

HEMATOLOGIA

ÓRGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA



30 AÑOS DIFUNDIENDO CONOCIMIENTO
CIENTÍFICO EN HEMATOLOGÍA

ARTÍCULO ORIGINAL

- Tendencias en trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia celular en Argentina: análisis nacional 2019-2025 basado en INCUCAI/SINTRA
- Descarte de células progenitoras hematopoyéticas en una unidad de trasplante pediátrico a lo largo de 10 años
- Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en la población de un seguro médico privado: incidencia y caracterización

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- ¿Cuál es el rol actual de la radioterapia en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B?
- Deprescribir es la clave, prescribir cualquiera sabe
- Minería y enfermedades hematológicas: una revisión narrativa de la literatura

CASO CLÍNICO

- Síndrome de Richter, un reto diagnóstico: a propósito de un caso
- Crisis blástica súbita: tan infrecuente como imprevisible
- Derrame pleural leucémico como presentación inicial de leucemia linfocítica crónica con mutación de *TP53*: reporte de caso.

NUEVAS DROGAS

- Inhibición del TFPI: un nuevo paradigma en el tratamiento de la hemofilia A y B mediante terapias de reequilibrio

LABORATORIO

- Hemoglobina reticulocitaria: evaluación funcional del hierro a partir del estudio hematológico automatizado

CORREO DE LECTORES

- Sobre el artículo: Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

- No toda glándula es metástasis: glándulas cutáneas en una biopsia de médula ósea





Más de 40 años de investigación e innovación en Hemofilia

1. Pittman DD, et al. Res Pract Thromb Haemost. 2022;6(2):e12679;

2. Center for Biologics Evaluation and Research(CBER), US Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services. CBER approval letter, Coagulation Factor IX(Recombinant), Genetics Institute, Inc.[Internet]. 1997 Feb 11[cited 2024 Apr 26]. Available from: <https://wayback.archiveit.org/7993/20170723024338/https://fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm057039.html>

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

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



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

Presidenta: Dra. María Marta Rivas – Hospital Austral, Pilar, Provincia de Bs As, Argentina. **Vice-Presidenta:** Dra. Silvana Cugliari – Instituto A. Roffo, CABA, Argentina. **Secretaría General:** Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina. **Secretario de Actas:** Dr. Alberto Maneyro - Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina. **Tesorerera:** Dra. Beatriz Moiraghi – Hospital Ramos Mejía, CABA, Argentina. **Protesorera:** Dra. Carolina Mahuad - Hospital Alemán, CABA, Argentina. **Vocales Titulares:** Dr. Ruben Burgos - CMIC Salud de Neuquén, Argentina / Dr. Gastón Caeiro – Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina / Dr. Ariel Corzo - Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina. **Vocales Suplentes:** Dra. Francisca Rojas - Hospital de Clínicas José de San Martín. CABA, Argentina / Dra. Marisa Márquez - Hospital Municipal de Oncología María Curie. CABA, Argentina / Dr. Miguel A. Pavlovsky – Fundaleu. 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
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

Martinuzzo, Marta - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina
Rosa, Claudio - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina
Verón, David - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina

Producción y Comercialización: Mariela Escalante

Diseño Gráfico: Glicela Díaz

Corrector Gramatical: Dr. Gustavo Chiappe

Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana
Hospital Italiano. CABA, Argentina
Arbelbide, Jorge
Hospital Italiano. CABA, Argentina
Ávalos Gómez, Vanesa
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina
Aversa, Luis
Hospital de Niños "R Gutiérrez", CABA, Argentina
Baques, Alejandra
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina
Basquiera, Ana Lisa
Hospital Italiano. CABA, Argentina
Belli, Carolina
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina
Bendeck, Georgina
Hospital Italiano, CABA, Argentina
Bertolaccini, María Laura
King's College London, UK
Bezares, Raimundo
Hospital Álvarez. CABA, Argentina
Casais, Patricia
Centro de Hematología Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiológicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina
Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clínica de San Isidro. Bs. As., Argentina
Claudio, Rosa
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina
Corzo, Ariel
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina
Cugliari, M. Silvana
Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - UBA. CABA, Argentina
Custidiano, Rosario
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina
De Goycochea, Diego
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza
Donato, Hugo
Hospital de Niños, San Justo. Bs. As., Argentina
Duarte, Patricio
CEMIC. CABA, Argentina
Dupont, Juan
CEMIC. CABA, Argentina
Enrico, Alicia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Erramoupe, Beatriz
Hospital César Milstein. CABA, Argentina
Feliu, Aurora
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina
Fernández, Isolda
Fundaleu. CABA, Argentina
Fondevila, Carlos
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina
Forastiero, Ricardo
Fund. Favaloro. CABA, Argentina
Gamberale, Romina
Instituto de Medicina Experimental (IMEX). CONICET, Academia Nacional de Medicina (ANM). CABA, Argentina
Goedelman, Carolina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina
Gonzalez, Jaqueline
Hospital C. G. Durand. CABA, Argentina
Gutierrez, Marina
Laboratorio de Análisis Clínicos - Centro Rossi. CABA, Argentina
Heller, Paula
IDIM E Lanari. CABA, Argentina
Iastrebner, Marcelo
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina
Korin, Jorge
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina
Kuperman, Silvina
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina
Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina
Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina
Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina
Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España
Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina
Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina
Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina
Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina
Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina
Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina
Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina
Ponznibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Quarchioni, Micaela
Hospital Británico. CABA, Argentina
Remaggi, Guillermina
Fundaleu. CABA, Argentina
Rey, Irene
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina
Rojas, Francisca
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina
Rossetti, Estefanía
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina
Rossi, Andrea
Fundación Favaloro. CABA, Argentina
Rosso, Diego
Hospital de Clínicas "José de San Martín". CABA, Argentina
Sackman, Federico
Fundaleu. CABA, Argentina
Schattner, Mirta
CONICET / Academia Nacional de Medicina, CABA, Argentina
Sciuccati, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina
Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina
Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina
Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina
Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina
Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina
Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina
VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina
Wannesson, Bruno
Fundaleu. CABA, Argentina
Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 30 Nº 2 • Mayo - Agosto 2026 • Publicada en Agosto de 2026 • Buenos Aires, Argentina

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

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

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

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 30 Nº 2 • Agosto 2026

CONTENIDO

ARTÍCULO ORIGINAL

Tendencias en trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia celular en Argentina: análisis nacional 2019-2025 basado en INCUCAI/SINTRA

Ana L. Basquiera, Gonzalo Bentolila, Gisela Caprifoglio, Mariana Silva Acevedo, Jorge A. Arbelbide, Soledad Cruset, Alejandra Banchieri, Sandra Formisano, Juan José Real, Raquel Staciuk, Carlos A. Soratti, Richard Malan, Gabriela Hidalgo, Cecilia María Delfino, Laura Aguerre 8

Descarte de células progenitoras hematopoyéticas en una unidad de trasplante pediátrico a lo largo de 10 años

Varela, M; Formisano, S; Iglesias, D; González, G; D'Angelo, G..... 19

Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en la población de un seguro médico privado: incidencia y caracterización

Patiño, A; Vicens, J; Gimenez Conca, A..... 27

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿Cuál es el rol actual de la radioterapia en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B?

Zerga M..... 39

Deprescribir es la clave, prescribir cualquiera sabe

Jorge Korin 49

Minería y enfermedades hematológicas: una revisión narrativa de la literatura

Jaramillo-Aguilar SX, Jaramillo-Aguilar LA, Feijó-Erazo M, Jaramillo-Cabrera MG, Domínguez-Ortega S, Abad-Cruz CR.... 63

CASO CLÍNICO

Síndrome de Richter, un reto diagnóstico: a propósito de un caso

Lizarraga-Alvarado BA, Velázquez-Amador JE, De la Cabada-Bauche J, Ávila-Barba A, González-Martínez D..... 72

Crisis blástica súbita: tan infrecuente como imprevisible

Santas, M; Tosin, MF..... 77

Derrame pleural leucémico como presentación inicial de leucemia linfocítica crónica con mutación de TP53: reporte de caso.

Garrido D, Jaramillo-Koupermann G, Gálvez G, Trujillo M, Alvarado L, Stanganelli C, Slavutsky I 80

NUEVAS DROGAS

Inhibición del TFPI: un nuevo paradigma en el tratamiento de la hemofilia A y B mediante terapias de reequilibrio

Daniela Neme..... 87

LABORATORIO

Hemoglobina reticulocitaria: evaluación funcional del hierro a partir del estudio hematológico automatizado

Pagliaro, María Eugenia 95

CORREO DE LECTORES

Sobre el artículo: Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Figuerola Camacho FN; Llallahui Jayo MS 102

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Protección todo el día para los pacientes con hemofilia con inhibidores:^{1,2}



Mediana de ABR de 0^{1,2}

Mediana para hemorragias espontáneas y traumáticas tratadas*



Lapicera 1^{ra} en su clase^{1,2}

Lapicera portable lista para usar que se puede conservar a temperatura ambiente**



0 ETs^{†1,2}

Es bien tolerada y se puede usar al mismo tiempo que NovoSeven® y aPCC^{††}

ABR, tasa anualizada de sangrados; aPCC, concentrado del complejo protrombínico activado; ET, evento tromboembólico; UI, unidad intencional.

* El ABR medio fue 1,7^{1,2}**Después del primer uso, conservar por hasta 4 semanas a una temperatura menor a 30°C o en heladera (entre 2°C y 8°C).¹ [†]Luego del ajuste de la dosis y de la guía para hemorragias intercurrentes después de reinicio de los estudios clínicos² ^{††}Tanto para NovoSeven® como para aPCC, se recomienda utilizar la dosis y el intervalo de dosis más bajo aprobados. Para aPCC, la dosis máxima recomendada es de 100 UI/kg de peso corporal dentro de las 24 horas. Para hemorragias severas, se recomienda seguir el intervalo de dosis aprobado en las indicaciones de cada producto, en base al criterio clínico.¹

Referencias: 1. Alhemo® - Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 60.411. Prospecto vigente aprobado por ANMAT (ver código QR).
2. [Explorer7] Matsushita T et al. TBC 2022; N Engl J Med 2023;389:783-94. DOI: 10.1056/NEJMoa2216455



VER INFORMACIÓN

DE PROSPECTO - ALHEMO®
Certificado N° 60.411

Código QR

Si usted tiene dificultad con la lectura del Código QR, contactarse con:
atencioncli@novonordisk.com
0800-345-NOVO (6686)



Novo Nordisk Pharma Argentina S.A.
Av. del Libertador 350 - Piso 3 | (B1638BEP)
Vicente López - Prov. de Buenos Aires
Domingo de Acassuso 3780/90 - 1° Piso "A" (Noroeste)
Olivos - Prov. de Buenos Aires
+54 11 5198 6686

Alhemo®
concizumab

AR26AHM00061 | SEPTIEMBRE 2026 |
Material dirigido a profesionales de la salud.





29 al 31 OCT | 2026

GOLDENCENTER EVENTOS
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

6J

JORNADAS LATINOAMERICANAS DE LA **SAH**

ASH-SAH JOINT SYMPOSIUM

jornadaslatamsah.com.ar | 🔍

+INFO: saheventos@gueventos.com.ar

Tendencias en trasplante de progenitores hematopoyéticos y terapia celular en Argentina: análisis nacional 2019-2025 basado en INCUCAI/SINTRA



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 2: 8-18
Mayo - Agosto 2026

National trends in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy in Argentina: An Analysis of INCUCAI/SINTRA Data, 2019-2025

Ana L. Basquiera¹, Gonzalo Bentolila², Gisela Caprifoglio³, Mariana Silva Acevedo³, Jorge A. Arbelbide⁴, Soledad Cruset⁵, Alejandra Banchieri⁶, Sandra Formisano⁷, Juan José Real⁸, Raquel Staciuk⁹, Carlos A. Soratti¹⁰, Richard Malan¹⁰, Gabriela Hidalgo¹⁰, Cecilia María Delfino¹¹, Laura Aguerre³.

¹Hospital Privado Universitario de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Córdoba, Argentina

²FUNDALEU, CABA, Argentina

³Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas (RNDCPH), Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), CABA, Argentina

⁴Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

⁵Hospital El Cruce, Florencio Varela, Argentina

⁶Hospital de Clínicas José de San Martín, CABA, Argentina

⁷Hospital de Niños Sor Ludovica, La Plata, Argentina

⁸Hospital Alemán, CABA, Argentina

⁹Hospital de Pediatría Garrahan, CABA, Argentina

¹⁰Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI), CABA, Argentina

¹¹Unidad de Conocimiento Traslacional (UCT), INCUCAI, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar; laguerre@incucaigov.ar

Fecha recepción: 11/8/2026

Fecha aprobación: 16/9/2026

Palabras claves: trasplante hematopoyético, CAR-T, Argentina, terapia celular.

Keywords: stem cell transplantation, cell therapy, Argentina, CAR-T.

Resumen

Introducción: El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituye una estrategia terapéutica fundamental para enfermedades malignas y no malignas.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo realizado en colaboración entre el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) y el Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO-TC/SAH). Se analizaron los procedimientos de TCPH realizados entre 2019 y 2025 informados al Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA-INCUCAI). Se incluyeron autólogos (Auto), alogénicos relacionados (Alo-R) y alogénicos no relacionados (Alo-NR). La información sobre terapias CAR-T se obtuvo directamente de los centros que realizaron este procedimiento.

Resultados: Durante el período se realizaron 8.972 TCPH: 5.562 (62,0%) autólogos, 2.470 (27,5%) Alo-R y 940 (10,5%) Alo-NR. Entre los Alo-R, 1.319 fueron haploidenticos y 1.151 histoidenticos. El máximo histórico de procedimientos se observó en 2025 con 1.485 trasplantes y una tasa nacional de 320,8 por 10 millones de habitantes. La actividad se concentró principalmente en CABA (4.164 procedimientos), Buenos Aires (2.282) y Córdoba (1.664). El número de centros aumentó de 30 a 33 entre 2019 y 2025. La edad media de los receptores fue de $42,8 \pm 20,1$ años; 84,4% pacientes adultos y 15,6% pacientes pediátricos. En adultos predominaron los trasplantes autólogos (68,9%), mientras que en pediatría fueron más frecuentes los alogénicos (75,6%). Se observó un incremento progresivo de los trasplantes en pacientes ≥ 65 años, alcanzando edades máximas de 84 años para Auto y 77 años para Alo. Las principales indicaciones de Auto fueron mieloma múltiple/discrasias de células plasmáticas (52,3%), linfoma no Hodgkin (21,0%) y linfoma de Hodgkin (16,9%). En los trasplantes alogénicos predominaron la leucemia linfoblástica aguda (29,3%), la leucemia mieloide aguda (28,7%) y los síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas (15,9%). La seguridad social financió el 52,3% de los procedimientos, seguida por el sector privado (29,0%) y el público (18,7%). Además, entre 2023 y 2025 se realizaron 12 infusiones de células CAR-T en tres centros.

Discusión: La actividad de TCPH en Argentina mostró un crecimiento sostenido entre 2019 y 2025, con aumento de centros, expansión geográfica y máximos históricos de tasas de trasplante. Se observó un aumento de los trasplantes haploidenticos y de trasplantes en pacientes mayores. Los datos con terapias CAR-T documentan el comienzo de la experiencia nacional dentro de ensayos clínicos. Estos datos aportan una visión integral de la evolución reciente del TCPH en Argentina y resultan de utilidad para la planificación sanitaria.

Abstract

Introduction: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a cornerstone therapeutic strategy for both malignant and non-malignant diseases. Analysis of national registry data allows assessment of trends in transplant activity in Argentina.

Materials and Methods: A retrospective descriptive study was conducted in collaboration between the National Institute for Centralized Coordination of Ablation and Implantation (INCUCAI) and the Argentine Group for Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (GATMO-TC/SAH). HSCT procedures reported to the National Procurement and Transplant Information System of Argentina (SINTRA-INCUCAI) between 2019 and 2025 were analyzed. Autologous (Auto), related allogeneic (Alo-R), and unrelated allogeneic (Allo-URD) transplants were included. Information on CAR-T cell therapies was obtained directly from centers performing these procedures.

Results: A total of 8,972 HSCT procedures were performed during the study period: 5,562 (62.0%) Auto, 2,470 (27.5%) Allo-R, and 940 (10.5%) Allo-URD. Among Allo-R, 1,319 were haploidentical and 1,151 HLA-identical sibling transplants. The highest annual activity was recorded in 2025, with 1,485 transplants and a national transplant rate of 320.8 per 10 million inhabitants. Activity was concentrated mainly in the City of Buenos Aires (4,164 procedures), Buenos Aires Province (2,282), and Córdoba (1,664). The number of transplant centers increased from 30 to 33 between 2019 and 2025. Mean recipient age was 42.8 ± 20.1 years; 84.4% were adults and 15.6% were pediatric patients. Autologous transplantation predominated in adults (68.9%), whereas allogeneic transplantation was

more frequent in pediatric patients (75.6%). A progressive increase in transplants among patients aged ≥ 65 years was observed, reaching maximum ages of 84 years for autologous and 77 years for allogeneic transplantation. The main indications for autologous HSCT were multiple myeloma/plasma cell disorders (52.3%), non-Hodgkin lymphoma (21.0%), and Hodgkin lymphoma (16.9%). Among allogeneic transplants, acute lymphoblastic leukemia (29.3%), acute myeloid leukemia (28.7%), and myelodysplastic syndromes/myeloproliferative neoplasms (15.9%) were the leading indications. Social security financed 52.3% of procedures, followed by the private (29.0%) and public (18.7%) sectors. In addition, 12 CAR-T cell infusions were performed in three centers between 2023 and 2025.

Discussion: HSCT activity in Argentina showed sustained growth between 2019 and 2025, with an increasing number of centers, geographic expansion, and record-high transplant rates. An increase in haploidentical transplantation and in procedures performed in older patients was observed. The CAR-T therapy data document the beginning of the national experience within the framework of clinical trials. These findings provide a comprehensive overview of recent HSCT trends in Argentina and may support future healthcare planning.

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) constituye una opción terapéutica altamente efectiva para un número amplio de patologías hematológicas malignas y benignas, y para algunos tumores sólidos⁽¹⁾. Asimismo, la terapia celular basada en linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (en inglés *Chimeric Antigen Receptor T-cell therapy*, CAR-T), se ha posicionado a nivel mundial como otra alternativa terapéutica en el contexto de malignidades hematológicas y otras patologías⁽²⁾.

Un análisis sobre los TCPH llevados a cabo en Argentina entre 2009 y 2018 reportó un aumento progresivo de los mismos⁽³⁾. En el año 2009 la tasa nacional de TCPH estandarizada por sexo y edad fue de 153,3/10 millones de habitantes, cifra que ascendió a 260,1/10 millones de habitantes en 2018. El incremento se observó tanto para el TCPH autólogo (Auto) como para el TCPH alogénico (Alo). Asimismo, el análisis reveló una gran heterogeneidad geográfica con tasas provinciales que oscilaron entre

99,3 a 681,2/10 millones de habitantes⁽³⁾.

En Argentina, el primer TCPH Alo se realizó en 1986⁽⁴⁾ y la primera infusión de CAR-T en el año 2023⁽⁵⁾. El Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) estableció, a partir del año 2005, un registro de denuncia obligatoria para todos los trasplantes realizados en el país denominado Sistema Nacional de Información de Procuración y Trasplante de la República Argentina (SINTRA). A través de este sistema informático se centraliza, gestiona y fiscaliza en tiempo real la actividad relacionada con la donación, procuración y trasplantes. Los indicadores más relevantes sobre la actividad de TCPH registrados en el SINTRA que son transferidos a la Central de Reportes y Estadísticas del SINTRA (CRESI) disponible en una página web de acceso público⁽⁶⁾.

El objetivo del presente trabajo es presentar los datos de los TCPH realizados en Argentina entre los años 2019 y 2025, desagregados por tipo de trasplante, edad, etiología y financiamiento. Además, reportar el número de procedimientos con células CAR-T efectuados a nivel nacional en el mismo período.

Materiales y Métodos

Estudio retrospectivo y descriptivo realizado en colaboración entre INCUCAI y el grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (GATMO-TC) /Sociedad Argentina de Hematología (SAH).

Los datos analizados fueron obtenidos de la página web del CRESI-INCUCAI entre los años 2019-2025 y también de la base de datos del SINTRA⁽⁶⁾. En dicho registro se define como adulto a un paciente de 18 años o más. Todos los datos extraídos fueron validados por INCUCAI. El número de procedimientos con células CAR-T fue obtenido a través de consulta directa con los centros que realizaron este tipo de terapias en Argentina durante el período analizado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de INCUCAI.

Análisis Estadístico

El análisis se ejecutó mediante el software especializado Epidat (versión [4.2]). El cálculo de los IC95% para las proporciones se realizó en dicho programa utilizando el método de Wilson score, garantizando intervalos metodológicamente válidos y robustos frente a subgrupos con frecuencias bajas o celdas

pequeñas (como Alo-NR pediátrico)⁽⁷⁾.

Para las tasas por 10 millones de habitantes informadas en CRESI-INCUCAI, el año de referencia utilizado para las poblaciones corresponde al año consultado, tomando como base las proyecciones derivadas del último Censo Nacional, realizado en 2022.

Resultados

Datos generales

Entre los años 2019 y 2025 se realizaron un total de 8972 TCPH de los cuales 62,0% fueron Auto (5562/8972; IC95%, 61,1-63,1), el 27,5% Alo relacionados (Alo-R) (2470/8972; IC95%, 26,6-28,4) y el 10,5% (940/8972; IC95%, 9,8-11,1) Alo no re-

lacionados (Alo-NR) (Tabla 1). Dentro de los alogénicos relacionados, 14,7% fueron haploidénticos (1319/8972; IC95%, 13,9-15,4) y 12,8% histoidénticos (1151/8972; IC95%, 12,1-13,5) (Tabla 1).

En el año 2025 se registró un máximo de procedimientos con un total de 1485 trasplantes realizados (Tabla 1 y Figura 1).

En el período estudiado, el número de trasplantes agrupados por centros de trasplante fue: CABA n = 4164, Buenos Aires n = 2282, Córdoba n = 1664, Santa Fe n = 341, Neuquén n = 189, Misiones n = 132, Salta n = 114, Mendoza n = 59 y Tucumán n = 27.

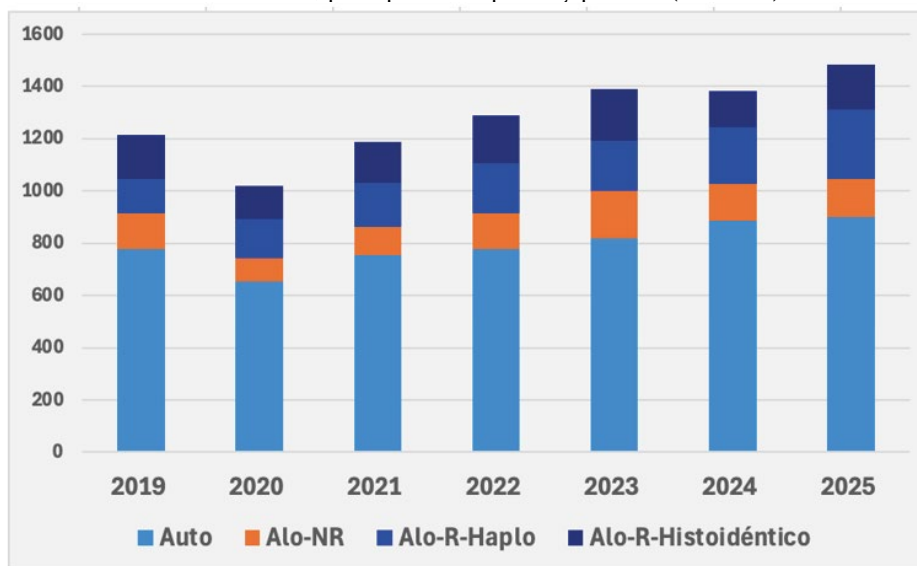
En el año 2019 se encontraron registrados 30 centros de trasplantes en 7 provincias de nuestro país

Tabla 1. Número absoluto de TCPH por periodo y tipo de trasplante. *

Período	Registros	Auto	Alo-NR	Alogénicos Relacionados		
				Total	Haploidéntico	Histoidéntico
2019	1215	776	137	302	133	169
2020	1021	652	90	279	150	129
2021	1186	755	106	325	171	154
2022	1290	777	139	374	190	184
2023	1391	817	183	391	192	199
2024	1384	884	142	358	217	141
2025	1485	901	143	441	266	175
Total	8972	5562	940	2470	1319	1151

* Auto = Autólogos. Alo-NR= Alogénicos no relacionados.

Figura 1. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados entre los años 2019 y 2025 informados al SINTRA-INCUCAI, por tipo de trasplante y por año (n = 8972).



(CABA, Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Misiones, Neuquén y Salta). En el año 2025, habiéndose incorporado las provincias de Mendoza y Tucumán a las mencionadas, en total fueron 9 provincias y 33 unidades de trasplante en el país (Tabla 2).

Datos por edad

Del total de individuos trasplantados, el 59,5% (n=5341) fueron varones y el 40,5% (n=3631) mujeres. La edad media $\pm$ SD fue de $42,8 \pm 20,1$ años (rango de edad: 0-84 años). Se observó que el 84,4% (7576/8972) eran adultos con una edad media de $49,2 \pm 14,7$ años (rango: 18-84) y 15,6% (1396/8972) pediátricos con una edad media $8,6 \pm 5,4$ años (rango: 0-17) (Figura 2).

Dentro del grupo de adultos se diferenció entre tipo de trasplante, el 68,9% (5227/7576; IC95%, 67,9-70,0) fueron Auto; 21,2% (1602/7576; IC95%:20,2-22,1) Alo-R y 9,9% (747/7576; IC95%, 9,2-10,5) Alo-NR. La edad media por tipo de trasplante fue $51,8 \pm 13,7$ años para Auto, $42,4 \pm 14,8$ años Alo-R y

$45,4 \pm 15,7$ Alo-NR.

El 18,7% (978/5227; IC95%, 17,6-19,8) de los TCPH Auto se realizaron en pacientes de 65 años o más, siendo la edad máxima registrada 84 años, registrándose un aumento en este grupo a partir del 2024 (Tabla 3).

Respecto al TCPH Alo, 8,9% (134/1602; IC95%, 6,9-9,7) de los Alo-R y 10,8% (81/747; IC95%, 8,5-13,1) de los Alo-NR tenían 65 años o más, con el paciente de mayor edad presentando 77 años al trasplante (Tabla 4).

Dentro del grupo de pediátricos, por tipo de trasplante, el 24,4% (341/1396; IC95%, 22,1-28,7) fueron Auto; 40,8% (569/1396; IC95%, 38,1-43,4) Alo-R y 34,8% (486/1396; IC95%, 32,3-37,3) Alo-NR. La edad media por tipo de trasplante fue $7,8 \pm 5,7$ años para Auto, $9,3 \pm 4,9$ años Alo-R y $8,2 \pm 4,9$ Alo-NR.

Indicación para TCPH

Las principales indicaciones de TCPH en Auto fue el Mieloma Múltiple – Discrasias de Células

Tabla 2. Número de instituciones que realizaron TCPH en el país, divididas por grupo etario, para el año 2019 y 2025.

Año	Total	Adultos solamente	Pediátricos solamente	Adultos + pediátricos
2019	30	12	5	13
2025	33	10	5	18

Figura 2. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados entre los años 2019 y 2025 informados al SINTRA-INCUCAI, por edad del paciente (n=8972).

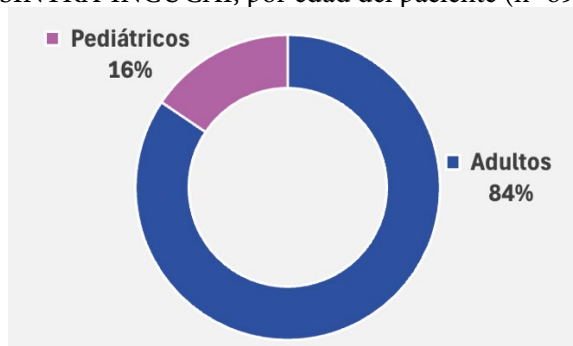


Tabla 3. Número de TCPH autólogos que realizaron en el país a pacientes de 65 años o más, por año calendario.

Grupo de edad	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	Total
65-69	102	71	125	102	104	122	126	752
70 o más	21	21	21	35	32	47	49	226
Total	123	92	146	137	136	169	175	978

Plasmáticas (MM-DCP) 52,2% (2907/5562; IC95%, 50,9-53,6) seguido del Linfoma no Hodgkin (LNH) 21,0% (1168/5562; IC95%,19,9-22,1) y Linfoma de Hodgkin (LH) 16,9% (941/5562; IC95%, 15,9-17,9). Con respecto a TCPH Alo-R (n=2470) y Alo-NR (n=940), los diagnósticos más frecuentes fueron: Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) 29,3% (999/3410; IC95%, 27,8-30,8), Leucemia Mieloide

Aguda (LMA) 28,7% (979/3410; IC95%, 27,2-30,2) y Síndromes Mielodisplásicos – Neoplasias Mieloproliferativas (SMD-NMP) 15,9% (544/3410; IC95%, 14,7-17,2; Tabla 5).

Financiador

Con respecto al financiamiento (n = 8972), la seguridad social cubrió el 52,3% (n = 4691) de los casos,

Tabla 4. Número de TCPH alogénicos realizados en el país a pacientes de 65 años o más, por año calendario y por tipo de donante. *

Grupo de edad	2019 R/NR	2020 R/NR	2021 R/NR	2022 R/NR	2023 R/NR	2024 R/NR	2025 R/NR	Total R/NR
65-69	7/3	10/6	17/3	20/7	8/13	28/10	14/11	104/53
70 o más	0/2	4/0	0/2	5/3	2/7	12/2	7/12	30/28
Total	7/5	14/6	17/5	25/10	9/20	40/12	21/23	134/81

*R/NR = relacionado/no relacionado.

Tabla 5. Indicación para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas por tipo y etiología, en el período 2019-2025. *

Diagnóstico	N (%)	Auto	Alo - NR	Alogénico Relacionado		
				Total	Haploidéntico	Histoidéntico
MM - DCP	2933 (32,7)	2907	5	22	10	12
LNH	1298 (14,5)	1168	23	108	66	42
LH	1077 (12,0)	941	13	123	75	48
LMA	1010 (11,3)	31	189	790	433	357
LLA	1003 (11,2)	4	224	775	435	340
SMD-NMP	544 (6,1)	0	231	313	143	170
OM	265 (2,9)	188	24	53	28	25
AAS	254 (2,8)	0	80	174	69	105
TS-M	219 (2,4)	216	0	3	3	0
NM	144 (1,6)	12	70	62	26	36
Otras	133 (1,5)	94	23	16	7	9
ID	90 (1,0)	1	58	31	21	10
Total	8972	5562	940	2470	1319	1151

* MM-DCP=Mieloma Múltiple – Desórdenes de Células Plasmáticas. LNH= Linfoma no Hodgkin. LH= Linfoma de Hodgkin. LMA= Leucemia Mieloide Aguda. LLA= Leucemia Linfoblástica Aguda. SMD-NMP= Síndromes Mielodisplásicos – Neoplasias Mieloproliferativas (Síndrome Mielodisplásico, Mielofibrosis Aguda, Policitemia Vera, Leucemia Mieloide Crónica, Leucemia Mieloide Crónica Juvenil).

OM= Otras Malignas (Leucemia Aguda Bifenotípica, Leucemia Aguda Indiferenciada, Leucemia Linfática Crónica, Leucemia Prolinfocítica, Otras Leucemias, Otras Enfermedades Malignas). AAS= anemia aplásica severa. TS-M= Tumores Sólidos (Sarcoma de Ewing; Neuroblastoma; Tumores del Sistema Nervioso Central). NM= No Malignas (Anemia de Fanconi, Aplasia de Células Rojas Pura, Síndrome de Wiskott Aldrich, Talasemia Beta Mayor, Hemofagocitosis, Hemoglobinuria Paroxística Nocturna, Síndrome de Chediak-Higashi; Adrenoleucodistrofia, entre otras). D= Desconocido. ID= inmunodeficiencia (Enfermedad Granulomatosa Crónica; Inmunodeficiencia Combinada Severa; Inmunodeficiencia y neutropenia; IDCS Inmunodeficiencia Combinada Severa; Enfermedad Granulomatosa Crónica; Defecto neutrofílico, Desorden Linfoproliferativo, Ligado al Cromosoma X; Desorden Inmunológico Congénito)

mientras que los ámbitos privado y público abarcaron el 29,0% (n = 2602) y el 18,7% (n = 1679), respectivamente (Figura 3).

Al evaluar los procedimientos pediátricos en forma separada (rango 0-17; n = 1396) se observó que el financiamiento público ascendió al 37,5% (n = 524) y el privado se situó en 21,3% (n = 297), manteniéndose la seguridad social como la principal cobertura con un 41,2% (n = 575) (Figura 4).

En relación con la tasa de trasplante según el ámbito de financiamiento, se observó un incremento en todos los sectores entre 2020 y 2025. La tasa en el ámbito privado aumentó de 530 a 760 trasplantes por 10 millones de habitantes, en las obras sociales de 226 a 323, y en el ámbito público de 110 a 190 trasplantes por 10 millones de habitantes.

La tasa de trasplante por cada 10 millones de habitantes para el 2025 fue de 320,8 alcanzando el máximo histórico en tasa de trasplante (Tabla 6 y Figura 5).

La tabla 6 muestra la progresión de la tasa de trasplante por tipo de trasplante.

Terapia Celular con células CAR-T

La infusión de células CAR-T se realizó por primera vez en Argentina en el año 2023. Al año 2025 se realizaron 12 infusiones en tres centros del país (Hospital Alemán y Hospital Italiano en Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Hospital Privado Universitario de Córdoba en Córdoba). Todos los tratamientos se realizaron dentro de ensayos clínicos y en pacientes adultos.

