidación con TAMO.

| PACIENTES VIRGENES DE TRATAMIENTO | | |
|--|---|----------------------------------|
| 1. LDCGB: R-CHOP 2. Linfoma B de alto grado: R-DA EPOCH | } | Sin TAMO ni mantenimiento |
| PACIENTES EXPUESTOS A QUIMIOTERAPIA | | |
| 1. LDCGB: <ul style="list-style-type: none"> a. Virgen de antraciclinas: R-CHOP + consolidación con TAMO b. Expuesto a antraciclinas: QMT de rescate + consolidación con TAMO 2. Linfoma B de alto grado <ul style="list-style-type: none"> a. Virgen de antraciclinas: R-DA EPOCH b. Expuesto a antraciclinas: QMT de rescate | | |

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Roche y Janssen por concepto de conferencias y por parte de Takeda, Raffo, Janssen, Sanofi, Abbvie y Knight Therapeon por concepto de consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. Fischer, T; Chuen Zing, N; Chiattonne, C; y colab. Transformed follicular lymphoma. *Ann Haematol.* 2017.
2. Conconi, A, Franceschetti, S; von Hohenstaufen, A; y colab. Histologic transformation in marginal zone lymphomas. *Ann Oncol.* 2015;26:2329-2335.
3. Bult, J; Huisman, F; Zhong, Y; y colab. *Blood Cancer J.* 2023;13.
4. Florinedez, J; Chihara, D; Reis, I; y colab. Risk of transformation by frontline management in follicular and marginal zone lymphomas: a US population-based analysis. *Blood Adv.* 2024 8:4423-4432.
5. Smith, Sonali. Transformed lymphoma: what should I do now? *ASH Education Program.* 2020; 306-311.
6. Casulo, C; Burack, W; Friedbeg, J. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2015;125:40-47.
7. Kridel, R; Sehn, L; Gascoyne, R. Can histologic transformation of follicular lymphoma be predicted and prevented? *Blood.* 2017;130:258-266.
8. Casulo, C. Treatment of histologic transformation. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2020;34:785-794.
9. Maeshima, A. Histologic transformation of follicular lymphoma: pathologists' viewpoint. *J Clin Exp Hematop.* 2023;63:12-18.
10. Smith, S; Redman, M; Dunleavy, K. FDG PET-CT in follicular lymphoma: a case-based evidence review. *Blood.* 2015;125:1078-1082.
11. Mir, F; Barrington, S; Brown, H y colab. Baseline SUVmax did not predict histological transformation in follicular lymphoma in the phase 3 GALLIUM study. *Blood.* 2020;135:1214-1218.
12. Mikhaeel, N. Hotter is not more aggressive: baseline SUVmax in FL. *Blood.* 2020;135:1191-1192.
13. Zheng, W; Liu, M; Guan, L; Wang S. Outcomes of the transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: A population-based study. *Canc Med.* 2024;13:e7120.
14. Gleeson, M; Hawkes, E; Peckitt, C; y colab. Outcomes for transformed follicular lymphoma in the rituximab era; the Royal Marsden experience 2003-2013. *Leuk Lymphoma.* 2017;58:1805-1018
15. Madsen, C; Pedersen, M; Vase, M; y colab. Outcome determinants for transformed indolent lymphomas treated with or without autologous stem-cell transplantation. *Ann Oncol.* 2015;26:393-399.



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.

Transitando el diagnóstico molecular en Hemofilia

Towards Molecular Diagnosis in Hemophilia

Radic, Claudia Pamela 

*Laboratorio de Genética Molecular de Hemofilia.
Instituto de Medicina Experimental IMEX-CONICET.
Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.
CABA, Argentina.*

yocpamelita@yahoo.com.ar



ENFOQUES EMERGENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 194-201
Noviembre 2025

Palabras claves: Hemofilia,
Diagnóstico Molecular,
Genética Molecular.

Keywords: Haemophilia,
Molecular Diagnosis,
Molecular Genetics.

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico, hereditario y ligado al cromosoma X, caracterizado por la disminución o ausencia de actividad funcional de los factores de coagulación VIII o IX. La hemofilia afecta principalmente a varones en todas las poblaciones humanas⁽¹⁾, y en las mujeres portadoras de una variante patogénica, los síntomas de sangrado se presentan con menor frecuencia. Actualmente es posible clasificar la hemofilia en dos entidades clínicamente semejantes, que se diferencian principalmente en el gen afectado, F8 o F9, hemofilia A o B respectivamente. La hemofilia A (HA, MIM # 306700), asociada a un defecto en el factor VIII de coagulación (FVIII), y la hemofilia B (HB, MIM # 306900), se caracteriza por el déficit del factor IX de coagulación (FIX) en plasma⁽¹⁾. La HA presenta una frecuencia de 1-2 cada 10.000 varones en cambio en HB la frecuencia es algo menor, 1-2 cada 30.000 varones. En mujeres se estima que por cada varón con

hemofilia hay 5 potenciales portadoras, 3 de estas serán efectivamente portadoras y 1,3 casos de este grupo resultarán mujeres con hemofilia⁽²⁾. En una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X como la hemofilia, la condición se manifiesta mayoritariamente en el varón que es descrito como hemocigota, mientras que la mujer heterocigota o portadora pocas veces presenta sintomatología. Según el nivel del factor de coagulación deficiente, respecto a concentrados plasmáticos en no afectados, se puede clasificar a la hemofilia en tres grupos: pacientes con HA/HB severa donde el nivel de FVIII/FIX es menor al 1%, moderada entre 1 y 5% y leve de 5 a 40%. En el caso de las mujeres con niveles de FVIII/FIX mayor al 40%, son consideradas portadoras con o sin síntomas según si presenten o no síntomas de sangrado⁽³⁾. Los pacientes con deficiencia severa presentan hemorragias espontáneas en las articulaciones, músculos y órganos internos; mientras que, en los pacientes moderados y leves, las hemo-

rragias son ocasionales o pocos frecuentes. Además, los pacientes con deficiencias de factor moderados y leves pueden presentar hemorragias prolongadas por traumatismo o cirugías menores⁽³⁾.

El 70% de los casos con HA y HB moderados y leves son de origen familiar, mientras que en severos desciende a 45% en HA y el 57% en HB; el porcentaje restante corresponde a casos esporádicos⁽⁴⁾. La descendencia de un paciente varón con hemofilia resultará en un 100% hijas portadoras obligadas de hemofilia e hijos varones no afectados; y en el caso de las mujeres cada hijo varón tiene un 50% de probabilidad de resultar afectado y cada hija mujer un 50% de resultar portadora. También serán portadoras obligadas; mujeres que tengan más de dos hijos biológicos con hemofilia; mujeres con un hijo biológico y algún otro miembro varón de la familia con hemofilia (e.g., hermano, abuelo materno, tío, sobrinos o primos varones) u otra mujer con diagnóstico de portadora (e.g., madre, hermana, abuela materna, tía)⁽³⁾.

El gen del FVIII (*F8*) se encuentra en la región telomérica del brazo largo del cromosoma X (Xq28) con una dirección de transcripción de telómero a centrómero. Abarca una religión genómica de 187 Kb, con una estructura compleja de 26 exones, que codifican a polipéptido precursor de 2351 aminoácidos (aa)⁽⁵⁾. La estructura del FVIII tiene tres tipos de dominios: una región triplicada de 330 aa (dominios A), una región carboxi-terminal duplicada de 150 aa (dominios C) y una región única de 980 aa (dominio B) altamente glicosilada y no esencial para la actividad procoagulante⁽⁶⁻⁷⁾. La proteína madura del FVIII está compuesta por un heterodímero de dos cadenas: una cadena pesada (A1-A2-B) y una cadena liviana (A3-C1-C2) (figura 1).

El gen del FIX (*F9*) se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq27). Abarca una región genómica mucho más pequeña que el *F8*, de 33kb con dirección de transcripción de centrómero a telómero. Conformado por 8 exones que codifican un ARN mensajero de 2,8 kb que se traducen a una proteína precursora de 461 aa que incluye el péptido señal N-terminal, el propéptido de 18 aa; la proteína madura, de 415 aa, se compone por el dominio rico en ácido γ -carboxi-glutámico, dos dominios que muestran homología con el factor de crecimiento epidérmico (EGF-1 y EGF-2), el péptido de activación y un dominio serin-proteasa. El FIX activo, se compone de una cadena liviana (dominios Gla,

EGF-1, EGF-2 y la secuencia de enlace) y la cadena pesada (dominio SP), unidos por un enlace disulfuro⁽⁸⁾ (Figura 1).

El diagnóstico genético de la variante causal de hemofilia en la familia afectada es esencial para confirmar la severidad del fenotipo en varones y mujeres, para sustentar el diagnóstico clínico, para ayudarnos a predecir la probabilidad de desarrollo de inhibidores y, para identificar mujeres portadoras, e indicar las bases moleculares de la expresión de hemofilia en mujeres sintomáticas⁽³⁾.

En la medida de lo posible, el análisis de genotipo debería ofrecerse a todos los pacientes con hemofilia, recomendación que cuenta con el respaldo de la Federación Mundial de la Hemofilia (FMH)⁽³⁾. En sintonía con este compromiso, nuestro país acredita el establecimiento gradual de diagnóstico molecular en hemofilia desde 1995 a través de tecnologías de análisis genéticos convencionales y avanzadas.

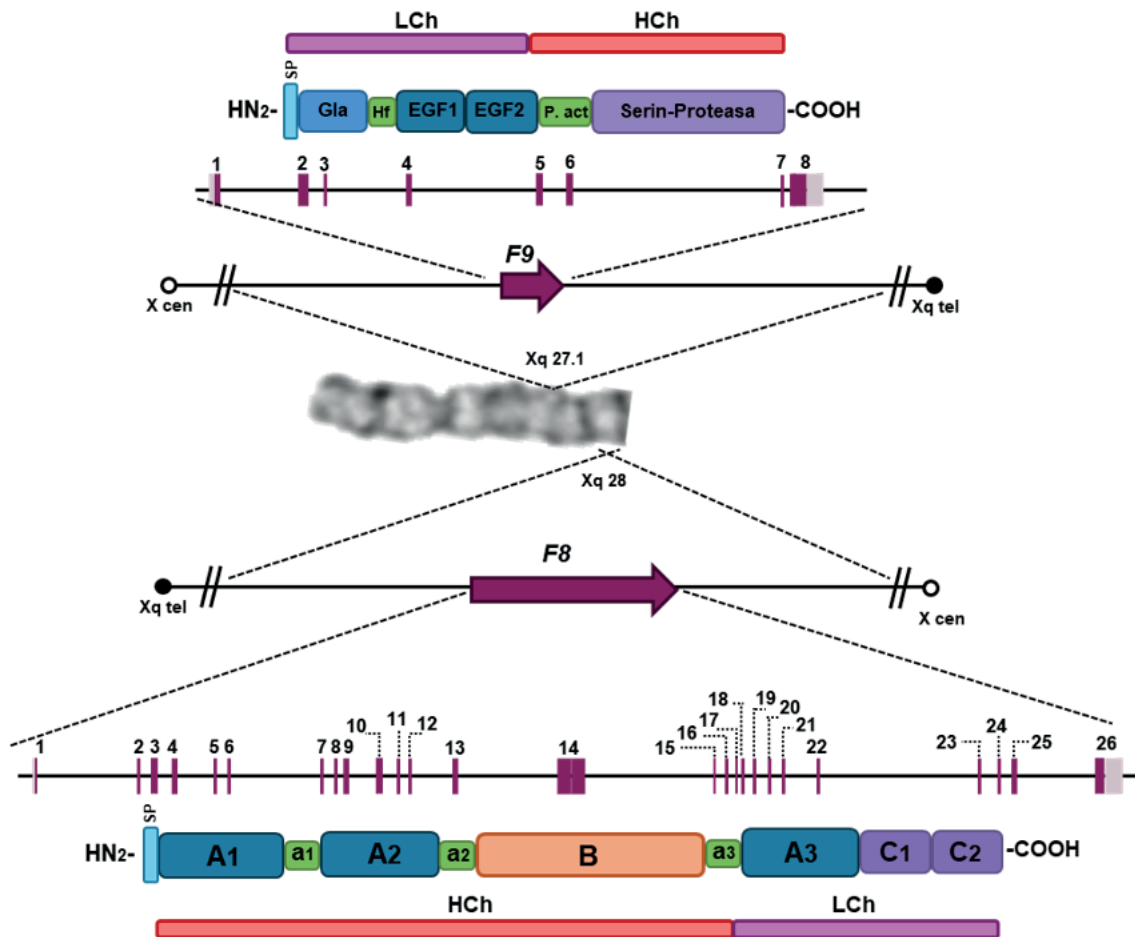
Espectro de variantes genéticas causales de hemofilia A (HA) y B (HB)

El *F8* se caracteriza por presentar un tipo poco común de variante estructural (SV), grandes inversiones recurrentes mediadas por secuencias repetidas invertidas que truncan la estructura normal del gen y son causales de la mitad de las HA severas (FVIII:C <1%). La más frecuente de estas inversiones es la inversión del intrón 22 del *F8* (Inv22) encontrada en casi el 45% de las HA severas⁽⁹⁾. La segunda inversión recurrente que causa aproximadamente el 2% de las HA severas a nivel mundial, es la inversión del intrón 1 del *F8* (Inv1)⁽¹⁰⁾. Otra SV recurrente es la duplicación del exón 13 del *F8* (Dup13) encontrada originalmente en pacientes italianos con HA leve (FVIII:C 5-40%)⁽¹¹⁾.