Discusión

En el presente estudio se describe la actividad de TCPH en Argentina durante el período 2019-2025, utilizando los datos registrados en el CRESI-SINTRA y analizados según tipo de trasplante, edad, etiología y financiamiento. Asimismo, se determinó el número de procedimientos con células CAR-T realizados en el país durante dicho período. El objetivo principal fue documentar la evolución en términos de cantidad, tasas de trasplante, distribución etaria, incorporación de centros de trasplante,

Figura 3. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados entre los años 2019 y 2025 informados al SINTRA-INCUCAI, de acuerdo con el tipo de financiador (n = 8972).

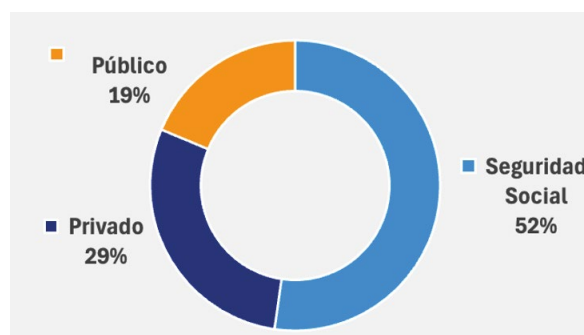


Figura 4. Trasplantes de progenitores hematopoyéticos realizados entre los años 2019 y 2025 informados al SINTRA-INCUCAI, en pacientes pediátricos, de acuerdo con la dependencia y al tipo de financiador (n = 1396).

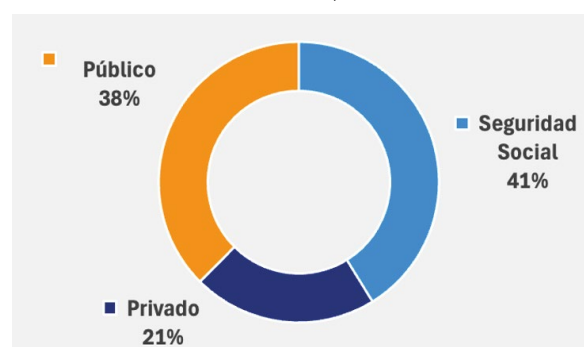
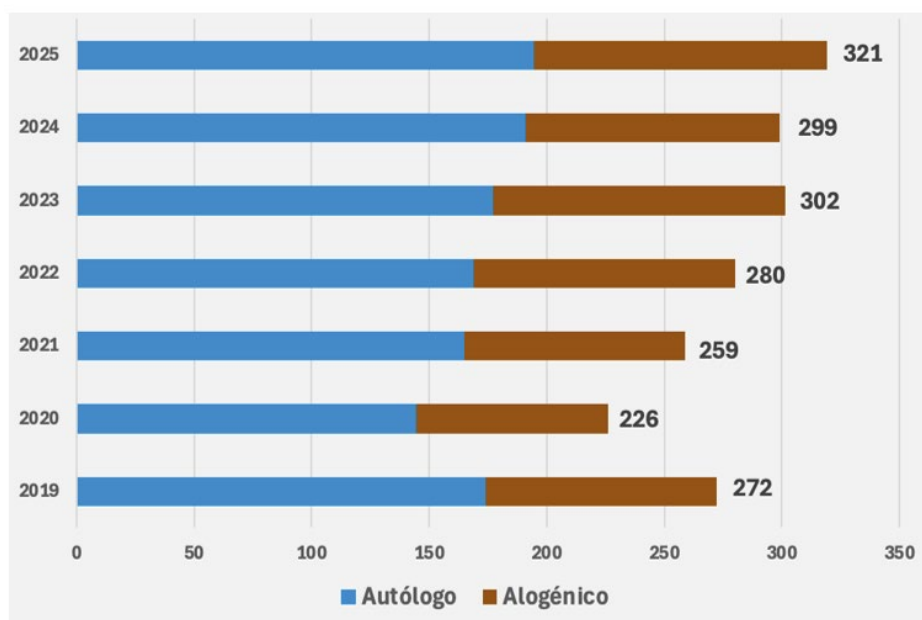


Tabla 6. Tasas de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Argentina, en el período 2019-2025, diferenciado por tipo de trasplante. *

Grupo		2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Todos		272,2	225,9	258,9	280,0	301,7	299,1	320,8
Auto		174,0	144,6	164,8	168,9	177,0	191,1	194,5
Alo	Total	98,1	81,3	94,1	111,2	124,6	107,8	124,6
R	Histoidéntico	37,8	28,4	33,6	39,9	43,1	30,5	37,7
	Haploidéntico	29,6	33,1	37,3	41,2	41,8	46,7	56,1
NR		30,7	19,8	23,1	30,1	39,8	30,7	30,8

*Auto= autólogo. Alo= alogénico. R= relacionado. NR= no relacionado

Figura 5. Tasas de TCPH realizados entre los años 2019 y 2025 informados al SINTRA-INCUCAI (n = 8972).



dispersión geográfica y financiamiento. Los resultados evidencian un incremento sostenido de la actividad de TCPH, alcanzando un máximo histórico en el año 2025 en el total procedimientos, con un predominio del trasplante autólogo.

El TCPH se realizó mayoritariamente en la población adulta, con un incremento en pacientes ≥ 65 años. En este grupo etario, la proporción de Auto y Alo del total de TCPH fue de 16% y 3% en el 2009 aumentando a 19% y 8% en el año 2025, respectivamente. Estos datos coinciden con las tendencias internacionales que extienden el límite de edad para el acceso al TCPH, una práctica respaldada por las mejoras en las terapias de soporte, la selección clínica y el manejo de las complicaciones post trasplante⁽⁸⁻¹⁴⁾. Datos del registro CIBMTR, para todos

los trasplantes alogénicos realizados entre los años 2000 y 2019, demuestran que el porcentaje de procedimientos en los grupos de pacientes de 60-69 / ≥ 70 años, fue de 6% / 0% en el año 2000 y se incrementó progresivamente hasta alcanzar 31% / 10% para el año 2019, respectivamente⁽¹⁵⁾. Asimismo, de acuerdo con los datos del registro CIBMTR, del total los trasplantes alogénicos en linfoma no Hodgkin realizados en pacientes ≥ 65 años (n = 727; rango, 65-77 años), la distribución entre los años 2000 y 2015 fue: 10% entre 2000-2005, 33% entre 2006-2010 y 57% entre 2011-2015⁽¹⁰⁾. En una encuesta reciente, conducida por el NMDP, se evaluaron las barreras para la derivación a trasplante alogénico entre médicos estadounidenses, hallándose una tendencia positiva en la percepción de este procedimiento, un aumento de las

expectativas del beneficio clínico esperado y resultados favorables en pacientes de mayor edad con leucemia mieloide aguda⁽¹⁶⁾. En pacientes con mieloma múltiple, la indicación más frecuente para trasplante autólogo tanto en Argentina como a nivel mundial, se registró un aumento en Estados Unidos, entre 2013 y 2017, período en el cual la proporción de pacientes de 70 años o más ascendió del 15% al 28%⁽¹¹⁾.

Dentro del grupo de trasplantes alogénicos, se observó un cambio en la distribución según el tipo de donante: se registró un incremento del trasplante alogénico relacionado (Alo-R) haploidéntico, mientras que el trasplante alogénico no relacionado (Alo-NR) se mantuvo relativamente estable, con un número máximo de 183 trasplantes realizados en el año 2023. En consonancia con estos hallazgos, los reportes internacionales muestran una expansión sostenida en el uso de donantes alternativos. El reporte de 2023 de EBMT describe un crecimiento del trasplante alogénico, acompañado de un mayor uso de donantes haploidénticos y no relacionados en años recientes⁽¹⁷⁾. Del mismo modo, grandes registros como CIBMTR reportan actividad anual desagregada por tipo de donante, lo que permite interpretar de manera robusta las tendencias temporales⁽¹⁸⁾. En este marco, la experiencia argentina sugiere una adopción relevante del trasplante haploidéntico como una estrategia para expandir el acceso a la terapia, similar a la tendencia observada en Latinoamérica⁽¹⁹⁾. Por el contrario, el comportamiento del no relacionado parece más estable, lo que podría reflejar diferencias estructurales del sistema sanitario tales como disponibilidad presupuestaria, integración con registros de donantes internacionales logística y financiamiento⁽²⁰⁾.

En análisis regionales previos, las tasas de trasplante en Latinoamérica mostraron una amplia heterogeneidad, posicionándose Argentina entre los países con los índices más elevados reportados en la región para ese período⁽¹⁹⁾. Esta comparación debe interpretarse de forma descriptiva y contextual: la variabilidad entre países está fuertemente influida por determinantes estructurales del sistema de salud (capacidad instalada, financiamiento, organización de la red asistencial y distribución geográfica de los centros de complejidad), más que por diferencias en la necesidad clínica real. En este sentido, los datos de dependencia, financiamiento y tasas de trasplante según el ámbito de cobertura constituyen una herra-

mienta valiosa para evaluar la evolución del sistema. El incremento de las tasas de trasplante en todos los subsectores de financiamiento durante el período analizado es consistente con una ampliación progresiva del acceso a esta terapia y aporta elementos para el diseño de futuras estrategias sanitarias, particularmente aquellas orientadas a fortalecer el acceso de la población con cobertura del sector público.

En relación con la terapia celular, la implementación de CAR-T en Argentina durante el período analizado es incipiente y se desarrolló de manera exclusiva en el marco de ensayos clínicos en centros seleccionados. Es relevante destacar que, durante el lapso evaluado, el país no contaba con la autorización gubernamental para su uso clínico rutinario (comercial), por lo que el acceso permaneció restringido a ensayos clínicos y a capacidades institucionales específicas. Esta situación condiciona el volumen total observado y limita las comparaciones directas con registros internacionales de regiones donde existen productos disponibles de forma comercial.

El contexto internacional sugiere que el uso de CAR-T ha crecido de manera acelerada⁽¹⁸⁾. En Europa, el reporte de la EBMT 2023 muestra un incremento pronunciado de esta terapia en paralelo al crecimiento del trasplante alogénico, con una estabilidad global del autólogo y señales de descenso del éste último en el escenario de los linfomas, debido a la mayor disponibilidad de terapias celulares avanzadas⁽¹⁷⁾. A nivel regional, Brasil ha reportado un aumento rápido en los procedimientos de CAR-T a partir de 2023, con una concentración inicial en un número limitado de centros y bajo estructuras de registro específicas que facilitan el monitoreo⁽²¹⁾. En Argentina, estos antecedentes respaldan la importancia de seguir consolidando la gobernanza de datos, los circuitos de reporte obligatorio y planificar los recursos estratégicos (acreditación de centros, soporte en cuidados críticos, farmacovigilancia y modelos de financiamiento) para acompañar una expansión futura de la terapia celular.

Limitaciones del Estudio

Este trabajo posee un diseño descriptivo y se basa en datos agregados de registros institucionales; por lo tanto, no permite evaluar las indicaciones específicas por diagnóstico, los resultados clínicos de sobrevida ni variables de alta complejidad (tales como la fuente

de injerto, los regímenes de acondicionamiento o la profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped [EICH]). Asimismo, la información sobre CAR-T proviene del relevamiento directo en los centros y requerirá de una estandarización progresiva para asegurar su comparabilidad futura. Las comparaciones directas con los registros EBMT o CIBMTR deben interpretarse con cautela debido a las diferencias metodológicas y de cobertura de cada sistema. Sin embargo, estas limitaciones son coherentes con el objetivo primario del estudio: documentar de manera fidedigna la actividad nacional y sus tendencias actuales.

Conclusiones

En síntesis, entre 2019 y 2025, Argentina mostró un crecimiento sostenido en la actividad de TCPH, autólogos y alogénicos, este último principalmente a expensas del donante haploidéntico. Se registró un aumento de los trasplantes en adultos mayores y el inicio reciente de la terapia CAR-T en ensayos clínicos. Estos datos establecen una línea de base útil para la planificación sanitaria, permitiendo contextualizar la experiencia argentina dentro de las tendencias internacionales y regionales de rápida evolución.

Contribución de los autores: 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.

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

Bibliografía

1. Greco R, Ruggeri A, McLornan DP, Snowden JA, Alexander T, Angelucci E, y col. Indications for haematopoietic cell transplantation and CAR-T for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: 2025 EBMT practice recommendations. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(11):1499–525.
2. Zugasti I, Espinosa-Aroca L, Fidyk K, Mulens-Arias V, Diaz-Beya M, Juan M, y col. CAR-T cell therapy for cancer: current challenges and future directions. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):210.
3. Basquiera AL, Odstrcil Bobillo MS, Peroni ML, Sanchez Thomas D, Vitriu A, Berro M, y col. Temporal trends in hematopoietic stem cell transplantation in Argentina between 2009 and 2018: A collaborative study by GATMO-TC and INCUCAI. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2023;45(2):224–34.
4. Primer trasplante de médula ósea en el país [cited 2006]. Available from: <https://www.lanacion.com.ar/sociedad/se-cumplen-20-anos-del-primer-trasplante-de-medula-osea-en-el-pais-nid842583/>.
5. Primer estudio clínico de CAR-T en Argentina: Desafíos y oportunidades [Available from: <https://www.safybi.org/simposio/conferencias/20241030-1830/>].
6. Central de Reportes y Estadísticas del SINTRA-Trasplantes CPH: INCUCAI; [Available from: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiYmNiYjUzNWVtY-WVIMy00NTRjLWEzNzktZWE4NzRmNzMxN-DmIiwidCI6ImMzODRiMDhkLTBmYWVIt-NGE5Mi05MDgzLTQ2NTFmMjJhZTlwMSJ9>].
7. Pérez MI, Hervada Vidal X, Naveira-Barbeito G, Silva LC, Fariñas H, Vázquez E, y col. El programa epidat: usos y perspectivas. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2010;27:80–2.
8. Muffy L, Pasquini MC, Martens M, Brazauskas R, Zhu X, Adekola K, y col. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. *Blood.* 2017;130(9):1156–64.
9. Phelan R, Chen M, Bupp C, Bolon YT, Broglie L, Brunner-Grady J, y col. Updated Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States with an Additional Focus on Adolescent and Young Adult Transplantation Activity and Outcomes. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(7):409 e1– e10.
10. Shah NN, Ahn KW, Litovich C, Sureddi A, Kharfan-Dabaja MA, Awan FT, y col. Allogeneic transplantation in elderly patients ≥ 65 years with non-Hodgkin lymphoma: a time-trend analysis. *Blood Cancer J.* 2019;9(12):97.

11. Munshi PN, Vesole D, Jurczynski A, Zaucha JM, St Martin A, Davila O, y col. Age no bar: A CIBMTR analysis of elderly patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer*. 2020;126(23):5077–87.
12. Weller JF, Lengerke C, Finke J, Schetelig J, Platzbecker U, Einsele H, y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60-79 years in Germany (1998-2018): a registry study. *Haematologica*. 2024;109(2):431–43.
13. Maffini E, Ngoya M, Galimard JE, Harbi S, Kroger N, Platzbecker U, y col. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with AML aged 70 years or older in first remission. A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2023;58(9):1033–41.
14. Maakaron JE, Zhang MJ, Chen K, Abhyankar S, Bhatt VR, Chhabra S, y col. Age is no barrier for adults undergoing HCT for AML in CR1: contemporary CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(6):911–7.
15. Lin RJ, Artz AS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2021;2021(1):254–63.
16. Thida AM, Shah A, Steffens KF, Watters S, Duan M, Devine S, y col. Trends in US Hematology/Oncology Physician Perceptions and Referral Practices for Hematopoietic Cell Transplant: A National Survey Conducted by NMDP. *Cancer Med*. 2026;15(2):e71551.
17. Passweg JR, Baldomero H, Atlija M, Kleovoulou I, Witaszek A, Alexander T, y col. The 2023 EBMT report on hematopoietic cell transplantation and cellular therapies. Increased use of allogeneic HCT for myeloid malignancies and of CAR-T at the expense of autologous HCT. *Bone Marrow Transplant*. 2025;60(4):519–28.
18. Spellman SR, Xu K, Oloyede T, Ahn KW, Akhtar O, Bolon YT, y col. Current Activity Trends and Outcomes in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy - A Report from the CIBMTR. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(8):505–32.
19. Galeano S, Bonfim C, Karduss A, Jaimovich G, Gomez-De Leon A, Bettarello G, y col. Results of the Latin American Bone Marrow Transplantation Society (LABMT) activity survey 2019-2022: the impact of the COVID-19 pandemic and the increase in related haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant*. 2025;60(7):971–7.
20. Mehta RS, Schmidt G, Williams K, Patel SA, Schetelig J, Savani B, y col. Choosing Between HLA-Mismatched Unrelated and Haploidentical Donors: Donor Age Considerations. *Transplant Cell Ther*. 2025;31(9):680–92.
21. Cinthya Corrêa da S, Anderson João S, Paula Moreira da Silva S, Antonio Vaz M, Heliz Regina Alves das N, Monique A, y col. CURRENT USE AND OUTCOMES OF CELLULAR THERAPY: BRAZILIAN SUMMARY SLIDES -2025. *JOURNAL OF BONE MARROW TRANSPLANTATION AND CELLULAR THERAPY*. 2025;6(1):271.



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.

Descarte de células progenitoras hematopoyéticas en una unidad de trasplante pediátrico a lo largo de 10 años

Disposal of hematopoietic progenitor cells in a pediatric transplant unit over 10 years

Varela, M¹ ; Formisano, S² ; Iglesias, D² ; González, G² ; D'Angelo, G² .

¹ Laboratorio de CPH-Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

² Unidad de Trasplante de Médula Ósea Hospital de Niños Sor María Ludovica. La Plata, Buenos Aires, Argentina.

marcejuan_07@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 22/4/2026

Fecha aprobación: 28/7/2026



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 2: 19-26
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: Criopreservación,
Células Progenitoras Hematopoyéticas,
Descarte,
Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

Keywords: Cryopreservation,
Hematopoietic Progenitor Cells,
Disposal,
Hematopoietic Stem Cell Transplantation.

Resumen

Introducción: La criopreservación de Células Progenitoras Hematopoyéticas (CPH) constituye una práctica esencial en los programas de trasplante tanto autólogo, como alogénico. Sin embargo, una proporción significativa de las unidades recolectadas permanecen almacenadas sin uso o son finalmente descartadas, lo que plantea desafíos éticos, logísticos y económicos.

Materiales y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en un centro público pediátrico argentino, analizando las unidades de CPH criopreservadas entre noviembre de 2014 y noviembre de 2024. Se describió la relación entre unidades almacenadas,

infundidas y descartadas, distribución por tipo de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH), los motivos de descarte y la duración del almacenamiento.

Resultados: Durante un período de 10 años se criopreservaron 204 unidades correspondientes a 80 pacientes. En total, el 33 % de las unidades fueron descartadas. El mayor porcentaje de descarte se observó en los trasplantes alogénicos no relacionados (52 %), seguido por los autólogos (19 %) y los alogénicos relacionados (14 %).

Discusión: En esta serie retrospectiva de 10 años en una unidad pública de trasplante pediátrico, aproximadamente un tercio de las unidades criopreser-

vadas fueron descartadas. El descarte se concentró principalmente en el grupo de trasplantes no relacionados, debido a la práctica de criopreservar unidades de back up que finalmente no se utilizan. En los trasplantes autólogos, el descarte estuvo asociado a progresión de enfermedad o fallecimiento, mientras que en los relacionados el porcentaje de descarte fue bajo.

Entre las estrategias de mejora se incluyen la definición de criterios estrictos para criopreservación de unidades de back up, definición de periodos de almacenamiento y políticas de descarte.

Conclusión: Estos hallazgos, en línea con reportes internacionales, refuerzan la necesidad de establecer políticas claras y estandarizadas para el descarte de productos criopreservados, con el fin de optimizar recursos y asegurar la trazabilidad en la gestión de productos celulares. Es necesario debatir la duración del almacenamiento de las unidades de CPH no utilizadas para alcanzar un consenso sobre su eliminación ética.

Abstract

Introduction: Cryopreservation of hematopoietic progenitor cells (HPC) is an essential practice in both autologous and allogeneic transplant programs. However, a significant proportion of the collected units remain stored unused or are ultimately discarded, posing ethical, logistical, and economic challenges.

Materials and Methods: A retrospective study was conducted at a public pediatric center in Argentina, analyzing cryopreserved HPC units between November 2014 and November 2024. The relationship between stored, infused, and discarded units, distribution by type of hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), reasons for discarding, and storage duration were described.

Results: Over a 10-year period, 204 units corresponding to 80 patients were cryopreserved. Overall, 33% of the units were discarded. The highest percentage of discarded units was observed in unrelated allogeneic transplants (52%), followed by autologous transplants (19%) and related allogeneic transplants (14%).

Discussion: In this 10-year retrospective series from a public pediatric transplant unit, approximately one-third of the cryopreserved units were discarded. Discarding was concentrated mainly in

the unrelated transplant group, due to the practice of cryopreserving backup units that are ultimately not used. In autologous transplants, discarding was associated with disease progression or death, while the percentage of discarded units was low in related allogeneic transplants.

Strategies for improvement include defining strict criteria for cryopreservation of backup units, establishing storage periods, and implementing disposal policies.

Conclusion: These findings, consistent with international reports, reinforce the need to establish clear and standardized policies for the disposal of cryopreserved products in order to optimize resources and ensure traceability in the management of cell products. It is necessary to discuss the storage duration of unused hematopoietic progenitor cell units to reach a consensus on their ethical disposal.

Introducción

La criopreservación de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) constituye una estrategia fundamental en los programas de trasplante, tanto autólogos como alogénicos.

Está muy bien documentada la seguridad del almacenamiento de CPH a largo plazo en ultrafreezer mecánico a -80°C , comparado con el tradicional a -196°C en nitrógeno líquido, extendiéndose inclusive, cada vez más el periodo de almacenamiento considerado como seguro⁽¹⁻⁵⁾.

Para que esto sea posible, debe existir un programa de estabilidad que evalúe la viabilidad y potencia de los productos de terapia celular criopreservados anualmente, manteniendo un monitoreo cuidadoso del potencial clonogénico, que garantice la capacidad funcional de las CPH, mientras dure su almacenamiento, tal como lo indican los estándares internacionales FACT-JACIE; la implementación de dicho programa supone una carga adicional para los laboratorios de procesamiento y almacenamiento de productos celulares⁽⁶⁾.

En Europa, la encuesta multicéntrica de Holbro et al.⁽⁷⁾ mostró una gran heterogeneidad en las prácticas de manipulación y descarte de productos celulares entre centros, destacando la falta de estandarización pese a la existencia de marcos regulatorios (JACIE/EBMT), Kriegsmann et al.⁽⁸⁾ documentaron en más de 2.000 unidades que aproximadamente el 20 % fueron descartadas, principalmente por falleci-

miento del receptor, duplicidad (dosis de "respaldo") o fallas de calidad, con tiempos de almacenamiento promedio de cinco años.

En países en desarrollo, Devadas et al.⁽⁹⁾ plantearon la sustentabilidad del almacenamiento prolongado, observando que hasta un 30 % de las unidades permanecían sin uso, implicando un costo considerable. En América Latina, Mendonça et al.⁽¹⁰⁾ reportaron que el óbito del receptor representó más del 90 % de los motivos de descarte, evidenciando particularidades regionales.

En Argentina, el Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea (GATMO, 2020) propuso recomendaciones para el descarte de productos de CPH, enfatizando la necesidad de políticas de trazabilidad y documentación formal⁽¹¹⁾.

Existen pocos reportes sistematizados que cuantifiquen esta situación y debido a la escasez de datos sobre la duración del almacenamiento, no existe un consenso general sobre la eliminación de dichas unidades.

El presente estudio analiza una década de experiencia en un centro público de trasplante pediátrico, describiendo la magnitud y causas del descarte de CPH, con el propósito de aportar evidencia nacional para el diseño de políticas racionales de almacenamiento y eliminación.

Materiales y Métodos

Se realizó un análisis descriptivo, retrospectivo de todas las unidades de CPH criopreservadas en nuestro centro entre noviembre de 2014 y noviembre de 2024, utilizando frecuencias y proporciones, comparándose con reportes internacionales recientes.

Las CPH fueron colectadas de acuerdo a los estándares internacionales con movilización del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) seguido de leucaféresis de grandes volúmenes en una o más oportunidades, de acuerdo a la celularidad requerida, generalmente se recolectaron $3-5 \times 10^6$ /kg de células CD34+ o a través de la extracción de médula ósea en quirófano bajo anestesia general.

Las células recolectadas se dividieron en bolsas y se criopreservaron con técnica de reducción de volumen manual, para llegar a una concentración final de DMSO de 10% con descenso "no controlado" de temperatura; cada bolsa no contenía más de 100 ml de producto criopreservado. Estas bolsas se denominaron unidades de CPH.

Como práctica institucional, en el contexto de TCPH autólogo, todas las células fueron criopreservadas y almacenadas en freezer mecánico a -80°C .

En el caso de los trasplantes alogénicos, las CPH se almacenaron como dosis de resguardo solo si la colecta produjo una dosis de CD34+ superior a 5×10^6 / kg, o si por algún motivo no podían infundirse en fresco, como ocurrió, por ej. durante la pandemia del COVID-19.

Debido a que las indicaciones y la cinética del uso de CPH son diferentes entre el trasplante autólogo y el alogénico, se describirán por separado.

Excepto en los casos en que un paciente ha muerto, desechar el producto celular almacenado puede considerarse poco ético.

El trabajo fue registrado ante el Comité Institucional de Revisión de Protocolos de Investigación (CIRPI) de nuestra institución. Dado su carácter retrospectivo y observacional, basado exclusivamente en el análisis de datos previamente registrados, sin intervenciones adicionales ni modificaciones de la atención asistencial, no se requirió consentimiento informado específico para investigación.

Desde 2017, nuestra política ha sido guardar dosis de resguardo o back-up durante un año. No obstante, la duración del almacenamiento de CPH criopreservadas es un tema de debate.

Resultados

Durante 10 años, se criopreservaron 204 unidades de CPH para 80 pacientes.

En total, 68 unidades fueron descartadas (33%), siendo los no relacionados, el grupo con mayor descarte relativo (Fig. 1a).

Distribución por grupo

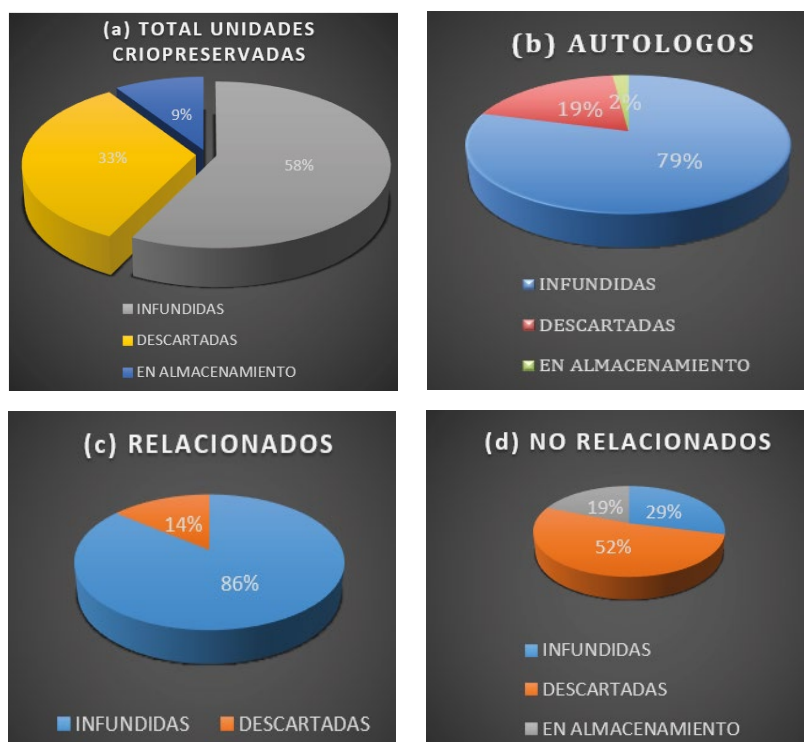
La tasa de descarte difirió significativamente entre los tres grupos de trasplante (test exacto de Fisher, $p < 0,001$).

AUTÓLOGO

Se criopreservaron 107 unidades de CPH para trasplante autólogo, para 37 pacientes.

Se infundieron 85 unidades para 31 pacientes y aún se conservan 2 unidades con probabilidad de infusión para 1 paciente.

Se descartaron 20 unidades, de esas, 14 corresponden a 5 pacientes en los cuales el trasplante no se realizó, 4 por progresión de enfermedad (PE) y 1 por

Figura 1. Distribución unidades de CPH por tipo de trasplante**Tabla 1.** Distribución de unidades de CPH por tipo de trasplante

Grupo	Pacientes	Unidades criopreservadas	Unidades Infundidas	Unidades Descartadas	% Descarte (IC95 %)
Autologos	37	107	85	20	19 (11,8–27,4)
Relacionados	5	7	6	1	14 (0,4–57,9)
No relacionados	38	90	26	47	52 (41,4–62,9)
Total	80	204	117	68	33

motivos personales de la familia del paciente. Las otras 6 se descartaron: 1 (back-up) por PE, 2 (back-up) por política del establecimiento luego de 1 año de almacenamiento, y las otras 3 por considerarlas inadecuadas para el trasplante, por celularidad insuficiente o cultivo bacteriológico positivo. Tabla 2 (Fig. 1b).

Se realiza también la descripción de la distribución de unidades criopreservadas para TCPH Autólogo, según diagnóstico y utilización. Tabla 3.

En las unidades descartadas con datos disponibles sobre la duración del almacenamiento (n=19), la mediana fue de 5 meses (rango: 1–13 meses).

ALOGÉNICO RELACIONADO

En el mismo periodo, se criopreservaron 7 unidades para trasplante alogénico relacionado, 4 como dosis

para infusión, y las otras como dosis de back up.

Las almacenadas como dosis para infusión, fueron criopreservadas, en 1 caso por no alcanzar la dosis meta con una sola colecta y en los otros en contexto de pandemia COVID-19; todas fueron infundidas.

De las 3 unidades almacenadas como back up, 2 fueron infundidas en 2 pacientes por fallo secundario de graft y la otra fue descartada por fallecimiento del paciente. (Fig. 1c)

La única unidad descartada permaneció almacenada durante 22 días y el descarte se produjo, debido al fallecimiento del receptor.

ALOGÉNICO NO RELACIONADO

En la población de TCPH alogénicos no relacionados, durante el período de referencia se criopreservaron 90 unidades de CPH correspondientes a 38 pacientes.

Tabla 2. Motivos de descarte de unidades para TCPH Autologo.

Motivo	Unidades	Pacientes	%
Progresión de enfermedad	14	5	70
Motivos personales de la familia	1	1	5
Inadecuadas para TCPH	3	2	15
Vencimiento	2	2	10

Tabla 3. Descripción de las unidades para TCPH Autólogo

Autólogos	Neuro- blastoma	LH	LNH	LMA	Medulo- blastoma	Retinoblastoma	Tumor germinal	Total
N	23	4	2	2	2	2	2	37
U. Criopreservadas	61	13	7	14	3	4	5	107
MEDIA DE U Criopreservadas POR PACIENTE	2.65	3.25	3.5	7	1.5	2	2.5	2.89
U Infundidas	41	13	5	14	3	4	5	85
U Infundidas/ Criopreservadas	0.67	1	0.7	1	1	1	1	0.8
Ptes que recibieron todas las U Criopreservadas (%)	14 (60.9)	4 (100)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	27 (73%)
Ptes que recibieron parcialmente las U Criopreservadas(%)	4(17)	0	0	0	0	0	0	4 (10.8%)
Ptes que no recibieron ninguna U Criopreservada (%)	5 (22%)	0	1 (50%)	0	0	0	0	6 (16%)
U que aún están almacenadas (%)	0	0	2 (28.5)	0	0	0	0	2 (1.88%)

U:Unidades; Ptes:pacientes

De ellas, 55 unidades fueron almacenadas como back-up en 28 pacientes y 35 fueron almacenadas para una posterior infusión en 16 pacientes. Ambas finalidades coexistieron en 6 pacientes, por lo que los grupos no fueron mutuamente excluyentes.

De las 35 unidades destinadas a la infusión, 24 fueron infundidas y 9 permanecen almacenadas con muy pocas probabilidades de ser infundidas. Estas últimas corresponden a 4 pacientes: en 3 de ellos (8 unidades), la indicación de trasplante vigente al momento de la colecta fue posteriormente reconsiderada; en el paciente restante (1 unidad), el padre retiró el consentimiento. Las 2 unidades restantes fueron descartadas, una por progresión de enfermedad y otra por considerarse inadecuada para el TCPH.

De las 55 unidades almacenadas como back-up, solo 2 fueron utilizadas terapéuticamente: una como DLI ante quimerismo mixto y otra para un segundo TCPH ante fallo primario del injerto. Ocho unidades permanecen almacenadas y 45 fueron descartadas, luego de un tiempo promedio de almacenamiento de 12,7 meses con un rango de 1 a 26 meses por motivos detallados en la Tabla 4.

Considerando el destino final de las 90 unidades criopreservadas, 26 fueron infundidas, 47 fueron descartadas y 17 permanecen almacenadas, lo que representa un porcentaje de descarte del 52 %. (Fig. 1d).

Se realiza también la descripción de la distribución de unidades criopreservadas para TCPH Alogénico No Relacionado, según diagnóstico y utilización. Tabla 5.