Tanto en HA como HB severas, el espectro de SVs - grandes rearrreglos - se completa con las grandes deleciones prevalentes del *F8* o *F9* involucrando distintos mecanismos de recombinación homóloga y no-homóloga⁽¹²⁻¹³⁾. Las grandes deleciones (>100bp, generalmente involucrando uno o más exones de un gen), subclasificadas como variantes en el número de copias (CNV), constituyen las SV prevalentes en el genoma humano y más deletéreas para la función impactando fuertemente en el fenotipo resultante.

En el resto de los pacientes con HA severa, moderada o leve, así como todos los pacientes con HB, se observan pequeñas variantes en los genes del *F8*

Figura 1. Cromosoma X humano con esquemas de la F9, F8, FIX y FVIII de coagulación. En panel central muestra una micrografía del cromosoma X (chrX) con bandeado G. Hacia arriba el esquema de la disposición de los exones e intrones del F9 y hacia abajo del F8; esquema de la disposición de los exones (líneas bordó, 1-8 -F9 y 1-26-F8) y regiones 5' y 3' UTR (líneas grises). En los paneles superiores e inferiores, un esquema de la proteína fuera de escala, FIX: con el péptido señal N-terminal (PS), el propéptido (PP), el dominio rico en ácido γ-carboxi-glutámico (Gla), los dominios homólogos al factor de crecimiento epidérmico (EGF-1 y EGF-2), la secuencia de enlace (L), el péptido de activación (P. act) y el dominio catalítico serin-proteasa (Serin-Proteasa); FVIII: el péptido señal N-terminal (PS), los dominios A1, A2, B, C1 y C2; y los péptidos ácidos a1, a2 y a3. Se muestra para ambas proteínas la cadena liviana (LCh, violeta) y la cadena pesada (HCh, rojo) Adaptado de Miller y colaboradores (2021)⁽⁸⁾.



o F9, tales como sustituciones de nucleótido simple (SNV), pequeñas inserciones o deleciones (indel), frecuentemente rompiendo el marco de lectura de la traducción (frameshift). Brevemente, en HA y en HB estas variantes pequeñas, corresponden a más del 60%, y 90% de las variantes, respectivamente.

Caracterización de variantes causales

El algoritmo de análisis molecular convencional incluye primero el estudio de los pacientes con HA

severa (FVIII:C <1%) para el análisis de la Inv22 y la Inv1 mediante el abordaje de *inverse shifting*-PCR, desarrollada íntegramente en por nuestro grupo⁽¹⁴⁾. En pacientes con HA moderada y leve (FVIII:C >1-5% y entre 5-40%, respectivamente) se estudia la Dup13, mediante el abordaje descrito originalmente por Acquila y colaboradores (2004)⁽¹¹⁾. Aquellos pacientes con HA negativos para las inversiones y duplicaciones y los pacientes con HB en todo el rango de las severidades, se realiza una amplificación primaria de todas las secuencias exónicas

(regiones codificantes del gen) incluyendo secuencias intrónicas asociadas a los sitios de *splicing* y secuencias asociadas al control regulatorio del *F8* y *F9*. La amplificación incluye en 38 amplímeros para el *F8* y 12 amplímeros para el *F9*, que fueron diseñados ad hoc para detectar deleciones y en los casos negativos para investigar variantes pequeñas (SNVs e *indels*) mediante una selección o screening por análisis de heterodúplex por CSGE (*conformation sensitive gel electrophoresis*)⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. La caracterización final de la variante genética es confirmada por secuenciación de DNA de Sanger (Figura 2). Desde hace aproximadamente dos décadas, la genética humana ha sido beneficiada por el advenimiento de las tecnologías de secuenciación de nueva

generación (NGS) y el diagnóstico molecular de la hemofilia no ha sido ajeno a esta revolución científica. Es importante indicar que estas tecnologías son particularmente eficientes para la detección de variantes pequeñas del tipo SNVs e *indels*, menos eficientes para detectar CNVs e ineficientes para detectar SV del tipo inversión mediada por secuencias repetidas e invertidas como la *Inv22* e *Inv1* mediadas por las secuencias homólogas *int22h* e *int1h*, respectivamente; si no se las investiga de manera específica. Estas tecnologías disponibles solo en algunos centros de argentina, pudo ser aplicada a un grupo de pacientes con hemofilia gracias a la colaboración con el instituto ANLIS Malbran (Figura 3). Para aplicar esta tecnología, se debieron modificar

Figura 2. Algoritmo molecular de análisis para el F8 y F9. Se representa el esquema de análisis molecular para la determinación de la variante causal de HA y HB, considerando la severidad de cada caso.

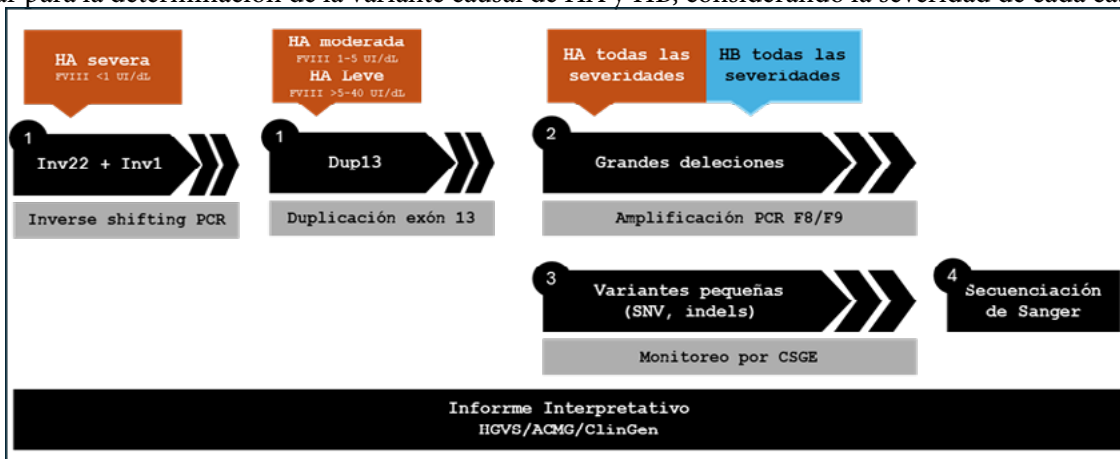


Figura 3. Algoritmo molecular propuesto para el análisis genético de pacientes con HA y HB por NGS. En casos negativos para inversiones y duplicaciones con HA y todas las severidades de HB se analizan utilizando NGS.



los fragmentos génicos amplificados, aumentando la región analizada y disminuyendo el número de amplificaciones PCR de 38 amplificaciones PCR para el gen del *F8* estudiadas por CSGE a 16 reacciones PCR en multiplex a ser estudiadas por NGS y de 12 amplificaciones a 4 reacciones PCR multiplex para el *F9* (Figura 4). Esta mejora en el algoritmo de diagnóstico nos permitió caracterizar variantes, tanto en el *F8* como en el *F9*, que hasta el momento se encontraban indeterminadas en nuestra población.

Variantes causales de HA y HB en Argentina

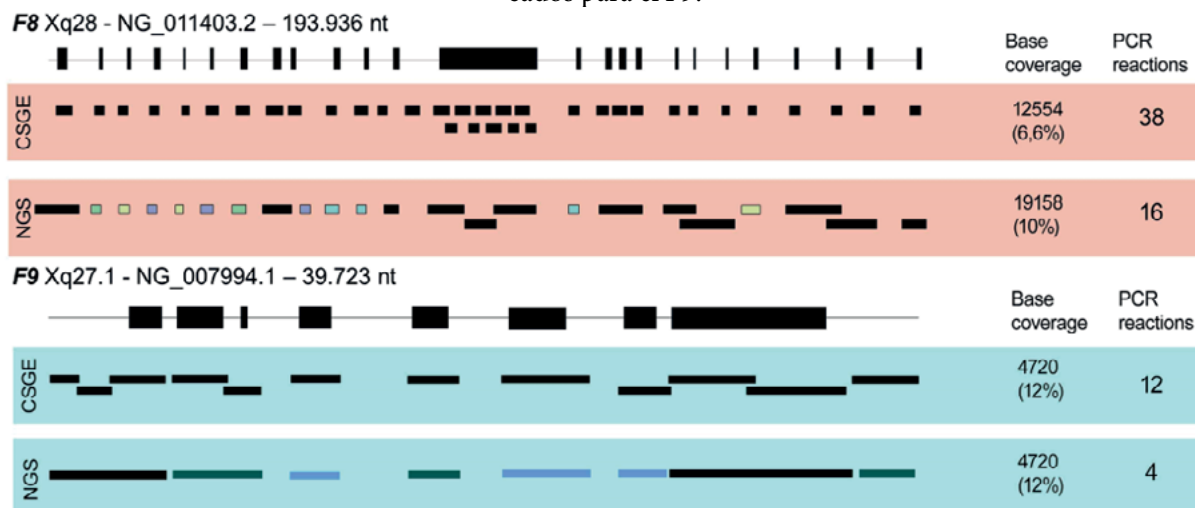
Las variantes genéticas causales de HA y HB de la población argentina comprenden todo el espectro de variantes reportadas en bases de datos internacionales.

Se caracterizó la variante causal de HA en 561 familias, la inversión del intrón 22, variante con la mayor frecuencia en nuestra población, se determinó en el 37% de los casos estudiados y la inversión del intrón 1 se observó en el 1% de los casos; las grandes deleciones, de uno o más exones, se encontraron en el 4% de nuestra población. En concordancia con los datos reportados, las inversiones y deleciones en HA se observaron en familias de pacientes con HA severa. La variante asociada a la duplicación del exón 13 fue encontrada en el 1% de la población correspondiendo en todos los casos a pacientes con HA leve. Las variantes *nonsense*, variantes de no-sentido de

aparición prematura de un codón Stop, fueron observadas en el 7% de las familias (97% de los casos con HA severa), las variantes de tipo *frameshift*, pequeñas inserciones o deleciones que pueden cambiar y romper el marco de lectura normal (*frameshift*: +/- 1 o +/- 2 nucleótidos, generando azarosamente un codón Stop prematuro), o no cambiar la fase de lectura, conservando el marco original (*in-frame*: +/- 3 o múltiplos de 3 nucleótidos), estas variantes se observaron en el 12% de los casos (98% HA severos, 2% HA moderados), en todo el rango de severidades, el 3% de los casos mostraron variantes que afectan los sitios consenso dador o aceptor de *splicing* (61% familias con HA severa, 11% moderadas, 28% leves) y las variantes de tipo *missense*, variantes de falso sentido que indica un cambio de aminoácido, se observaron al 35% de las familias estudiadas (36% familias con HA severa, 21% moderadas y 43% leves). La Figura 5 muestra el espectro de variantes causales en las familias argentinas estudiadas con HA con fenotipo severo, moderado y leve.