Tabla 4. Motivos de descarte unidades para TCPH No Relacionados

Motivo	Unidades	Pacientes	%
Fallecimiento del receptor	17	9	36
Vencimiento de la unidad	21	11	45
Inadecuado para TCPH	3	2	6
Fallo primario de graft; no se considera al donante como opción	6	2	13

Tabla 5. Descripción de las unidades para TCPH Alogénico No Relacionado

No Relacionados	LLA	IDCS	LMA	AAS	SHF	EGC	SMD	WAS	Total
N	15	7	4	4	3	2	2	1	38
Ptes en los cuales se almacenaron como back up	12	5	4	3	2	1	1	0	28
Ptes en los cuales NO almacenaron como back up	3	2	0	1	1	1	1	1	10
U Criopreservadas	38	15	10	13	5	3	5	1	90
Media de U almacenadas /pte	2.53	2.14	2.50	3.25	1.67	1.5	2.5	1	2.37
U Infundidas (%)	13 (34.2)	1 (6.7)	2 (20)	1 (7.7)	4 (80)	2 (66.6)	2 (40)	1 (100)	26 (28.9)
U aún almacenadas (%)	4 (10.5)	4 (26.6)	1 (10)	5 (38.5)	0	0	3 (60)	0	17 (18.9%)

U: Unidades; Ptes: Pacientes

Discusión

En esta serie retrospectiva de 10 años en una unidad pública de trasplante pediátrico, encontramos que aproximadamente un tercio de las unidades criopreservadas fueron descartadas. El descarte se concentró principalmente en el grupo de trasplantes no relacionados, debido a la práctica de criopreservar unidades de back up que finalmente no se utilizan. En los trasplantes autólogos, el descarte estuvo asociado a progresión de enfermedad o fallecimiento, mientras que en los relacionados fue bajo.

Estos hallazgos coinciden con lo reportado en otras series internacionales, donde el descarte oscila entre 20–40%. La duración del almacenamiento mostró variabilidad, lo que resalta la importancia de definir políticas claras respecto al tiempo máximo de conservación de unidades no utilizadas⁽¹²⁾.

En centros pediátricos, como el nuestro, que realizan trasplante alogénico con donante adulto no relacionado, es frecuente recibir productos de aféresis con una celularidad superior a la necesaria para cubrir la dosis objetivo del receptor pediátrico. Esta diferencia de peso entre donante adulto y receptor pediátrico lleva a la generación de más de una unidad criopreservada por paciente. Esto puede ocasionar un aumento no intencional en la cantidad de

unidades almacenadas.

Entre las estrategias de mejora se incluyen la definición de criterios estrictos para criopreservación de back ups, políticas de descarte y planificación anticipada en trasplantes autólogos. Si bien este estudio tiene limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo, constituye una de las primeras series locales en cuantificar el descarte de CPH pediátricas.

Como limitación adicional, debe considerarse que la política institucional de almacenamiento de las unidades de back-up se modificó en 2017, estableciéndose a partir de entonces un período de conservación de un año. Este cambio introduce heterogeneidad temporal en la cohorte, dado que los criterios y tiempos de conservación no fueron uniformes durante todo el período analizado.

Se estimó un costo directo promedio de criopreservación de aproximadamente US\$200 por unidad, considerando exclusivamente el DMSO y las bolsas EVA utilizadas. Para esta estimación se revisaron los precios de adquisición institucionales correspondientes a distintas compras realizadas durante el período analizado, convirtiendo los valores en pesos a dólares estadounidenses según la cotización vigente al momento de cada compra.

No se incluyeron los costos asociados al almacena-

miento, mantenimiento, recursos humanos, infraestructura u otros componentes del procesamiento. El almacenamiento prolongado de unidades que finalmente no son utilizadas implica además un consumo sostenido de recursos, cuyo impacto económico no fue cuantificado en el presente estudio y podría ser objeto de futuros análisis específicos.

No fue un objetivo del presente estudio analizar costos ni rentabilidad en un sentido estricto. No obstante, del análisis surge una discrepancia entre la cantidad de unidades de CPH recolectadas y almacenadas y su utilización real en la práctica clínica. Esta consideración económica se incluye con el único fin de contribuir a la optimización de la práctica clínica y de la utilización de recursos en el futuro.

Contribución de los autores: 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.

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

Bibliografía

1. McCullough J, Haley R, Clay M, Hubel A, Lindgren B, Moroff G. Long-term storage of peripheral blood stem cells frozen and stored with a conventional liquid nitrogen technique compared with cells frozen and stored in a mechanical freezer. *Transfusion*. 2010 Apr;50(4):808-19. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02482.x. Epub 2009 Nov 13. Erratum in: *Transfusion*. 2010 Oct;50(10):2285. PMID: 19912586.
2. Detry G, Calvet L, Straetmans N, Cabrespine A, Ravoet C, Bay JO, Petre H, Paillard C, Husson B, Merlin E, Boon-Falleur L, Tournilhac O, Delannoy A, Halle P. Impact of uncontrolled freezing and long-term storage of peripheral blood stem cells at - 80 °C on haematopoietic recovery after autologous transplantation. Report from two centres. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jun;49(6):780-5. doi: 10.1038/bmt.2014.53. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24686987.
3. SM Campos-Carli, OAM Filho, DMV Avelar, EM Fagundes, RL Guerino-Cunha, CMF Ribeiro, CRYOPRESERVATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS AT - 80C: HOW LONG IS IT SAFE? Abstract Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Volume 46, Supplement 4, 2024, Page S725, ISSN 2531-1379, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2024.09.1219>
4. Pinar, I. E., Sahin, M., Gursoy, V., Ersal, T., Budak, F., Ozkocaman, V., & Ozkalemkas, F. (2025). Viable and Functional: Long-Term -80 °C Cryopreservation Sustains CD34+ Integrity and Transplant Success. *Journal of Clinical Medicine*, 14(19), 7032. <https://doi.org/10.3390/jcm14197032>
5. Rebecca Axelsson-Robertson , Thomas Poirer , Lyda M. Osorio , Michael Uhlin , Long-Term Cryopreservation of Hematopoietic Stem and Progenitor Cells: Functional Viability Beyond Two Decades, *Cytotherapy* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2025.09.001>
6. FACT-JACIE Standards for Hematopoietic Cellular Therapy Accreditation Manual Ninth Edition https://www.ebmt.org/sites/default/files/2025-10/STS.5.2.051_HCT_Manual_9th_Ed_R1.pdf
7. Holbro A, Baldomero H, Lanza F, et al Handling, processing and disposal of stem cell products in Europe: A survey by the cellular therapy and immunobiology working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cytotherapy*. 2018 Mar;20(3):453-460. doi: 10.1016/j.jcyt.2017.12.005. Epub 2018 Jan 17. PMID: 29352666

8. Kriegsmann K, Wack M, Pavel P, Schmitt A, Kriegsmann M, Bruckner T, Müller-Tidow C, Wuchter P. Collection, Cryostorage, Transplantation, and Disposal of Hematopoietic Stem Cell Products. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb;25(2):382-390. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.013. Epub 2018 Sep 20. PMID: 30244098
9. Devadas SK, Khairnar M, Hiregoudar SS, Ojha S, Punatar S, Gupta A, Gokarn A, Bhole P, Kannan S, Khattry N. Is long term storage of cryopreserved stem cells for hematopoietic stem cell transplantation a worthwhile exercise in developing countries? *Blood Res*. 2017 Dec;52(4):307-310. doi: 10.5045/br.2017.52.4.307. Epub 2017 Dec 26. PMID: 29333408; PMCID: PMC5762742.
10. MC Mendonça, FS Ghaname, TFN Araújo, ML Puls, MC Braga, NCN Lima, VRH Nunes, VS Freitas, EM Almeida, C Almeida-Neto, MOTIVOS DE DESCARTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS CRIOPRESERVADAS Abstract Hematology, Transfusion and Cell Therapy, Volume 45, Supplement 4, 2023, Page S518, ISSN 2531 1379, <https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.954>.
11. Basquiera, A. L., Tisi Baña, M. F., Ferini, G. A., Makiya, M. L., Burgos Pratz, L. D., Milovic, V., Jaimovich, G., García, J. J., Arbelbide, J. A., & Abichain, P. L. (2020). Recomendaciones para el descarte de productos de CPH/linfocitos criopreservados: consenso del Grupo Argentino de Trasplante de Médula Ósea (GATMO). *Revista Hematología*, 24(1), 54–58. Recuperado a partir de <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/226>
12. Perseghin P, Marchetti M, Pierelli L, Olivieri A, Introina M, Lombardini L, Accorsi P, Petrini C, Risso M, Bosi A; Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare; Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo; Centro Nazionale Trapianti. A policy for the disposal of autologous hematopoietic progenitor cells: report from an Italian consensus panel. *Transfusion*. 2014 Sep;54(9):2353-60. doi:10.1111/trf.12619. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24654567.



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.

Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda en la población de un seguro médico privado: incidencia y caracterización

Epidemiology of acute lymphoblastic leukemia in a private health insurance population: incidence and characterization

Patiño, A¹; Vicens, J²; Gimenez Conca, A¹.

¹ Sección de Hematología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

² Sección de Epidemiología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

flapatino@gmail.com

Fecha recepción: 27/8/2025

Fecha aprobación: 14/4/2026



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 2: 27-38
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda;
Incidencia;
Estudios de cohortes;
Supervivencia;
Adulto;
Pediatria.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia;
Incidence;
Cohort studies;
Survival;
Adult;
Pediatrics.

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia heterogénea con datos epidemiológicos limitados en Latinoamérica, especialmente en adultos. El objetivo fue describir la epidemiología de la LLA en afiliados a un sistema de salud privado en Argentina.

Métodos: Cohorte dinámica, observacional, retrospectiva (2010–2019) de pacientes pediátricos y adultos afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (PS-HIBA). La validez de caso incidente se aseguró mediante revisión de historias clínicas y estudios hematopatológicos. Se describieron variables clínicas y de laboratorio; la supervivencia se estimó con Kaplan–Meier y las tasas (incidencia y mortalidad) con IC95%.

Resultados: Se identificaron 25 casos de LLA; mediana de edad 47 años; 56% varones. El 92% presentó linaje B, predominando LLA-B común. La super-

vivencia al año fue 68% (IC95% 46–82) y a dos años 50% (IC95% 29–68); en adultos, 52% al año (IC95% 27–73), y 24% a dos años (IC95% 6–47), mientras que todos los pacientes pediátricos permanecían vivos a los dos años. La mediana de supervivencia global fue 2,17 años; en adultos, 1,02 años, y no fue alcanzada en pacientes pediátricos. La tasa de mortalidad global fue 17 por 100 personas-año (IC95% 10–30). La incidencia fue 1,55 por 100.000 afiliados-año (IC95% 1,01–2,3); pediátricos 2,87 (IC95% 1,24–5,66) y adultos 1,28 (IC95% 0,74–2,05).

Conclusiones: En esta cohorte, la LLA mostró una distribución etaria desplazada hacia adultos, con supervivencia inferior en ellos frente a pacientes pediátricos. Los hallazgos refuerzan la influencia de la edad en la incidencia y el pronóstico, y subrayan la necesidad de registros centralizados y estudios locales que incluyan adultos para optimizar diagnóstico y tratamiento.

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a heterogeneous neoplasm with scarce epidemiologic data from Latin America, particularly in adults. We aimed to describe the epidemiology of ALL among members of a private health system in Argentina.

Methods: Dynamic, observational, retrospective cohort (2010–2019) including pediatric and adult patients enrolled in the Hospital Italiano de Buenos Aires Health Plan. Incident cases were validated by chart review and hematopathology. Clinical/laboratory features were described; survival was estimated with Kaplan–Meier, and rates (incidence and mortality) with 95% CIs.

Results: Twenty-five ALL cases were identified; median age 47 years; 56% male. B-lineage accounted for 92%, predominantly common B-ALL. One-year survival was 68% (95% CI 46–82) and two-year survival 50% (95% CI 29–68); among adults, 52% at one year (95% CI 27–73), and 24% at two years (95% CI 6–47), while all pediatric patients remained alive at two years. Median overall survival was 2.17 years; 1.02 years in adults; and not reached in pediatric patients. The mortality rate was 17 per 100 person-years (95% CI 10–30). Overall incidence was 1.55 per 100,000 member-years (95% CI 1.01–2.3); pediatric 2.87 (95% CI 1.24–5.66) and adult 1.28 (95% CI 0.74–2.05).

Conclusions: In this cohort, ALL showed an age distribution skewed toward adults, with lower survival compared with pediatric patients. Findings highlight the influence of age on incidence and prognosis, and underscore the need for centralized registries and local studies including adults to improve diagnosis and care.

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica heterogénea, siendo el tipo B el 88% de los casos^{1,2}. Es más frecuente en niños y solo el 20% de todos los casos de LLA recién diagnosticados ocurren en adultos mayores. Presenta una incidencia de distribución bimodal, con un pico de incidencia entre 1–4 años de edad y un segundo pico a partir de los 45 años^{3–6,31}, con predominio masculino^{3,7}.

La principal fuente de información sobre incidencia en LLA proviene de estudios realizados en paí-

ses desarrollados y en población pediátrica, debido a que estos países disponen de registros detallados a nivel nacional y a que la población pediátrica es la más afectada por esta patología. Por ejemplo, Estados Unidos presenta una tasa de incidencia de LLA en toda la población y ajustada por edad de 1.9 por cada 100.000 personas-año⁸. Por otro lado, estudios europeos mostraron diferentes incidencias en población pediátrica entre 1.1 y 4.27 por 100.000 habitantes-año, de acuerdo al área geográfica estudiada^{3,4,7,9}.

Por su parte, Latinoamérica presenta escasa información, la mayoría proveniente de regiones específicas y con escasos pacientes^{10,11}. Actualmente en la Argentina, la principal fuente de datos en LLA está dada por el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) que informó una incidencia de 3.89 por 100.000 personas-año, para el periodo 2000–2019¹². Sin embargo, no existen datos epidemiológicos que incluyan la población adulta. Cabe destacar que las estimaciones globales recientes muestran un incremento sostenido de la carga de la enfermedad y, en particular, un aumento marcado de la proporción de pacientes de edad avanzada^{32,33}, lo que refuerza la necesidad de disponer de datos poblacionales que incluyan a los adultos. No obstante, son escasos los trabajos diseñados específicamente para estimar la incidencia de LLA en esta población, de modo que la información epidemiológica actualizada sobre el adulto sigue siendo limitada.

En este trabajo nos proponemos conocer las características epidemiológicas de esta enfermedad en la población de afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (PS-HIBA) en el periodo 2010–2019. Los objetivos de esta investigación son describir las características generales al diagnóstico y tratamiento de primera línea, así como conocer la supervivencia de los pacientes con LLA y estimar la incidencia de esta enfermedad.

Materiales y Métodos

Diseño y ámbito

Se realizó estudio de cohorte dinámica, observacional, retrospectiva y descriptiva. Se estudiaron a los pacientes adultos y pediátricos con LLA dentro de la población constituida por todos los afiliados al PS-HIBA (sistema prepago hospitalario) entre 01 de enero del 2010 y 31 de diciembre del 2019. La investigación se llevó a cabo en el HIBA, que incluye

2 hospitales de alta complejidad ubicados en el Área Metropolitana de Buenos Aires.

La cohorte del PS-HIBA está compuesta por alrededor de 170.000 afiliados al sistema prepago de salud del HIBA. Todos los afiliados tienen acceso a los mismos servicios de salud quedando todas las interacciones y prácticas registradas en la historia clínica electrónica. Esta cohorte es dinámica, ya que los integrantes ingresan y egresan en diferentes puntos del tiempo (a través de la afiliación y desafiliación). Al inicio en 2010 había 144.103 afiliados activos, con un 13% menores de 15 años y un 37% mayores de 60 años. Al final del período evaluado en 2019 hubo 176.071 afiliados activos, con un 12% menores de 15 años y un 40% mayores de 60 años. El número de afiliados al PS-HIBA aumentó un 22% durante el período de estudio, con una mayor proporción de adultos mayores, especialmente en el grupo de 80 años o más. La composición de la población en términos de edad y sexo se puede observar en la Figura 1, que muestra las pirámides poblacionales de los afiliados al PS-HIBA al inicio y al final del período de estudio.

Validación de caso incidente de LLA

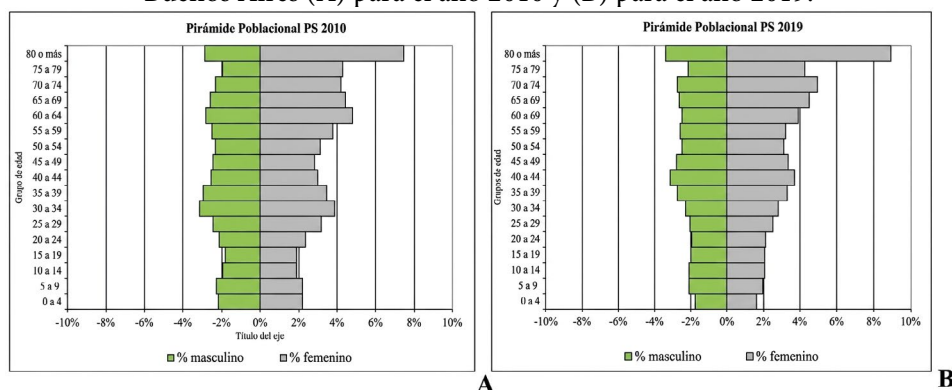
Se consideró caso incidente a todo afiliado al PS-HIBA que durante el período de estudio fuera diagnosticado con LLA. El diagnóstico de LLA se definió según la detección $\geq 20\%$ de linfoblastos en médula ósea basada en la revisión hematopatológica de los materiales de biopsia y aspirado de médula ósea (evaluación morfológica e inmunofenotipificación por citometría de flujo).

Para caracterizar la población de pacientes con LLA, se consideraron variables de las siguientes dimensiones: características demográficas y clínicas al diag-

nóstico, características de resultados analíticos al diagnóstico, primer tratamiento recibido y respuesta inicial, como así también, datos de seguimiento de los pacientes.

Los datos utilizados se obtuvieron a partir del sistema de información hospitalario (SIH), que almacena la información generada en el ámbito asistencial y administrativo, incluyendo la historia clínica electrónica (HCE). Para la identificación de los casos potenciales de LLA se utilizó una estrategia amplia, en múltiples etapas, sobre el SIH y la HCE. La búsqueda inicial se basó en la presencia de problemas o diagnósticos registrados mediante términos específicos relacionados con la enfermedad («leucemia», «leucemia aguda», «leucemia linfoblástica aguda», «leucemia linfóide aguda» y la sigla «LLA»). A partir de los casos potenciales así identificados, se revisaron manualmente todas las HCE y se confirmó el diagnóstico mediante los resultados del medulograma, anatomía patológica y citometría de flujo. Dado el bajo número inicial de casos identificados, se realizó una segunda búsqueda ampliada, con apoyo del equipo de informática médica, incorporando términos y variantes diagnósticas adicionales con el objetivo de maximizar la sensibilidad de captura. Cabe señalar que, en el flujo de trabajo institucional, tanto la indicación de tratamiento quimioterápico como la carga y vinculación de los informes de citometría de flujo y de anatomía patológica requieren la existencia de un problema diagnóstico asociado en la HCE, lo que asegura una elevada sensibilidad en la identificación de los casos manejados dentro de la red. La evaluación del compromiso del sistema nervioso central se realizó mediante el estudio citológico del líquido cefalorraquídeo, conforme a la

Figura 1. Pirámide poblacional según edad y sexo de los afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (A) para el año 2010 y (B) para el año 2019.



práctica vigente durante el período de estudio; no se aplicó de forma sistemática la citometría de flujo del líquido cefalorraquídeo. Asimismo, en la misma revisión, se recolectaron las variables de caracterización de los pacientes con LLA. Se utilizó el padrón del PS-HIBA para obtener los denominadores necesarios para calcular las tasas.

Análisis estadísticos

Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartil, dependiendo de la distribución observada. Las variables categóricas se describieron como frecuencias absolutas y porcentajes relativos en cada categoría. El análisis de supervivencia se realizó según el método de Kaplan Meier. Se estimó la tasa de mortalidad como fallecimientos cada 100 personas con diagnóstico de LLA-años y la supervivencia por cada año al diagnóstico, con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%), así como el gráfico de la función de supervivencia.

La incidencia de LLA se calculó como densidad de incidencia (DI), considerando el número de casos incidentes en el numerador y la suma de tiempo en riesgo (expresado en personas-años) que aportó cada afiliado a PS-HIBA durante el período 2010-2019 en el denominador. Dado que se trata de una cohorte dinámica, cada persona participó en el estudio entre el 01 enero 2010 o la fecha de afiliación a PS-HIBA (en el caso de que se hubieran afiliado luego del inicio de la cohorte), y hasta lo que ocurriera primero: diagnóstico de LLA, pérdida de seguimiento del paciente (por desafiliación al PS-HIBA o muerte sin haber desarrollado LLA) y de no haber ocurrido lo anterior (diagnóstico de LLA o pérdida de seguimiento), se consideró la fecha de fin de seguimiento el 31 de diciembre de 2019 (finalización del estudio). Se excluyeron aquellos afiliados con diagnóstico de LLA previo al inicio del período de estudio. Las tasas de incidencia se expresaron como el número de casos por cada 100.000 afiliados-años, junto con sus respectivos IC95 % (utilizando la distribución de Poisson). Además, se estandarizaron las tasas de incidencia por edad (cada 10 años) mediante el método directo, utilizando diversas poblaciones de referencia, como la población estándar mundial Segi, la población estándar mundial según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la población estándar de Estados Unidos para el año 2000⁽⁸⁾.

Los análisis estadísticos se realizaron para el total de la población con LLA y se estratificaron en dos grupos etarios: el grupo pediátrico, que incluye pacientes menores o iguales a 17 años, y el grupo de adultos, conformado por pacientes mayores de 18 años. El análisis estadístico se realizó utilizando el software STATA versión 13.

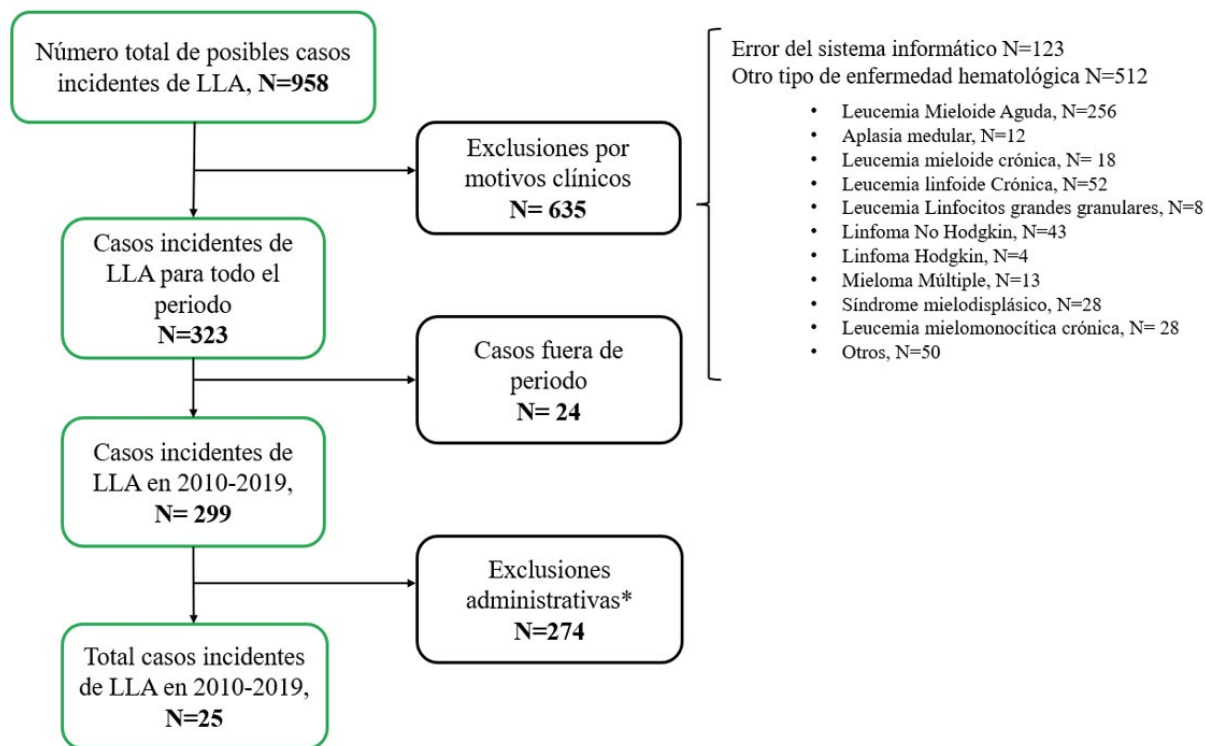
Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (N°3097/2020). Dado el carácter retrospectivo, el comité otorgó dispensa del consentimiento informado. Se mantuvo la confidencialidad de los datos según la Declaración de Helsinki.

Resultados

Se identificaron 25 pacientes con diagnóstico de LLA afiliados al PS-HIBA entre 2010 y 2019, a partir de 958 posibles casos de LLA obtenidos de bases de datos hospitalarias. El flujograma que muestra el proceso de selección de caso incidente de LLA se presenta en la figura 2.

Los datos demográficos y características diagnósticas de los pacientes se presentan en la Tabla 1. Del total de casos incidentes de LLA, 8 pacientes fueron pediátricos y 17 adultos. De estos últimos, 3 integraron el subgrupo de adolescentes y adultos jóvenes (AYA, 15 a 40 años). La mediana de edad para toda la cohorte fue de 47 años, siendo el 56% de sexo masculino. Los varones tuvieron una mediana de edad al diagnóstico más temprana que las mujeres (43 vs. 66 años). La mayoría de los pacientes adultos tuvieron pocas comorbilidades (mediana de 1 punto en el Score de Charlson). La inmunotipificación reveló que el 92% pertenecían al linaje B, principalmente LLA-B común (75%), mientras que el linaje T solo se presentó en adultos. La LLA-B no especificada fue el subtipo más frecuente (79.2%), seguido por LLA-B BCR-ABL1. El cromosoma Philadelphia (Ph) positivo se observó en el 12% de los casos. En 8 pacientes (32%) no se obtuvieron metafases evaluables para el estudio citogenético. El hallazgo de cariotipo complejo se observó únicamente en el subgrupo de adultos. Ningún paciente presentó compromiso del SNC y sólo un paciente tenía compromiso extramedular al diagnóstico (derrame pleural y masa mediastinal). Todos los pacientes recibieron corticoides como prefase en el tratamiento de primera línea. La mayoría presentó un recuento de blastos periféricos igual o menor a 1000/ μ l en el día +8, sin diferencia esta-

Figura 2. Flujograma del proceso de selección del caso incidente de Leucemia Linfoblástica Aguda.



* Afiliados a otra cobertura al momento del diagnóstico

N: Frecuencia absoluta

LLA: Leucemia linfoblástica aguda.

dísticamente significativa entre los pacientes pediátricos y adultos ($p=0,6$). De la cohorte, 22 pacientes (88%) fueron elegibles para iniciar la quimioterapia de inducción; los 3 pacientes adultos restantes fallecieron inmediatamente después del diagnóstico por diferentes razones. Los pacientes pediátricos fueron tratados con protocolos del Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA), basados en el modelo BFM. En los pacientes adultos, 5 recibieron protocolos quimioterápicos similares a los utilizados en pacientes pediátricos, mientras que el resto recibió esquemas basados en protocolos PETHEMA y, en algunos casos, hyper-CVAD, según la edad, el estado funcional y las comorbilidades de cada paciente. Dentro del grupo de pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico, el 72% logró una remisión morfológica completa, con tasas similares entre la población pediátrica y adulta. No se registraron fallecimientos en pacientes pediátricos durante el tratamiento de inducción (Tabla 2). Los afiliados con LLA fueron seguidos por un total de 74.59 personas-año en el periodo de tiempo des-

de 2010-2019 con una mediana de tiempo de seguimiento de 1.82 años (IIC 0.82-4.23).

La tasa de supervivencia al año para toda la cohorte fue de 68% (IC95% 46-82) disminuyendo a un valor de 50% (IC95% 29-68) a los 2 años. Todos los pacientes pediátricos permanecían vivos a los 2 años de seguimiento, a diferencia de los adultos que tuvieron una tasa de supervivencia al año de 52% (IC95% 27-73) y del 24% (IC95% 6-47) a los 2 años (Figura 3). La mediana de supervivencia global fue de 2.17 años para toda la cohorte y de 1.02 años en los adultos; en el grupo pediátrico la mediana no fue alcanzada, dado que se registró un único evento durante el seguimiento.

La tasa de mortalidad para toda la cohorte fue estimada en 17 cada 100 personas-año (IC95% 10-30). Comparativamente, la tasa de mortalidad del grupo pediátrico fue 1.8 cada 100 personas-año (IC95% 0.2-13) frente a 45 cada 100 personas-año (IC95% 23-86) en el grupo de adultos. Sólo un paciente falleció en el grupo pediátrico versus 12 pacientes entre los adultos. Durante el periodo de estudio entre el año 2010-

2019, la densidad de incidencia de LLA para toda la cohorte fue estimada en 1.55 cada 100.000 afiliados-año (IC95% 1.01-2.3); para el grupo pediátrico fue de 2.87 cada 100.000 afiliados-año (IC95% 1.24-5.66) y para los adultos 1.28 cada 100.000 afiliados-año (IC95% 0.74-2.05). En la tabla 3 se pre-

sentan las incidencias estandarizadas a diferentes poblaciones estándar de referencia.

Discusión

En el periodo entre 2010 y 2019, veinticinco pacientes fueron diagnosticados con LLA. Contrariamente

Tabla 1. Características demográficas y diagnósticas de los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda entre 2010 y 2019 en afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Característica	Todos los casos (n=25)	Pediátricos (n=8)	Adultos (n=17)
Edad en años, Me (IIC)	47 (10-75)	6 (2-10)	67 (46-80)
Sexo Masculino, n (%)	14 (56)	4 (50)	10 (59)
Score de Charlson, Me (IIC)*	1 (0-2)*	No aplica	1 (0-2)
Laboratorio, Me (IIC)			
Hemoglobina en g/dL	9 (7.4-11.1)	7.5 (6.7- 8.5)	10.8 (8.4-11.8)
Recuento de plaquetas en mm3	61.900 (23.700- 84.100)	44.150 (14.500-71.100)	66.900 (27.500-85.800)
Recuento de leucocitos en mm3	10.300 (4.330-18.850)	8.545 (3.955-12.565)	13.000 (4.947-65.500)
Porcentaje de Blastos SP	46 (16-80)	27 (0-61)	50 (20-87)
Compromiso Extramedular, n (%)	1 (4)	0	1 (6)
Clasificación OMS 2016, n (%) †			
LLA-B no especificado	19 (79.2)	7 (87.5)	12 (70.6)
LLA-B BCR-ABL1	3 (12.5)	1 (12.5)	2 (11.8)
LLA T	2 (8.3)	0	2 (11.8)
Inmunofenotipo, n (%) †			
B No clasificable	1 (4.2)	0	1 (5.9)
B Común	18 (75)	8 (100)	10 (58)
Pre B	1 (4.2)	0	1 (5.9)
Pro B	2 (8.3)	0	2 (11.8)
Pro T (I)	1 (4.2)	0	1 (5.9)
Pre T (II)	1 (4.2)	0	1 (5.9)
Citogenético, n (%)			
Normal	5 (20)	2 (25)	3 (17.6)
t (9;22)	3 (12)	1 (12.5)	2 (11.8)
Complejo	2 (8)	0	2 (11.8)
Otra	5 (20)	1 (12.5)	4 (23.5)
Sin dato	2 (8)	1 (12.5)	1 (29.4)
Sin desarrollo	8 (32)	3 (37.5)	5 (29.4)

Me: Mediana; n: Frecuencia absoluta; IIC: intervalo intercuartílico; SNC: Sistema Nervioso Central; SP: Sangre periférica, *Calculado sólo en adultos, †Un paciente adulto no pudo ser evaluado

Tabla 2. Respuesta al tratamiento de 1º línea en pacientes con Leucemia linfoblástica aguda en afiliados al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre 2010 y 2019.

Respuesta al tratamiento de inducción	Todos los casos (n=22)	Pediátricos (n=8)	Adultos (n=14)
Blastos periféricos menor o igual a 1000/μl en el día +8, n (%)	18 (81.8)	6 (75)	12 (85)
< 5% de Blastos por morfología en médula ósea día 33, n (%)	16 (72.7)	6 (75)	10 (71.4)

n: Frecuencia absoluta

Figura 3. Sobrevida global en pacientes con LLA. Se muestran curvas de supervivencia global diferenciando la población pediátrica y adulta en los afiliados al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (Período 2010-2019).

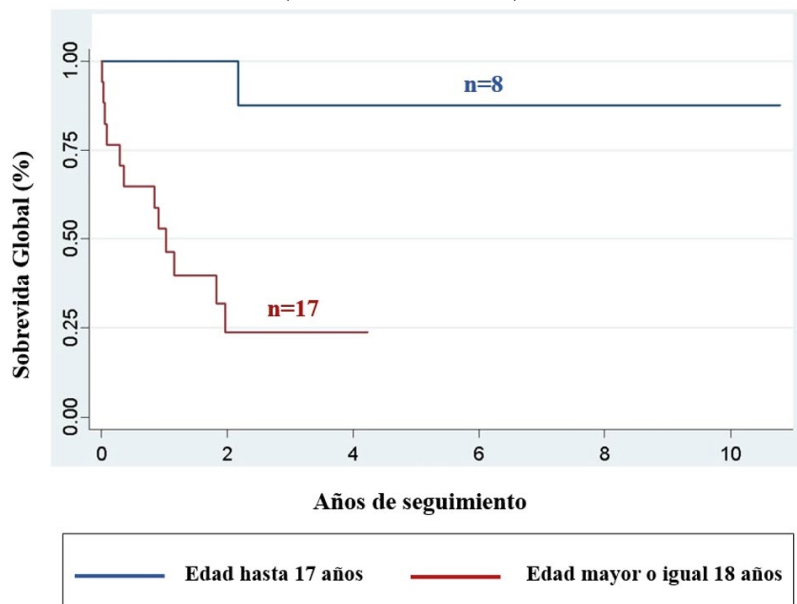


Tabla 3. Tasas de densidad de incidencia de LLA en la población del plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires cada 100.000 personas-año ajustada por edad para las distintas poblaciones estándar (Período 2010-2019).