En HB se caracterizó la variante causal en 116 familias, el 54% de las familias presentaban variantes de tipo missense que fueron encontradas en todo el rango de severidades, 59% correspondieron a familias con HB severa, 25% moderada y 16% leve; las variantes nonsense se encontraron en el 15% de las familias estudiadas, correspondiendo el 94% a familias con HB severa. Las grandes deleciones se

Figura 4. Representación esquemática de la amplificación del *F8* y *F9* para la caracterización de la variante causal mediante CSGE o NGS. Se esquematiza el *F8* y *F9* con las regiones exónicas en negro. Con fondo rosado se indican los fragmentos amplificados para el *F8* y en fondo celeste los fragmentos amplificados para el *F9*.



determinaron en el 11% de las familias estudiadas, todos los casos correspondían a pacientes con HB severa, al igual que en HA estos resultaron mostraron concordancia con lo reportado en la literatura. El 10% de los casos mostraron variantes que afectan los sitios consenso dador o aceptor de splicing (83% familias con HA severa y 17% moderadas), las variantes de tipo frameshift se observaron en el 7% de los casos, todos severos y un caso moderado con variante inframe (1%). Defectos en el promotor del F9 indican una sustitución nucleotídica en sitios de afinidad de factores de transcripción en el promotor del F9, dos variantes reportadas en nuestra población (2%), en pacientes con HB leve, están asociadas a una disminución de la severidad fenotípica a partir de la pubertad (Figura 6).

Conclusiones

El diagnóstico molecular de la variante causal, basado en el estudio del ADN, en los varones afectados permite no solo conocer la variante familiar asociada a la patología sino también, conocer fehacientemente el estado de portadora o no portadora de hemofilia en las mujeres relacionadas.

Conocer el estatus de portadora mediante el estudio genético junto a la determinación de los niveles de factor VIII y la historia personal de sangrado, nos permite asesorar a las mujeres sobre el riesgo de complicaciones hemorrágicas, su manejo y la futura planificación familiar. Hacemos hincapié en la importancia de implementar un trabajo interdisciplinario para optimizar el diagnóstico, cuidado y manejo de las mujeres portadoras de hemofilia.

La aplicación de nuevas tecnologías para el estudio de las variantes como NGS, permitió no solo determinar variantes que se encontraban indeterminadas en nuestra población, sino que también permitirá acortar los costos de los análisis genéticos y los tiempos de entrega de los resultados.

El algoritmo de análisis de variantes implementado en nuestro laboratorio permitió la determinación de la variante causal en 561 familias con HA y 116 familias con HB, la distribución de las variantes causales en la población argentina muestra concordancia con los datos reportados en la bibliografía y con las bases de datos de hemofilia internacionales (EAHAD, EAHBD, factorix y factorviii-db).

Figura 5. Distribución porcentual de variantes causales de HA en la población argentina. Inv22, inversión del intrón 22 del F8; Inv1, inversión del intrón 1 del F8; *Nonsense*, variantes de No-sentido; *indel*, pequeñas inserciones (+) o deleciones (-). Dup13: duplicación del exón 13 del F8; *Missense*, variantes de Falso-sentido; *Splicing*, variantes que afectan los sitios consenso de *splicing*.

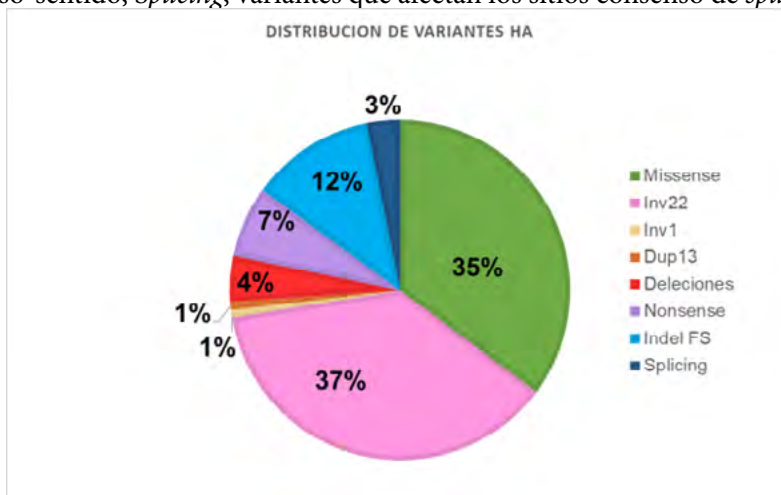
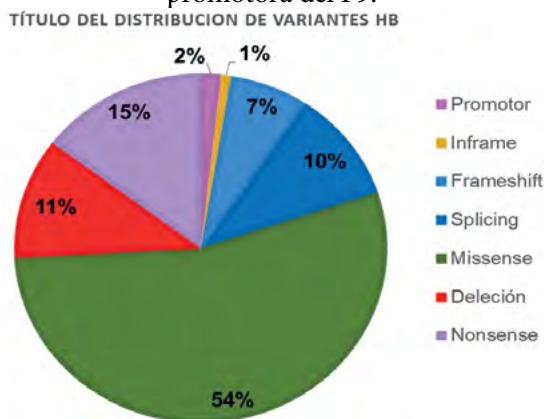


Figura 6. Distribución porcentual de variantes causales de HB en la población argentina. Nonsense, variantes de No-sentido; *frameshift*, pequeñas inserciones o deleciones con cambio del marco de lectura; *inframe*, pequeñas inserciones o deleciones sin cambio del marco de lectura; *Missense*, variantes de Falso-sentido; *Splicing*, variantes que afectan los sitios consenso de *splicing*; promotor: variantes en la región promotora del F9.



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

Bibliografía

- McKusik VA. Mendelian Inheritance in Man. A catalog of human genes and genetics disorders. Eleventh edition. Baltimore: The John Hopkins University Press 1994; Vol II, 2384-93.
- van Galen KPM, d'Oiron R, James P y col. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. JTH, 2021, 19(8), 1883-1887.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A y col. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020, 26(S6), 1-158.
- Kasper CK & Lin JC. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. Haemophilia, 2007, 13(1), 90-92.
- Gitschier J, Wood WI, Goralka TM y col. Characterization of the human factor VIII gene. Nature, 1984, 312(5992), 326-330.
- Vehar GA, Keyt B, Eaton D y col. Structure of human factor VIII. Nature, 1984, 312(5992), 337-342.
- Sarmiento Doncel S, Díaz Mosquera GA, Cortes JM y col. Haemophilia A: A Review of Clinical Manifestations, Treatment, Mutations, and the Development of Inhibitors. Hematology Reports, 2023, 15(1), 130-150.
- Miller CH. The Clinical Genetics of Hemophilia B (Factor IX Deficiency). The Application of Clinical Genetics, 2021, 14, 445-454.
- Antonarakis SE, Rossiter JP, Young M y col. Factor VIII gene inversions in severe hemophilia A: Results of an international consortium study. Blood, 1995, 86(6), 2206-2212.
- Bagnall RD, Waseem N, Green PM y col. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. Blood, 2002, 99(1), 168-174.
- Acquila M, Pasino M, Lanza T y col. Duplication of exon 13 causes one third of the cases of mild hemophilia A in northern Italy. Haematologica, 2004, 89(6), 758-759.
- Abelleyro MM, Radic CP, Marchione VD y col. Molecular insights into the mechanism of nonrecurrent F8 structural variants: Full breakpoint characterization and bioinformatics of DNA elements implicated in the upmost severe phenotype in hemophilia A. Human Mutation, 2020, 41(4), 825-836.
- Radic CP, Abelleyro MM, Ziegler B y col. Haemophilia B, severe childhood obesity and other extra-haematological features associated with similar 4Mb-deletions on Xq27: Clinical findings, molecular insights and literature update. Haemophilia, 2023, May;29(3):844-854.
- Rossetti LC, Radic CP, Larripa IB, y col. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. JTH, 2008, 6(5), 830-836.
- Rossetti LC, Radic CP, Candela M y col. Sixteen novel hemophilia A causative mutations in the first Argentinian series of severe molecular defects. Haematologica. 2007 Jun;92(6):842-5.
- Radic CP, Rossetti LC, Abelleyro MM y col. Assessment of the F9 genotype-specific FIX inhibitor risks and characterisation of 10 novel severe F9 defects in the first molecular series of Argentinian patients with haemophilia B. Tromb and Haemost, 2013, 109(1), 24-33.



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.

Déficit de Factor V: diagnóstico de laboratorio, desafíos hemostáticos, tratamiento y estudio genético.

Factor V Deficiency: Laboratory Diagnosis, Hemostatic Challenges, Treatment and Genetic Study

Ruggiero, María Agustina 

*Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil Victorio Tetamanti;
Mar del Plata; Argentina.*

mariagustina04@hotmail.com

Otros autores:

Fabian Alberto Morales
Patricia Nally
Carolina Lisazu Denis
Maria Cecilia Serralunga
Maria Luz Serfaty
Silvia Do Santos
Monica Martinez
Gabriela Sliba



ENFOQUES EMERGENTES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEMOFILIA

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 202-208
Noviembre 2025

Palabras claves: Déficit de factor V,
Estudio genético,
tratamiento hemostático.

Keywords: Factor V deficiency,
Genetic study,
Hemostatic treatment.

Introducción

La coagulación de la sangre como parte del proceso hemostático, es dinámica y compleja, la cual involucra proteínas plasmáticas conocidas como factores y cofactores de la coagulación.

El proceso de coagulación se caracteriza por una serie de reacciones en cadena, conocidas como la "cascada de la coagulación", que amplifican la señal inicial. Esta cascada también incluye mecanismos de retroalimentación negativa y sistemas anticoagulantes para autolimitar su funcionamiento. La teoría, postulada hace más de medio siglo, describe cómo cada factor es una proenzima que, al activarse, se convierte en una enzima que activa al siguiente factor. Este proceso culmina con la generación de trombina (FIIa) a partir de la protrombina (FII), la

cual convierte el fibrinógeno en fibrina y refuerza el coágulo plaquetario originado en la hemostasia primaria⁽¹⁾. La mayoría de estos factores circulan como zimógenos, que son proenzimas inactivas. Cuando estos zimógenos se activan, se convierten en serinoproteasas (o transglutaminasas en el caso del factor XIII), que desempeñan un papel esencial en la cascada de coagulación. Los cofactores también circulan como procotactores y requieren activación enzimática para cumplir su función⁽¹⁾.

La cascada de la coagulación se divide en dos vías: la intrínseca y la extrínseca. La vía intrínseca se inicia por la presencia de cargas negativas, que activan el factor XII (FXII). Este, junto con otros componentes del sistema de contacto, activa una serie de factores que culminan en la activación del factor X (FX)

a factor X activado (FXa). Por otro lado, la vía extrínseca se inicia mediante la exposición del factor tisular (TF) de la pared vascular, que activa el factor VII (FVII) a factor VII activado (FVIIa), el cual posteriormente activa al FX a FXa. Ambas vías convergen en una vía común final que lleva a la generación de trombina, el evento central en la formación del coágulo. El FXa, generado por cualquiera de las dos vías, forma el complejo protrombinasa, compuesto por la protrombina, el factor V activado (FVa), fosfolípidos aniónicos e iones de calcio. Aunque la teoría de la cascada es válida *in vitro*, *in vivo* las reacciones ocurren en un contexto más complejo de interacciones celulares y plasmáticas⁽¹⁾.

El factor V (FV), también llamado factor lábil o proacelerina, es un factor de coagulación que desempeña un papel clave. En humanos, el gen FV (F5), el cual codifica para el FV, tiene un tamaño aproximado de 80 kb, se encuentra en el cromosoma 1, ubicado en la banda 23 del brazo largo (1q23) y consta de 25 exones y 24 intrones⁽²⁾. Su función es procoagulante, actuando como un cofactor proteico, acelerando las reacciones enzimáticas que conducen a la generación de trombina (FIIa). El FV se sintetiza en el hígado como una cadena polipeptídica compuesta por 2224 aminoácidos, con un péptido señal de 28 aminoácidos, sufre numerosas modificaciones antes de ser liberado al plasma⁽¹⁾.

El FV se distribuye en dos fracciones: aproximadamente el 80% circula en plasma, mientras que el 20% restante se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas⁽¹⁾. Las plaquetas contienen cuatro tipos de gránulos citoplasmáticos, clasificados según su ultraestructura, densidad y contenido: alfa, densos, lisosomas y peroxisomas. Entre estos, los gránulos alfa son los más prominentes y abundantes, presentándose en un número aproximado de 50 a 80 por plaqueta⁽¹⁾. Estos gránulos desempeñan un papel crucial en la función plaquetaria, ya que contienen una variedad de proteínas adhesivas, factores de crecimiento, inhibidores de proteasas, proteoglicanos e inmunoglobulinas. Entre las proteínas presentes en estos gránulos se encuentran el Factor V/Va, factor XI, multímeros de von Willebrand, proteína S, HMWK, proteasa, nexina-1 y nexina-2, TFPI, inhibidor de proteína C y gas6⁽¹⁾.

Desde el punto de vista clínico, la deficiencia de FV se puede clasificar como Tipo I o Tipo II. La Tipo I es cuantitativa y se define por una baja actividad

coagulante y niveles bajos de antígeno. La deficiencia de tipo II es cualitativa y se caracteriza por actividad coagulante baja de FV incluso con niveles normales de antígeno de FV. La concentración de FV en plasma humano fisiológicamente normal oscila entre 60 y 140 UI/dL. La clasificación fenotípica está determinada por el nivel de FV. Los individuos con deficiencia grave, moderada y leve tienen niveles de FV de <1, 1 a 5 y 6 a 10% respectivamente comparado con los valores normales. Los individuos con deficiencia grave de FV suelen ser homocigotas o heterocigotas compuestas para mutaciones causales⁽³⁾, refiriéndose la segunda opción a que cada copia del gen tiene una mutación distinta, lo que puede afectar la función del gen de manera diferente o un efecto sinérgico.

La deficiencia de FV es una enfermedad hemorrágica poco frecuente, también conocida con parahemofilia o enfermedad de Owren⁽²⁾, autosómica recesiva, que se manifiesta clínicamente sólo en individuos que heredan el gen defectuoso de ambos padres, con una frecuencia de 1 en 1.000.000 de personas y con menos de 500 casos reportados en todo el mundo desde su descubrimiento⁽⁴⁾. Las formas congénitas son generalmente causadas por mutaciones en el gen F5. Una de estas mutaciones, identificada por Owren en 1947, ocasiona una pérdida de función del FV, resultando en niveles bajos de FV tanto en plasma como en plaquetas. La expresión fenotípica de esta deficiencia es variable, es decir que los individuos heterocigotos suelen ser asintomáticos, mientras que los homocigotos pueden presentar síntomas que varían de moderados a severos⁽¹⁾.

Los pacientes afectados se vuelven sintomáticos en la primera infancia con complicaciones hemorrágicas espontáneas o postraumáticas⁽⁵⁾. Las manifestaciones hemorrágicas incluyen equimosis, epistaxis y sangrado intracraneal. Pueden variar en gravedad, pero los episodios suelen ser lo suficientemente severos como para requerir intervención médica⁽⁴⁾.

En el laboratorio clínico de hemostasia, los ensayos más utilizados en la rutina diaria son el Tiempo de protrombina (TP) y el Tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT). Estas pruebas *in vitro* dan información global del funcionamiento del sistema de coagulación⁽¹⁾.

El TP detecta alteraciones en los factores pertenecientes a la vía extrínseca y el APTT, alteraciones pertenecientes a la vía intrínseca. Valores

prolongados de estas pruebas indican estados de hipocoagulabilidad o presencia de inhibidores y en estos casos se requiere de la toma de nueva muestra para confirmar estos resultados y realizar pruebas como la corrección con plasma normal⁽¹⁾.

A las muestras de pacientes con sospecha déficit de algún factor de la coagulación ante un TP y/ o APTT prolongado que corrige con el agregado de plasma normal, se le debe realizar ensayos específicos mediante métodos coagulométricos, los cuales miden la actividad coagulante del factor que se sospecha la deficiencia en un sistema que aporta todos los factores de la vía a evaluar en niveles adecuados, excepto el factor con sospecha de deficiencia⁽¹⁾.

El tratamiento de la deficiencia de factor V en pacientes con episodios hemorrágicos graves generalmente implica la administración de plasma fresco congelado (PFC), preferiblemente virus inactivado, porque los concentrados de FV no están disponibles y el FV no está presente en el crioprecipitado⁽⁶⁾, además se cuenta con la opción de tratar con concentrado de plaquetas. Cuando se habla del alcance de un tratamiento ideal para pacientes con hemorragia aguda, se debe garantizar una actividad de FV aproximadamente del 30 %. La vida media de dicho factor es de 12 a 36 horas y esta meta se logra con administración diaria de PFC 15-20 ml/kg⁽⁷⁾. La terapia con PFC es fundamental para prevenir y manejar las complicaciones hemorrágicas asociadas con esta deficiencia⁽¹⁾. Como toda terapia, puede llegar a tener complicaciones como reacciones alérgicas, lesiones pulmonares agudas relacionadas con transfusiones

(TRALI) y por inhibidores de FV⁽⁸⁾.

También, la metodología de tratamiento aplicada en diferentes eventos de sangrado, presentados por el paciente, resaltando la importancia del Factor VII recombinante (rFVIIa).

El Hospital Materno Infantil Don Victorio Teta-manti de la ciudad de Mar del Plata, se especializa en la atención de la población pediátrica y embarazadas del tercer trimestre de zona sanitaria octava de la provincia de Buenos Aires. El servicio de hematología, en conjunto con otros servicios del hospital como hemoterapia, diagnóstico por imágenes, odontología, traumatología y el laboratorio de bioquímica clínica posee una larga trayectoria en el manejo de pacientes con trastornos de la coagulación. El presente trabajo pone en manifiesto el trabajo interdisciplinario para llegar al diagnóstico de laboratorio clínico y genético de un paciente con deficiencia de FV moderada. Desde su deficiencia de factor hasta el estudio genético del paciente y los progenitores.

Presentación del Caso

Diagnóstico de deficiencia de factor V

Paciente masculino de 4 años ingresa al hospital en el año 2010 por sangrado persistente en el labio inferior sin resolución y sin antecedentes previos. Se decide realizar estudios de laboratorio como hemograma completo y coagulograma. Los resultados del hemograma se expresan en la tabla 1. Se observa una disminución de los niveles de hemoglobina, reflejando anemia producto del sangrado. El resto del hemograma sin particularidades.

Tabla 1. Hemograma del paciente de 4 años de edad. En la primera columna las determinaciones realizadas por el contador hematológico y en la segunda columna los resultados con los valores de referencia.

| Hemograma | |
|-------------|--|
| Hemoglobina | 7.2g/dl (11.5-13.5 g/dl) |
| hematocrito | 22 % (31-43 %) |
| Plaquetas | 185x109/l (150-450x109/l) |
| Leucocitos | 9200/ul (5500-15500/ul) Neutrófilos: 30% Eosinófilos: 2% Basofilos: 0% Linfocitos: 58% Monocitos: 10% |
| VCM | 80 fl (75-87 fl) |
| HCM | 25 pg (24-30 pg) |
| CHCM | 35 g/dl (31-37 g/dl) |
| RDW | 14 % |

En la tabla 2, se puede observar los resultados del coagulograma solicitado. Interpretando estas determinaciones podemos concluir que el TP en segundos está prolongado comparándolo con valores fisiológicos normales en la población de su edad, así como la prueba de APTT. Ante los valores alterados se procede a confirmar estos valores con una nueva muestra y realizar la corrección con plasma normal. Los resultados de la mezcla demostraron que hubo una corrección, por lo tanto se deduce la deficiencia de algún factor, con la particularidad que al estar tanto el TP como el APTT afectado, repercute en en ambas vías de la coagulación, tanto la intrínseca como la extrínseca, así como la vía común. Se dosaron factores como von Willebrand, FV, FVIII, FIX, Fibrinógeno y Anticoagulante Lúpico obteniendo los resultados observados en la tabla 3. Se observa el porcentaje de FV notablemente disminuido, y de esta forma se confirma la deficiencia del factor permitiendo clasificar como deficiencia moderada.

Con la finalidad de hacer diagnóstico diferencial con otras patologías se le realizaron estudios como hepatograma, proteínas totales y albúmina los cuales no mostraron particularidades. Sus resultados se pueden ver en la tabla 4.

Desarrollo de la enfermedad y tratamiento

En el transcurso de los años de la vida del paciente, tuvo diversos eventos relacionados a las consecuencias de esta enfermedad como hemartrosis de codo, tobillo, hemorragia en muslo, hemorragia intracranial, entre otras. La deficiencia de FV provoca una tendencia hemorrágica variable, incluso en aquellos pacientes con niveles de FV indetectables. Por lo tanto, aunque los niveles de FV de laboratorio son útiles, no predicen completamente la gravedad clínica y el mejor predictor del fenotipo clínico son los antecedentes personales⁽⁸⁾.

En distintos eventos de sangrado, el paciente fue tratado con plasma fresco congelado (PFC). En el año 2022, tuvo una Lesión pulmonar aguda relacionada

Tabla 2. Coagulograma del paciente de 4 años de edad. En la primera columna las determinaciones realizadas y en la segunda columna los resultados con los valores de referencia.

| Coagulograma | |
|--------------|----------------------|
| TP (seg) | 30 seg (12.8-17 seg) |
| TP (%) | 28% (69-102 %) |
| APTT (seg) | 65 seg (31-46 seg) |

Tabla 3. Dosaje de factores de coagulación del paciente de 4 años.

| Dosaje de factores de coagulación | |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Fibrinógeno | 319 mg/dl (hasta 496mg/dl) |
| Factor VIII | 84% (50-129%) |
| Factor IX | 100% (60-140%) |
| Von Willerand | 110% (45-200%) |
| Factor V | 3% (62-139%) |
| Anticoagulante Lúpico | Negativo |

Tabla 4. Estudios adicionales realizados al momento del ingreso del paciente.

| Estudios adicionales | |
|----------------------|-------------------------|
| Hepatograma | |
| FAL | 423 (65-645 UI/L) |
| GOT | 23 U/L (0-38 UI/L) |
| GPT | 16 U/L (0-40 UI/L) |
| BT | 4 g/dL (0-10 g/dL) |
| Proteínas Totales | 7 g/dL (5.8-7.5 g/dl) |
| Albúmina | 4.1 g/dL (3.3-4.7 g/dl) |

con la transfusión (TRALI), lo cual alentó el tratamiento con concentrado de plaquetas, ya que se sabe que las plaquetas son una buena fuente de factor V, debido a que se almacena en los gránulos alfa de las plaquetas⁽⁵⁾ y el volumen administrado es mucho menor que el PFC.

El desafío hemostático de mayor relevancia que enfrentó fue una hemorragia intracraneal en el 2024 con 14 años de edad. Fue tratado con PFC y concentrado de plaquetas. Debido a la gravedad del cuadro ya que el paciente continuaba presentando hemorragia con riesgo de vida y una respuesta subterapéutica para este evento, se decide utilizar el rFVIIa de manera complementaria⁽⁵⁾.

El rFVIIa funciona como bypass generando FXa y trombina en alta concentración sobre la superficie plaquetaria. El complejo protrombina se forma en la superficie plaquetaria aunque el plasma tenga

niveles reducidos de FV generando un estallido de trombina que alcanza para formar fibrina y detener el sangrado.