Población de referencia	Incidencia	IC 95%
Población Estándar Mundial según Segi	1.6	0.8 - 2.4
Población Estándar Mundial según OMS	1.5	0.8 - 2.3
Población estándar de Estados Unidos año 2000 ⁽⁸⁾	1.6	0.9 - 2.3

a lo publicado en dos grandes series, en las cuales describen una edad media al diagnóstico de 16-17 años, nuestra cohorte presentó una mediana de edad de 47 años^{8,9}. Esto puede ser explicado por las características de la distribución de la población de PS-HIBA ya que, como se observa en la figura 1, el PS-HIBA cuenta con una población envejecida, en la cual el 37-40% son mayores de 60 años, con porcentajes que alcanzan el 12% en pacientes mayores de 80 años, estando escasamente representada la población pediátrica.

En relación a las características clínicas al diagnóstico en pacientes adultos, la distribución de los hallazgos de inmunotipificación fue similar a lo descrito en la bibliografía^{13,14}. Teniendo en cuenta que la incidencia de características genómicas desfavorables aumenta con la edad, en la población adulta de esta investigación esperaríamos encontrar un elevado porcentaje de LLA de alto riesgo¹³⁻¹⁵. Sin embargo,

en nuestra cohorte solo se pudo objetivar la presencia de cariotipo complejo y cromosoma Philadelphia, ya que, debido al período de estudio seleccionado, los casos incidentes no fueron adecuadamente estudiados para rearrreglos del gen KMT2A (FISH/RT-PCR) y perfil Ph like por falta de disponibilidad de las pruebas en nuestra institución.

Por su parte, la totalidad de la población pediátrica presentó el subtipo LLA-B común, siendo este dato similar a lo publicado por Magnani et al¹⁶. Diferentes trabajos han descrito un pico de mayor frecuencia de este subtipo entre los pacientes de 1 a 4 años^{4,16}. En este sentido, nuestros datos deben considerarse con precaución ya que las tendencias observadas podrían cambiar en cohortes con mayor número de pacientes.

A diferencia de otras series de casos, a casi la totalidad de nuestros pacientes (96%) se les pudo realizar la correcta inmunotipificación y evaluación con

PCR para la búsqueda de BCR-ABL. Por otro lado, un alto porcentaje de citogenéticos no presentaron desarrollo de metafases; esto fue similar a lo observado en distintas publicaciones^{14,17}.

En relación al hallazgo de cromosoma Ph positivo, está bien establecido que la frecuencia aumenta con la edad, por lo que es relativamente raro en pacientes pediátricos (3%), pero en adultos es la alteración molecular más frecuente, con una frecuencia de 20%-40% en mayores de 50 años¹⁸⁻²⁰. En nuestra cohorte, solo el 12% de los pacientes adultos presentó cromosoma Ph positivo. Dado que la búsqueda de BCR-ABL se realizó en el 96% de los pacientes, esta baja proporción no se atribuye a un estudio insuficiente, sino a la limitación del tamaño muestral y a la distribución etaria de la cohorte. No obstante, el estudio de Taylor et al²¹ presentó un porcentaje similar (14%) coincidiendo con el perfil de edad de los pacientes estudiados.

La totalidad de nuestros pacientes recibieron pre fase con corticoides, 18 (72 %) lograron una respuesta con un recuento de blastos periféricos menor o igual a 1000/ μ l en el día +8, con porcentajes similares en pediátricos y adultos (75% y 70% respectivamente). Tal como lo demostró el ensayo GIMEMA ALL 0288, con una cohorte de pacientes entre 12 y 60 años; esta respuesta a corticoides no está relacionada con la edad y sí constituye un factor pronóstico para alcanzar la remisión completa ($p=0.0001$)²².

Con respecto a la letalidad, para toda la cohorte, 1 de cada 2 pacientes diagnosticados habían fallecido a los 2 años de seguimiento. Al comparar este indicador entre los grupos de edad, observamos una diferencia significativa, siendo el pronóstico mucho mejor para el grupo pediátrico. Según el SEER, el grupo pediátrico y pacientes AYA han mostrado altas tasas de SG a 5 años del 89 % y 61 %, respectivamente²³. En esta cohorte, si bien no pudimos evaluar los resultados a 5 años por el escaso número de pacientes y el corto período de seguimiento, sí se pudo observar una muy buena respuesta al tratamiento en el primer año de la enfermedad, observando el primer fallecimiento en el segundo año de seguimiento. Por otro lado, en grandes estudios como el CONCORD-2 que evaluó la supervivencia a 5 años en LLA analizando datos de 89.828 niños (0-14 años) de 198 registros en 53 países durante 1995-2009, demostró variaciones significativas entre 66.4% y 91.6%²⁴. Considerando la población que

representa esta cohorte, es decir, con adecuado acceso al diagnóstico y al tratamiento, sería esperable encontrar buenos resultados en supervivencia. Las tasas de SG han mostrado mejoras en la supervivencia de niños y pacientes AYA en los últimos años (CONCORD 2), atribuida principalmente al desarrollo de tratamientos efectivos, implementación del uso de protocolos pediátricos en población AYA y el mayor conocimiento de factores pronósticos. El HIBA introdujo esta estrategia en los últimos años, por lo que esperamos que se observe una mejoría en los próximos años en este grupo de pacientes.

En los pacientes adultos, las tasas de supervivencia siguen siendo bajas, de entre el 35.5% y el 43.4 % en las diferentes publicaciones^{25,26}, siendo menores las tasas de supervivencia en mayores de 60 años con valores cercanos al 5%²⁷. En esta cohorte, si bien no se pudo evaluar el seguimiento a largo plazo, la supervivencia en adultos al año fue del 52%, por lo que podríamos esperar un pronóstico a 5 años similar a lo reportado. Cabe destacar que el 48% de los pacientes de nuestra cohorte que recibieron quimioterapia de inducción eran mayores de 60 años, por lo que esperaríamos que la supervivencia sea menor tal como lo observado en otras publicaciones y esto está relacionado a la presencia de características biológicamente adversas, mayor toxicidad con los esquemas quimioterápicos y mayor mortalidad durante la inducción en la población adulta.

En esta investigación obtuvimos una incidencia cruda para toda la cohorte de 1.55 cada 100.000 afiliados-año (IC95% 1.01-2.3), sin presentar grandes modificaciones al ajustarla a las poblaciones de referencia utilizadas. La incidencia observada, que a primera vista podría impresionar como baja, resulta coherente con las características de la población estudiada. Por un lado, la LLA es una enfermedad de muy baja frecuencia poblacional; por otro, la estructura etaria del PS-HIBA, con una escasa proporción de población pediátrica (12-13% de menores de 15 años), reduce la representación del grupo de mayor incidencia. La incidencia global estandarizada (1.5-1.6 cada 100.000) resultó comparable con la informada por el SEER para toda la población (1.9 cada 100.000 personas-año, ajustada por edad), y la incidencia pediátrica observada es compatible, dada la amplitud de su intervalo de confianza, con la informada por el ROHA. Teniendo en cuenta que la población actual de PS-HIBA es

cercana a 170.000 afiliados, según nuestros resultados podríamos estimar entre 2 y 3 nuevos diagnósticos de LLA por año.

Si bien se trata de una cohorte con un gran número de afiliados que fueron seguidos durante 10 años, el evento en estudio es de muy baja frecuencia, lo que podría resultar en tasas poco precisas, principalmente donde la población pediátrica no está ampliamente representada.

Esto último sumado a que la población de estudio no está geográficamente definida, limita la interpretación de los resultados. Tomando los recaudos mencionados, comparamos nuestros resultados estandarizados a distintas poblaciones de referencia con las publicadas en la literatura y observamos que la incidencia para toda la población es similar a la reportada en Estados Unidos (Tabla 4).

Al comparar la incidencia cruda según grupo etario, nuestros pacientes pediátricos presentaron datos similares a los reportados en otros países, que publicaron incidencia en esta población entre 2.4 y 3.8 cada 100.000. Cabe destacar que el escaso número de pacientes en nuestra serie limitó la estratificación de la incidencia según rangos etarios que pudieran demostrar la mayor incidencia observada entre los pacientes de 0-4 años como lo publica la gran mayoría de los estudios sobre LLA³⁻⁶.

Tal como lo menciona Taylor et al. hay escasa información sobre LLA en pacientes adultos; no se ha descrito ninguna serie de casos, por lo que

la incidencia, las características biológicas y la respuesta al tratamiento siguen sin definirse. En este mismo trabajo se comunicó una incidencia en pacientes mayores de 60 años de 0.9 cada 100.000 personas-año¹³, mientras que nuestra población en el mismo rango etario, presentó una incidencia mayor (aunque no significativa) de 1.84 cada 100.000 afiliados-años (IC95% 0.88-3.39).

Es importante remarcar que la gran mayoría de las publicaciones sobre incidencia en LLA están desactualizadas y están enfocadas principalmente en la población pediátrica. Esto tiene relación con que esta es una enfermedad poco frecuente en la población adulta y específicamente en mayores de 60 años, los cuales actualmente no constituyen el *target* de edad para los tratamientos en desarrollo por lo que no suelen estar representados en ensayos de investigación. Por otro lado, prácticamente todos los niños con LLA son remitidos a centros pediátricos de referencia con una atención centralizada de esta patología que favorece un adecuado registro de los casos. Esta situación fue corroborada al actualizar la búsqueda bibliográfica: si bien se dispone de estimaciones recientes para el conjunto de la población y para el grupo pediátrico^{8,32,33}, persiste la escasez de estudios diseñados específicamente para estimar la incidencia poblacional de LLA en adultos, y en particular en mayores de 60 años. Por este motivo, varias de las series utilizadas para la comparación de incidencias (Tabla 4) corresponden a estudios

Tabla 4. Comparación de las incidencias reportadas cada 100.000 personas-año

País/Región Periodo de estudio	Incidencia Cruda	Incidencia Ajustada por Edad	Edad población analizada (años)	Población utilizada para estandarizar
Europa (19 países) 1978-1997²⁸		3.5	0-14	Estándar Mundial
Israel 1998-2007²⁹	2.4		0-19	Estándar Mundial
Países Bajos 1973-1986⁴		3.17	0-14	Estándar Mundial
Suiza 1995-2004²⁷	3.5	3.8	0-14	Estándar Mundial
España 1983-2007³⁰		3.1	0-14	Estándar Mundial
Estados Unidos 2019-2023⁸	1.9		Todas las edades	Estándar Estados Unidos año 2000
Argentina 2000-2019¹²		3.8	0-19	Estándar Mundial

poblacionales antiguos, que continúan siendo la única fuente disponible para determinados grupos etarios y deben interpretarse como referencias históricas. Esta ausencia de información actualizada constituye, precisamente, una de las principales justificaciones del presente trabajo.

Esta investigación presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, en el que los datos fueron obtenidos a partir de bases secundarias, lo que pudo haber producido un sesgo de información. Además, al tratarse de una población afiliada a un sistema prepago de salud, no definida geográficamente, resulta difícil generalizar los resultados a otras poblaciones. Asimismo, la evaluación del compromiso del sistema nervioso central se basó en la citología convencional del líquido cefalorraquídeo; al no haberse aplicado de forma sistemática la citometría de flujo del líquido cefalorraquídeo, de mayor sensibilidad para el compromiso de bajo nivel^{34,35}, no puede descartarse una subestimación de dicho compromiso al diagnóstico. Por último, el escaso número de casos por año imposibilitó estratificar por grupos etarios el análisis estadístico, lo que resulta necesario dadas las características en la presentación de esta enfermedad y las particularidades asociadas a poblaciones especiales como AYA.

El desarrollo de esta investigación permitió conocer

el perfil epidemiológico desde el punto de vista de la incidencia, hallazgos clínicos al diagnóstico y supervivencia, en una cohorte de afiliados a una prepaga de la CABA con riesgo de padecer LLA, incluyendo a la población adulta, y especialmente a mayores de 60 años, que permitirá gestionar los recursos de manera más eficiente para un correcto diagnóstico y tratamiento. Asimismo, este estudio pretende ser el puntapié inicial para que a través del trabajo en conjunto con otras instituciones se promueva la creación y optimización de un registro centralizado que genere indicadores creíbles de nuestra población y así tener un panorama más amplio sobre el impacto en la salud pública. La revisión de la información disponible sobre LLA deja en evidencia el problema de subregistro de esta enfermedad. Tanto en nuestro país como en otros en vías de desarrollo, no contamos con un registro de cáncer poblacional con representación de todo el país y toda la población. Estos resultan fundamentales como una base para monitorear, no solo la incidencia de las diferentes enfermedades sino también su evolución y distribución etaria y geográfica. Estos datos son esenciales para dirigir políticas de salud que posibiliten un diagnóstico precoz, acceso a tratamiento adecuado y provisión de un seguimiento óptimo, como así también el estudio de posibles factores de riesgo.

Contribución de los autores: 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.

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

Bibliografía

1. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM y col. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015;26:1627-42. doi:10.1007/s10552-015-0656-9
2. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2020;395:1146-62. doi:10.1016/S0140-6736(19)33018-1
3. Marcos-Gragera R, Cervantes-Amat M, Vicente ML y col. Population-based incidence of childhood leukaemias and lymphomas in Spain (1993-2002). *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:247-55. doi:10.1097/CEJ.0b013e32833890c1
4. Coebergh JW, van der Does-van den Berg A, van Wiering ER y col. Childhood leukaemia in The Netherlands, 1973-1986: temporary variation of the incidence of acute lymphocytic leukaemia in young children. *Br J Cancer*. 1989;59:100-5. doi:10.1038/bjc.1989.22
5. Sant M, Allemani C, Tereanu C y col. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116:3724-34. doi:10.1182/blood-2010-05-282632

6. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S y col. Incidence of childhood cancer in France: national children cancer registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:173–81. doi:10.1097/CEJ.0b013e3283361546
7. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H y col. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v69–82. doi:10.1093/annonc/mdw400
8. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL). Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, período 2019–2023. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/allyl.html> [Acceso julio 2026].
9. Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Incidence statistics: Total incidence - All selected diagnoses. Disponible en: <https://hmrn.org/statistics/incidence> [Acceso 10 Ene 2024].
10. Rodríguez L, González-Llano O, Mancías C y col. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noreste de México. *Rev Hematol Mex*. 2010;11:78–81.
11. Azevedo-Silva F, Reis RS, Santos MO y col. Evaluation of childhood acute leukemia incidence and underreporting in Brazil by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol*. 2009;33:403–5. doi:10.1016/j.canep.2009.10.001
12. Moreno F, Chaplin M. Registro oncopediátrico hospitalario argentino. Instituto Nacional del Cáncer. 2021:33–5.
13. Taylor PR, Reid MM, Bown N y col. Acute lymphoblastic leukemia in patients aged 60 years and over: a population-based study of incidence and outcome. *Blood*. 1992;80:1813–7. doi:10.1182/blood.V80.7.1813.1813
14. Späth-Schwalbe E, Heil G, Heimpel H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. *Ann Hematol*. 1994;68:291–6. doi:10.1007/BF01745786
15. Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute lymphoblastic leukemia in the older adult. *J Oncol Pract*. 2019;15:67–75. doi:10.1200/JOP.18.00450
16. Magnani C, Dalmaso P, Pastore G y col. Increasing incidence of childhood leukemia in Northwest Italy, 1975–98. *Int J Cancer*. 2003;105:552–7. doi:10.1002/ijc.11116
17. Delannoy A, Ferrant A, Bosly A y col. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Eur J Haematol*. 2009;83:90–3. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01250.x
18. Toft N, Schmiegelow K, Klausen TW y col. Adult acute lymphoblastic leukaemia in Denmark: a national population-based retrospective study, 1998–2008. *Br J Haematol*. 2012;157:97–104. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.09010.x
19. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F y col. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2008;113:2097–101. doi:10.1002/cncr.23809
20. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J y col. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115:206–14. doi:10.1182/blood-2009-07-231837
21. Taylor PRA, Reid MM, Proctor SJ. Acute lymphoblastic leukaemia in the elderly. *Leuk Lymphoma*. 1994;13:373–80. doi:10.3109/10428199409059693
22. Annino L, Vegna ML, Camera A y col. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood*. 2002;99:863–71. doi:10.1182/blood.V99.3.863
23. Ma H, Sun H, Sun X. Survival improvement by decade of patients aged 0–14 years with acute lymphoblastic leukemia: a SEER analysis. *Sci Rep*. 2014;4:4227. doi:10.1038/srep04227
24. Bonaventure A, Harewood R, Stiller CA y col. World-wide comparison of survival from childhood leukaemia for 1995–2009 (CONCORD-2). *Lancet Haematol*. 2017;4:e202–17. doi:10.1016/S2352-3026(17)30052-2
25. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S y col. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD) in adult ALL. *Cancer*. 2004;101:2788–801. doi:10.1002/cncr.20718
26. Pulte D, Jansen L, Gondos A y col. Survival of adults with acute lymphoblastic leukemia in Germany and the United States. *PLoS One*. 2014;9:e85554. doi:10.1371/journal.pone.0085554
27. Michel G, von der Weid NX, Zwahlen M y col. Incidence of childhood cancer in Switzerland: the Swiss childhood cancer registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50:46–51. doi:10.1002/pbc.21129
28. Coebergh JW, Reedijk AM, de Vries E y col. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe, 1978–1997. *Eur J Cancer*. 2006;42:2019–36. doi:10.1016/j.ejca.2006.05.009
29. Rabinowicz R, Barchana M, Liphshiz I y col. Cancer incidence and survival among children and adolescents in Israel, 1998–2007. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:421–9. doi:10.1097/MPH.0b013e3182588823

30. Marcos-Gragera R, Galceran J, Martos C y col. Incidence and survival time trends for Spanish children and adolescents with leukaemia from 1983 to 2007. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:301-16. doi:10.1007/s12094-016-1549-2
31. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J.* 2017;7:e577. doi:10.1038/bcj.2017.53
32. Hu Y, Zhang X, Zhang A y col. Global burden and attributable risk factors of acute lymphoblastic leukemia in 204 countries and territories in 1990-2019: estimation based on Global Burden of Disease Study 2019. *Hematol Oncol.* 2022;40:92-104. doi:10.1002/hon.2936
33. Dong Y, Shi O, Zeng Q y col. Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Exp Hematol Oncol.* 2020;9:14. doi:10.1186/s40164-020-00170-6
34. Thastrup M, Marquart HV, Levinsen M y col. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia.* 2020;34:336-46. doi:10.1038/s41375-019-0570-1
35. de Haas V, Pieters R, van der Sluijs-Gelling AJ y col. Flow cytometric evaluation of cerebrospinal fluid in childhood acute lymphoblastic leukemia identifies central nervous system involvement better than conventional cytomorphology. *Leukemia.* 2021;35:1773-6. doi:10.1038/s41375-020-01029-9



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.

¿Cuál es el rol actual de la radioterapia en el tratamiento del linfoma difuso de células grandes B?

Which is the role of radiotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma?

Zerga M¹ 

¹ Servicio de Hematología. Hospital Alemán. CABA
Subcomisión de Linfomas. Sociedad Argentina de Hematología.

melizerga@hotmail.com

Fecha recepción: 8/4/2026

Fecha aprobación: 21/7/2026



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 39-48
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: radioterapia,
linfoma difuso de células grandes.

Keywords: radiotherapy,
diffuse large B cell lymphoma.

Resumen

El rol de la radioterapia en el tratamiento de las patologías linfoproliferativas se ha ido modificando a lo largo del tiempo, especialmente con el advenimiento de esquemas efectivos de inmunoterapia y, más recientemente, con la evaluación de la respuesta mediante imágenes metabólicas, como la tomografía de emisión de positrones. En el caso del linfoma difuso B de células grandes, se revisa la evidencia sobre la utilidad de la radioterapia en los estadios localizados, en los estadios avanzados con masas voluminosas, en algunos linfomas primarios extranodales, como el linfoma primario testicular y el linfoma primario de mediastino, así como la utilidad de la radioterapia en los pacientes recaídos/refractarios ya sea como puente a la terapia CarT, o como consolidación post trasplante autólogo. Por último, el rol de la radioterapia con criterio paliativo.

Abstract

The role of radiotherapy in the treatment of lymphoproliferative disorders has evolved over time, particularly with the advent of effective immunotherapy regimens and, more recently, with the assessment of response using metabolic imaging techniques, such as positron emission tomography (PET). In the case of diffuse large B-cell lymphoma, this review examines the evidence regarding the usefulness of radiotherapy in localized stages, advanced stages with large masses, and some primary extranodal lymphomas, such as primary testicular and primary mediastinal lymphomas. It also considers the usefulness of radiotherapy in relapsed/refractory patients, either as a bridge to CAR-T therapy or for consolidation after autologous transplantation. Finally, the role of radiotherapy for palliative purposes.

Introducción

Desde los primeros trabajos de Henry Kaplan que demostraron que, mediante los equipos de megavoltaje y usando campos extendidos, se podían curar muchos pacientes con estadios iniciales de linfoma Hodgkin⁽¹⁾, el rol de la radioterapia (RT) en el tratamiento de las patologías linfoproliferativas se ha ido modificando a lo largo del tiempo, especialmente con el advenimiento de esquemas efectivos de inmuoquimioterapia (IQT) y, más recientemente, con la evaluación de la respuesta mediante imágenes metabólicas, como la tomografía de emisión de positrones (PET/Tc).

En el presente trabajo se intentará revisar el rol actual de la RT en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin (LNH) agresivos.

Tratamiento de linfoma difuso de células grandes B.

El linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) constituye el subtipo más frecuente de linfomas no Hodgkin (LNH), representando el 30 a 40% de los mismos⁽²⁾. Se trata de una entidad heterogénea desde el punto de vista de su presentación clínica y biológica⁽³⁻⁵⁾.

Durante las últimas décadas, varias estrategias han mejorado la evolución de los pacientes con dicho diagnóstico. En primer lugar, el tratamiento de IQT de primera línea, que sumó el rituximab (R) a los esquemas de quimioterapia (QT) convencionales, mejorando significativamente los resultados con esquemas como R-CHOP, R-DA EPOCH o, más recientemente, el polatuzumab-R-CHP, logrando curar a más de la mitad de los pacientes⁽⁶⁻⁹⁾.

Por otra parte, el PET/Tc no sólo optimizó la estadiificación inicial, sino que aportó información valiosa sobre la respuesta, especialmente en pacientes con lesiones residuales de valoración compleja antes del advenimiento de las imágenes metabólicas⁽¹⁰⁾. Asimismo, las diversas modalidades de trasplante de médula ósea y, más recientemente, la aparición de nuevas estrategias terapéuticas, como las *CarT cell*⁽¹¹⁾ y los anticuerpos biespecíficos^(12,13), mejoraron la evolución de los pacientes recaídos y refractarios. A continuación, se revisará el rol de la RT en los estadios localizados, en los estadios avanzados con enfermedad voluminosa, en algunas localizaciones extranodales, en el escenario de la enfermedad recaída/refractaria y en el control de síntomas con fines paliativos.

Radioterapia en el tratamiento de los estadios localizados del DLBCL

Históricamente la RT fue el tratamiento primario para los pacientes con DLBCL localizado, logrando el control de la enfermedad en el 40 a 45% de los casos^(14,15). En la década del 70, la adición de quimioterapia a la RT en esquemas como CVP o CHOP logró disminuir el riesgo de recaída en estadios I y II.

Pero en la década del 90, el agregado del rituximab a la QT mejoró significativamente la evolución de los pacientes con linfomas B.

El racional para la consolidación con RT en estadios localizados (entendiendo como estadios localizados los estadios I y aquellos estadios II cuya afectación puede ser abarcada por un único campo de RT), se basó en la observación que la mayoría de los pacientes que recaen luego de QT lo hacen en sitios inicialmente comprometidos⁽¹⁶⁾.

En primer lugar, se enumeran los resultados de estudios randomizados de LNH en estadios iniciales en la era pre-rituximab y pre-PET/Tc:

1. El estudio ECOG 1484⁽¹⁷⁾ intentó definir el rol de la consolidación con RT en pacientes que habían alcanzado la remisión completa (RC) luego de un curso completo de QT. Luego de 8 ciclos de CHOP, los pacientes en RC por imágenes (TAC) eran randomizados a recibir RT de consolidación con 30 Gy vs. observación, mientras que los pacientes que sólo habían alcanzado una respuesta parcial recibían dosis mayores de RT (40 Gy). El estudio incluyó pacientes de alto riesgo (31% con enfermedad voluminosa y 68% con estadios II). Considerando sólo los pacientes que habían alcanzado RC con la QT, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) a 6 años fue significativamente mayor en los pacientes consolidados con RT (73% vs. 56% con una p de 0.05), con una ventaja no significativa en sobrevida global (SG) a 5 años (82% vs. 71% con p de 0.24), 10 y 15 años.
2. El estudio del SWOG 8736⁽¹⁸⁾ exploró si la consolidación con RT permitía acortar la QT. Se randomizaron pacientes entre 8 ciclos de CHOP vs. 3 ciclos con RT de consolidación (40 a 55 Gy de acuerdo a la respuesta a la QT). Se enrolaron pacientes más favorables que en el estudio del ECOG (68% eran estadios I, 29% eran estadios 0 por resección completa durante la biopsia diagnóstica, y no se incluyeron estadios II voluminosos). El estudio del SWOG mostró que el tratamiento de

QT abreviada con RT de consolidación tuvo mejor sobrevida libre de progresión (SLP) (77% vs. 64% con p de 0.03) y SG (82% vs. 74%) a 5 años, con menor toxicidad cardíaca. No obstante, hubo más recaídas sistémicas tardías en la rama de QT abreviada, por lo cual los resultados a largo plazo del estudio del SWOG sugieren que una QT abreviada podría no ser adecuada para el control de la enfermedad sistémica a largo plazo en algunos pacientes con estadios localizados.

3. El estudio del Grupo GELA 93-4⁽¹⁹⁾ fue diseñado para evaluar si la consolidación con RT aportaba valor en pacientes añosos sin factores de riesgo luego de 4 ciclos de QT. Este grupo de pacientes fueron randomizados a recibir 4 CHOP vs. 4 CHOP y consolidación con RT (40 Gy). En el seguimiento a 7 años, no hubo diferencias en SLE (61% vs. 64%) ni en SG (72% vs. 68%) entre las dos ramas.

La tabla 1 resume los resultados del uso de la RT en los estadios iniciales en la era previa al rituximab y al aporte del PET/Tc.

Las conclusiones de los estudios en la era pre-rituximab y pre-PET/Tc pueden resumirse de la siguiente manera:

- La consolidación con RT podría ser beneficiosa, incluso después de un ciclo completo de QT (ECOG 1484).
- El tratamiento combinado es mejor que intensificar la QT sola en términos de eficacia y toxicidad (SWOG 8736).
- Tres ciclos de QT proporcionan una cobertura sistémica insuficiente en algunos estadios tempranos de DLBCL (SWOG 8736).
- Los pacientes mayores sin factores de riesgo ob-

tendrían menor beneficio de la RT de consolidación (GELA 93-4).

No obstante, estas aseveraciones que surgen de estudios clínicos antiguos, deben ser evaluadas en la era de la introducción del rituximab y del PET/Tc para evaluación de la respuesta (Tabla 2). En ese sentido, las conclusiones sobre el rol de la RT difieren en parte de las previas.

1. El estudio del LYSA/GOELMS⁽²¹⁾ enroló 319 pacientes con DLBCL en estadios I y II no voluminosos, que fueron randomizados a recibir 4 a 6 ciclos de R-CHOP 14 con o sin RT de consolidación con 40 Gy. Sólo se incluyeron en la evaluación los pacientes que habían alcanzado la RC luego de 4 ciclos de R-CHOP (281 pacientes). El estudio demostró que R-CHOP x 4 no era inferior a R-CHOP x 4 + RT con SLE a 5 años de 89% vs. 92% con una p de 0.18.
2. El estudio FLYER⁽²²⁾ incluyó pacientes de hasta 60 años con enfermedad no voluminosa (menor de 7.5 cm) con DLBCL y otros linfomas B de alto grado, sin factores de riesgo y en estadios precoces. Fueron randomizados a recibir 4 ciclos de R-CHOP + dos dosis adicionales de rituximab vs. 6 ciclos de R-CHOP. De los 588 pacientes evaluables, la SLP a 3 años fue similar en ambas ramas (96% vs. 94%). Si bien el estudio no fue diseñado para determinar el rol de la RT, permitió definir que los resultados eran favorables sin necesidad de RT de consolidación en pacientes jóvenes sin factores de riesgo que hubieran alcanzado la RC incluso luego de un curso acotado de IQT, con tasas de respuesta, SLP y SG similares a los tratamientos más extensos.
3. El estudio del Intergrupo S 1001⁽²³⁾ tampoco tuvo

Tabla 1. Estudios randomizados en estadios iniciales del DLBCL en la era pre-rituximab/PET-Tc⁽²⁰⁾

Estudio	n	Características de enfermedad	Randomización	SLP	Comentarios
ECOG⁽¹⁷⁾	172	I (alto riesgo) II	CHOP x 8 CHOP x 8 + RT	56% 73% (p 0.05) (a 6 años) No diferencias en SG 5 y 10 a.	Sólo se randomizaron los pacientes en RC por TAC.
SWOG⁽¹⁸⁾	401	I II (no voluminoso)	CHOP x 8 CHOP x 3 + RT	64% 77% (p : 0.03) (a 5 años)	No diferencias en el largo seguimiento.
GELA93-4⁽¹⁹⁾	578	I-II sin factores de riesgo	CHOP x 4 CHOP x 4 + RT	61% 64% (p 0.6) (a 7 años)	Sólo pacientes mayores de 60 años.

por objeto definir el rol de la RT de consolidación en los estadios iniciales del DLBCL. Incluyó pacientes con enfermedad no voluminosa (definida como menor de 10 cm) en estadios I o II de DLBCL y otros linfomas B de alto grado y con ECOG de 0 a 2. Los pacientes recibían 3 ciclos de R-CHOP, luego de lo cual realizaban un PET/Tc. Los PET negativos (Deauville de 1-3) recibían un ciclo adicional, mientras que los PET positivos (Deauville 4-5) recibían RT de consolidación con 36 a 45 Gy y consolidación con ibritumumab tiuxetan. Los pacientes incluidos tuvieron más factores de riesgo que los incluidos en el estudio del Grupo Lysa o del FLYER. El 86% de los pacientes (110/128) alcanzaron un PET negativo luego de 3 ciclos de R-CHOP, por lo cual recibieron un cuarto ciclo de IQT, alcanzando una SLP y SG a 5 años de 89% y 91% respectivamente. En los 14 pacientes con PET positivo al cabo de 3 R-CHOP, la SLP a 5 años fue de 86%.

4. El grupo de la Columbia Británica⁽²⁴⁾ llevó a cabo en estudio similar en estadios localizados (I y II sin síntomas B y sin enfermedad voluminosa), con tratamiento ajustado al PET/Tc. En dicho estudio también se realizaba un PET/Tc al cabo de tres ciclos de R-CHOP. Los pacientes con PET/Tc negativo recibían un ciclo adicional de R-CHOP, mientras que los pacientes con PET/Tc positivo completaban el tratamiento con RT en campo comprometido. En dicho estudio sobre 50 pacientes, el 74% obtuvo RC al cabo de los tres primeros ciclos, de modo que en ellos pudo evitarse la

RT. Si bien la evolución fue muy buena en ambos grupos, fue superior en los pacientes que habían logrado un PET negativo al cabo de los tres primeros ciclos de IQT sin RT de consolidación (SLP a 2 años del 91% en el grupo global, siendo 97% en los PET/Tc negativos vs. 75% en los PET/Tc positivos, con una p de 0.09). La SG estimada a 2 años fue de 97% en los PET/Tc negativos vs. 69% en los PET/Tc positivos (p 0.1).

La tabla 2 resume los resultados del uso de la RT en la era del rituximab y del PET/Tc.

Estos resultados en la era del rituximab y el PET pueden resumirse de la siguiente manera:

- La IQT, generalmente con 4 R-CHOP, proporciona excelentes resultados en pacientes con enfermedad de riesgo favorable que alcanzan RC metabólica según PET/Tc (LYSA/GOELAMS, FLYER).
- Estudios recientes han excluido a pacientes con enfermedad voluminosa (definida de forma variable) y han incluido sólo a pacientes con características más favorables en comparación con los estudios ECOG y SWOG anteriores (LYSA/GOELAMS, FLYER, S1001).
- Se debe considerar la RT de consolidación en pacientes que sólo alcanzan una RP en el PET/Tc interino y/o en el PET/Tc de fin de tratamiento (Estudio del Intergrupo S1001).
- Los pacientes con enfermedad voluminosa ($\geq 7,5$ cm) parecen beneficiarse de la RT de consolidación (ver más adelante los resultados de paciente con estadios precoces incluidos en el RICOVER 60).

Tabla 2. Estudios randomizados en estados iniciales del DLBCL en la Rituximab/PET-Tc⁽²⁰⁾

Estudio	n	Características de enfermedad	Randomización	SLP	Comentarios
LYSA/GOEMANS⁽²¹⁾	301	I-II no voluminosos	R-CHOP x 4-6 R-CHOP x 4-6 + RT	89% 92% (p 0.18) (a 5 años)	En RC por PET/TC
FLYER⁽²²⁾	592	I-II no voluminosos	R-CHOP x 4-6 R-CHOP x 4-6 + RT	98% 94% (p NS) (a 3 años)	Sin factores de riesgo
Estudio del Intergrupo S1001⁽²³⁾	132	I-II no voluminosos	R-CHOP x 3 y PET Si neg 4° R-CHOP Si pos RT + ibritumumab	PET neg 89% PET pos 86% (a 5 años)	
Columbia Británica⁽²⁴⁾	50	I-II no voluminosos	R-CHOP x 3 y PET Si neg 4° R-CHOP Si pos RT	PET neg 97% PET pos 75% (a 2 años)	

Radioterapia como consolidación en estadios avanzados del DLBCL

En los estadios avanzados del DLBCL el tratamiento estándar en primera línea es la IQT con esquemas tipo R-CHOP y sus variantes (R-CHOP 21, R-CHOP 14⁽²⁵⁾, R-DA EPOCH⁽²⁶⁾, Pola-R-CHP⁽⁹⁾). Dado que muchas recaídas luego de haber obtenido la RC (definida por PET/Tc negativo) se producen en áreas inicialmente comprometidas, se ha explorado el rol de la RT de consolidación. Si bien varios estudios retrospectivos⁽²⁷⁾ parecen darle un papel, no existen estudios randomizados bien diseñados que permitan responder esta inquietud.