La trombina que se genera retroalimenta la activación de las plaquetas y produce la liberación de FV de los gránulos alfa. El FV plaquetario liberado actúa como cofactor local.

El impacto del uso de rFVIIa se ve reflejado en los valores de FV dosados en el laboratorio, observados en el gráfico 1. Con el uso de rFVIIa, se eleva el %FV a 29% cumpliendo con el objetivo terapéutico (Imagen 1).

Estudio genético

En el año 2024 se realizan estudios de biología molecular y secuenciación con el fin de hallar la mutación causante de esta patología fenotípicamente sangrante. Las muestras tanto del paciente como de

Gráfico 1. Dosaje de FV expresado en porcentaje en las distintas situaciones de tratamiento. A: Dosaje de FV basal. B: Dosaje de FV posterior al tratamiento con PFC y concentrado de plaquetas. C: Dosaje de FV 30 minutos luego del tratamiento con PFC y concentrado de plaquetas, y la aplicación de rFVIIa.

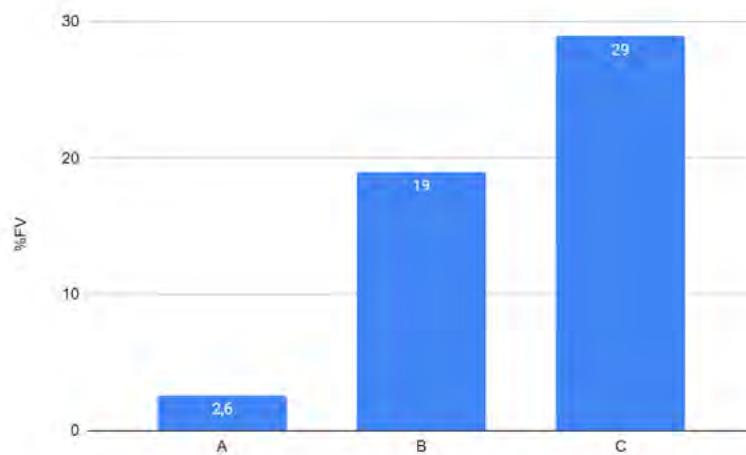
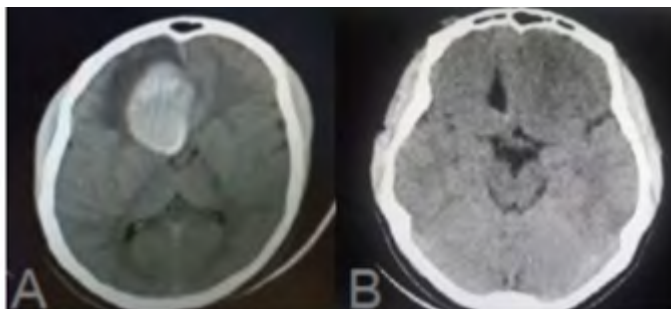


Imagen 1. Tomografía axial computada sin contraste endovenoso inicial y post tratamiento con PFC, concentrado de plaquetas y rFVIIa. A.TAC inicial. Hemorragia intraparenquimatosa frontal derecha (53x32x35) rodeada de edema perilesional con desplazamiento de la línea media. B.Imagen de aspecto secular frontal derecho sin signos de hemorragia aguda parenquimatosa al momento del estudio.



sus progenitores son derivadas al hospital Sant Pau de Barcelona.

Se detectaron variantes en el gen que codifica para la proteína del FV de la coagulación, capturando las regiones de interés con sondas específicas, enriquecimiento, secuenciación masiva y análisis bioinformático. Mediante la secuenciación se ha detectado la presencia en heterocigosis de dos variantes genéticas en el gen del FV de la coagulación (c.1983G>T en el exón 13 y c.5419G>A en el exón 16). Ambas variantes se caracterizan por ser de tipo missense ya que la sustitución de un nucleótido por otro predice el cambio de un aminoácido por otro en la proteína codificada por el gen del FV de la coagulación [(Trp-661Cys) y p.(Ala1807Thr) respectivamente].

Al analizar las secuencias genómicas de los progenitores y comparándolas con la del paciente, la variante genética c.1983G>T ha sido heredada por parte materna y la variante c.5419G>A por parte paterna. Las dos variantes genéticas detectadas en el gen del Factor V de la coagulación se clasifican como patógenas según los criterios de patogenicidad del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG)⁽⁹⁾.

Discusión

La deficiencia de FV se diagnostica mediante la prolongación simultánea del TP y del APTT, pruebas que pueden corregirse al mezclar el plasma del paciente con un pool de plasma "normal"⁽¹⁰⁾. Es importante considerar la medición de FVIII en estos pacientes para descartar una deficiencia combinada de FV y FVIII; en el caso presentado, los niveles de FVIII se encontraron dentro del rango normal, por lo que esta asociación fue descartada.

En cuanto al manejo terapéutico, algunos reportes han descrito el uso exitoso de rFVIIa durante episodios de sangrados agudos⁽¹²⁾. Además, se encuentran en desarrollo productos comerciales en Europa que combinan de manera controlada distintos factores de coagulación, incluido el FV⁽²⁾; sin embargo, estos no están disponibles actualmente en Argentina.

Un avance relevante en este campo fue el desarrollo, en 2014, del primer FV recombinante por Drygalski et al., representando un hito importante aunque aún se encuentra en fase preclínica⁽¹³⁾. Paralelamente, se están desarrollando terapias hemostáticas

emergentes aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) para hemofilia A y B, con o sin inhibidor. Estas estrategias incluyen anticuerpos monoclonales contra el inhibidor tisular de la vía de coagulación (TFPI), que al bloquear su acción promueven la generación de FXa y trombina, ofreciendo una alternativa prometedora para equilibrar la hemostasia en pacientes con trastornos de la coagulación.

Conclusión

Este caso resalta la importancia de la rFVIIa en combinación con concentrados de plaquetas y PFC para contrarrestar la deficiencia de FV, favoreciendo la activación plaquetaria local y la formación de un coágulo de fibrina estable⁽⁵⁾.

El paciente, que actualmente tiene 15 años, con contextura, talla y peso equivalentes a los de un adulto, presenta dificultades para alcanzar niveles de FV >0,3 UI/ml mediante PFC sin riesgo de sobrecarga hemodinámica⁽⁵⁾. En este contexto, la utilización de rFVIIa junto con concentrados de plaquetas constituyó una estrategia segura frente a hemorragias severas como la hemorragia intracraneal⁽¹⁴⁾. Este caso proporciona antecedentes en nuestra región sobre la aplicación del rFVIIa en el manejo de pacientes con sangrados críticos.

El estudio genético del paciente y sus progenitores permitió esclarecer el mecanismo hereditario, identificando a ambos padres como portadores heterocigotas de mutaciones distintas en el gen F5 a pesar que ninguno refirió tener antecedentes de sangrado. Este hallazgo resulta coherente con un patrón de herencia autosómico recesivo, en el cual la presencia de una sola copia mutada no es suficiente para generar síntomas clínicos, pero la herencia de ambas copias mutadas determina una reducción crítica de la actividad de factor V, justificando los episodios hemorrágicos graves observados.

Este estudio permite comprender el comportamiento hemorrágico del paciente y proporciona información clave para un adecuado asesoramiento genético futuro, especialmente ante decisiones reproductivas. Finalmente, este caso destaca la necesidad del trabajo interdisciplinario en hospitales, integrando las distintas áreas para optimizar el manejo de pacientes con deficiencia congénita de FV.

Agradecimiento: Nos gustaría agradecer al Dr. Liras y su equipo por contribuir con el informe genético del paciente en el Hospital de la Santa Creu I Santa Pau Servei de Genètica, Barcelona, España.

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

Bibliografía

- Bermejo E, Forastiero R, Lauricella AM, Pieroni G, Quintana I, Scuzziota A. Fundamentos para el manejo práctico en el laboratorio de hemostasia. 2a ed. Blanco A, Kordich L, editoras. 2021.
- Lippi G, Favaloro EJ, Montagnana M, Manzato F, Guidi GC, Franchini M. Inherited and acquired factor V deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):160-6.
- Efthymiou C, Print EHT, Simmons A, y col. Analysis of 363 genetic variants in F5 via an interactive web database reveals new insights into FV deficiency and FV Leiden. *Res Dept Struct Mol Biol*. 2023;7:e30-41.
- Sung-Tae C, Park JH, Won JH, y col. A case of coagulation factor V deficiency complicated with intracranial hemorrhage. *Korean J Intern Med*. 1997;12(1):80-2.
- Chingale A, Eisenhut M, Gadiraju A, Liesner R. A neonatal presentation of factor V deficiency: a case report. *BMC Pediatr*. 2007;7(1):8.
- Asselta R, Peyvandi F. Factor V deficiency. En: Kaushansky K, Lichtman MA, Prchal JT, y col., editores. *Williams Hematology*. 9a ed. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 2021-30.
- Aguirre E. Deficiencia congénita del factor V. *Rev CES Med*. 2014;28(2):247-52.
- Mathias M, Tunstall O, Khair K, Liesner R. Management of surgical procedures in children with severe FV deficiency: experience of 13 surgeries. *Haemophilia*. 2013;19(2):256-8.
- Richards S, y col. Standards and guidelines for the interpretations of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May; 17(5): 405-24.
- Zhang B, Spreafico M, Zheng C, y col. Genotype-phenotype correlation in combined deficiency of factor V and factor VIII. *Blood*. 2008;111:5592-600.
- Kaya Z. Recombinant FVIIa therapy for heavy menstrual bleeding in patients with severe FV deficiency. *Haemophilia*. 2018;24(4):e269-70.
- Serrano LJ, De la Torre P, Liras A, y col. Cell therapy for factor V deficiency: an approach based on human decidua mesenchymal stem cells. *Biomed Pharmacother*. 2021;142:112059.
- Bernal S, Pelaez I, Alias L, y col. High mutational heterogeneity and new mutations in the human coagulation factor V gene: future perspectives for factor V deficiency using recombinant and advanced therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22:9705.
- González-Boullosa R, Ocampo-Martínez R, Alarcón-Martín MJ, y col. The use of activated recombinant coagulation factor VII during haemarthroses and synovectomy in a patient with congenital severe factor V deficiency. *Haemophilia*. 2005;11(2):167-70.



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.

Tromboembolismo de pulmón: tratamiento del evento agudo y secuelas a largo plazo en pediatría.

**Pulmonary embolism: acute treatment and long-term
outcomes in children.**

Cervio, Carolina

Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan", CABA, Argentina.

ccervio@garrahan.gov.ar



**TROMBOSIS
EN DIFERENTES
SITUACIONES**

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 - Numero Extraordinario
XXVII Congreso Argentino
de Hematología: 209-217
Noviembre 2025

Palabras claves: tromboembolismo pulmonar,
pediatría;
trombosis.

Keywords: pulmonary embolism;
children;
thrombosis.

Introducción

El tromboembolismo pulmonar (TEP) en pediatría es poco frecuente y probablemente se encuentre subdiagnosticado. Se presenta predominantemente en niños con condiciones clínicas complejas, por lo que constituye principalmente un evento intrahospitalario^(1,2,3,4). Se trata de una oclusión arterial pulmonar, generalmente causada por un trombo⁽⁵⁾. Se identificaron dos patrones de TEP pediátrico: uno de origen embólico y otro originado "in situ" en la arteria pulmonar, secundario a causas locales, como cardiopatías congénitas, anomalías de la arteria pulmonar y trasplante pulmonar. La mayoría de los estudios sobre factores de riesgo, tratamiento y evolución incluyó predominantemente el TEP de origen embólico⁽⁶⁾.

Un estudio retrospectivo, utilizando la base de datos del Pediatric Health Information System (PHIS) entre los años 2001 y 2019, mostró un incremento

significativo en la frecuencia de tromboembolismo venoso pediátrico a lo largo de las dos últimas décadas en instituciones de atención terciaria de Estados Unidos: de 34 a 106 eventos por cada 10.000 ingresos hospitalarios^(1,7,8,9). Este fenómeno está asociado a la creciente complejidad de las enfermedades pediátricas crónicas y su sobrevida (ej.: cardiopatías congénitas, neoplasias malignas, enfermedad inflamatoria intestinal), al uso cada vez más extendido de catéteres centrales, nutrición parenteral, hemodiálisis y quimioterapia, al incremento de la incidencia de obesidad y del uso de anticonceptivos orales en adolescentes, así como a una mayor capacidad diagnóstica gracias a la mayor sospecha clínica y mejores métodos de imágenes^(2,3,7). La embolia pulmonar representa aproximadamente el 10 % de los eventos tromboembólicos venosos, con una incidencia estimada de 0,9 por 100.000 niños, según los datos de la Encuesta Nacional de Altas Hospitalarias

de los Estados Unidos^(1,4,7,10,11,12,13). Sin embargo, es probable que aún exista una subestimación de su frecuencia debido a las dificultades en el diagnóstico de esta complicación trombótica⁽¹²⁾. Varios estudios pediátricos han sugerido una prevalencia bimodal en lactantes y adolescentes, con una media y mediana de edad combinadas de 15 años en el momento del diagnóstico, según estudios retrospectivos⁽¹⁴⁾.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo de tromboembolismo pulmonar son similares a los del tromboembolismo venoso. Sin embargo, su frecuencia puede variar. En el Hospital de niños de Boston, se identificaron los siguientes factores de riesgo independientes para el desarrollo de TEP pediátrico: inmovilización, estrógenos, vía venosa central y antecedentes de TEP y/o trombosis venosa profunda. La probabilidad de detectar TEP en ausencia de estos factores de riesgo fue muy baja (0,5 %), por el contrario, aumentó drásticamente en la medida en que se combinan dos factores de riesgo o más: de una probabilidad de 8 % para la presencia de un factor de riesgo individual a 62 % y 89 % para dos y tres factores de riesgo, respectivamente. En un estudio multicéntrico observacional basado en datos del PHIS que incluyó a 3136 pacientes, el 69% eran mayores de 12 años de edad y el 62 % presentaba al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes la cardiopatía congénita (20%), el cáncer (14%) y la trombofilia (10%). Por su parte, en el Hospital de niños de Filadelfia, las siguientes tres comorbilidades se asociaron de forma estadísticamente significativa con el riesgo de TEP en comparación con un grupo control pareado: cirugía o procedimiento ortopédico, trombofilia y uso de anticonceptivos orales^(2,3). En otros estudios se reportaron como factores de riesgo asociados a TEP, inmovilización (38%), infección (31%), acceso venoso central (23%), cirugía/traumatismo (22%), cáncer (15%), anticoncepción hormonal/embarazo (15%) y obesidad (13%)⁽⁶⁾.

Por su parte, el estudio de Bastas y col. incluyó 150 pacientes con diagnóstico de TEP seguidos durante una mediana de 521 días (RIC, 286-973 días). La mediana de edad al diagnóstico fue de 16 años (RIC, 14-17 años) y el 61% presentaban enfermedades subyacentes, incluyendo enfermedades autoinmunes (22%), cáncer (13%), enfermedades infecciosas (5%) y cardiopatías (5%). La mayoría de los

pacientes presentaban ≥ 1 factor de riesgo para TEP y se detectó TVP concomitante en el 55% de los pacientes; el 33% de ellas, relacionadas con catéteres venosos centrales⁽¹⁵⁾.

Diagnóstico

Sospecha clínica

El diagnóstico de TEP en pediatría sigue siendo clínicamente complejo debido, principalmente, a que los síntomas son inespecíficos y no existen modelos de predicción diagnóstica.

En relación a los síntomas, las manifestaciones clínicas del TEP en niños son muy variables, pudiendo presentarse de manera asintomática hasta manifestarse como una muerte súbita. En este sentido, los niños suelen presentar mejor tolerancia al TEP dada su mejor reserva cardiopulmonar y, por ello, es improbable que presenten síntomas a menos que exista una obstrucción de la circulación pulmonar superior al 50% o una enfermedad cardiopulmonar co- o pre-existente. Por ende, es necesario un alto índice de sospecha clínica, basada en la evaluación de los factores de riesgo de cada niño, para lograr el diagnóstico temprano del TEP pediátrico. De hecho, en los estudios publicados, el diagnóstico de TEP con frecuencia se vio demorado, con un tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de, aproximadamente, 7 días (rango: 1-11 días)⁽⁶⁾. Los síntomas clásicos más frecuentes de TEP agudo suelen ser disnea y dolor torácico, mientras que una minoría presenta hipoxemia, hemoptisis, shock o paro cardíaco. La mayoría de las embolias pulmonares agudas son bilaterales, segmentarias o lobares, con una mayor prevalencia en los lóbulos inferiores, más comúnmente derechos⁽⁵⁾. Si no se diagnostica y trata a tiempo, el TEP conlleva un riesgo considerable de morbilidad (enfermedad tromboembólica crónica) y mortalidad, que varía entre el 6 % y el 18 % en diferentes estudios, siendo diagnosticado mediante autopsia en ocasiones^(4,5,6,10,14).

Respecto de las herramientas de predicción diagnóstica de TEP utilizadas en adultos, como los criterios de Wells y la herramienta PERC (pulmonary embolism rule-out criteria), éstas no resultaron útiles en niños⁽¹³⁾. Y si bien se han desarrollado modelos de predicción clínica de TEP específicos para pediatría a partir de estudios de cohorte retrospectivos, ninguno ha sido validado aún en una cohorte independiente ni prospectivamente⁽⁶⁾. En lo que re-

fiere al dímero D, un estudio de cohorte halló que los niños con TEP confirmado mediante angiografía tenían la misma probabilidad de presentar valores normales de dímero D que aquéllos sin TEP mientras que valores elevados de dímero D tampoco distinguen consistentemente a los niños con TEP de aquéllos sin TEP. Por lo que tampoco tiene utilidad en pediatría para predecir presencia o ausencia de TEP⁽¹⁶⁾.

Confirmación diagnóstica por métodos de imágenes

La confirmación diagnóstica del TEP requiere indefectiblemente el empleo de métodos de imágenes que permitan visualizar directa o indirectamente la trombosis, no sólo para confirmar su diagnóstico inicial, sino también para el seguimiento clínico del paciente y la detección de una recurrencia^(5,18).

La modalidad de imagen de elección para el diagnóstico de TEP es la angiografía pulmonar por tomografía computada (CTPA) con multidetectores por su alta resolución espacial, elevada sensibilidad y especificidad, duración breve del estudio y amplia disponibilidad, según lo evidenciado en el estudio PIOPED II⁽¹⁷⁾. No obstante, a pesar de su alto rendimiento diagnóstico, la precisión de la CTPA puede verse modificada por la calidad técnica de las imágenes. Por lo tanto, la optimización de los protocolos de imagen es particularmente importante, especialmente en la población pediátrica. En comparación con la angiografía convencional, la CTPA ha demostrado ser más sensible en la detección del TEP subsegmentario. La confirmación diagnóstica de TEP requiere la demostración de signos directos (trombosis dentro de la arteria pulmonar) e indirectos (ej. anomalías del parénquima pulmonar) en al menos dos cortes consecutivos y en múltiples planos⁽⁵⁾. El uso multiplanar sagital y coronal, y la reconstrucción en 3D, mejora significativamente la detección de TEP y la concordancia interobservador⁽⁵⁾. Además, en niños con síntomas inespecíficos, puede mostrar diagnósticos alternativos como neumonía, atelectasia, tumores, cardiopatías, derrame pericárdico, fracturas costales, trombo auricular derecho y embolia grasa. Los multidetectores modernos escanean el tórax en pocos segundos, lo que permite evitar el uso de sedación. La opacificación óptima de la arteria pulmonar, crucial para la detección de TEP, requiere tasas de inyección de contraste rápidas mediante accesos venosos periféricos de buen calibre

⁽⁵⁾. En pacientes con cardiopatía congénita en estadio Fontan, caracterizado por un flujo venoso lento dentro del tubo extracardiaco, es necesario adaptar la técnica de angiotomografía mediante la inyección simultánea de contraste intravenoso desde las extremidades superiores e inferiores. Esta estrategia permite optimizar el realce de las arterias pulmonares y minimizar la posibilidad de resultados falsos positivos relacionados con un artefacto de mezcla.

La angio-resonancia magnética (RM) con gadolinio es un método de imagen que evita la exposición a radiación y contraste iodado, las principales desventajas de la CTPA. Sin embargo, la duración prolongada del estudio, el costo económico y la falta de disponibilidad generalizada limitan su uso. Por otro lado, los datos sobre el uso de la RM para el diagnóstico de TEP en la población pediátrica son limitados, debido a la falta de protocolos estandarizados y a la menor sensibilidad del método tanto para la detección de TEP como para otros diagnósticos diferenciales y hallazgos secundarios en el parénquima pulmonar⁽⁵⁾. En niños que no pueden realizar una adecuada contención de la respiración, la RM puede mostrar defectos de llenado o áreas de baja intensidad de señal dentro de las arterias pulmonares opacificadas, que puede simular la presencia de trombos. Se desconoce la utilidad de las técnicas de RM sin contraste, de menor sensibilidad para evaluar TEP, en la población pediátrica^(5,18).

La angiografía digital convencional para el diagnóstico de TEP era el estándar de oro antes del estudio PIOPED II y sigue desempeñando un papel crucial en el diagnóstico y el tratamiento del TEP masivo con modalidades terapéuticas dirigidas por catéter, como la trombolisis farmacológica local, la asistida por ultrasonido y la trombectomía mecánica⁽¹⁷⁾. Sin embargo, es un método invasivo, costoso, que requiere mucho tiempo y una dosis alta de radiación ionizante y presenta riesgo de sangrado, infección y bloqueo cardíaco, con una morbilidad y mortalidad de 4,0 % y el 0,5 %, respectivamente. Es importante señalar que la angiografía convencional puede ser insensible para la detección de TEP subsegmentario, con una sensibilidad de tan solo el 32% en comparación con la CTPA^(5,18).

El centellograma V/Q presenta sensibilidad y especificidad relativamente bajas en comparación con la CTPA para el diagnóstico de TEP. A su vez, la inhalación adecuada de gas radiomarcado requiere

re un alto nivel de exigencia técnica, lo que limita su utilidad en pediatría. Las radiografías de tórax simultáneas son cruciales para la correlación de áreas de discrepancia en la perfusión y la ventilación. El centellograma V/Q se clasifica según la probabilidad de TEP: riesgo muy bajo, bajo, intermedio o alto, y son clínicamente útiles si son normales o demuestran una alta probabilidad (85 %) de TEP. Podría ser útil en escenarios clínicos en los que otras modalidades de imagen, como la CTPA o la angiografía convencional, estén contraindicadas, como en casos de alergia grave al contraste yodado o lesión renal aguda^(5,18).

La radiografía de tórax puede ser útil para proporcionar un diagnóstico alternativo de síntomas agudos, como neumonía, neumotórax, fractura costal o edema pulmonar. Por esta razón, suele ser el primer estudio en la evaluación diagnóstica ante la sospecha de TEP pediátrico. Se han descrito varios signos radiográficos secundarios de TEP en pediatría, incluyendo el signo de Westermark (oligemia), el signo de la arteria pulmonar central prominente (signo de Fleischner), etc. Los signos secundarios se consideran inespecíficos. La sensibilidad y especificidad de estos signos radiográficos secundarios de TEP son bajas, por lo que se necesitan estudios de imagen adicionales para diagnosticar o descartar definitivamente el TEP⁽¹⁸⁾.

Tanto el electrocardiograma como el ecocardiograma permiten la clasificación de la gravedad de la embolia pulmonar en base a la detección del *cor pulmonale*, un factor pronóstico importante⁽¹³⁾. La sobrecarga del corazón derecho puede manifestarse en las imágenes como enderezamiento del tabique interventricular, agrandamiento auricular derecho y dilatación ventricular derecha⁽¹⁰⁾.