El estudio RICOVER 60⁽²⁸⁾ incluyó pacientes con diagnóstico de DLBCL mayores de 60 años en estadios iniciales y avanzados. Los pacientes con enfermedad voluminosa (mayor de 7.5 cm) o enfermedad extranodal recibieron RT en dichas áreas si habían obtenido RC o RP (definida por TAC) luego de 6 ciclos de R CHOP + 2 dosis adicionales de rituximab, con lo cual se lograron los mejores resultados.

El estudio RICOVER 60-sin RT fue una enmienda del estudio original en el cual los pacientes con enfermedad voluminosa o extranodal no recibieron RT de consolidación post IQT. Comparando ambos estudios, los pacientes con enfermedad voluminosa que habían alcanzado la RC y no recibieron RT de consolidación mostraron mayor riesgo de recaída (22% vs. 4% con una p de 0.07), siendo la SLP mejor para los pacientes irradiados (88% vs. 62% con una p de 0.001). No obstante, estos resultados deben ser analizados cautelosamente, dado que se trata de estudios no randomizados y que no incluyeron PET/Tc para la evaluación de la respuesta.

El estudio UNFOLDER⁽²⁹⁾ enroló pacientes menores de 60 años con linfomas B de alto grado con IPI ajustado a la edad de 1 o IPI ajustado a la edad de 0 pero con enfermedad voluminosa (mayor de 7.5 cm). Los pacientes fueron randomizados a recibir R-CHOP 21 vs. R-CHOP 14, con una segunda randomización a RT vs. observación. La SLE a 3 años fue mejor en los pacientes irradiados (84% vs. 68% con una p de 0.01). Tampoco en este estudio se utilizó el PET/Tc para la evaluación de la respuesta.

En el estudio de la Columbia Británica⁽³⁰⁾, sólo fueron irradiados al cabo de 6 ciclos de R CHOP aquellos pacientes en RP por PET/Tc. Los pacientes con RC PET/Tc negativo mostraron una tasa de SLP a 3 años del 83% sin RT de consolidación. No obstante,

las curvas de supervivencia muestran un riesgo continuo de progresión a lo largo del tiempo. En este estudio, los pacientes con PET/Tc positivo luego de la IQT que recibieron RT tuvieron una evolución similar a la de los pacientes con PET/Tc negativo y una mejor evolución que los pacientes con PET/Tc positivo que no recibieron RT. Ni la enfermedad voluminosa ni el compromiso óseo fueron factores pronósticos en el grupo de pacientes que alcanzaron la RC por PET/Tc. Dada la evolución favorable de los pacientes con PET/Tc positivo luego de la consolidación con RT (una población con alto riesgo de progresión) y la alta tasa de recurrencia en los pacientes con PET/TC negativo no irradiados (alrededor del 25%), parece lógica la hipótesis de consolidar con RT, incluso luego de haber obtenido la RC.

Un análisis retrospectivo de 9 estudios del Grupo Alemán sobre 292 pacientes con compromiso óseo y estadios III y IV mostró que la consolidación con radioterapia de los sitios óseos se asoció a mejor SLE⁽³¹⁾.

En síntesis, las recomendaciones sobre consolidación con RT son:

- *DLBCL en estadios I a II no voluminoso con IPI 0 a 1: 4 ciclos de R CHOP o 3 ciclos de R CHOP + RT (30 Gy).*
- *DLBCL en estadios I y II no voluminoso con IPI de 2 o mayor: la RT de consolidación (30 Gy) luego de IQT completa puede ser evaluada dependiendo de la distribución de la enfermedad, la respuesta terapéutica, el riesgo de la RT, etc.*
- *Se recomienda RT en estadios iniciales o avanzados con enfermedad voluminosa (mayor de 7.5 cm)*
- *Pacientes seleccionados con estadios avanzados y sin enfermedad voluminosa puede ser considerados para RT, incluyendo aquellos con enfermedad esquelética limitada (1 o 2 sitios), o enfermedad localizada en áreas sensibles.*
- *Se deberá evaluar si 20 Gy son suficientes en pacientes en RC por PET/Tc (Deauville 1 a 3) y 40-44 Gy en pacientes con respuesta metabólica parcial (Deauville de 4).*

RT en linfomas extranodales

Dada la multiplicidad de las localizaciones extranodales, sólo se mencionará a continuación el rol de la RT en dos subtipos particulares como son el DLBCL primario mediastinal y el linfoma DLBCL primario testicular.

DLBCL primario mediastinal

Siendo el DLBCL primario mediastinal una enfermedad radiosensible, durante mucho tiempo la RT formó parte del tratamiento estándar, ya sea como consolidación luego de la IQT o para convertir una RP en una RC. No obstante, la aparición del PET/Tc permitió una interpretación correcta de las imágenes residuales, hallazgo muy frecuente en esta entidad.

Los resultados del estudio de fase II del NCI demostraron que el tratamiento con R-DA EPOCH permitiría eliminar la necesidad de consolidación con RT, incluso en pacientes con índice de Deauville 4 en el PET/Tc de fin de tratamiento.

Otros tratamientos como el R CHOP suelen ser consolidados con RT, si bien el beneficio real permanece poco claro, especialmente considerando los potenciales efectos adversos de la RT en esta población de pacientes jóvenes y el alto valor predictivo negativo del PET/Tc de fin de tratamiento.

Por ello varios grupos han adoptado estrategias guiadas por PET/Tc. El estudio del IELSG-37 fue diseñado para determinar si la consolidación con RT ofrecía beneficio en pacientes con RC metabólica (índice de Deauville de 1 a 3 en el PET/Tc de fin de tratamiento), demostrando que era seguro omitir la RT en estos pacientes con SLP de 96.2% en el grupo no irradiado vs. 98.5% en la rama de RT (*Hazard ratio* de 1.47)⁽³²⁾. Si bien no fue el objetivo primario del estudio, se pudo demostrar que fue más frecuente la obtención de RC metabólica con esquemas de IQT densa (R-DAEPOCH, R-CHOP 14) que con R-CHOP 21.

En pacientes con RP luego de R CHOP 21, la RT podría mejorar los resultados. En el estudio de la British Columbia Cancer, que utiliza en forma estándar al R-CHOP en el DLBCL primario mediastinal, se demostró que en los pacientes con Deauville de 4 en el PET/TC de final del tratamiento que recibieron RT, la SLP a 5 años fue del 87% siendo comparable con la SLP del 91% de los pacientes con RC metabólica (índice de Deauville de 1 a 3)⁽³³⁾.

En pacientes tratados con IQT de mayor densidad (R-CHOP 14 y R-DA EPOCH) que obtuvieron RC metabólica, la SLE fue similar en los pacientes irradiados (90.7%) versus los no irradiados (90%), de modo que el beneficio de la RT es menos evidente.

A fin de evitar el sobretratamiento con RT innecesaria en pacientes con índice de Deauville de 4 en el

PET/Tc de fin de tratamiento, la RMN con difusión aportaría información adicional que ayudaría a diferenciar enfermedad activa vs. cambios post tratamiento de acuerdo a la celularidad tisular. Los valores bajos del coeficiente de difusión hacen sospechar persistencia del linfoma mientras que los valores altos sugieren necrosis o fibrosis. La técnica sería de utilidad especialmente cuando una nueva biopsia no es concluyente o técnicamente es muy dificultosa⁽³⁴⁾. En pacientes con índice de Deauville de 5 en el PET/Tc de fin de tratamiento, se recomienda una nueva biopsia. Pero si la misma no fuese factible o los resultados no fueran concluyentes se puede optar por la RT, el seguimiento estrecho con PET/Tc seriados o la RMN con difusión.

DLBCL primario testicular

El linfoma primario de testículo es una neoplasia infrecuente (3 a 9% de los tumores testiculares) y representa el 1 al 2% de los LNH. Se presenta habitualmente en el adulto mayor, siendo la mediana de edad 66-68 años, constituyendo la malignidad testicular más frecuente en el varón mayor de 60 años⁽³⁵⁾. Además de la orquiectomía, la cual habitualmente es la que permite el diagnóstico, su tratamiento incluye IQT con esquema R-CHOP, profilaxis del SNC y radioterapia del testículo contralateral, dado que la recaída en éste ocurre en el 5 al 35% de los pacientes. En un estudio retrospectivo del Grupo IELSG, la recaída en el testículo contralateral en los pacientes que no habían recibido RT se produjo en el 15% de los pacientes a los 3 años, alcanzando al 42% a los 15 años, mientras que el agregado de la RT redujo dicho compromiso al 8%⁽³⁶⁾.

Se recomiendan dosis de 25-30 Gy, dado que dosis menores resultan inefectivas. La RT puede ser fraccionada con el objeto de minimizar la morbilidad sobre la piel escrotal. El tratamiento se asocia a riesgo moderado de hipogonadismo, por lo cual se recomienda el monitoreo de los niveles de testosterona a fin de administrar la terapia de reemplazo en caso de ser necesaria.

También se ha utilizado RT nodal lumboaórtica, ya sea profiláctica para prevenir la recaída en ganglios regionales en los estadios I o terapéutica para tratar linfadenopatías retroperitoneales en pacientes con estadios IIE. En estos últimos, la dosis de RT en campo comprometido dependería de la respuesta al tratamiento de IQT. Se recomiendan dosis de 30-36

Gy para pacientes que hubiesen alcanzado la RC y 36-45 Gy para pacientes que no la hubiesen logrado. No obstante, la ausencia de estudios bien conducidos hace difícil determinar el rol de la RT en estas circunstancias.

DLBCL recaído/refractario. Radioterapia como puente antes de CarT cell

Dado que las malignidades hematológicas incluyendo el DLBCL son intrínsecamente sensibles a la RT, ésta puede ser usada como puente antes de la terapia con *CarT cell*, en caso de enfermedad refractaria a la IQT^(37,38).

La dosis óptima de la RT, y el momento más apropiado aún deben ser aclarados, y dependen de numerosos factores específicos del paciente, incluyendo las localizaciones anatómicas y la extensión de la enfermedad. Respecto del momento más apropiado, se sugiere demorar la RT hasta después de la fésis, dado que, a pesar de usar dosis bajas de RT y minimizar la exposición de la médula ósea, los linfocitos circulantes en sangre periférica son susceptibles a la RT.

La dosis óptima de la RT como puente es incierta. En algunos casos, la dosis está limitada por el tiempo necesario para la producción de las *CarT cell*. Si bien algunos pacientes son tratados con dosis paliativas (20-30 Gy), algunos estudios sugieren que las dosis radicales serían ideales. En pacientes con enfermedad localizada se recomienda RT en dosis de 40 Gy, que puede ser administrada en regímenes hipofraccionados (3 Gy por fracción). Si las dosis radicales no son factibles, se sugieren dosis de 20 a 30 Gy en fracciones de 2 a 4 Gy. En pacientes con enfermedad más extensa y lesiones voluminosas, enfermedad sintomática o linfoma en localizaciones sensibles (vía aérea, médula espinal, etc) se sugiere RT localizada en sitios seleccionados en dosis de 20 a 30 Gy, pudiendo realizarse en forma hipofraccionada.

Radioterapia y trasplante de médula ósea

En el estudio PARMA, que demostró la superioridad del trasplante autólogo por sobre la QT de rescate en pacientes recaídos⁽³⁹⁾, la RT de consolidación en dosis de 1.3 Gy dos veces al día con dosis de 26 Gy fue administrada en la rama del TAMO para pacientes con enfermedad extranodal o sitios de enfermedad voluminosa en la recaída (mayor de 5 cm). La rama

de QT sola usó la RT en dosis superior (1.75 Gy diarios con dosis total de 35 Gy) pero sólo en sitios de enfermedad voluminosa (mayor de 5 cm).

Cuando se analizaron los pacientes que fallaron al TAMO, se observó que los pacientes que habían recibido RT tuvieron menos recaídas que los pacientes no irradiados (36% vs. 55%). En los pacientes irradiados, las recaídas afectaron menos frecuentemente las áreas irradiadas.

El Grupo Internacional de Radioterapia en Linfomas recomienda que la RT se administre luego del TAMO en pacientes con enfermedad voluminosa y/o enfermedad localizada al momento de la recaída, en dosis de 30 Gy para pacientes en RC y dosis mayores en caso de RP⁽⁴⁰⁾.

RT paliativa

La RT cumple un rol importante en pacientes con DLBCL R/R con enfermedad sintomática. Cursos cortos de RT pueden aliviar ciertos síntomas como dolor, sangrado, obstrucción de la vía aérea o intestinal y compromiso neurológico⁽⁴¹⁾. Asimismo la RT paliativa puede ser útil en pacientes asintomáticos pero con compromiso de órganos críticos como vía aérea o médula espinal a fin de evitar complicaciones. También puede resultar efectiva en pacientes con progresión localizada a fin de demorar la necesidad de tratamiento sistémico en pacientes muy frágiles. A pesar del mal pronóstico de estos pacientes, la RT paliativa suele ser eficaz, con mejoría de los síntomas durante o inmediatamente después de administrada.

Respecto de las dosis en estos casos paliativos, éstas oscilan entre los 16 a 55 Gy con una mediana de dosis de 35 Gy. La dosis óptima para paliación resulta indefinida. Frecuentemente se utilizan dosis de 20 a 30 Gy administradas en forma hipofraccionada. La evolución no resultaría mejor cuando se utilizan dosis más altas. En cambio, dosis más bajas se recomiendan para pacientes con una expectativa de vida menor de 6 meses⁽⁴²⁾.

Recomendaciones prácticas

Como se expresó precedentemente, si bien la evidencia que surge de las publicaciones proviene en su mayor parte de estudios que no utilizaron el PET/Tc para la definición de la respuesta, se intentará resumir algunas consideraciones prácticas.

Situación clínica del DLBCL	Conducta
Estadios localizados sin enfermedad voluminosa	Con PET/Tc negativo luego de 3 R-CHOP, completar con un 4º ciclo de R-CHOP (+/- 2 dosis adicionales de rituximab). Sería seguro omitir la RT
	Con PET/Tc interino o de fin de tratamiento positivos se recomienda consolidar con RT
Estadios localizados y avanzados con enfermedad voluminosa	A pesar de obtener PET/Tc (RC metabólica) parecerían beneficiarse de consolidación con RT
Estadios avanzados sin enfermedad voluminosa	Pacientes seleccionados pueden ser considerados para RT , incluyendo aquéllos con enfermedad esquelética limitada (1 o 2 sitios), o enfermedad localizada en áreas sensibles.

Comentario final

Muchas veces denostada por su toxicidad local (especialmente con las técnicas más antiguas), la RT tiene un rol aún importante en el manejo del DLBCL. Varios trabajos randomizados parecen mostrar que la consolidación con RT podría disminuir el riesgo de recurrencia local mejorando la SLP en pacientes con estadios localizados, pero existen pocos

estudios prospectivos bien diseñados que evalúen el rol de la RT en los estadios avanzados, especialmente en la era de esquemas de IQT más eficaces y con la guía que ofrecen las imágenes metabólicas del PET/Tc. En dicha valoración, también deberá considerarse el papel del uso de las nuevas técnicas de RT con campos más limitados que intentan minimizar el daño de los tejidos sanos circundantes.

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

Bibliografía

- Kaplan HS, Stewart JR. Complications of intensive megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease. Natl Cancer Inst Monogr. 1973 May;36:439-44.
- 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.
- Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin. Oncol. 1998; 16: 2780-95.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103: 275-82.
- Lenz G, Wright G, Dave SS et al. Stromal gene signatures in large B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2008; 359: 2313-23.
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C et al. Long-term results of the R CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005; 23: 4117-26.
- Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Rituximab-CHOP versus alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B cell lymphoma. H Clin Oncol. 2006; 24: 3121-7.
- Lee BJ, Griffin SP, Doh J et al. R-DA-EPOCH vs. DA-EPOCH-R. Impact of Chemoimmunotherapy sequencing on treatment outcomes in patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia. 2025; 25 (12): e1014-e1021.
- 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.
- Dabaja B, Phan J, Mawlawi O et al. Clinical Implications of PET-Negative Residual CT Masses after Chemotherapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Leuk Lymphoma. 2013; 54 (12): 2631-38.
- 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.
- Thieblemont C, Karimi Y, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B cell lymphoma: 2 years follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 tri-

- al. 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. Kaminski MS, Coleman CN, Colby TV et al. Factors predicting survival in adults with stage I and II large-cell lymphoma treated with primary radiation therapy. *Ann Intern Med*. 1986; 104 (6): 747-756. doi:10.7326/0003-4819-104-6-747
15. Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G, Mac Lennan KA et al. Clinical stage 1 non-Hodgkin's lymphoma: long term follow-up of patients treated by the British National Lymphoma Investigation with radiotherapy alone as initial therapy. *Br J Cancer*. 1994; 69 (6): 1088-1093. doi:10.1038/bjc.1994.213
16. Kelsey CR, Beaven AW, Diehl LF. Radiation therapy in the management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Still Relevant? *Oncology*. 2010; 24 (13): 1204-1212.
17. Horning SJ, Weller E, Kim K et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 3032-8. doi:10.1200/JCO.2004.06.088
18. Miller TP, Dahlberg S, Cassay JR et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med*. 1998; 339: 21-6. doi:10.1056/NEJM199807023390104
19. Bonnet C, Fillet G, Mounier N et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 787-92.
20. Jones G, Plataras JP, Ng AK. The evolving role of radiation therapy in DLBCL: from early-stage to refractory disease. *Oncology*. 2022; 36 (12): 718-27. doi:10.46883/2022.25920980
21. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P et al. LYSA Group. R-CHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2018; 131 (2): 174-181.
22. Poeschel V, Held G, Zierpert M et al. FLYER Trial Investigators; German Lymphoma Alliance. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019; 394 (10216): 2271-2281.
23. Persky DO, Li H, Stephens DM et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):3003-3011. doi:10.1200/JCO.2007.13.6929.
24. Sehn LH, Savage KJ, Hoskins P et al. Limited-stage Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients with a negative PET Scan following three cycles of R-CHOP can be effectively treated with abbreviate chemoimmunotherapy alone. *Blood*. 2007; 110 (11): 787-796. Doi: 10.1182/blood.V110.11.787.787.
25. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet*. 2013;381(9880):1817-1826. doi:10.1016/S0140-6736(13)60313-X.
26. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol*. 2019;37(21):1790-1799. doi:10.1200/JCO.18.01994
27. Ferreri AJ, Dell'Oro S, Reni M et al. Consolidation radiotherapy to bulky or semibulky lesions in the management of stage III-IV diffuse large B cell lymphomas. *Oncology*. 2000;58(3):219-226. doi:10.1159/000012104
28. Pfreundschuh M, Schubert K, Ziepert M et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD 20+ B-cell lymphoma: a randomized controlled trial (RICOVER 60). *Lancet Oncol*. 2008; 9(2): 105-116. Doi: 10.1016/S1470-2045(08)70002-0
29. Pfreundschuh M, Murawski N, Ziepert M et al. Radiotherapy (RT) to bulky (B) and extralymphatic (E) disease in combination with 6xR-CHOP-14 or R-CHOP-21 in young good-prognosis DLBCL patients: Results of the 2x2 randomized UNFOLDER trial of the DSHNHL/GLA. *J Clin Oncol*. 2017;36(Suppl 15):7574. doi:10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.7574.
30. Freeman CL, Savage KJ, Villa DR et al. Long-term results of PET-guided radiation in patients with advanced-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2021;137(7):929-938. doi:10.1182/blood.2020005846
31. Held G, Zeynalova S, Murawski N et al. Impact of rituximab and radiotherapy on outcome of patients with aggressive B-cell lymphoma and skeletal involvement.

- J Clin Oncol. 2013;31(32):4115-4122. doi:10.1200/JCO.2012.48.0467
32. Martelli M, Ceriani L, Ciccone G et al. Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. J Clin Oncol. 2024; 42 (34): 4071-4083. Doi: 10.1200/JCO-24-01373.
 33. Savage KJ, Al-Rajhi N, Voss N et al. Favorable outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma in a single institution: the British Columbia experience. Ann Oncol. 2006; 17 (1): 123-30. doi: 10.1093/annonc/mdj030.
 34. Renaud L, Donzel M, Decroocq J et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL): Te LYSA pragmatic guidelines. Eur J Cancer. 2025; 220: 1-19. Doi: org/10.1016/j.ejca.2025.115369.
 35. Castellino A, Vitolo U. The management and treatment of primary testicular lymphoma. Hematology. 2014; 8: 123-132.
 36. Vitolo U, Chiappella A, Ferreri AJM, Martelli M, Baldi I, Balzarotti M et al. First-line treatment for primary testicular diffuse large B-cell lymphoma with rituximab-CHOP, CNS prophylaxis, and contralateral testis irradiation: final results of an international phase II trial. J Clin Oncol. 2011;29(20):2766- 72.
 37. Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4(13):2871-2883. doi:10.1182/bloodadvances.2020001837.
 38. Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA et al. Bridging radiation therapy before commercial chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;108(1):178-188. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.05.014.
 39. Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1987;316(24):1493-1498. doi:10.1056/NEJM198706113162401.
 40. Ng AK, Yahalom J, Goda JS et al. Role of radiation therapy in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018;100(3):652-669. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.12.005.
 41. Wright CM, Koroulakis AI, Baron JA et al. Palliative radiotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(10):650-658. doi:10.1016/j.clml.2021.05.007.
 42. Wright CM, Mendes A, Maxwell RJL et al. Local control and response rates following hypofractionated palliative radiotherapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;108(3 Suppl):E754. doi:10.1016/j.ijrobp.2020.07.177.



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.

Deprescribir es la clave, prescribir cualquiera sabe

To prescribe so many guides, deprescribing only signs

Jorge Korin .

Sanatorio de los Arcos. Servicio de Hematología. Buenos Aires

Jkorin2009@hotmail.com

Fecha recepción: 19/6/2026

Fecha aprobación: 15/8/2026



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 49-62
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: Terapia antitrombótica,
Deprescripción,
Instrumentos.

Keywords: Antithrombotic therapy,
Deprescribing,
Tools.

Introducción

La bibliografía médica abunda en artículos dirigidos a aportar evidencia a procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Entre ellos, consensos en formas de Guías de diversas entidades científicas colaboran a la hora de tomar decisiones médicas. Las guías son de especial utilidad en el caso de que las características clínicas del paciente que motiva esa búsqueda de una recomendación terapéutica fuese similar a las de los estudios clínicos y meta-análisis incluidos en las revisiones. De allí surgirá una prescripción basada en distintos grados de evidencia. Para patologías prevalentes en el campo de la Hemostasia y Trombosis como Fibrilación Auricular (FA) y Tromboembolismo venoso (TEV) existen varias Guías, a veces con ligeras diferencias entre ellas, de índole local e internacional. La similitud de conductas terapéuticas generalmente basada en scores de riesgo de trombosis y de hemorragia y cálculo de beneficio clínico neto (BCN), se pierde cuando esta estimación se hace ardua, llevando más probablemente a la suspensión de

la anticoagulación, lo que denominaremos en esta revisión, deprescripción. Esta puede ser transitoria o definitiva por características del paciente que no tienen retorno. Reducir la carga de medicamentos permite mejorar la calidad de vida, disminuir efectos secundarios y costos. Existen escasas Guías de deprescripción en el campo de la anticoagulación y por lo tanto, incertidumbre en la evolución esperable para estos pacientes.

Análisis general del tema

A mi juicio los mejores artículos que analizan este tema^{1,2} exponen la alta frecuencia de esta situación hacia el final de la vida de los pacientes. Casi el 20% de los pacientes que inician anticoagulación por FA postquirúrgica fallecen al primer año³ y estarán expuestos a mayor riesgo de hemorragia hasta las últimas semanas de su existencia por disminuir los riesgos de cardioembolia que podría ocurrir varios años más allá de su deceso. En una cohorte noruega sobre 710 pacientes con TEV de los cuales 23.4% estaba

asociado a cáncer, se registró 24 % de mortalidad en el primer año y 30% en los pacientes neoplásicos⁴. El riesgo de hemorragia es diferente en FA y TEV, mucho más frecuente en los primeros meses de tratamiento en la segunda, con opción terapéutica más breve si hubiera factores de riesgo transitorios. El riesgo de sangrado es más sostenido en el tiempo en FA en la que la indicación raramente desaparece y se agregan comorbilidades con el pasar de los años. En general los estudios pivotaes de las drogas anticoagulantes en ambas patologías han excluido pacientes de corta expectativa de vida por lo que algunos datos derivados de compañías de seguros de vida pueden ser de ayuda a la hora de tomar decisiones sobre anticoagulación en pacientes muy añosos. No se expenden seguros de vida a mayores de 75 años a pesar que en USA la expectativa de vida llega actualmente a 88 años en el sexo masculino. Sin embargo, a esa edad, la probabilidad de muerte en el año subsiguiente supera a la chance de estar vivo. Está claro que el BCN disminuirá conforme aumente la edad del paciente por el riesgo competitivo de la muerte. Sin embargo, un estudio en FA⁵ demuestra que el BCN dura más tiempo con anticoagulantes de acción directa (DOAC) que con Warfarina. En edad muy avanzada, aunque los DOACS son efectivos respecto de placebo para disminuir cardioembolia, el riesgo de sangrado es mayor y no hay mejoría en la sobrevida global. En TEV, en el registro RIETE en 3262 mayores de 90 años⁶ anticoagulados, hubo 15% de mortalidad en los primeros 3 meses, con mayor riesgo de muerte por causa cardiopulmonar que por sangrado fatal en caso de embolia de pulmón y lo opuesto en trombosis venosa profunda sin embolia pulmonar. En el Reino Unido, pacientes con TEV y cáncer, internados en cuidados paliativos persisten anticoagulados hasta en el 60% de los casos⁷, aunque el diagnóstico de TEV se haya hecho por eco-doppler seriados en pacientes asintomáticos. El riesgo de sangrado fatal en Francia en similar situación clínica es 2.5%⁸. El cálculo de la expectativa de vida en estos pacientes es impreciso, influyendo no solamente variables propias de la extensión o localización de la neoplasia o de la trombosis sino aspectos socioeconómicos como acceso a cuidados, pobreza, falta de apoyo familiar y nivel educativo⁹. El azar -según Borges el nombre que le damos a nuestra ignorancia frente a la compleja red de causas y efectos del universo- interviene produciendo complicaciones como infecciones, si-

tios de sangrado o caídas que cambian el pronóstico de vida. Contribuciones de inteligencia artificial para precisar la expectativa de vida en forma de análisis del patrón de sueño o del ECG no han tenido un uso masivo como para evaluar la utilidad de esos instrumentos. El primer paso a tomar para una acertada deprescripción es conocer las preferencias del paciente. Con todas las variaciones de cada caso individual, muchos enfermos se inclinan por evitar terapias agresivas, recibir un adecuado manejo del dolor u otros síntomas que alteran su calidad de vida, recibir información sincera sobre sus expectativas, pero con empatía y apoyo emocional, tener permiso para exponer sus temores, arreglar sus asuntos personales y económicos y capacidad de poder recibir asistencia psicológica o religiosa. Otros pacientes aceptarán ganar días o semanas de vida con terapéuticas agresivas. Es difícil hablar de libre albedrío en este penoso contexto. Probablemente es razonable pensar como Borges que cualquiera sea la elección, ésta lo llevará a lo que fije su destino. Es más sencillo que el paciente acepte anticoagulación por un TEV sintomático que por una FA en profilaxis primaria con alto score CHAD2sVaSC2, excepto que tenga una particular aprensión a complicar más su situación por un ACV. Si se va a realizar anticoagulación, se debe tratar de minimizar los altos riesgos de sangrado mayor que tienen estos enfermos, evitando antiagregación plaquetaria simultánea, AINES y prescribiendo bloqueantes de bomba de protones. En cualquier score de sangrado, edad avanzada, anemia, cáncer y fallo renal aumentan el riesgo del mismo¹⁰. Si la anticoagulación será por vía oral, evaluar la capacidad deglutoria o la presencia de náusea y si el paciente tiene sonda nasogástrica evitar dabilgatrán que requiere machacar la cápsula. Los DOAC inhibidores de Factor Xa simplifican el tratamiento anticoagulante respecto de necesidad de controles versus dicumarínicos y de evitar inyecciones versus heparinas de bajo PM, pero se debe tratar en el caso del rivaroxabán de administrar junto con el alimento. Su costo directo elevado en un paciente con expectativa de vida breve e inadecuada cobertura puede ser un impedimento para su empleo, aunque sean costo-efectivos para el sistema de salud teniendo en cuenta la prevención de patologías de alta relevancia y un menor riesgo hemorrágico¹¹. Un consenso sobre el empleo de DOAC en pacientes con alto riesgo hemorrágico se incluye para el lector interesado¹².

Situaciones individuales

1) Iniciación de profilaxis de TEV o de anticoagulación. Prescripción.

Guías de NICE sugieren evitar profilaxis farmacológica de TEV en los pacientes con riesgo en situación de fin de vida¹³. La Guía de ASCO va más allá y sugiere que en ausencia de reducción de síntomas el inicio de anticoagulación es de beneficio incierto en pacientes en cuidados paliativos¹⁴.

2) Discontinuación de tratamientos antitrombóticos previos. Deprescripción. Fibrilación auricular.

La FA en edad avanzada suele coincidir con otras comorbilidades como enfermedad renal crónica, polifarmacia, anemia, necesidad de AINES, hipertensión, cáncer, cardiopatía isquémica, caídas frecuentes y demencias que aumentan el riesgo hemorrágico, pese a lo cual debe considerarse que siendo la edad el criterio de mayor riesgo cardioembólico, la reducción absoluta de riesgo con anticoagulación debe ser mayor que en pacientes de menor edad. El perfil de riesgo de sangrado de los DOAC es más favorable que el de dicumarínicos especialmente para hemorragia intracraneana y severidad del sangrado extracraneano. La fragilidad per se no es un criterio de exclusión para anticoagulación en FA, pero la autonomía para las actividades de la vida diaria y el soporte familiar son factores a considerar, más aún cuando existen alteraciones cognitivas¹⁵.

3) Asociación de FA con demencia

Un estudio sobre 15217 ancianos con edad media 87.5 años, FA anticoagulados y demencia avanzada¹⁶ muestra que el 33% de ellos continuaron con anticoagulación los últimos 6 meses de vida. Un *score* de mayor riesgo embólico como CHADS₂VaSC₂>7 se asoció con mayor tiempo de tratamiento, pero factores de fragilidad como pérdida de peso, úlceras de decúbito y dificultad para deglutir, paradójicamente también se asociaron con mayor persistencia en anticoagulación. Otros factores como edad más avanzada, necesidad de sujeción o sexo femenino fueron más comunes entre los que la interrumpieron.

4) Asociación con cardiopatía isquémica

Un trabajo reciente analiza la perspectiva actual de tratamientos antitrombóticos en edad avanzada, incluyendo la necesidad de tratamientos combinados con antiagregantes plaquetarios, así como el interés en el empleo de agentes inhibidores de FXIIa con menor riesgo hemorrágico¹⁷. La cardiopatía isquémica suele ser concomitante con FA en 33% de los

casos y hasta un 8% de los pacientes con revascularización coronaria tienen también FA. El triple esquema con dos antiagregantes y un anticoagulante expone a un alto riesgo hemorrágico si se emplea en forma prolongada. Aspirina-clopidogrel es la combinación antiagregante preferible en mayores de 75 años por disminuir el riesgo hemorrágico respecto de ticagrelor y prasugrel¹⁸⁻²⁰. Las recomendaciones actuales son emplear un curso breve de triple esquema que va de 1 semana a 1 mes seguido de suspensión de aspirina y un DOAC +clopidogrel por 6 meses en el caso de enfermedad coronaria crónica y 12 meses en síndrome coronario agudo. Luego del año continuar sólo con DOAC. Una deprescripción progresiva por lo tanto, para reducir riesgo de sangrado como muestra la Figura 1.

5) Anticoagulación hasta el final de la vida?

Otro estudio sobre 37193 Veteranos estadounidenses no internados, de edad media, que vivían en sus domicilios en su último año de vida, señala el empleo de medicaciones de beneficio limitado en 73% de ellos y en los que sólo 22% las interrumpieron antes de fallecer. Sugiere evitar antiagregantes y anticoagulantes en esta población excepto que hayan padecido un síndrome coronario agudo o un ACV isquémico en el último año²¹.

6) Anticoagulación pese a riesgo hemorrágico elevado En oposición a esta última postura, un trabajo coreano²² encuentra aplicando los criterios del estudio ELDERCARE AF con muy bajas dosis de edoxaban²³, que a dosis bajas o regulares de DOAC aún con alto riesgo hemorrágico los pacientes tienen menor riesgo de ACV y de mortalidad con respecto a no ser medicados, que la warfarina no produce igual beneficio, que el riesgo de sangrado mayor es más alto con DOAC que evitando anticoagular y que probablemente el empleo de dosis bajas de DOAC no es lo más conveniente en pacientes con scores CHADS₂VaSC₂ altos (Fig 2).

7) Anticoagulación pese a caídas

Uno de cada dos individuos mayores de 80 años se cae una vez por año. Un antecedente de caídas reduce la indicación de anticoagulación en 17%²⁴. En comparación con warfarina el riesgo de hemorragia intracraneana anticoagulando con DOAC se reduce un 60% con dabigatran, 57% con apixaban, 56% con edoxaban, y 41% con rivaroxaban²⁵. Un meta-análisis en pacientes con riesgo de caída tratados con DOAC revela que la complicación de hemorragia

Figura 1. Guía de interrupción progresiva de triple esquema de anticoagulación-antiagregación en FA y cardiopatía isquémica¹⁷

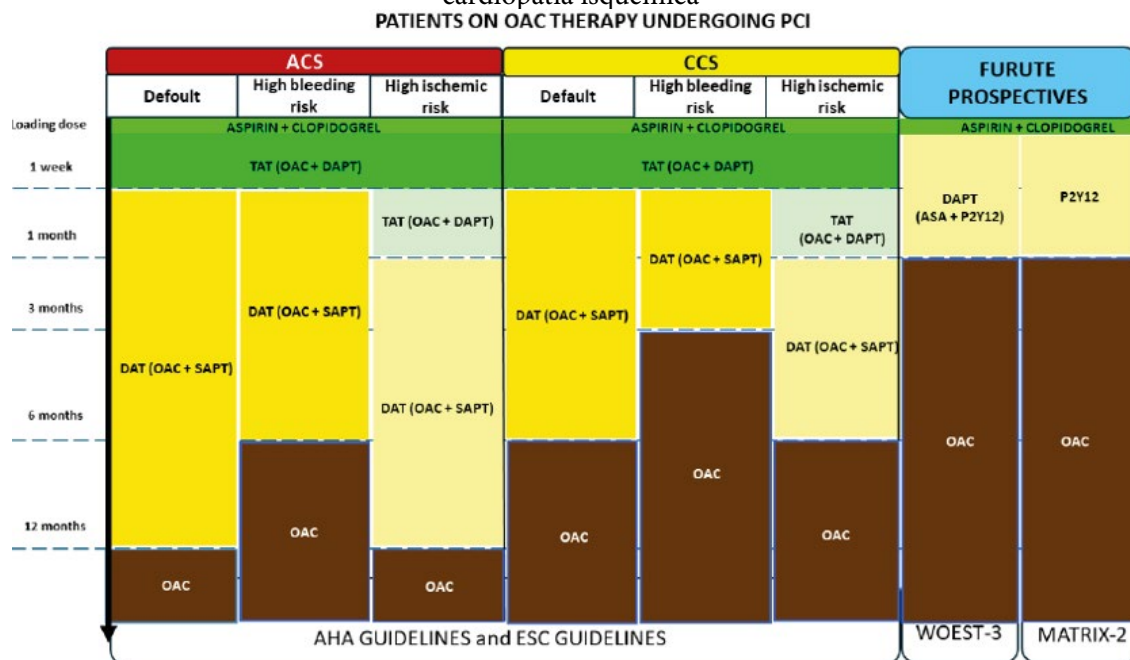
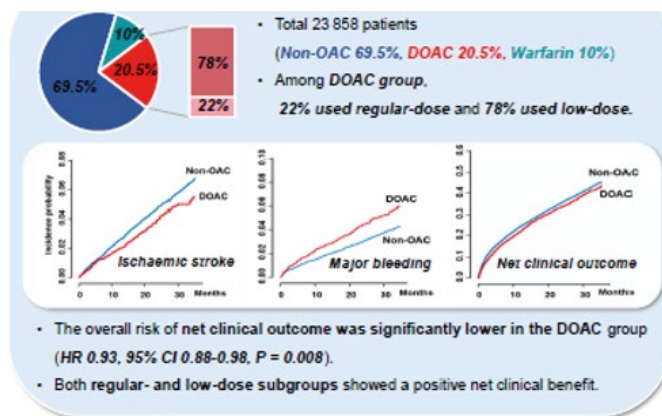


Figura 2. DOAC en Fibrilación auricular en edad avanzada con riesgo hemorrágico alto¹⁹



intracraneana es menor que la producida con warfarina²⁶. Un estudio muestra que para superar el beneficio clínico neto de anticoagular estos pacientes se necesitaría tener una caída anual de 35 veces con warfarina, 45 con rivaroxabán y 458 con apixaban²⁷.

8) Anticoagulación con Dicumarínicos en lugar de DOAC.

Los dicumarínicos podrían continuar su uso sin ser reemplazados por DOAC en pacientes estables con INR en rango superior o igual a 70% del tiempo en rango de anticoagulación. Indicaciones preferibles para dicumarínicos continúan siendo reemplazos

valvulares mecánicas con o sin FA^{28,29}, estenosis valvular mitral moderada a severa y FA y Síndrome antifosfolípido especialmente con episodios de trombosis arterial o triple positividad de anticuerpos³⁰.

9) Anticoagulación de FA con DOAC. Todos los DOAC son iguales y siempre son mejores que los dicumarínicos?

Una observación en 20167 pacientes con edad media de 81 años durante la anticoagulación y los períodos con anticoagulación suspendida, esta última condición se asoció con un HR de 3.07 de *stroke*, 1.85 de infarto agudo de miocardio y 2.87 de muerte. Com-

parado con Warfarina, apixaban se asoció con menor riesgo de sangrado clínicamente relevante (0.73) mientras rivaroxabán resultó en aumento de riesgo de sangrado mayor (1,33) y clínicamente relevante (1,28)⁴⁸. Este es el argumento más sólido para continuar con anticoagulación en tanto sea posible en pacientes con FA

El apixaban es el DOAC con mayor beneficio clínico neto en pacientes de edad avanzada³¹. En pacientes con antecedentes de hemorragia digestiva, es preferible no emplear Dabigatran ni Rivaroxaban³². Un estudio en China con rivaroxaban en pacientes con TEV y edad avanzada muestra recurrencias del 5.8% y sangrado mayor del 9.9%, con factores de riesgo para sangrado elevado número de comorbilidades e infección⁴⁷. Con ClCreatinina entre 15-50 ml/min se debería reducir la dosis de Dabigatran a 110 mg cada 12hs, la de Rivaroxaban a 15 mg diarios y la Edoxaban a 30 mg diarios. La reducción de dosis de apixaban a 2.5 mg cada 12 hs en base a la depuración de creatinina corresponde con Cl Creatinina entre 15 y 29 ml/min. En los estudios pivotaes de anticoagulación con DOAC versus warfarina en FA sin cancer solo el 20% de los pacientes tenían más de 80 años y sólo el 5% más de 85 pero los resultados en ellos fueron consistentes con los obtenidos en los pacientes de 75 años.

Estudios de calidad de vida revelan una pequeña ventaja para los DOAC respecto de dicumarínicos en FA no valvular, produciendo menos ansiedad y depresión por su empleo⁴⁹.

En ausencia de un riesgo inaceptablemente alto de sangrado, se requiere anticoagulación permanente en la gran mayoría de pacientes con FA por el incremento de riesgo de stroke exponencial con la edad de 1.45 veces por cada década llegando a un riesgo anual del 23.5% entre los 80 y 90 años. En comparación con los strokes no relacionados con FA, éstos tienen dos veces más riesgo de fatalidad y de provocar discapacidad severa.

10) Anticoagulación en FA y cáncer

En un estudio sobre 833520 pacientes, un diagnóstico nuevo de cáncer fue seguido en el primer año por un riesgo 4.4 veces más alto de desarrollo de FA. Una asociación particularmente interesante es el desarrollo de FA postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía por cáncer. Esto ocurrió en un 12.6% de los pacientes operados por cáncer de pulmón³³. Los estudios pivotaes de DOACS en FA incluyeron una

muy escasa proporción de pacientes con neoplasia activa. Esta compleja asociación que aumenta los riesgos de cardioembolia y de sangrado bajo anticoagulación ha merecido una excelente revisión de expertos que se recomienda al lector³⁴.

La Guia OncPal mencionada más adelante como un instrumento útil para identificar medicaciones de beneficio limitado susceptibles de ser suspendidas en los tramos finales de vida de un paciente neoplásico anticoagulado, no incluye los anticoagulantes orales o parenterales³⁵. La incorporación de Fármacos en la toma de decisiones de deprescripción incluye a este grupo de agentes³⁶.

La anticoagulación en pacientes neoplásicos con FA se complica por las interacciones medicamentosas con drogas antineoplásicas y antibióticos, trombocitopenia frecuente y requerimiento de procedimientos invasivos o cirugías³⁷. Se sugiere consultar la aplicación ONCOACOD para verificar la presencia de interacciones y sus consecuencias.

11) Anticoagulación en pacientes neoplásicos con TEV
Una serie de 11151 pacientes con 9326 padeciendo tumores sólidos y 1825 neoplasias hematológicas (53.4% linfomas) ilustra bien esta complicación³⁸. Anticoagulantes empleados: heparinas de bajo PM (HBPM) (46.7%), DOACS (28.1%), Dicumarínicos (24.3%), Fondaparinux (1%). El empleo de DOAC aumentó con el tiempo. Incidencia de sangrado que requirió internación: 8.5%. 70% de ellos ocurrió en los primeros 3 meses. Hubo más hemorragias en tumores sólidos, especialmente en cáncer de colon no resecado, tumores cerebrales y cáncer de vejiga y riñón. Los pacientes con DOAC sangraron 24% menos que con dicumarínicos. Los estudios pivotaes con esta asociación muestran en Hokusai VTE Cancer trial³⁹, 6.9% de sangrado anual con edoxaban y 4.0% con HBPM. En el estudio CARAVAGGIO, el riesgo de sangrado mayor a 6 meses fue 3.8% con apixaban y 4% con HBPM⁴⁰. Anemia, alcoholismo, insuficiencia renal, úlcera péptica, empleo de quimioterapia, terapia dirigida a un blanco específico, inmunoterapia y terapia anti factor vascular endotelial así como enfermedad metastática fueron factores de riesgo de sangrado. No se menciona a cuánto tiempo se suspendió la anticoagulación respecto de la muerte en los pacientes que fallecieron.

El estudio Hokusai VTE Cancer fue un estudio randomizado de no inferioridad entre edoxaban y daltaparin en prevenir recurrencia o sangrado mayor

en el primer año de pacientes con TEV y cáncer. El grupo edoxaban tuvo un punto final compuesto de 12.8% versus 13.5% en el grupo dalteparina con menos frecuencia de recurrencia (7.9%) versus 11.3% para dalteparina y aumento de sangrado mayor (6.9%) vs 4% para la HBPM y logro de mayor tiempo de persistencia bajo anticoagulación (211 versus 184 días). En el subgrupo de pacientes con embolia pulmonar un estudio post hoc⁴¹ en 642 pacientes muestra que el performance status (PS) empeoró en la mitad de ellos y que el deterioro del PS aumentó la probabilidad de suspensión de anticoagulación por cualquier razón aparte de la muerte (HR 1.59) y aumentó el punto final compuesto (HR 2.1). Una pesquisa de la utilización de anticoagulación hasta los últimos días de vida del paciente revela 61% de empleo de HBPM hasta al menos 7 días antes de la

muerte, con 7% de sangrado no mayor clínicamente relevante y sin recidivas de TEV⁴⁵.

En pacientes añosos no neoplásicos, se sugiere no prolongar más allá de 3 meses la anticoagulación por TEV con desencadenante transitorio⁴². En caso de requerir continuar anticoagulación luego de ese tiempo sobre bases individuales recurrir a DOAC en bajas dosis, según revela un estudio reciente⁴³. En él la recurrencia con 2.5 mg cada 12 hs fue 2.1% versus 2.8% con 5 mg cada 12 hs y sangrado clínicamente relevante 12.1% versus 15,6% a dosis completa.

12) Sangrado en pacientes de edad avanzada anticoagulados por TEV

Un análisis prospectivo⁴⁴ de 981 pacientes mayores de 65 años anticoagulados por TEV, 88% de ellos con dicumarínicos revela una incidencia de sangrado mayor de 8.5% y de sangrado clínicamente relevante

Elección de agente anticoagulante sobre bases individuales

INDICACION	ELECCION
Fibrilación auricular valvular	Dicumarínicos
Bajo riesgo cardioembólico CHA2DS2VASC1	Evitar anticoagulación
Metástasis recientes en SNC	Evitar anticoagulación
Sangrado reciente	Evitar anticoagulación
Recuento plaquetario menor de 25000/ul	Evitar anticoagulación
Recuento plaquetario entre 25000 y 50000/ul	Considerar dosis intermedias de HBPM
Cáncer no reseado GI o urológico	Considerar HBPM
Interacciones mayores con CYP3A4 o GpP	Considerar HBPM
Insuficiencia renal crónica en diálisis	Heparina no fraccionada o apixaban
Preferencia de paciente por agentes orales	DOAC
En ausencia de condiciones anteriores	DOAC

Tabla 3. Modificada de Panul FNU 50

Anticoagulante	ClCreat 50-31	ClCreat 30-15	Cl Creat <15
Heparina no fraccionada	No necesaria	No necesaria	Carga 60 UI/kg, Mantenimiento 12 UI/kg/h Monitoreo aPTT
Enoxaparina	No necesaria o considerar Monitoreo Anti Xa	1 mg/kg/d Monitoreo Anti Xa	1mg/kg/d Monitoreo Anti Xa
Fondaparinux	2.5 mg/d	No recomendada	No recomendada
Dicumarínicos	10% reduccion. Monitoreo INR	20% reduccion Monitoreo INR	20% reduccion Monitoreo INR
Apixaban	Dosis estandar	Dosis estandar	Dosis estandar
Rivaroxaban	15 mg diario	15 mg	No recomendada
Dabigatran	150 mg 2 x dia	75 mg 2x dia	No recomendada

de 13.4%. El sangrado mayor requirió internación en el 79%, cirugía en el 18%, motivó deprescripción permanente en el 19% y fue fatal en el 6%. La localización fue intracraneal en el 15%. Los factores de riesgo para sangrado mayor fueron cáncer activo y bajo performance status, mientras que las caídas fueron factor de riesgo para sangrado no mayor clínicamente relevante. Los pacientes con TEV sin desencadenante con complicación de sangrado y TEV suelen preferir continuar anticoagulación jerarquizando como peor a la posibilidad de recurrencia⁴⁶.

13) Anticoagulación en Insuficiencia Renal Crónica estadios 4 y 5

La enfermedad renal avanzada aumenta los riesgos de trombosis por aumento de factores vW, FVIII, VII, XII, Dímeros D, disfunción endotelial, aumento de micropartículas circulantes, PAI-1 y homocisteína, y por su frecuente asociación con edad avanzada, diabetes e hipertensión. Asimismo aumenta los riesgos de sangrado por disfunción plaquetaria, alteración en la interacción FvW y glicoproteínas plaquetarias, aumento de NO y anemia. La anticoagulación de estos pacientes es dificultosa y enfrenta frecuentemente períodos de interrupción por intercorrelaciones, especialmente necesidad de conseguir nuevos accesos vasculares⁵⁰. Prácticamente todos los agentes anticoagulantes tienen consideraciones especiales en la enfermedad renal avanzada: La heparina no fraccionada requiere ajustes frecuentes por aPTT o anti-Xa, las HBPM suelen emplearse cada 24 hs y/o regular su dosis por nivel de Anti-Xa, los dicumarínicos tienen una pequeña reducción de dosis de hasta el 20% y el peligro de nefropatía y calcifilaxis, y los DOAC variable eliminación renal y escasa experiencia en este contexto, con excepción del apixaban. Tabla 3.

La Guía UKKA⁵¹ considera la sugerencia de no anticoagulación para FA y etapa 5 de enfermedad renal crónica con evidencia 2C. Si se emplea anticoagulación sugiere apixaban 2.5 mg cada 12 hs o dicumarínicos con evidencia 2C y si el paciente está aguardando riñón para trasplante, elegir dicumarínicos como anticoagulante por su rápida posibilidad de reversión con evidencia 2D y considerar en casos individuales cierre de orejuela auricular izquierda con evidencia 2B.

Para el lector interesado se sugiere buscar el trabajo de revisión de apixaban en insuficiencia renal⁵².

En pacientes en diálisis, un trabajo analiza⁵³ un total de 42 estudios que incluye 3 estudios randomi-

zados, y concluye que los dicumarínicos se asocian a un riesgo significativo mayor de sangrado que los DOAC y una baja eficacia similar a ellos, aunque con leve ventaja para dabigatran y rivaroxabán, sin diferencias en la mortalidad entre dicumarínicos, DOAC o no anticoagulación.

14) Síndromes coronarios agudos (SCA) en pacientes frágiles de edad avanzada, stents liberadores de drogas y antiagregación doble

Los pacientes de más de 75 años constituyen un tercio de las internaciones por SCA aunque en los ensayos clínicos están representados en el 10-20% de las poblaciones. Los pacientes de edad avanzada tienen doble riesgo hemorrágico (6-7.5%) de eventos isquémicos y doble mortalidad con respecto a los pacientes jóvenes. Las estrategias dirigidas a reducción de sangrado son doble antiagregación plaquetaria (DAPT) menor de 12 meses y reducción de intensidad del tratamiento^{57,59-62}. En pacientes con scores de alto riesgo de hemorragia 1 mes de DAPT puede ser suficiente. Clopidogrel es menos sangrador que prasugrel⁵⁴ y ticagrelor⁵⁵ en NSTEMI-ACS de edad avanzada. En este grupo etario entre el 12 y el 29% de los pacientes tienen FA simultánea lo que complica la conducta antitrombótica por priorizar la permeabilidad del stent. Los stents desnudos han caído en desuso⁵⁶. Se recomienda en esta combinación una semana o 1 mes en alto score de isquemia de triple terapia antitrombótica (TAT) con DOAC + aspirina-clopidogrel seguido de DOAC a dosis plena y clopidogrel hasta 12 meses. En alto riesgo de sangrado la doble antiagregación debería ser de sólo 6 meses y continuar a posteriori con el DOAC. En mayores de 75 años en los que se decida prescribir Prasugrel se recomienda una dosis de 5 mg. En pacientes con SCA, FA y tratamiento conservador se sugiere DOAC y clopidogrel por 6 meses al menos. Se sugiere emplear scores de riesgo isquémico GRACE⁶³ y de sangrado (Crusade⁶⁴/ ARC-HBR). Utilizando un score de fragilidad, un reciente estudio en NSTEMI, 469 pacientes frágiles del *trial SENIOR-RITA*⁵⁸ se observa que una estrategia invasiva no reduce el riesgo de muerte cardiovascular o infarto agudo no fatal. Los pacientes con mayor índice de fragilidad son los que más probablemente sufran daño por una estrategia invasiva.

Todo paciente de edad avanzada con tratamiento antitrombótico para síndromes coronarios debería recibir inhibidores de bomba de protones para dis-

minuir el riesgo de hemorragia digestiva alta

15) TAVI en edad avanzada. Conductas antitrombóticas
El 90% de los pacientes a los que se implanta TAVI tienen 80 o más años⁶⁵. La mortalidad global por el procedimiento es similar entre mayores y menores de 85 años⁶⁶. El sangrado post TAVI correlaciona con fragilidad más que con edad⁶⁷ y es un factor de riesgo para mortalidad. Con la progresiva reducción de la conducta antitrombótica post TAVI, las cifras de sangrado se mantienen menores a 10%. A partir del estudio POPULAR-TAVI⁶⁸ se consideró suficiente antiagregación con aspirina en baja dosis (15.1% de sangrado versus 26.6% con doble antiagregación. No hubo diferencias estadísticas para puntos finales aislados como ACV, infarto de miocardio o muerte. Hay tres posibles escenarios clínicos en TAVI:

- A) Sin FA ni stent coronario reciente: Aspirina. En caso de alergia a la aspirina, clopidogrel
- B) Stent coronario reciente: La indicación es la del stent. 12 meses para SCA, 6 meses si hay alto riesgo de sangrado; implantación electiva 6 meses o 3 meses si hay alto riesgo de sangrado. Luego de esos períodos, aspirina por tiempo indefinido
- C) Indicación de anticoagulación -lo más frecuente, FA simultánea- solamente anticoagulantes orales, preferentemente DOAC

16) ACV bajo anticoagulación oral¹²

- A) Pacientes con TIA y TC sin hemorragia. Reinicio al día siguiente. Considerar adherencia, rotación de dicumarínicos a DOAC, ajuste de dosis de dicumarínicos si el INR estaba fuera de rango terapéutico, si riesgo hemorrágico bajo y evidencia de embolismo arterio-arterial, agregado de aspirina en baja dosis
- B) Pacientes con ACV sin sangrado y score NHISS < 16, reinicio a los 4 días con las mismas consideraciones que en el caso anterior. Si el score es > 16 reinicio a los 14 días
- C) Pacientes con hemorragia intracraneana o severa transformación hemorrágica de stroke isquémico:

ASPECTOS CLINICOS QUE ACONSEJAN SUSPENSION DEFINITIVA DE ANTICOAGULACION (Deprescripción forzosa y definitiva)

Evaluar si la dosis de anticoagulante recibida fue correcta y el INR estaba en rango

Paciente con TEV en últimas semanas de plan de anticoagulación o en vías de pasar a baja dosis

Hipertensión no controlada

Edad muy avanzada

Sangrado muy severo

Sangrado cortical

Más de 10 microsangrados

Alcoholismo severo

Trombocitopenia severa concomitante no tratable

Doble antiagregación imprescindible por stent reciente

ASPECTOS CLINICOS QUE PERMITEN PENSAR EN REINICIO TARDIO POSIBLE DE ANTICOAGULACION (Deprescripción transitoria)

Sangrado con dicumarínicos y en INR supratrapéutico

Edad juvenil con alto CHAD2SVasC

Trauma concomitante

Normotensión

Sangrado en núcleos de la base

Sin compromiso de sustancia blanca

Posibilidad de remoción quirúrgica de hematoma subdural

Aneurisma clipable

17) Polifarmacia simultánea con anticoagulación o sin ella

Drogas no anticoagulantes potencialmente inapropiadas en pacientes neoplásicos con escasa expectativa de vida

Un estudio en pacientes neoplásicos demuestra que es posible reducir en el 58% de los pacientes una o más medicación inapropiada. Esta serie no incluye anticoagulantes, sólo antiagregantes en prevención primaria³⁷. La tabla 4 tomada de dicho trabajo es indicativa de la variedad de agentes terapéuticos a deprescribir.

18) Anticoagulación en situación de Cuidados Paliativos

Los pacientes de edad avanzada anticoagulados, con expectativa limitada de vida en cuidados paliativos suelen padecer cáncer metastático, trombocitopenia y polifarmacia lo que aumenta su riesgo de trombosis y de hemorragia. La indecisión de los médicos tratantes y de los pacientes sobre la más razonable conducta a tomar para mejorar la calidad de vida disminuyendo el riesgo hemorrágico sin incrementar el de trombosis lleva en muchos casos a prescribir anticoagulación hasta la muerte. Los factores que tornan difícil la decisión son la escasa evidencia sobre la mejor estrategia, la precisión en la expectativa de vida del paciente en particular, y la falta de certeza sobre qué actitud será más nociva. Esta indefinición suele terminar dejando al paciente como responsa-

ble principal de la toma de decisión. En nombre de mejorar la calidad de vida hay decisiones más sencillas de tomar, como evitar HBPM para reducir la necesidad de inyección SC y rotar a anticoagulación oral o evitar dicumarínicos en un paciente con difícil estabilidad de sus controles y otras que pueden resultar en consecuencias indeseables como recurrencia trombótica o sangrado que requiera hospitalización en los últimos días de vida. Un estudio canadiense⁷⁰ analiza la posibilidad de suspensión de anticoagulación en una extensa población de 98089 pacientes en cuidados paliativos del distrito de Ontario de los cuales el 15.5% (8687) recibían anticoagulantes, en 1/3 iguales warfarina, DOAC y HBPM. Etiologías: Cáncer 80%, FA 50%, TEV 14%. En el 18% de ellos se logró suspender la anticoagulación. Esto fue más frecuente en los tratados con warfarina o con profilaxis prolongada por cirugías ortopédicas y menos frecuentes con DOAC. No sobresalió una indicación sobre las demás posibles para motivar la suspensión. Las consecuencias de la suspensión: similares tasas de trombosis (5%), menores sangrados (12.7 vs 10.4%) y mayor probabilidad de no fallecer fuera de su hogar (42% vs 46%)

Una reciente revisión de este tema² plantea que un tercio de los pacientes que ingresan a una unidad de Cuidados Paliativos tienen trombosis venosa proximal asintomática sin afectar riesgo de vida y que los pacientes anticoagulados hasta el final de sus días por indicaciones difíciles de motivar suspensión como reemplazos valvulares mecánicos, tienen un 7% promedio de sangrado clínicamente relevante en ese período final de vida. Las recomendaciones ante la ausencia de Guías Nacionales son:

1. Revisar las indicaciones y estimar pronóstico de vida para establecer una razonable relación de daños y beneficios.
2. Clarificar los objetivos del cuidado paliativo con el paciente y la familia.
3. Establezca si no hay contraindicaciones absolutas para anticoagular y si hay factores de riesgo de sangrado modificables.
4. Decida continuar con un horizonte breve de beneficio, un tiempo limitado hasta un evento desfavorable y reevaluar o deprescripción completa, teniendo en cuenta las prioridades de cada paciente.
5. Documente el plan precisando si se realizará reversión farmacológica en caso de sangrado, si se de-

Tabla 4. Medicaciones potencialmente inapropiadas en pacientes neoplásicos terminales. Modificada de van Merendonk LN³⁷.

Clases de drogas	Ejemplos	Patologías con probable prescripción inapropiada
Hipolipemiantes	Estatinas, ezetimibe, clofibrato, PCSK9 inhibidores	Todas las indicaciones
Suplementos vitamínicos y minerales	Todos	Todas excepto concentraciones bajas
Antidiabéticos orales	Metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, DPP4 inhibidores, GLP1 análogos, acarbosa	Hiper glucemias leves en los últimos 6 meses para prevención secundaria de complicaciones diabéticas
Antihipertensivos	ACE inhibidores, antagonistas de receptor de angiotensina-II, beta bloqueantes, bloqueantes de canales de calcio, tiazidas, espironolactona	Hipertensión leve a moderada en los últimos 6 meses, enfermedad coronaria crónica
Antiagregantes plaquetarios	Aspirina, Inhibidores de P2Y12	Prevención primaria
Inhibidores de acidez gástrica	Inhibidores de bomba de protones, Antagonistas H2, Antiácidos	Autorizados en caso de historia de sangrado gastrointestinal, úlcera péptica, gastritis, reflujo gastro-esofágico, uso concomitante de AINES en bajas dosis
Metabolismo cálcico	Bifosfonatos, raloxifeno, denosumab	Excepto en metastasis óseas o hipercalcemia
Antigotosos	Allopurinol, colchicina	Un año sin síntomas de gota
Otros	Tamsulosina	Más de 6 meses sin dificultad miccional

rivará a un hospital en caso de sangrado o trombosis y quien será el encargado de la decisión en caso de complicaciones.

6. Revea la situación en caso de cambios clínicos con un umbral bajo para tratar de simplificar los cuidados si las condiciones del paciente empeoran, declina la deglución, los controles son imprácticos o se decide solamente tratamientos sintomáticos

19) Instrumentos para decidir deprescripción

En una institución hospitalaria, la creación de un equipo destinado a deprescribir anticoagulantes integrado por un clínico o geriatra, un oncólogo, un farmacólogo y un hematólogo, sería de marcada utilidad para tener una conducta protocolizada y no tomar decisiones unipersonales. Fuera de la práctica hospitalaria, el médico hematólogo puede contar con varios instrumentos para una toma de decisión razonable con la expectativa de vida de su paciente. Se describen a continuación en Tabla 5 alguno de estos recursos.

20) Guías de deprescripción

Como se señaló previamente, para iniciar tratamiento anticoagulante o incluso para interrumpirlo por intercorrientes quirúrgicas o complicaciones hemorrágicas, existen numerosas guías, algunas de ellas confeccionadas en nuestro país⁸⁰⁻⁸¹. No obstante, son escasas y analizan espacios específicos de deprescripción algunas recomendaciones como la española sobre FA y cáncer³⁴, la inglesa sobre TEV y cáncer⁸², abarcando con más precisión el tema de deprescripción dos guías australianas^{83,84}.

Conclusiones

La esperanza de vida en nuestro país ha alcanzado las edades de 75 años para los hombres y 80 para las mujeres según estadísticas del Banco Mundial. Ocupamos el puesto 86 sobre 234 países. Sin embargo, la esperanza de vida saludable (con una calidad de vida satisfactoria y sin limitaciones) es de hasta 15 años menos para las mujeres (65 años) debido a afecciones crónicas debilitantes cardiovasculares, diabetes o neoplasias, artrosis y artritis y estados neurodegenerativos. Las causas de muerte a esas edades son cardiovasculares (30-35%), neoplasias (15-20%) respiratorias (15-18%). La difusión de las ventajas de los DOAC ha permitido un tratamiento más sencillo en FA y TEV. Sin embargo, existen restricciones a su empleo principalmente motivadas por el temor del médico tratante a las complicaciones hemorrágicas de la anticoagulación y las dificultades económicas que padecen estos grupos etarios. Indicados en FA por el score de riesgo cardioembólico, se infiere que dos de cada tres individuos con FA deberían recibirlos, que habría una contraindicación primaria menor al 5% para su indicación y necesidad de ajustes de dosis por enfermedad renal en un 12% a estas edades⁸⁵. Inexorablemente, lo que fue útil se vuelve de beneficio limitado o inclusive dañino años más tarde. Cuando y cómo precisar este cambio en el balance de riesgos y beneficios requiere un ojo clínico atento y una dedicación mayor que la actual en recomendaciones apropiadas no sólo de prescripción sino también de deprescripción.

Tabla 5. Modificada de Chaput G⁷⁹

Instrumento	Descripción	Población
OncPal (71)	8 clases de medicaciones con limitado beneficio en pacientes neoplásicos	Cuidados paliativos en pacientes neoplásicos con expectativa de vida < 6 meses
6 pasos (72)	Pasos progresivos para reducir medicaciones en pacientes neoplásicos	Pacientes neoplásicos
Pasos de deprescripción (73)	Idem	Pacientes neoplásicos y edad avanzada
Criterios de Futilidad (74)	Criterios de futilidad en 7 clases de medicaciones incluye anticoagulantes	Cáncer avanzado con expectativa de vida < 6 meses
Medicaciones preventivas (75)	Medicaciones inapropiadas	Patologías que limitan la vida
Medicaciones para enfermedades crónicas (76)	Medicamentos no oncológicos	Cuidados paliativos en pacientes neoplásicos
Criterios Beers (77)	Medicamentos potencialmente dañinos	Pacientes en Geriátricos
Criterios STOPP (78)	80 criterios de medicaciones potencialmente dañinas	Edad avanzada

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

Bibliografía

1. Sparks AL. Anticoagulation at the end of life. Whether, when, and how to treat. *Hematology* 2024; ASH Education Program, 348-354
2. Gurumurthy G, Kumar N, Reynolds N y col. Anti-thrombotic therapy at the end of the life. Continue or stop? *Res Pract Thromb Haemost* 2026; 10: e103459
3. Siontis KC, Gersh BJ, Weston SA, y col. Associations of atrial fibrillation after noncardiac surgery with stroke, subsequent arrhythmia, and death: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2022;175(8):1065-1072.
4. Arshad N, Björk E, Hindberg K, Isaksen T, Hansen JB y col. Recurrence and mortality after first venous thromboembolism in a large population-based cohort. *J Thromb Haemost* 2017; 15 (2) 295-303
5. Shah SJ, Singer DE, Fang MC, Reynolds K, Go AS y col. Net Clinical Benefit of Oral Anticoagulation among Older Adults with Atrial Fibrillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; (11) e006212.doi 10.1161/
6. Lafaie L , Poenou G , Hanon O , López-Jiménez L, Nieto J y col. Anticoagulation and venous thromboembolism in patients aged 90 years and older: data from the RIETE Registry. *J Am Geriatr Soc* 2024; 72 (1) 113-125
7. White C, Noble S, Watson M y col. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal study. *Lancet Hematol* 2019; 6 (2) e79-e88
8. Tardy B, Picard S, Guirimand F y col. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *J Thromb Haemost* 2017;15 (3) 420-428
9. Chang C, Wu C, Yin W y col. Low socioeconomic status is associated with more aggressive end of life care for working-age terminal cancer patients. *The Oncologist Express* 2014;19: 1241-1248
10. Ageno W, Donadini M. Breadth of complications of long-term anticoagulant care. *Hematology* 2028: 432-438
11. Antoniou T, Mc Cormack D, Wang T, Tadrous M, Gomes T. Impact of Direct Oral Anticoagulant Uptake on Hospitalizations for Stroke/Transient Ischemic Attack, Intracranial Hemorrhage, and Gastrointestinal Bleeding in Individuals with Atrial Fibrillation: A Population-Based Study. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2025; 39: e70051
12. Gremmel T, Niessner A, Domanovits H, y col. Non-Vitamin K Antagonist oral anticoagulants in patients with an increased risk of bleeding. *Wien Klin Wochenschr* (2018) 130:722-734
13. National Institute for Health and Care Excellence. Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); August 13, 2019. NICE Guideline, No. 89
14. Lyman GH, Bohike K, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Oncol Pract* 2015; 11: e442-444
15. Hanon O, Assayag P, Belmin J, y col French Society of Geriatrics and Gerontology; French Society of Cardiology. Expert consensus of the French Society of Geriatrics and Gerontology and the French Society of Cardiology on the management of atrial fibrillation in elderly people. *Arch Cardiovasc Dis.* 2013;106:303-23.
16. Ouellet GM, Fried TR, Gilstrap LG, y col. Anticoagulant use for atrial fibrillation among persons with advanced dementia at the end of life. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1121-1123
17. Sciahbasi A, Minardi S, Salvi N, Infusino F, Granatelli A. Antithrombotic therapy in the elderly with cardiovascular disease: walking the tightrope between efficacy and bleeding risk- A narrative review. *J Clin Med* 2025; (20) 7340
18. Wiviott, S.D.; Braunwald, E.; McCabe, C.H, y col. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 2001-2015
19. Savonitto, S.; Ferri, L.A.; Piatti, L, y col. Comparison of reduced-dose prasugrel and standard-dose clopidogrel in elderly patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous revascularization. *Circulation* 2018, 137, 2435-2445
20. Gimbel, M.; Qaderdan, K.; Willemsen, L. y col. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-STelevation acute coronary syndrome (POPular AGE): The randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020, 395, 1374-1381
21. Thorpe JM, Tran KA, Aspinall SL. Discontinuation of medications of limited benefit at end of life in commu-