En el TEP crónico, el hallazgo más frecuente en la TC del parénquima pulmonar es la atenuación en mosaico del pulmón afectado, secundaria a la disminución de la perfusión distal al área obstruida. La hipertensión arterial pulmonar puede desarrollarse como complicación a largo plazo, evidenciada por la dilatación de las cavidades cardíacas derechas y de la arteria pulmonar principal. En las imágenes angiográficas, el TEP crónico puede manifestarse como un defecto de relleno intraluminal excéntrico, vasos ocluidos, engrosamiento de la pared arterial, una luz irregular y, ocasionalmente, calcificaciones. Se ha descrito dilatación postestenótica de las arterias

pulmonares relacionada con obstrucción parcial, colaterales sistémicas de las arterias bronquiales y otros hallazgos de tejido fibroso. Estos hallazgos se describen de forma similar en la RM⁽¹⁸⁾.

Clasificación

TEP de alto riesgo o TEP masivo: se define como el TEP agudo que causa un paro cardiorrespiratorio, hipotensión arterial sostenida (TA sistólica < al percentilo 5 para la edad durante al menos 15 minutos o que requirió soporte vasoactivo), ausencia de pulso o bradicardia persistente, o normotensión con signos o síntomas de shock^(4,10,11,13).

TEP de riesgo intermedio o TEP submasivo: se define como el TEP agudo sin hipotensión ni shock compensado, pero con evidencia de disfunción, distensión o lesión del ventrículo derecho a través del electrocardiograma, de estudios de imágenes o por niveles elevados de troponina cardíaca y/o péptido natriurético. En pacientes con cardiopatía subyacente, el deterioro de la función ventricular derecha o la dilatación identificada radiológicamente, o una nueva elevación de troponinas y/o péptido natriurético, se consideraron equivalentes a la aparición de disfunción ventricular derecha o necrosis miocárdica^(4,10,11,13).

TEP de bajo riesgo o no masivo: se define como el TEP agudo que no cumple los criterios de alto riesgo o riesgo intermedio^(4,10,11,13).

La estratificación temprana del TEP y la evaluación cuidadosa del riesgo hemorrágico y trombótico es importante para identificar qué niños podrían beneficiarse de terapias antitrombóticas más agresivas para disminuir la morbimortalidad del mismo. Pelland-Marcotte y col. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de 170 niños con TEP en dos hospitales pediátricos de Canadá. La mayoría (71 %) presentaba TEP no masivo, mientras que presentó TEP submasivo el 7 % y masivo el 22 %. La mayor parte de la mortalidad y la morbilidad ocurrieron en el TEP de alto riesgo y de riesgo intermedio, con mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas y de recurrencia; eran niños de menor edad (mediana: 12,5 años [RIC: 0,6-15,1] versus 14,4 años [RIC9,3-16,1], $p < 0,0001$), presentaban mayor probabilidad de presentar una cardiopatía (33% versus 14%, $p = 0,009$) y de asociación con catéteres venosos centrales (59% versus 40%, $p = 0,027$) que los pacientes con embolia pulmonar no masiva. Mientras que

los niños con embolia pulmonar no masiva presentaron más comúnmente enfermedades infecciosas o inflamatorias y malignas. El estudio también estimó la capacidad para predecir la mortalidad de los sistemas de evaluación PESI y sPESI, índices pronósticos que predicen con precisión la mortalidad en adultos, mediante el análisis de curva ROC, concluyendo que dichos índices pronósticos no son útiles en niños con embolia pulmonar. De los predictores evaluados, sólo la gravedad de la embolia pulmonar se asoció con un resultado desfavorable en el análisis multivariado (Odds ratio: 3,53; IC del 95%: 1,69-7,36; $p = 0,011$)⁽⁴⁾.

Tratamiento

La elección del tratamiento a instaurar dependerá de la clasificación de la severidad del TEP. En caso de tratarse de un TEP masivo, el tratamiento recomendado es la reperfusión primaria seguida de anticoagulación. Para el TEP de riesgo bajo e intermedio, el tratamiento de primera línea es la anticoagulación^(10,19).

Sin embargo, la embolia pulmonar de riesgo intermedio puede presentar progresión a la descompensación hemodinámica. Por ello, en niños con TEP submasivo que reciben anticoagulación, se sugiere una monitorización estrecha durante 48 a 72 horas después del inicio del tratamiento, dado que la mediana de tiempo hasta la descompensación hemodinámica fue menor a dos días en el estudio de Ross y col⁽¹⁰⁾.

El estudio de Egan y col. incluyó 96 niños con TEP embólico, 59% mujeres, con una mediana de edad de 16 años en el momento del TEP inicial. Se utilizó trombolisis sistémica en sólo 2 pacientes. La anticoagulación inicial se realizó con heparina no fraccionada en el 54% y enoxaparina en el 42% de los casos. Dos pacientes iniciaron tratamiento con anticoagulantes orales de acción directa y 2 no pudieron recibir anticoagulación debido a sangrado. La mayoría de los pacientes (65%) fueron dados de alta con enoxaparina, el 29% con anticoagulantes orales directos y el 3% con warfarina. El 68% de los niños recibió 3 o 6 meses de anticoagulación, mientras que 3 pacientes recibieron menos de 3 meses de tratamiento debido a síntomas hemorrágicos y el 18% recibió anticoagulación a largo plazo (en 11 pacientes faltaban datos sobre la duración de la anticoagulación)⁽¹²⁾. Por su parte, en el estudio rea-

lizado por Rastogi y col., las opciones terapéuticas fueron: anticoagulación exclusiva, 88 %, trombolisis sistémica, 7 % y trombolisis dirigida (farmacológica o mecánica transcatéter/quirúrgica), 5 %. La mortalidad hospitalaria del grupo en general fue del 7,5 %^(2,3). En el estudio de Bastas y col. 122 de 150 pacientes (81%) recibieron tratamiento solo con anticoagulación durante una mediana de 6 meses (Pc 25-75, 3-12 meses)⁽¹⁵⁾.

Tratamiento anticoagulante

La anticoagulación ha sido el pilar del tratamiento de la embolia pulmonar pediátrica y constituye la primera línea del mismo para TEP no masivo y submasivo⁽¹⁹⁾. El tratamiento inicial se realiza con heparina. La indicación de heparina no fraccionada o fraccionada dependerá de la situación clínica del paciente y de la posibilidad estimada de que requiera terapia trombolítica. En niños estables, con TEP de bajo riesgo, la heparina fraccionada es el tratamiento de elección. Por el contrario, la heparina no fraccionada se utiliza en niños con riesgo aumentado de sangrado o indicación actual o probable de tratamiento trombolítico. Se sugiere un mínimo de 5 días de tratamiento con heparina, luego de los cuales, los antagonistas de la vitamina K o los anticoagulantes orales directos se iniciarán cuando el niño esté en condiciones clínicas⁽¹⁰⁾. En el estudio de Rastogi y col. del año 2024, los niños con TEP tuvieron mayor probabilidad de recibir un anticoagulante oral directo ($P < 0,001$) que warfarina, evidenciando el incremento del uso de los anticoagulantes orales directos en pediatría en Estados Unidos durante los últimos años⁽²⁾. La duración del tratamiento anticoagulante generalmente oscila entre 3 y 6 meses, de acuerdo a las guías de la sociedad americana de hematología (ASH) y la sociedad internacional de hemostasia y trombosis (ISTH) publicadas en 2024⁽⁶⁾.

Tratamiento trombolítico

La embolia pulmonar masiva constituye una emergencia médica potencialmente mortal que requiere tratamiento de reperfusión de inmediato para prevenir la mortalidad. Las guías de tratamiento de ASH/ISTH 2024 y un algoritmo reciente de tratamiento pediátrico, recomiendan considerar la trombolisis farmacológica sistémica con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA) o la trombectomía quirúrgica, seguida de tratamiento

anticoagulante^(2,10). El equipo tratante debe sopesar los beneficios de la reperfusión primaria (reducción de la mortalidad y la morbilidad) frente a los riesgos de estas terapias (hemorragia mayor, accidente cerebrovascular y riesgos anestésicos o del procedimiento invasivo), considerando el estado clínico general del paciente, el riesgo de hemorragia y la experiencia local disponible, incorporando las preferencias del paciente y la familia en la toma de la decisión⁽¹⁰⁾. En relación al esquema de tratamiento trombolítico sistémico, el Hospital de niños de Boston utiliza rt-PA en infusión de 0,5 mg/kg/hora durante 6 horas, con un máximo de 100 mg⁽¹⁰⁾. Pueden indicarse una o dos dosis adicionales de rt-PA en caso de inestabilidad hemodinámica persistente. Durante la infusión de trombolíticos, la mayoría de los centros pediátricos reducen la dosis de infusión de heparina al 50 % y mantienen recuentos plaquetarios mayores a $100 \times 10^9/L$ y un nivel de fibrinógeno $> 100 \text{ mg/dL}$ ⁽¹⁰⁾. Por otra parte, los niños menores de 6 meses presentan niveles fisiológicamente menores de plasminógeno circulante en comparación con niños mayores y adultos, por lo que se recomienda transfundir plasma fresco congelado (10-20 ml/kg) antes o simultáneamente con la infusión de rt-PA. Se describe un 10% de riesgo de complicaciones hemorrágicas graves asociadas al uso de trombolisis farmacológica. De quienes reciben trombólisis sistémica, el 8% no presenta respuesta. La trombectomía quirúrgica no está ampliamente disponible⁽²⁰⁾. Dentro de las opciones terapéuticas de reperfusión, se encuentra también la trombólisis dirigida por catéter⁽⁴⁾. Los tratamientos dirigidos por catéter son tratamientos de reperfusión mínimamente invasivos, que se han recomendado como tratamientos alternativos. Pueden utilizarse como tratamiento primario o de rescate tras el fracaso de la trombolisis farmacológica sistémica. El calibre de estos catéteres puede ser una limitante para su aplicación en niños pequeños⁽²⁾. La trombolisis farmacológica dirigida por catéter administra entre el 10 % y el 20 % de la dosis de la trombolisis farmacológica sistémica, directamente a nivel del trombo en la arteria pulmonar, lo que potencialmente reduce el riesgo de efectos secundarios hemorrágicos. La trombectomía por catéter elimina mecánicamente el trombo sin necesidad de trombolíticos y puede ser útil en personas con contraindicaciones para los mismos. No hay evidencia que avale la adopción generalizada de terapias intervencionis-

tas con catéter para el TEP pediátrico. En el estudio de Rastogi y col., los pacientes que recibieron terapia dirigida por catéter eran más jóvenes ($P < 0,001$) y tenían mayor probabilidad de presentar cardiopatía congénita ($P < 0,001$) que los pacientes que recibieron solo anticoagulación⁽²⁾. En la publicación de Cochrane, un pequeño ensayo no mostró diferencias claras entre la trombólisis dirigida por catéter con ultrasonido, rt-PA y heparinización sistémica, frente a la heparinización sistémica sola, en cuanto a mortalidad por cualquier causa, tasas de hemorragia mayor y menor, recurrencia del TEP y duración de la internación⁽²⁰⁾. Si bien no está claro cuál de las opciones de trombolisis es mejor para el tratamiento del TEP masivo en niños, se propone que la reperfusión primaria para el TEP pediátrico masivo sea trombolisis farmacológica sistémica o trombectomía quirúrgica⁽¹⁰⁾.

En el caso del paro cardíaco secundario a TEP, se sugiere administrar 0,5 mg/kg (máximo, 50 mg) de rt-PA en un bolo de 2 minutos. No se recomienda la trombolisis empírica en el caso de un paro cardíaco pediátrico de causa indeterminada. Sin embargo, si el escenario clínico es altamente sugestivo de un paro cardíaco relacionado con un TEP (por ej., un paciente con TVP conocida y paro cardíaco súbito sin otra explicación), se puede considerar la trombolisis durante el paro cardíaco. Los pacientes con TEP de alto riesgo sospechado o confirmado que permanezcan hemodinámicamente inestables o que sufran un paro cardíaco, deben ser considerados para la asistencia de emergencia con soporte vital extracorpóreo (ECMO), de encontrarse disponible⁽¹⁰⁾.