- nity-dwelling older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2026; 74(5) DOI :10.1111/jgs.70381
22. Go YH, Lee SR, Choi EK, y col. Direct oral anticoagulants in very elderly and high-bleeding-risk patients with atrial fibrillation often excluded from oral anticoagulation therapy: a nationwide population-based cohort study. *Europace* (2025) 27, euaf23 doi.org/10.1093/europace/euaf230
 23. Okumura K, Akao M, Yoshida T, Kawata M, Okazaki O, Akashi S et al. Low-dose edoxaban in very elderly patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383:1735–45
 24. Badesku MC, Popescu D, Gosav EM, y col. The use of direct oral anticoagulants (DOACs) in the geriatric populations-How to overcome the challenges of geriatric syndromes. *J. Clin. Med.* 2025, 14, 4396.doi.org/10.3390/jcm14134396
 25. Karamian, A.; Seifi, A.; Karamian, A.; Lucke-Wold, B. Incidence of intracranial bleeding in mild traumatic brain injury patients taking oral anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* 2024, 271, 3849–3868.
 26. Gao, X.; Huang, D.; Hu, Y. y col. Direct Oral Anticoagulants vs. Vitamin K Antagonists in Atrial Fibrillation Patients at Risk of Falling: A Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022, 9, 833329
 27. Wei,W.; Rasu, R.S.; Hernandez-Munoz, J.J. Impact of Fall Risk and Direct Oral Anticoagulant Treatment on Quality-Adjusted Life-Years in Older Adults with Atrial Fibrillation: A Markov Decision Analysis. *Drugs Aging* 2021, 38, 713–723.
 28. Eikelboom, J.W.; Connolly, S.J.; Brueckmann, M, y col. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *N. Engl. J. Med.* 2013, 369, 1206–1214.
 29. Wang, T.Y.; Svensson, L.G.; Wen, J, ycol. Apixaban or Warfarin in Patients with an On-X Mechanical Aortic Valve. *NEJM Evid.* 2023, 2, EVIDoa2300067
 30. Khairani, C.D.; Bejjani, A.; Piazza, G., y col. Direct Oral Anticoagulants vs Vitamin K Antagonists in Patients with Antiphospholipid Syndromes: Meta-Analysis of Randomized Trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2023, 81, 16–30
 31. Lip, G.Y.H.; Keshishian, A.V.; Kang, A.L., y col. Oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation in frail elderly patients: Insights from the ARISTOPHANES study. *J. Intern. Med.* 2021, 289, 42–52.
 32. Guo, W.Q.; Chen, X.H.; Tian, X.Y.; Li L Differences in gastrointestinal safety profiles among novel oral anticoagulants: Evidence from a network meta-analysis. *Clin. Epidemiol.* 2019, 11, 911–921
 33. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, y col. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: Analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 90: 368 374, 2010.
 34. Lopez-Fernandez T, Martin Garcia A, Roldan Rabadan I, y col. Atrial fibrillation in active cancer patients: Expert position papers and recommendations. *Rev Esp Cardiol* 2019; (9) 749-759
 35. McAdam C, O'Dwyer rE, Dalton K. Pharmacist-led deprescribing interventions for cancer patients in a specialist palliative cancer setting. *Supporting Care in Cancer* 2025; 33: 321-330
 36. Ferrero MC, Gazzoni F, Maspero G, Molnar S. Uso de anticoagulantes orales directos en pacientes con cancer. *Hematologia* 2023, 27 (23) 27-34
 37. van Merendonk LN, Peters BJM, Möhlmann JE, y col. The potential for deprescribing in a palliative oncology patient population: a cross-sectional study. *Eur J Hosp Pharm* 2024; 31:10–15
 38. Loncharich A, Gage BF, Suhong L, y col. Risk factors for anticoagulant-related bleeding in cancer: traditional and cancer-specific factors.j *Blood VTH* 2025.100116
 39. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, y col. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378 (7) 615-624
 40. Agnelli C, Becattini C, Meyer G, y col. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer *N Engl J Med* 2020; 382 (17) 1599-1607
 41. Farmakis IT, Barco S, Mavromaroli AC, y col. Performance status and long-term outcomes in cancer associated pulmonary embolism: Insights from the Hokusai-VTE Cancer Study, *JACC CardioOncol* 2022; 4: 507-518
 42. Boccataonda A, Simion Ch, Brighenti A, y col. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in elderly patients with venous thromboembolism beyond the first 3 or 6 months of therapy: A narrative review. *Thromb Res* 2025: 109403
 43. Mahe I, Carrier M, Mayer D, y col. Extended reduced-dose apixaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2025 (14) 1363-1373
 44. Ferrazzini E, Mean M, Stalder O, y col. Incidence and clinical impact of bleeding events in older patients with acute venous thromboembolism. *Blood Adv* 2023; (2) 205-212

45. Noble S, Banerjee S, Pease NJ. Management of venous thromboembolism in far advanced cancer: current practice. *BMJ Support Palliat Care* 2022; 12, e 834-e837
46. Winter MA, Xu Y, Stacy D, Wells Ph. Qualitative experiences, values and decisional needs of patients with unprovoked venous thromboembolism who suffer bleeding. *RPTH* 2024; 102360
47. Wang Ch, Fan X, Nie L, y col. Efficacy and safety of rivaroxaban for extremely aged patients with venous thromboembolism: A retrospective, cross-sectional real-world study. *Clinical Interventions in Aging* 2024;19 1103–1116
48. Mitchell A, Watson MC, Welsh TJ, McGrogan A. Safety and effectiveness of anticoagulant therapy in older people with atrial fibrillation during exposed and unexposed treatment periods. *Heart* 2025; 111: 565-574
49. Gabilondo M, Loza J, Pereda A, y col. Quality of life in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with oral anticoagulants. *Hematology* 2021; 26: 277-283
50. Parul FNU, Ratnani T, Subramani S, y col. Anticoagulation in patients with end stage renal disease: A critical review. *Healthcare* 2025; 13: 1373-1393
51. Parker K, Power A. UKKA. Anticoagulation for atrial fibrillation in adults with advanced kidney disease
52. Mandt SR, Thadathil N, Klem C, y col. Apixaban use in patients with kidney impairment: A review of pharmacokinetic, interventional and observational study data. *Am J Cardiovasc Drugs* 2024; 24: 603-624
53. Kao TW, Chen ZW, Lin YH. Anticoagulation for patients with concomitant atrial fibrillation and end stage renal disease: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e034176
54. Morrow DA, Wiviott SD, White HD, y col. Effect of the Novel Thienopyridine Prasugrel Compared with Clopidogrel on Spontaneous and Procedural Myocardial Infarction in the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis in Myocardial Infarction 38: An Application of the Classification System From the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation* 2009; 119: 2758-2764
55. Gimbel M, Qaderdan K, Willemsen L, y col. Clopidogrel versus ticagrelor or prasugrel in patients aged 70 years or older with non-ST-elevation acute coronary syndrome (POPular AGE): the randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 395: 1374-1381
56. Bae S, Kim Y, Gogas BD, y col. Efficacy and safety of drug-eluted stents in elderly patients: A meta-analysis of randomized trials. *Cardiology Journal* 2021, Vol. 28, No. 2, 223–234
57. De Servi S, Landi A, Savonitto, y col. Antiplatelet Strategies for Older Patients with Acute Coronary Syndromes: Finding Directions in a Low-Evidence Field. *J Clin Med* 2023; 12: 2082-2097
58. Rubino F, Mossop H, Ripley DP, y col. Invasive vs Conservative Strategy for Frail Older Patients with Myocardial Infarction A Secondary Analysis of the SENIOR-RITA Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2026; 4: e267316
59. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, y col. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 30: 1509-1524
60. Gibson CM, Mehran R, Bode C, y col. An open-label, randomized, controlled, multicenter study exploring two treatment strategies of rivaroxaban and a dose-adjusted oral vitamin K antagonist treatment strategy in subjects with atrial fibrillation who undergo percutaneous coronary intervention (PIONEER AF-PCI). *Am Heart J* 2015; 169: 472-478
61. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, y col. Dual anti-thrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524
62. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt M, y col. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based anti-thrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019; 394: 1335-1343
63. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, y col. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091
64. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, y col. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) bleeding score. *Circulation*. 2009;119(14):1873-1882.
65. Angioletti C, Moretti G, Manetti S, y col. The evolution of TAVI performance overtime: an overview of systematic reviews. *BMC Cardiovasc Disord*. 2024;24: 314.

66. Amico MA, Casini M, Taddei A, y col. TAVI in very elderly patients: long term outcomes in a real world cohort. *Eur Heart J* 2025, 46 Suppl1
67. Bendayan, M.; Messas, N.; Perrault, L.P, y col. Frailty and Bleeding in Older Adults Undergoing TAVR or SAVR: Insights from the FRAILTY-AVR Study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2020, 13, 1058–1068
68. Brouwer J, Nijenhuis VJ, Delewi R, y col. Aspirin with or without Clopidogrel after Transcatheter Aortic-Valve Implantation. *N Engl J Med* 2020; 383:1447-57
69. Huisman BAA, Geijteman ECT, Kolf N, y col. Physician's opinion on anticoagulant therapy in patients with a limited life expectancy. *Sem Thromb Haemost* 2021, 6: 735-744
70. Chin Yee N, Gomes T, Tanuseputro P, y col. Anticoagulant use and associated outcomes in older patients receiving home palliative care: a retrospective cohort study. *CMAJ* 2022; 194: e 1198-1208
71. Williams, G.R.; Mackenzie, A.; Magnuson, A, y col. Comorbidity in older adults with cancer. *J. Geriatr. Oncol.* 2016, 7, 249–257
72. Sarfati, D.; Koczwara, B.; Jackson, C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA A Cancer J. Clin.* 2016, 66, 337–350
73. Multimorbidity, American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: An approach for clinicians. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012, 60, E1–E25.
74. Nightingale, G.; Hajjar, E.; Swartz, K.; Andrel-Sendecki, J.; Chapman, A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2015, 5, S21–S22
75. Cooper, J.A.; Cadogan, C.A.; Patterson, S.M., y col. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: A Cochrane systematic review. *BMJ Open* 2015, 5, e009235
76. Guaraldo, L.; Cano, F.G.; Damasceno, G.S.; Rozenfeld, S. Inappropriate medication use among the elderly: A systematic review of administrative database *BMC Geriatr* 2011, 11,79
77. Price, S.D.; Holman, C.D.A.J.; Sanfilippo, F.M.; Emery, J.D. Are older Western Australians exposed to potentially inappropriate medications according to the Beers Criteria? A 13-year prevalence study. *Australas. J. Ageing* 2014, 33, E39–E48
78. Dedhiya, S.D.; Hancock, E.; Craig, B, y col. Incident use and outcomes associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2010, 8, 562–570
79. Chaput G, Bhanabhai H. Deprescribing: A prime opportunity to optimize care of cancer patients. *Curr. Oncol.* 2023, 30, 9701–9709.
80. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. *Hematología* 2025; 29; 1-162
81. Recomendaciones de manejo de los anticoagulantes orales directos (DOACS) Anti Xa y Anti IIa. Ceresetto JM, Tajer C, Duboscq C, y col. *Medicina (Buenos Aires)* 202282 (Supl II) 1-55
82. Alikhan R, Gomez K, Maraveyas A, y col. Cancer associated venous thrombosis in adults (second edition): A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol* 2024; 205, 71-87
83. Quek HW, Reus X, Lee K, y col. On behalf of the Guideline Development Group. Deprescribing in older people: A clinical practice guideline. Perth: The University of Western Australia; 2025.doi: 10.26182/
84. Primary Health Tasmania. Medication management-deprescribing. [[Last accessed 2024 Oct 13]]. Available from: <https://www.primaryhealthtas.com.au/resources/deprescribing-resources/>
85. Domínguez Sánchez-Migallón P. Nuevos anticoagulantes; Cuántos de nuestros pacientes anticoagulados pueden tomarlos? *Rev Clin Med Fam* 2012; (3). Doi 10. 4321/



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.

Minería y enfermedades hematológicas: una revisión narrativa de la literatura

Mining and hematological diseases: a narrative literature review

Jaramillo-Aguilar SX¹, Jaramillo-Aguilar LA², Feijó-Erazo M³,
Jaramillo-Cabrera MG³, Domínguez-Ortega S¹, Abad-Cruz CR⁴.

¹ Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Cuenca.
Cuenca, Ecuador.

² Laboratorio Clínico "NeoLab". Machala, Ecuador.

³ Centro de Salud "27 de Febrero", Distrito 14D01, Ministerio de Salud Pública.
Morona Santiago, Ecuador.

⁴ Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal de Milagro, Milagro,
Ecuador.

md.selena.jaramillo99@gmail.com

Fecha recepción: 28/5/2026

Fecha aprobación: 6/8/2026



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 nº 1: 63-71
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: minería,
hematotoxicidad,
metales pesados,
enfermedades hematológicas,
salud ocupacional.

Keywords: mining,
hematotoxicity,
heavy metals,
hematologic diseases,
occupational health.

Resumen

Introducción. La actividad minera representa una fuente importante de exposición ocupacional y ambiental a contaminantes con potencial hematotóxico, incluyendo metales pesados, compuestos orgánicos volátiles y polvos minerales. Sin embargo, las alteraciones hematológicas asociadas a la minería han recibido menor atención en comparación con otros efectos sistémicos. El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre exposición a la actividad minera y enfermedades hematológicas, considerando contaminantes implicados, mecanismos fisiopatológicos y principales alteraciones hematológicas descritas.

Material y métodos. Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante búsqueda en PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science hasta el 30 de abril de 2026. Se incluyeron estudios

observacionales, experimentales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en inglés y español relacionados con minería, exposición a contaminantes y hematotoxicidad.

Resultados. La evidencia muestra que la exposición minera se asocia con alteraciones en múltiples líneas celulares sanguíneas. En la serie eritrocitaria, se describen disminuciones de hemoglobina, hematocrito y eritrocitos, compatibles con anemia. También se reportan alteraciones leucocitarias, incluyendo linfopenia relativa, neutrofilia y cambios en la relación neutrófilos/linfocitos, así como modificaciones en parámetros plaquetarios y hemorreológicos. Los principales mecanismos implicados incluyen estrés oxidativo, inflamación sistémica crónica, inmunotoxicidad, interferencia con la síntesis del hemo y daño genético sobre células hematopoyéticas. La exposición prolongada a contaminantes como plomo,

mercurio, arsénico y benceno se relaciona además con mayor riesgo de citopenias persistentes y neoplasias hematológicas.

Discusión. La minería constituye un problema de salud pública por su potencial impacto sobre el sistema hematopoyético. Se requieren estrategias integradas de vigilancia ocupacional y ambiental, así como estudios longitudinales que permitan comprender mejor los efectos acumulativos y las exposiciones combinadas.

Abstract

Introduction. Mining activities are an important source of occupational and environmental exposure to hematotoxic contaminants, including heavy metals, volatile organic compounds, and mineral dusts. However, mining-related hematological disorders have received less attention compared with other systemic effects. This review aimed to synthesize the available evidence on the association between exposure to mining activities and hematological diseases, focusing on implicated contaminants, pathophysiological mechanisms, and reported hematological alterations.

Materials and methods. A narrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, and Web of Science up to April 30, 2026. Observational studies, experimental studies, systematic reviews, and meta-analyses published in English and Spanish addressing mining exposure and hematotoxicity were included.

Results. Evidence indicates that mining exposure is associated with alterations in multiple blood cell lines. Erythrocyte abnormalities include reductions in hemoglobin, hematocrit, and red blood cell counts, consistent with anemia. Leukocyte alterations, including relative lymphopenia, neutrophilia, and changes in the neutrophil-to-lymphocyte ratio, have also been described, together with platelet and hemorheological disturbances. Main mechanisms involve oxidative stress, chronic systemic inflammation, immunotoxicity, disruption of heme synthesis, and genetic damage to hematopoietic cells. Prolonged exposure to contaminants such as lead, mercury, arsenic and benzene has additionally been associated with persistent cytopenias and hematological malignancies.

Discussion. Mining represents a public health concern due to its potential impact on the hematopoietic

system. Integrated occupational and environmental surveillance strategies, as well as longitudinal studies addressing cumulative and mixed exposures, are needed to improve understanding of these effects.

Introducción

La actividad minera constituye uno de los pilares del desarrollo económico en numerosos países, particularmente en regiones ricas en recursos naturales, donde contribuye de forma significativa al empleo, la inversión y la generación de divisas^(1,2). Sin embargo, este sector también representa una fuente importante de impactos ambientales y riesgos para la salud pública, derivados de la liberación de contaminantes químicos y físicos durante las etapas de extracción, procesamiento y disposición de residuos⁽³⁾. La exposición a metales pesados, compuestos orgánicos volátiles y polvos minerales puede ocurrir tanto en el ámbito ocupacional como en comunidades cercanas a las zonas de influencia minera, configurando escenarios de riesgo que trascienden el entorno laboral, especialmente en países de ingresos bajos y medianos en África, Asia y las Américas^(1,4).

Desde la perspectiva de la salud pública y epidemiología, gran parte de la evidencia disponible se ha concentrado en enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neoplásicas asociadas a la minería, mientras que otros efectos sistémicos han recibido menor atención^(4,5). En particular, las alteraciones y enfermedades hematológicas han sido sub-exploradas, a pesar de la afinidad toxicológica de numerosos contaminantes mineros por el sistema hematopoyético. Los cambios en parámetros sanguíneos suelen manifestarse de forma subclínica en etapas tempranas, lo que contribuye a su subregistro y dificulta su reconocimiento como indicadores relevantes de daño asociado a la exposición minera. En este contexto, resulta necesario consolidar la información existente y analizarla críticamente.

Por tanto, el objetivo esta revisión de la literatura fue sintetizar la evidencia disponible sobre la asociación entre la exposición a la actividad minera y las enfermedades hematológicas, abordando (a) los principales contaminantes y sus características, (b) mecanismos fisiopatológicos implicados, y (c) alteraciones y enfermedades hematológicas reportadas, con el fin de contribuir a una comprensión más amplia de este problema ambiental y ocupacional para la salud.

Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la asociación entre la exposición a la actividad minera y las enfermedades hematológicas en poblaciones ocupacionales y no ocupacionales. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos electrónicas PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science, sin restricción temporal inicial y con fecha de cierre el 30 de abril de 2026. La estrategia de búsqueda incluyó las palabras clave minería (mining), exposición (exposure), “metales pesados” (“heavy metals”), “compuestos orgánicos volátiles” (“volatile organic compounds”), “polvos minerales” (“mineral dust”), hematotoxicidad (hematotoxicity), y “enfermedades hematológicas” (hematological diseases), tanto en español como en inglés. Se incluyeron publicaciones en inglés y español correspondientes a estudios observacionales, estudios experimentales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron otros tipos documentales, como editoriales, cartas al editor, reportes de caso y literatura gris. La selección de estudios se realizó mediante una revisión secuencial de títulos, resúmenes y textos completos. Finalmente, se incluyeron 28 estudios para la síntesis narrativa.

Minería y enfermedades hematológicas

Caracterización de contaminantes con efecto hematotóxico derivados de la minería

La actividad minera constituye una fuente relevante de liberación ambiental de sustancias químicas con reconocida toxicidad sistémica, entre las cuales destacan determinados metales pesados, metaloides y compuestos orgánicos volátiles (COVs)^(6,7). Estos contaminantes pueden encontrarse en matrices ambientales como aire, agua, suelo y polvo sedimentable, lo que condiciona exposiciones ocupacionales y ambientales de diversa intensidad y duración⁽⁷⁾.

Plomo (Pb)

Es uno de los contaminantes más representativos de la minería metálica y polimetálica. Se libera durante la extracción, trituración, fundición y disposición de relaves⁽⁶⁾. Desde el punto de vista toxicológico, es un metal no esencial, bioacumulable y persistente, con elevada afinidad por eritrocitos y tejidos mineralizados⁽⁸⁾. La principal vía de exposición en contextos mineros es la inhalación de partículas finas y la

ingestión secundaria de polvo contaminado. El Pb circula predominantemente unido a glóbulos rojos y su medición en sangre total constituye el biomarcador estándar de exposición reciente, mientras que su acumulación ósea refleja exposiciones crónicas⁽⁹⁾.

Arsénico (As)

Presente en numerosos yacimientos auríferos y de cobre (Cu), se encuentra en diferentes estados de oxidación e importantes formas químicas inorgánicas⁽⁶⁾. Su liberación ocurre tanto en minería industrial como artesanal, particularmente por lixiviación de minerales sulfurados. Es altamente móvil en agua y suelo, lo que amplía el espectro de exposición poblacional⁽¹⁰⁾. Desde el punto de vista toxicocinético el As se absorbe eficientemente por vía oral e inhalatoria, se distribuye ampliamente y se elimina principalmente por orina, siendo ésta el biomarcador de elección para evaluar exposición reciente, con especiación química para diferenciar formas tóxicas⁽¹¹⁾.

Mercurio (Hg)

Reviste especial relevancia en minería aurífera artesanal y de pequeña escala debido al uso de Hg elemental para la amalgamación del oro⁽⁶⁾. Desde una perspectiva toxicológica, existen tres formas principales: elemental, inorgánica y orgánica, cada una con comportamiento ambiental y biológico distinto⁽¹²⁾. En minería, la exposición ocurre principalmente por inhalación de vapores de Hg elemental⁽¹³⁾. Este compuesto presenta alta volatilidad y rápida absorción pulmonar, con capacidad de atravesar membranas biológicas y distribuirse sistémicamente. La medición de Hg en sangre y orina se utiliza para evaluar exposición reciente y crónica, respectivamente.

COVs

El benceno (C₆H₆) es el agente de mayor relevancia hematotóxica en entornos mineros. Se origina en combustibles, explosivos, emisiones de maquinaria pesada y procesos de combustión incompleta⁽⁶⁾. Es un hidrocarburo aromático monocíclico, altamente volátil y lipofílico, con absorción predominante por inhalación. Su rápida distribución sistémica y metabolismo generan metabolitos medibles en orina, como el ácido trans,trans-mucónico y el S-fenilmercaptúrico, utilizados como biomarcadores de exposición ocupacional^(14,15).

Polvos minerales

Generados durante perforación, voladura y transporte contienen mezclas complejas de sílice cristalina y metales adsorbidos⁽⁶⁾. Estos polvos se consideran vehículos de exposición inhalatoria crónica, con tamaño de partícula respirable y capacidad de transportar contaminantes hematotóxicos hacia el organismo⁽¹⁶⁾. La caracterización fisicoquímica del polvo es clave para evaluar el riesgo asociado.

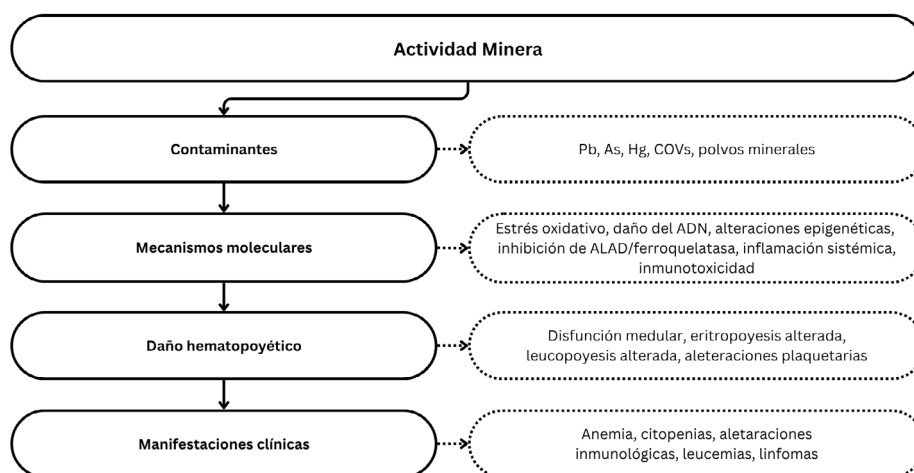
Por último, la actividad minera genera exposiciones crónicas a mezclas de contaminantes con relevancia carcinogénica⁽¹⁷⁾. Entre ellos, el As inorgánico, el C₆H₆ y la sílice cristalina respirable se clasifican en el Grupo 1 de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), con evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos. Los compuestos inorgánicos de Pb se incluyen en el Grupo 2A o “probablemente carcinogénicos para los humanos,” mientras que el Pb metálico se ubica en el Grupo 2B o “posiblemente carcinogénico.” El Hg y sus compuestos, clasificados en el Grupo 3 o “no clasificables respecto a su carcinogenicidad en humanos,” conservan importancia sanitaria por su toxicidad sistémica y bioacumulación.

Mecanismos de daño hematológico asociados a la minería

Los efectos hematológicos asociados a la exposición a la actividad minera se explican por la concurren-

cia de múltiples mecanismos biológicos interrelacionados que comprometen tanto la integridad de la médula ósea como la funcionalidad y viabilidad de las células sanguíneas maduras (Figura 1)⁽¹⁸⁾. Uno de los mecanismos mejor caracterizados es la toxicidad directa sobre las células madre y progenitoras hematopoyéticas, particularmente documentada para el C₆H₆ y ciertos metales pesados. En el caso del C₆H₆, su biotransformación metabólica genera intermediarios altamente reactivos que interactúan con el ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas nucleares, induciendo daño genético, alteraciones epigenéticas e inestabilidad cromosómica^(17,19). Estas alteraciones afectan procesos claves de autorrenovación, diferenciación y control del ciclo celular, lo que incrementa el riesgo de falla medular y de neoplasias hematológicas, especialmente leucemias mieloides. El Pb ejerce su efecto hematológico principalmente a través de la interferencia con la biosíntesis del hemo. Este metal inhibe de manera competitiva enzimas esenciales como la δ -aminolevulinato deshidratasa y la ferroquelatasa, generando una reducción en la producción de hemoglobina y la acumulación de precursores porfirínicos con potencial toxicidad sistémica^(8,20). Este mecanismo contribuye de forma directa al desarrollo de anemias hipocrómicas y microcíticas en individuos expuestos de manera crónica. Por su parte, metales como el As y el Hg inducen un estado de estrés oxidativo persistente, caracte-

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de las alteraciones hematológicas asociadas a la exposición a la actividad minera.



Abreviaturas: ADN: ácido desoxirribonucleico; ALAD: δ -aminolevulinato deshidratasa; As: arsénico; COVs: compuestos orgánicos volátiles; Hg: mercurio; Pb: plomo. **Elaborado por:** los autores. **Fuente:** bibliografía consultada.

rizado por un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno que superan la capacidad antioxidante celular⁽²¹⁾. Este desequilibrio redox ocasiona daño estructural en lípidos de membrana, proteínas y material genético de las células hematopoyéticas, activando vías de señalización asociadas a apoptosis y senescencia celular. Como consecuencia, se observa una disminución progresiva de la capacidad funcional del sistema hematopoyético y una mayor susceptibilidad a alteraciones inmunológicas. De manera complementaria, la inhalación crónica de polvos minerales que contienen sílice cristalina y metales adsorbidos genera inflamación sistémica de bajo grado⁽¹⁶⁾. La liberación sostenida de citocinas proinflamatorias y mediadores inmunes altera la regulación de la eritropoyesis, la leucopoyesis y la homeostasis inmunitaria, contribuyendo a cambios persistentes en los parámetros hematológicos.

Enfermedades hematológicas asociadas a la minería

La exposición a la actividad minera se relaciona con alteraciones hematológicas que comprometen múltiples líneas celulares y reflejan un efecto sistémico sobre la hematopoyesis. Estas alteraciones han sido descritas tanto en trabajadores ocupacionalmente expuestos como en poblaciones residentes en áreas mineras, incluyendo minería aurífera, metálica y carbonífera, tanto en operaciones subterráneas como a cielo abierto.

En la serie eritrocitaria, se han documentado reducciones en la hemoglobina, hematocrito y recuento eritrocitario, configurando patrones compatibles con anemia. La magnitud y gravedad de estas alteraciones muestra una relación dependiente de la intensidad y duración de la exposición, así como del tipo de contaminante predominante y la carga corporal de contaminantes metálicos. Se han descrito asociaciones entre concentraciones elevadas de Hg en sangre y modificaciones en la hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio, con patrones diferenciales según sexo y grupo etario⁽²¹⁻²³⁾. Asimismo, la exposición simultánea a mezclas de metales, incluyendo Pb, Hg, Cd, As, potencia el deterioro de los parámetros eritrocitarios e incrementa el riesgo de anemia y alteraciones morfológicas celulares⁽²⁰⁾. La exposición a Pb constituye un modelo clásico de toxicidad hematológica, evidenciado por disminuciones progresivas de parámetros eritrocitarios y aumento de zinc-protoporfirina, en una rela-

ción dependiente de dosis y tiempo⁽²⁴⁾.

El compromiso hematológico también se extiende a la serie leucocitaria. Se han observado alteraciones en el recuento total de leucocitos y en la distribución de subpoblaciones celulares, incluyendo linfopenia relativa, neutrofilia y alteraciones en la relación neutrófilos/linfocitos; hallazgos compatibles con un estado de inflamación sistémica crónica e inmunotoxicidad inducida por exposición prolongada. Asimismo, la exposición a Hg se ha asociado con variaciones en neutrófilos, monocitos, basófilos y linfocitos, junto con correlaciones entre biomarcadores hematológicos y niveles corporales de exposición, sugiriendo una modulación diferencial de la respuesta inmune^(21,25).

También se han descrito alteraciones en la serie plaquetaria y parámetros hemorreológicos, incluyendo variaciones en el recuento plaquetario, agregación eritrocitaria y concentraciones de fibrinógeno, lo que indica un impacto sobre la regulación de la hematopoyesis y la hemostasia, particularmente en contextos de exposición acumulativa y condiciones de gran altitud⁽²⁶⁾. Estos hallazgos sugieren una interacción compleja entre inflamación sistémica, estrés oxidativo, activación endotelial y disfunción hematopoyética crónica⁽²⁷⁾.

Por último, la exposición sostenida a contaminantes mineros se ha relacionado con un incremento de marcadores de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis celular, asociados con disfunción de la médula ósea y alteraciones hematológicas persistentes⁽¹⁸⁾. La activación continua de vías oxidativas e inflamatorias favorece la progresión desde alteraciones subclínicas hasta citopenias sostenidas y deterioro funcional del sistema hematopoyético. En particular, la exposición a C₆H₆ se asocia con mayor riesgo de neoplasias hematológicas, especialmente leucemias mieloides. Adicionalmente, en zonas con pasivos mineros, como relaves con uranio (U), se ha sugerido una asociación entre exposición ambiental crónica e incremento de linfomas no Hodgkin y leucemias en poblaciones cercanas, ampliando el riesgo más allá del ámbito ocupacional⁽²⁸⁾.

Discusión

La evidencia disponible indica que la actividad minera constituye una fuente relevante de exposición a agentes hematotóxicos capaces de alterar de forma sostenida la homeostasis del sistema hemato-

poyético⁽²⁻⁷⁾. Más allá de los efectos individuales de determinados contaminantes, los hallazgos revisados sugieren que el daño hematológico en contextos mineros responde a escenarios de exposición compleja y multifactorial, donde coexisten metales pesados, COVs, polvos minerales y otros contaminantes derivados de los procesos extractivos y metalúrgicos^(6,7,14-16). Esta interacción dificulta establecer límites claros entre exposiciones ocupacionales y ambientales, especialmente en regiones donde las comunidades residen próximas a zonas de extracción, procesamiento o disposición de residuos mineros⁽¹⁻⁴⁾.

La consistencia de las enfermedades hematológicas observadas en diferentes contextos geográficos y tipos de minería refuerza la plausibilidad biológica de la asociación entre exposición minera y disfunción hematológica^(5,18,20). En este sentido, la convergencia entre biomarcadores de exposición, alteraciones hematológicas y mecanismos fisiopatológicos descritos en estudios experimentales y epidemiológicos aporta solidez a la hipótesis de una afectación sistémica mediada por estrés oxidativo, inflamación crónica e interferencia directa con la hematopoyesis^(8-16,18-20). Asimismo, el predominio de alteraciones subclínicas evidencia que una proporción importante del daño podría permanecer sin diagnóstico en ausencia de vigilancia específica, particularmente en poblaciones con acceso limitado a servicios de salud ocupacional y ambiental^(3,4,18).

Otro aspecto relevante corresponde a la heterogeneidad en la susceptibilidad biológica. Factores como edad, estado nutricional, carga acumulativa de exposición, coexistencia de comorbilidades y condiciones ambientales, incluyendo la exposición simultánea a múltiples contaminantes y la residencia en zonas de gran altitud, pueden modular la magnitud del efecto hematológico^(20,26). Esto adquiere especial relevancia en niños y adolescentes, quienes presentan mayor vulnerabilidad debido a la inmadurez de los sistemas detoxificadores y a la elevada tasa proliferativa de los tejidos hematopoyéticos^(21-23,25). De igual manera, la minería artesanal y de pequeña escala representa un escenario crítico, dado que suele desarrollarse bajo condiciones precarias de control ambiental y protección ocupacional^(3,5).

Desde una perspectiva mecanística, la evidencia respalda múltiples vías biológicas interrelacionadas. El Pb altera la biosíntesis del hemo mediante

inhibición enzimática, mientras que el Hg y el As favorecen estados persistentes de estrés oxidativo e inmunotoxicidad^(8-12,20,24). Paralelamente, la exposición a C₆H₆ y otros COVs se asocia con daño genético, inestabilidad cromosómica y mayor riesgo de neoplasias hematológicas, particularmente leucemias mieloides^(14,15,17,19). Adicionalmente, la inhalación crónica de polvos minerales y sílice cristalina puede inducir inflamación sistémica de bajo grado y disfunción inmunológica persistente, contribuyendo al deterioro progresivo de la función hematopoyética⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La posible asociación entre exposición minera crónica y neoplasias hematológicas en poblaciones cercanas a relaves y residuos mineros amplía además el impacto potencial más allá del ámbito estrictamente ocupacional^(17,28).