Evolución a largo plazo

El pronóstico del TEP en la mayoría de los pacientes pediátricos es excelente, a pesar de una alta proporción de resultados anormales en las pruebas a corto plazo, con una tasa muy baja de función cardiopulmonar o capacidad aeróbica disminuida a largo plazo. Probablemente se deba a la salud cardíaca y pulmonar de los pacientes pediátricos antes del episodio de TEP⁽²¹⁾. En la cohorte canadiense descrita por Pelland-Marcotte y col., el 35 % de los niños con TEP masivo o submasivo, en comparación con el 13 % de aquéllos con TEP no masivo, presentaron resultados desfavorables como progresión o recurrencia del TEP, hipertensión pulmonar tromboembólica cróni-

ca (HPTEC), hemorragia mayor no relacionada con trombolíticos o muerte relacionada con TEP(4,13). En cuanto a la recanalización vascular, en el reporte de Bastas y col. se documentó falta de resolución en 40 de 136 (29%) pacientes, una frecuencia ligeramente superior a la frecuencia de aproximadamente el 25% documentada en cuatro estudios pediátricos diferentes que incluyeron un total de 111 niños con TEP, sin observarse diferencias en la resolución relacionadas a las enfermedades subyacentes⁽¹⁵⁾.

Recurrencia

Se han descrito tasas de recurrencia que oscilan entre el 5% y el 18% en distintas series de casos. En el estudio de Egan y col., que incluyó 96 niños con TEP, se identificaron 8 niños con TEP recurrente; 6 de ellos ocurrieron después de los 90 días desde el diagnóstico inicial, con una mediana de tiempo de 17,5 meses (rango, 3 semanas a 51 meses) desde el diagnóstico inicial del evento hasta la recurrencia y se observaron en pacientes con al menos un factor de riesgo trombotico persistente o nuevo, que incluyeron catéteres venosos centrales, anticonceptivos orales, obesidad e inmovilidad, entre otros. La recurrencia fue poco frecuente en quienes recibían una anticoagulación adecuada. Hubo cuatro eventos en pacientes anticoagulados: dos recibían rivaroxabán y dos, enoxaparina; uno de los cuales tenía un nivel de actividad anti-FXa indetectable en el momento de la recurrencia del TEP. De los otros 4 eventos, 3 habían finalizado el tratamiento anticoagulante y uno había suspendido la enoxaparina debido a una hemorragia gastrointestinal⁽¹²⁾. Por su parte, en el estudio de Bastas y col., la incidencia acumulada de recurrencia a los 2 y 4 años fue del 9%, (IC95%: 5-15) y del 11% (IC95%: 6-18), respectivamente. La mayoría de las recurrencias (12 de 13) también se observaron en pacientes con enfermedades subyacentes. Todos los pacientes con recurrencia presentaban ≥ 1 factor de riesgo persistente. Nueve eventos recurrentes fueron TVP y/o TEP. A diferencia de Egan y col, el 62% de los pacientes recurrieron mientras recibían terapia anticoagulante. La mortalidad fue de 4,7%, en su mayoría debido a la enfermedad de base⁽¹⁵⁾.

Síndrome post-TEP

El síndrome post-TEP se define como una enfermedad pulmonar tromboembólica crónica que incluye la HPTEC, el deterioro cardíaco post-TEP o

el deterioro pulmonar funcional post-TEP tras un tratamiento anticoagulante ≥ 3 meses de duración, en ausencia de otras comorbilidades que puedan explicar los hallazgos clínicos^(15,22). Se manifiesta típicamente con disnea o intolerancia al ejercicio y puede conllevar una reducción de la calidad de vida relacionada con la salud, pérdida de productividad y un aumento del costo de la atención médica en adultos, en quienes se describe una frecuencia del 50%. Sin embargo, su frecuencia es marcadamente menor en niños. Ross y col. informan una incidencia de HPTEC del 3,6 % en dos estudios recientes. En el estudio de Bastas y col. el síndrome post-TEP se evaluó con un protocolo que incluyó una evaluación clínica y pruebas cardíacas, pulmonares y de esfuerzo, comenzando entre 3 y 6 meses después del TEP⁽¹⁵⁾. El 26 % de los niños presentaron disnea, transitoria o crónica, y generalmente disnea de esfuerzo. Sin embargo, los parámetros de función pulmonar fueron normales en la mayoría de los pacientes sin patología cardiopulmonar previa y la frecuencia de hallazgos anormales entre estos pacientes osciló entre el 2 % y el 14 %. Se observó una capacidad reducida para realizar ejercicio en aproximadamente un tercio de los niños evaluados. El síndrome post-TEP a largo plazo se encontró en sólo el 2% de los pacientes, incluyendo HPTEC en el 0,7%, deterioro cardíaco post-TEP en el 0,7% y deterioro funcional respiratorio post-TEP en el 8,5%, de los cuales sólo uno no se resolvió en el seguimiento a largo plazo (1,7%)⁽¹⁵⁾. Esta menor frecuencia del síndrome post-TEP en niños podría explicarse por el deterioro de la función pulmonar y cardiovascular asociada con el envejecimiento⁽²¹⁾.

Actividad física post-TEP

Se sugiere fomentar el retorno a los deportes y las actividades físicas aeróbicas sin contacto y de intensidad baja a moderada tan pronto como sea físicamente posible, generalmente comenzando gradualmente 4 semanas después de la presentación^(15,21,22). En el caso de niños con afecciones subyacentes o comorbilidades adicionales, se deben considerar evaluaciones interdisciplinarias para determinar la duración, la intensidad y el tipo de actividad física recomendados. Dado que la actividad física es un componente esencial del bienestar infantil, es fundamental encontrar maneras de incorporarla, incluso durante el tratamiento con anticoagulantes. Para

atletas de alto rendimiento, que desean continuar practicando deportes de contacto, la administración intermitente de anticoagulantes orales directos puede ser una alternativa tras 3 meses de tratamiento ininterrumpido^(15,21,22).

Conclusión

El tromboembolismo pulmonar en pediatría es una complicación poco frecuente y probablemente se encuentre subdiagnosticado. No obstante, su incidencia está en aumento, especialmente en niños con enfermedades cardiovasculares, oncológicas o comorbilidades graves. El TEP se asocia a morbilidad y mortalidad significativas. Comprender su epidemiología permite identificar los factores que contribuyen a su desarrollo y a un pronóstico desfavorable, a fin de identificar nuevas estrategias de prevención y tratamiento. En niños con factores predisponentes, el TEP debe ser considerado dentro de

los diagnósticos diferenciales frente a la presencia de taquipnea, hipoxemia aguda, shock, síncope o paro cardíaco. Una alta sospecha clínica permite realizar un diagnóstico y un tratamiento precoces. Las herramientas de predicción diagnóstica y pronóstica de TEP utilizadas en adultos, no son aplicables en niños. La angiografía pulmonar por tomografía computada multidetector es la modalidad diagnóstica de elección, mientras que el electrocardiograma y el ecocardiograma permiten clasificar la severidad del TEP. Se recomienda el tratamiento anticoagulante para el TEP de riesgo bajo e intermedio y se sugiere la trombólisis seguida de anticoagulación para el TEP de alto riesgo. La mayoría de los niños con TEP presenta buena evolución y se recomienda reiniciar la actividad física gradualmente luego de cuatro semanas de tratamiento anticoagulante. El seguimiento a largo plazo es fundamental para la detección de los pocos niños que desarrollan un síndrome post-TEP.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Wolf S, Valerio L, Kucher N y col. Acute pulmonary embolism in children and adolescents in the USA (2016 and 2019): a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2025;13(5):393-402.
2. Rastogi R, Okunowo O, Faerber JA y col. Incidence, Management, and Outcomes of Pulmonary Embolism at Tertiary Pediatric Hospitals in the United States. *JACC Adv.* 2024;3(4):100895.
3. Mullen MP. Childhood Pulmonary Embolism: Characterizing a Critical and Challenging Diagnosis. *JACC Adv.* 2024;3(4):100896.
4. Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, Avila ML y col. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(3):e144-e153.
5. Liu AZ, Winant AJ, Lu LK y col. Computed tomography and magnetic resonance imaging for pulmonary embolus evaluation in children: up-to-date review on practical imaging protocols. *Pediatr Radiol.* 2023;53(7):1260-1269.
6. Biss TT, Rajpurkar M, Williams S y col; Subcommittee on Pediatric and Neonatal Thrombosis and Hemostasis. Recommendations for future research in relation to pediatric pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(2):405-408.
7. Carpenter SL, Richardson T, Hall M. Increasing rate of pulmonary embolism diagnosed in hospitalized children in the United States from 2001 to 2014. *Blood Adv.* 2018;2(12):1403-1408.
8. Rajpurkar M, Huang YV, Raffini L. Additional analysis of pediatric pulmonary embolism using the Pediatric Health Information System database. *Blood Adv.* 2019;3(17):2604-2607.
9. Rajpurkar M, Biss T, Amankwah EK y col. Pulmonary embolism and in situ pulmonary artery thrombosis in paediatrics. A systematic review. *Thromb Haemost.* 2017;117(6):1199-1207.
10. Ross C, Kumar R, Pelland-Marcotte MC y col. Acute Management of High-Risk and Intermediate-Risk Pulmonary Embolism in Children: A Review. *Chest.* 2022;161(3):791-802.
11. Ross CE, Shih JA, Kleinman ME y col. Pediatric Massive and Submassive Pulmonary Embolism: A Single-Center Experience. *Hosp Pediatr.* 2020;10(3):272-276.
12. Egan-Sherry D, Grosse P, Cooper JD. Return emergency department visits for recurrent pulmonary embolism symptoms in children and adolescents. *Blood Adv.* 2023;7(16):4327-4333.
13. Kaditis AG, Alexopoulos EI. Pediatric pulmonary embolism: Not as rare as we think. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(10):3089-3092.
14. Mercurio L, Corwin D, Kaplan R y col. Bedside exclusion of pulmonary embolism in children without radiation (BEEPER): a national study of the Pediatric Emergency Care Applied Research Network-Study protocol. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):100046.
15. Bastas D, Brandão LR, Vincelli J y col. Long-term outcomes of pulmonary embolism in children and adolescents. *Blood.* 2024;143(7):631-640.
16. Biss TT, Brandão LR, Kahr WHA y col. Clinical probability score and D-dimer estimation lack utility in the diagnosis of childhood pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2009;7(10):1633-1638.
17. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR y col; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2006;354(22):2317-27.

18. Degerstedt SG, Winant AJ, Lee EY. Pediatric Pulmonary Embolism: Imaging Guidelines and Recommendations. *Radiol Clin North Am.* 2022;60(1):69-82.
19. Monagle P, Azzam M, Bercovitz y col. American Society of Hematology/International Society on Thrombosis and Haemostasis 2024 updated guidelines for treatment of venous thromboembolism in pediatric patients. *Blood Adv.* 2025;9(10):2587-2636. .
20. Harvey JJ, Huang S, Uberoi R. Catheter-directed therapies for the treatment of high risk (massive) and intermediate risk (submassive) acute pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;8(8):CD013083
21. Manco-Johnson MJ. Life after pediatric pulmonary embolism. *Blood.* 2024;143(7):569-570.
22. Bastas D, Brandão LR, Vincelli J y col. Physical activity for children with deep vein thrombosis and pulmonary embolism on anticoagulation: a scoping review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7(2):100094.



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.

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/10.1056/NEJM1990032232207>

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 normatizada 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 anatómo-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 le 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

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.



**HEMATOLOGY
JOURNAL
REGULATIONS**

HEMATOLOGÍA

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



**Sociedad Argentina
de Hematología**