Limitaciones

Existe una marcada heterogeneidad metodológica entre estudios en la evaluación de la exposición, ya que con frecuencia se utilizan clasificaciones ocupacionales generales sin una caracterización precisa de los contaminantes, sus concentraciones y vías de exposición, lo que limita la identificación de relaciones exposición-respuesta y la comparabilidad entre contextos mineros. Asimismo, existe una subrepresentación de poblaciones vulnerables, como comunidades cercanas a zonas mineras y trabajadores de la minería artesanal e informal, expuestos de forma prolongada y poco regulada. De manera similar, la evidencia se centra principalmente en adultos en edad laboral, con escasa atención a niños, mujeres embarazadas y adultos mayores, pese a su mayor susceptibilidad a los efectos hematotóxicos. Finalmente, los hallazgos de la presente revisión de la literatura no deben interpretarse como un efecto uniforme de la actividad minera, sino como evidencia de riesgos asociados a exposiciones específicas, buscando fortalecer las estrategias de prevención, vigilancia y gestión del riesgo en el sector minero.

Vacíos en la literatura

En cuanto a los vacíos de conocimiento, destaca la limitada integración de biomarcadores hematológicos con biomarcadores de exposición y de efecto temprano, lo que restringe la capacidad de identificar trayectorias de daño subclínico y su progresión a enfermedades manifiestas. Existe también un vacío relevante en la evaluación de exposiciones combina-

das, ya que los entornos mineros suelen implicar la coexistencia de múltiples metales, polvos minerales y compuestos orgánicos, cuyos efectos sinérgicos o aditivos sobre el sistema hematopoyético no se encuentran suficientemente caracterizados. Hay además una escasa diferenciación entre exposiciones ocupacionales y ambientales, así como entre minería artesanal y de pequeña escala y minería industrial, lo que dificulta identificar perfiles específicos de riesgo y establecer estrategias de vigilancia acordes con cada contexto. Por último, el predominio de estudios transversales limita la comprensión de los efectos acumulativos y de largo plazo, incluyendo la transición hacia trastornos hematológicos crónicos y neoplásicos.

Líneas de investigación futuras

Con base a esto, futuros estudios deberían priorizar cohortes longitudinales que permitan caracterizar la progresión temporal de las alteraciones hematológicas desde fases subclínicas hasta enfermedades establecidas, así como evaluar su reversibilidad tras la reducción o eliminación de la exposición y la implementación de medidas de control ambiental y ocupacional. Asimismo, resulta prioritario validar biomarcadores tempranos de daño hematopoyético, integrar biomarcadores de exposición, efecto y susceptibilidad individual, y caracterizar las relaciones dosis-respuesta derivadas de exposiciones múltiples a metales pesados, COVs y polvos minerales. Se requieren también investigaciones sobre mecanismos que profundicen en las interacciones entre estrés oxidativo, inflamación crónica, alteraciones epigenéticas y disfunción de las células madre hematopoyéticas, con el fin de comprender los mecanismos que favorecen la progresión hacia citopenias persistentes y neoplasias hematológicas. Finalmente, son necesarios estudios comparativos entre minería artesanal y de pequeña escala e industrial, así como investigaciones que diferencien la exposición ocupacional de la exposición ambiental en comunidades cercanas a explotaciones y pasivos mineros. Lo anterior permitirá identificar determinantes específicos del riesgo, optimizar las estrategias de biomonitorización y generar evidencia útil para orientar intervenciones preventivas y políticas públicas basadas en el riesgo.

Recomendaciones con enfoque en salud pública

Se recomienda la incorporación sistemática de parámetros hematológicos en los programas de vigilancia en salud ocupacional y ambiental, no sólo como herramientas diagnósticas, sino como indicadores tempranos de efecto biológico. Esta vigilancia debería integrarse con la biomonitorización de metales y otros contaminantes prioritarios, permitiendo una evaluación más completa del riesgo. Dado que los perfiles de exposición difieren entre trabajadores mineros y poblaciones residentes en áreas de influencia minera, las estrategias de vigilancia deberían adaptarse al contexto de exposición, diferenciando los escenarios ocupacionales de los ambientales. Del mismo modo, las intervenciones preventivas y los programas de monitoreo deberían considerar las particularidades de la minería artesanal y de pequeña escala frente a la minería industrial, debido a las diferencias en los contaminantes predominantes, las condiciones laborales y las medidas de control disponibles. Asimismo, resulta prioritario ampliar las estrategias de vigilancia hacia poblaciones ambientalmente expuestas, incluyendo comunidades cercanas a zonas de extracción, procesamiento y disposición de residuos mineros. La implementación de estudios poblacionales con enfoque territorial permitiría identificar desigualdades en la exposición y en los efectos en salud, aportando evidencia para intervenciones focalizadas. Finalmente, se recomienda promover enfoques interdisciplinarios, alineados con el paradigma *One Health*, que integren salud humana, ambiente y condiciones laborales, así como fortalecer las políticas de regulación ambiental, control de emisiones y educación sanitaria. Estas acciones son esenciales para reducir la carga de enfermedad hematológica asociada a la minería y para avanzar hacia modelos de desarrollo más protectores de la salud pública.

Conclusión

La exposición derivada de la actividad minera puede afectar el sistema hematopoyético y producir enfermedades significativas. Esto ocurre principalmente a través de la exposición a COVs, metales pesados y otras sustancias químicas liberadas o presentes en el entorno minero. Sin embargo, se identifican aún algunas importantes en la evidencia que requieren estudios más específicos y de diseño longitudinal para profundizar la comprensión de estas asociaciones.

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

Bibliografía

1. von der Goltz J, Barnwal P. Mines: The local wealth and health effects of mineral mining in developing countries. *J Dev Econ.* 2019; 139:1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jdevco.2018.05.005>.
2. dos Reis VC, Oliveira Cubi GM, Oliveira Cubi GJ y col. Mining Impacts on Communities: A Systematic Review of Social, Economic, Environmental, Territorial, and Health Dimensions. *Sustainability.* 2026; 18:4208. <https://doi.org/10.3390/su18094208>.
3. World Health Organization (WHO). Environmental and occupational health hazards associated with artisanal and small-scale gold mining. 2016, 36 p. Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
4. Pieters JN, Ndaba NS, Ngcobo S. Exploring prioritization of wellbeing and health impacts for mining communities during the mining life cycle within the sub-Saharan Africa context: a systematic review. *BMC Public Health.* 2025; 25:1432. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22691-7>.
5. Eisler R. Health risks of gold miners: a synoptic review. *Environ Geochem Health.* 2003; 25:325–345. <https://doi.org/10.1023/a:1024573701073>.
6. Weiss F, Leuzinger M, Zurbrugg C, Eggen R. “Mining Industry Pollutants,” *Chemical Pollution in Low and Middle Income Countries.* 2016, p. 67–101. Suiza: Eawag: Swiss Federal Institute of Aquatic Science and Technology.
7. Martins FP, Junior ABB, Batalhão ACS, Paschoalotto MAC, Veras MM. Mining Chemical Exposures on Health & Environment Impact: A Global Scoping Review. *J Sustain.* 2025; 1(2). <https://doi.org/10.55845/jos-2025-1211>.
8. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol.* 2015; 8:55–64. <https://doi.org/10.1515/intox-2015-0009>.
9. Gonzalez-Villalva A, Marcela RL, Nelly LV y col. Lead systemic toxicity: A persistent problem for health. *Toxicology.* 2025; 515:154163. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2025.154163>.
10. Mohammed Abdul KS, Jayasinghe SS, Chandana EPS, Jayasumana C, De Silva PMCS. Arsenic and human health effects: A review. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2015; 40:828–846. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2015.09.016>.
11. Kuivenhoven M, Mason K. “Arsenic Toxicity,” *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541125/>. [Accessed January 5, 2026]
12. Bjørklund G, Dadar M, Mutter J, Aaseth J. The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environ Res.* 2017; 159:545–554. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.051>.
13. Charkiewicz AE, Omeljaniuk WJ, Garley M, Nikliński J. Mercury Exposure and Health Effects: What Do We Really Know? *Int J Mol Sci.* 2025; 26:2326. <https://doi.org/10.3390/ijms26052326>.
14. Zhou X, Zhou X, Wang C, Zhou H. Environmental and human health impacts of volatile organic compounds: A perspective review. *Chemosphere.* 2023; 313:137489. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137489>.
15. Yang S, Shao Z, Jin LN y col. Distinct baseline toxicity of volatile organic compounds (VOCs) in gaseous and liquid phases: Mixture effects and potential molecular mechanisms. *J Hazard Mater.* 2025; 485:136890. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.136890>.
16. Fubini B, Areán CO. Chemical aspects of the toxicity of inhaled mineral dusts. *Chem Soc Rev.* 1999; 28:373–381. <https://doi.org/10.1039/A805639K>.
17. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs. 1987. Francia: IARC.
18. Grari O, Kharmach A, Douzi N y col. Hematological impacts of environmental toxicants and sustainable strategies for prevention. *Discov Environ.* 2026; 4:80. <https://doi.org/10.1007/s44274-026-00594-7>.
19. Snyder R. Leukemia and Benzene. *Int J Environ Res Public Health.* 2012; 9:2875–2893. <https://doi.org/10.3390/ijerph9082875>.
20. Živančević K, Živanović J, Baralić K y col. Integrative investigation of hematotoxic effects induced by low doses of lead, cadmium, mercury and arsenic mixture: In vivo and in silico approach. *Sci Total Environ.* 2024; 930:172608. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172608>.
21. Robledo-Moreno M, Molina-Castaño C, Salazar-Camacho C y col. Hematological alterations by

- gender and age linked to mercury exposure in residents of the Colombian Atrato River artisanal gold mining region. *J Hazard Mater.* 2025; 499:140211. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2025.140211>.
22. Cruz-Gonzales G, Hurtado-Concha A, Bejarano-Benites H y col. Distribution of Hematologic Parameters of Complete Blood Count in Anemic and Nonanemic Children in a Mining-Exposed Highland Peruvian Community. *Int J Environ Res Public Health.* 2025; 22:1637. <https://doi.org/10.3390/ijerph22111637>.
 23. Vianna A dos S, Santos A de SE, Fróes Asmus CIR y col. Anemia in Indigenous youth from an Amazonian community in Brazil exposed to mercury during a major environmental impact from gold mining activities. *Cad Saúde Coletiva.* 2024; 32:e32040101. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202432040101>.
 24. Pumallanqui-Ramirez B, Li J, Rueda-Torres L, Rosales-Rimache J. Relationship between Blood Lead Levels and Anemia: A Cross-Sectional Study on Mining Workers from Peru. *Adv Public Health.* 2024; 2024:5517405. <https://doi.org/10.1155/2024/5517405>.
 25. Palomares-Bolaños J, Caballero-Gallardo K, Olivero-Verbel J. Hematological Parameters and Mercury Exposure in Children Living Along Gold-Mining-Impacted Rivers in the Mojana Region, Colombia. *Biol Trace Elem Res.* 2025; 203:5041–5056. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04557-6>.
 26. Vearrier D, Greenberg MI. Occupational health of miners at altitude: adverse health effects, toxic exposures, pre-placement screening, acclimatization, and worker surveillance. *Clin Toxicol Phila Pa.* 2011; 49:629–640. <https://doi.org/10.3109/15563650.2011.607169>.
 27. Maluf CB, Brito F de A, Simões TC, Peixoto SV, Vidigal PG. Laboratory profile after mining dam breach: Brumadinho Health Project results. *Rev Bras Epidemiol.* 2022; 25:e220013. <https://doi.org/10.1590/1980-549720220013.supl.2>.
 28. Inamasu T, Patel M, Espina C, Pentz A, Joffe M, Winde F, Schüz J. Retrospective case-series analysis of haematological malignancies in goldmining areas of South Africa. *SAMJ South Afr Med J.* 2018; 108:858–864. <https://doi.org/10.7196/samj.2018.v108i10.13175>.



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

Síndrome de Richter, un reto diagnóstico: a propósito de un caso

Richter syndrome, a diagnostic challenge: a case report.

Lizarraga-Alvarado BA¹ , Velázquez-Amador JE¹ ,
De la Cabada-Bauche J² , Ávila-Barba A¹ , González-Martínez D¹ .

¹ *Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara,
Jalisco, Zapopan, México.*

² *Infectologo, Hospital Ángeles del Carmen, Jalisco, Guadalajara, México.*

brandonalexis2009@hotmail.com

Fecha recepción: 27/1/2026

Fecha aprobación: 19/8/2026



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 2: 72-76

Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: Linfoma,
Leucemia,
Síndrome de Lisis Tumoral.

Keywords: Lymphoma,
Leukemia,
Tumor Lysis Syndrome.

Resumen

El síndrome de Richter (SR) representa una transformación infrecuente pero de extrema agresividad de la leucemia linfocítica crónica (LLC) hacia un linfoma de alto grado, habitualmente un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). Se presenta el caso de un paciente masculino de 78 años con antecedente de LLC Rai IV, sin perfil molecular de base conocido y respuesta subóptima a rituximab-clorambucilo. Ingresó por un cuadro infeccioso respiratorio de evolución tórpida, asociando citopenias, elevación marcada de deshidrogenasa láctica (LDH) e hipogammaglobulinemia. La tomografía reveló un conglomerado adenopático retroperitoneal y la biopsia ganglionar confirmó la transformación a LDCBG (síndrome de Richter). A pesar del manejo con acalabrutinib (iBTK) como terapia puente y posterior inmunquimioterapia con R-CHOP con profilaxis para lisis tumoral, el paciente desarrolló un síndrome de lisis tumoral severo, lesión renal aguda refractaria que requirió hemodiálisis y pan-

citopenia profunda, desencadenando un desenlace fatal. El caso ilustra el reto diagnóstico que impone el SR al simular cuadros infecciosos u orígenes no ganglionares periféricos, y resalta la necesidad de una rápida identificación, evaluación de clonalidad y abordajes terapéuticos intensivos pero tolerables.

Abstract

Richter syndrome (RS) represents an uncommon but highly aggressive transformation of chronic lymphocytic leukemia (CLL) into a high-grade lymphoma, most commonly diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). We report the case of a 78-year-old male with a history of Rai stage IV CLL, without baseline molecular profiling, and with sub-optimal response to prior rituximab-chlorambucil. He was admitted due to a respiratory infection with a torpid course, accompanied by worsening cytopenias, marked elevation of lactate dehydrogenase (LDH), and hypogammaglobulinemia. Abdominal CT revealed a retroperitoneal lymph node conglomerate,

and lymph node biopsy confirmed transformation to DLBCL (Richter syndrome). Despite initial bridge therapy with acalabrutinib (a BTK inhibitor) followed by R-CHOP immunochemotherapy along with tumor lysis prophylaxis, the patient developed severe tumor lysis syndrome, refractory acute kidney injury requiring hemodialysis, and profound pancytopenia, leading to a fatal outcome. This case illustrates the diagnostic challenge posed by RS when presenting atypically without peripheral lymphadenopathy, emphasizing the importance of early suspicion, clonality determination, and balanced therapeutic strategies.

Introducción

La transformación de la leucemia linfocítica crónica (LLC) en un linfoma agresivo de alto grado fue descrita por primera vez en 1928 por Maurice Richter. Esta entidad, conocida actualmente como Síndrome de Richter (SR), ocurre en el 2% al 10% de los pacientes con LLC a lo largo del curso de su enfermedad.^{1,2}

El diagnóstico del SR representa un auténtico desafío clínico. Clásicamente se sospecha ante la aparición repentina de síntomas B (fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso), crecimiento ganglionar asimétrico de rápido desarrollo, disfunción orgánica local y un incremento marcado en los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH).^{2,3} Sin embargo, en un número significativo de casos la presentación es atípica o larvada, confundiendo con procesos infecciosos intercurrentes o progresión simple de la LLC. El diagnóstico diferencial principal debe realizarse con la LLC acelerada o progresiva (caracterizada por centros de proliferación expandidos o confluenting proliferation centers pero sin la morfología franca de blastos/inmunoblastos) y con otros linfomas B agresivos.^{4,5,6}

El pronóstico del SR es sombrío, con una supervivencia media histórica de 6 a 12 meses. Factores como el tratamiento previo para LLC, las citopenias marcadas, la elevación de LDH y la presencia de mutaciones o deleciones en *TP53* (del17p) condicionan una resistencia intrínseca a los esquemas convencionales de quimioterapia. A continuación, se expone el caso de un paciente con SR de presentación atípica abdominal cuya evolución estuvo marcada por complicaciones metabólicas y hematológicas severas.^{5,6}

Presentación de caso

Paciente masculino de 78 años con antecedente de LLC estadio Rai IV (ECOG 2) diagnosticada en 2014. No se contaba con un perfil molecular de base explícito (estatus mutacional de IGHV, presencia de del17p/mutación de *TP53* o cariotipo complejos desconocidos). Había recibido tratamiento de primera línea con rituximab y clorambucilo asociado a dexametasona, logrando una respuesta parcial, encontrándose en seguimiento clínico irregular sin tratamiento citorreductor activo al momento de su padecimiento actual. Inició su padecimiento en diciembre de 2024 con un cuadro sintomático respiratorio interpretado como neumonía adquirida en la comunidad, recibiendo esquemas antibióticos empíricos sin mejoría clínica. A finales de enero de 2025 ingresó al servicio de urgencias por deterioro del estado general, diarrea e incremento de la tos. A la exploración física de ingreso presentaba hemodinamia estable (PAM 63 mmHg, FC 80 lpm, FR 20 rpm, SatO₂ 96% al aire ambiente). No se palparon adenopatías cervicales, axilares ni inguinales significativamente aumentadas de tamaño. En tórax se constató un síndrome de condensación pulmonar basal izquierdo y en abdomen se palpó hepatoesplenomegalia moderada no dolorosa. Se tomaron estudios de laboratorio con los siguientes resultados: Los estudios de laboratorio iniciales mostraron: Hemoglobina 10.9 g/dL, Plaquetas 45,000/μL, Leucocitos 16,500/μL con Linfocitosis de 12,375/μL. Marcadores inflamatorios y metabólicos: PCR 187 mg/L, Procalcitonina 70 ng/mL, LDH 1481 U/L (marcadamente elevada) y Glucosa 128 mg/dL. La función renal y electrolitos séricos iniciales se encontraban dentro de límites aceptables (Creatinina 0.98 mg/dL, Uremia 44 mg/dL, Ácido Úrico 6.2 mg/dL). Se tomó tomografía axial (TAC) simple de tórax. (Ver figura 1)

La tomografía de tórax confirmó una zona de consolidación alveolar en lóbulo inferior izquierdo. Durante su estancia intrahospitalaria, bajo cobertura antibiótica de amplio espectro, el paciente persistió febril y desarrolló profundización de las citopenias. Ante la elevación extrema de LDH y el descenso brusco de plaquetas y hemoglobina, se solicitó una tomografía computada de abdomen, la cual reveló un amplio conglomerado adenopático retroperitoneal que envolvía las estructuras vasculares abdominales. Ver Figura 2.

Figura 1. Se observa tomografía simple de tórax mostrando datos ocupación alveolar y broncograma aéreo en lobulo inferior izquierdo, agregado a imagen en vidrio despulido por probable proceso viral.

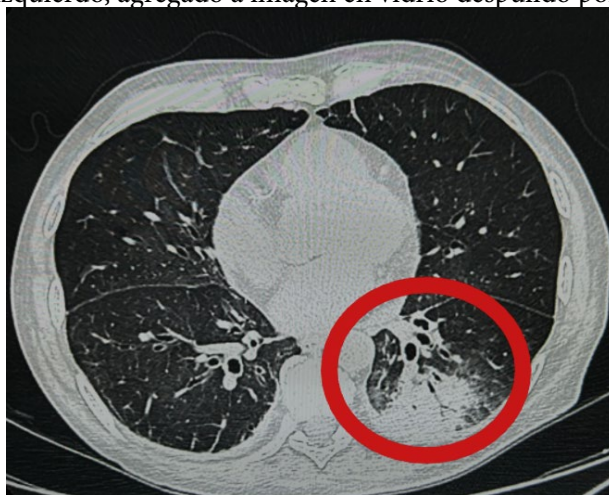


Figura 2. Se observa en TAC abdominal conglomerado de nodulaciones ganglionares retroperitoneales sugestivas de proceso mieloproliferativo.



Se programó una biopsia excisional por laparoscopia de los ganglios retroperitoneales. Debido a la alta sospecha de progresión/recaída agresiva de su LLC y las comorbilidades cardiovasculares del paciente, se inició de forma interina tratamiento citorreductor con **acalabrutinib** (un inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton - iBTK) como terapia puente en lo que se obtenía el diagnóstico histopatológico definitivo.

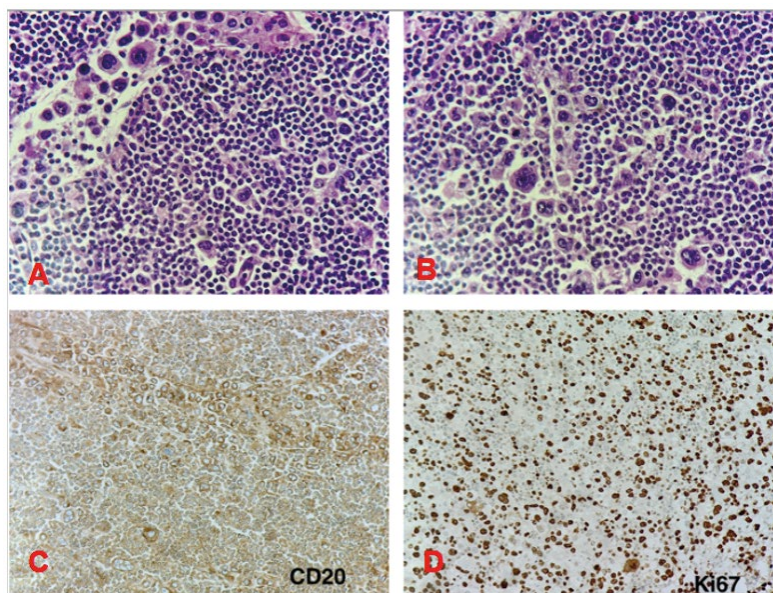
Simultáneamente se realizó aspirado y biopsia de médula ósea, cuyo informe mostró una médula hipercelular masivamente infiltrada (>85%) por linfocitos pequeños de aspecto maduro correspondientes a la LLC de base, sin hallazgos de hemofagocitosis ni displasia.

A los días se recibió el reporte de histopatología mostrando Linfoma No Hodgkin B de Células grandes (Síndrome de Richter), descartando la variante de LLC

acelerada por la ausencia de centros germinales/proliferativos típicos. (Ver Figura 3)

Tras discutir el caso con la familia, se suspendió el acalabrutinib y se inició inmunoterapia sistémica con el esquema R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Prednisona). Se administró profilaxis para Síndrome de Lisis Tumoral (SLT) con hiperhidratación parenteral endovenosa y alopurinol. Al segundo día (+2) post-quimioterapia, el paciente presentó oliguria y deterioro metabólico brusco. Para el día +3 presentó datos francos de Síndrome de Lisis Tumoral severo y sobrecarga hídrica: Creatinina 1.56 mg/dL (con progresión rápida a 3.18 mg/dL), Uremia 184 mg/dL, Ácido Úrico 13.1 mg/dL, Calcio 6.4 mg/dL, Potasio 5.5 mmol/L y BNP 1350 pg/mL. Desarrolló edema

Figura 3. A-B: Neoplasia linfoproliferativa conformada por arquitectura ganglionar sustituida por sábanas de células linfoides de mediano y gran tamaño (inmunoblastos y centroblastos) con mitosis atípicas y abundantes cuerpos apoptóticos. Figura 3.C-D: Marcador de inmunohistoquímica con positividad intensa y difusa para CD20 y CD79a, con índice de proliferación Ki-67 del 80%.



agudo de pulmón y sangrado en sitios de punción por pancitopenia agravada. Fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos donde recibió un total de dos sesiones de hemodiálisis de urgencia. Aunque se logró una mejoría parcial del perfil metabólico, el paciente persistió con aplasia medular profunda (Hb 4.6 g/dL, Leucocitos 3,000/ μ L, Plaquetas 7,000/ μ L) y choque multiorgánico. De acuerdo con los familiares se decidió la reorientación del esfuerzo terapéutico a cuidados paliativos, falleciendo posteriormente tras presentar un ritmo idioventricular que progresó a asistolia.

Discusión

El síndrome de Richter (SR) representa la transformación clonada de una leucemia linfocítica crónica (LLC) hacia un linfoma agresivo, usualmente un linfoma difuso de células B grandes (LDCBG). Aunque constituye una complicación conocida, su incidencia es baja (2–10% de los pacientes con LLC); sin embargo, su aparición se asocia consistentemente con un curso clínico abrupto, refractario y de muy mal pronóstico. Biológicamente, el SR puede presentarse de dos formas: clonalmente relacionado a la LLC subyacente (80–90% de los casos) o no relacionado (*de novo*, 10–20%). La distinción mediante el análisis de reordenamiento de los genes de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas (*IGHV*) es

de suma relevancia: el SR clonalmente relacionado tiene una respuesta muy pobre a la quimioterapia convencional (supervivencia mediana de 8-12 meses), mientras que el SR no relacionado muestra tasas de respuesta y supervivencias similares a las del LDCBG *de novo*. En la práctica clínica asistencial de muchos centros latinoamericanos, la determinación de clonalidad no está disponible de forma expedita, lo cual condiciona que el abordaje deba asumir el peor escenario biológico.^{2,7}

En nuestro caso, el diagnóstico planteó un verdadero reto por la ausencia de adenopatías periféricas clínicamente evidentes. El paciente debutó con sintomatología respiratoria e intraabdominal oculta. Ante la sospecha clínica de transformación en pacientes con LLC (síntomas B, elevación abrupta de LDH o citopenias inexplicables), la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) es el estudio de elección recomendado por las guías internacionales. El PET-CT ayuda a guiar la biopsia hacia la lesión con mayor avidéz metabólica (habitualmente con un valor de captación estandarizado [SUVmax] > 10). En este caso no fue posible realizar PET-CT debido a la falta de disponibilidad inmediata en la institución y la urgencia por obtener el tejido, recurriéndose a la tomografía computada convencional y biopsia laparoscópica.²

Desde el punto de vista histopatológico, es indispen-

sable diferenciar el SR de la LLC acelerada. Esta última muestra centros de proliferación extendidos o fusionados con un Ki-67 > 40% o > 2.4 prolifocitos por campo de alto aumento, pero mantiene el inmunofenotipo característico de la LLC y no consolida la morfología de blastos/inmunoblastos del LDCBG. Respecto al tratamiento, los esquemas estándar de inmuoquimioterapia como R-CHOP o R-EPOCH ofrecen respuestas limitadas y poco duraderas en el SR clonalmente relacionado. Aunque idealmente la inclusión en ensayos clínicos es la recomendación prioritaria en las guías internacionales, la disponibilidad real de estos estudios es sumamente escasa en nuestra región. En la práctica diaria, la inmuoquimioterapia sigue siendo el pilar fundamental.⁶

En los últimos años, la adición de agentes dirigidos como el venetoclax (inhibidor de BCL-2) a esquemas como R-CHOP (VR-CHOP) o R-EPOCH (VEN-DA-EPOCH-R) ha mostrado resultados prometedores en estudios de fase II, logrando mayores tasas de respuesta completa. Asimismo, es crucial remarcar que en aquellos pacientes que logran una respuesta objetiva con inmuoquimioterapia o terapias dirigidas, el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPH-Alo) constituye la única estrategia con potencial curativo a largo plazo.⁸ Finalmente,

este caso resalta la fragilidad de estos pacientes frente al Síndrome de Lisis Tumoral (SLT). La alta masa tumoral retroperitoneal y la elevada tasa de proliferación (Ki-67 80%) predisponen a un SLT masivo tras la exposición a quimioterapia de alta eficacia. A pesar de la profilaxis con alopurinol e hidratación, el paciente desarrolló una falla renal anúrica severa. La medula ósea previamente infiltrada por la LLC de base limitó severamente la recuperación hematopoyética, resultando en una aplasia refractaria que contribuyó al desenlace fatal.²

Conclusión

El Síndrome de Richter representa un desafío diagnóstico y un escenario biológico altamente refractario. Es fundamental mantener una alta sospecha clínica en pacientes con LLC que presenten deterioro inexplicado o elevación marcada de LDH, aun en ausencia de adenopatías periféricas. La evaluación diagnóstica ideal debe contemplar PET-CT para biopsia dirigida y, de ser factible, estudios de clonalidad biológica. El desarrollo de esquemas combinados que integren inhibidores moleculares y un estrecho monitoreo/profilaxis del síndrome de lisis tumoral son indispensables para mejorar los desenlaces en esta población de alto riesgo.

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

Bibliografía

1. Richter MN. Generalized reticular cell sarcoma of lymph nodes associated with lymphatic leukemia. *Am J Pathol* 1928; 4:285-292.
2. Condoluci A, Rossi D. Richter syndrome. *Curr Oncol Rep* 2021; 23.
3. Lenartova A, Randen U, Johannesen TB, Tjønnfjord GE. Richter syndrome epidemiology in a large population-based chronic lymphocytic leukemia cohort from Norway. *Cancer Epidemiol* 2019; 60:128-133. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.04.002>
4. Eyre TA. Richter transformation: is there light at the end of this tunnel? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2023; 2023:427-432. <https://doi.org/10.1182/hematology.2023000442>
5. Eyre TA, Schuh A. An update for Richter syndrome: new directions and developments. *Br J Haematol* 2017; 178:508-520. <https://doi.org/10.1111/bjh.14700>
6. Woroniecka R, Rymkiewicz G, Grygalewicz B y col. Cytogenetic and flow cytometry evaluation of Richter syndrome reveals MYC, CDKN2A, IGH alterations with loss of CD52, CD62L and increase of CD71 antigen expression as the most frequent recurrent abnormalities. *Am J Clin Pathol* 2015; 143:25-35. <https://doi.org/10.1309/AJCPATRQWANW2O3N>
7. Rippel N, Sheppard R, Kittai AS. Updates in the management of Richter transformation. *Cancers (Basel)* 2024; 17:95. <https://doi.org/10.3390/cancers17010095>
8. Davids MS, Rogers KA, Tyekucheva S, et al. Venetoclax plus CHOP or EPOCH-R in Richter syndrome: a multicenter phase 2 study. *Blood* 2022; 139(23):3373-3383.



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.

Crisis blástica súbita: tan infrecuente como imprevisible

Sudden blast crisis: equally rare and unpredictable

Santas, M¹ ; Tosin, MF² .

¹ Servicio de Hematología, Hospital El Cruce. Buenos Aires, Argentina

² Servicio de Hematología, Hospital El Cruce. Buenos Aires, Argentina

marina.santas.a@gmail.com; mariafernandatosin@gmail.com

Fecha recepción: 26/2/2026

Fecha aprobación: 31/7/2026



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 1: 77-79

Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: leucemia mieloide crónica,
crisis blástica súbita,
leucemia mieloide aguda.

Keywords: chronic myeloid leukemia,
sudden blast crisis,
acute myeloid leukemia.

Resumen

La crisis blástica súbita (CBS) es una complicación sumamente infrecuente de la leucemia mieloide crónica (LMC), que puede irrumpir en el curso de la enfermedad, tanto en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de tirosin kinasa (ITK) como en aquéllos que discontinuaron el mismo en el contexto de la remisión libre de tratamiento (RLT). Debido a su escasa frecuencia, al momento carecemos de información en profundidad acerca de su patogenia, su evolución y su pronóstico. Presentamos el caso de una paciente de 35 años que desarrolló una crisis blástica súbita mieloide a los 16 meses del diagnóstico de LMC y del inicio de tratamiento con imatinib.

Abstract

Sudden blast crisis (SBC) is an extremely rare complication of chronic myeloid leukemia (CML), which may arise during the course of the disease both in patients receiving tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy and in those who have discontinued treatment in the context of treatment-free remission (TFR). Owing to its low incidence, detailed information regarding its pathogenesis, clinical course, and prognosis remains limited. We present the case of a 35-year-old patient who developed a sudden myeloid blast crisis 16 months after the diagnosis of CML and initiation of imatinib.

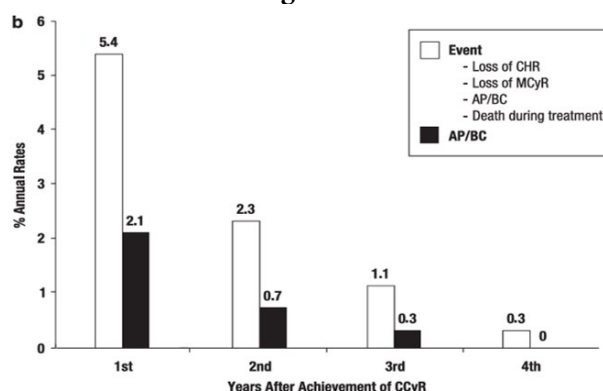
Introducción

Con la introducción de los ITK como tratamiento estándar de la LMC, la historia natural de la enfermedad se modificó drásticamente, disminuyendo el riesgo de desarrollar una fase acelerada o crisis blástica (CB) de aproximadamente un 20% a un 1.5-2.8% en los primeros 3 años de iniciado el ITK, con tasas de progresión aún menores una vez obtenida la respuesta citogenética completa (Figura 1)⁽¹⁾.

En la era del interferón, la CBS se definía como el desarrollo de una crisis blástica en el contexto de respuesta hematológica completa (RHC) dentro de los últimos tres meses. Actualmente se requiere como criterio adicional presentar una respuesta citogenética completa (RCG) constatada en el último estudio de médula ósea. Durante el seguimiento por 46 meses de una cohorte de 541 pacientes tratados con imatinib, el 17% de los pacientes presentó una CB, pero solamente el 0.7% presentó una CBS⁽²⁾. También existen reportes de casos de CBS extramedular y de CBS como recaída de LMC post trasplante de médula ósea^(3,4). Incluso se ha reportado la CBS en el contexto de la RLT⁽⁶⁾.

Actualmente no existen marcadores clínicos que puedan predecir el desarrollo de la misma. Suele presentarse en pacientes sin factores de riesgo desfavorables al diagnóstico. El fenotipo de la CBS puede ser linfóide o mieloide y, en la era del interferón, se

Figura 1.



Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1054-61.

reportaron con mayor frecuencia las de tipo linfoides con mejores respuestas al tratamiento⁽⁵⁾. Al momento de la evolución clonal, se describe una mayor incidencia de anomalías en el cromosoma 8 en el estudio citogenético⁽²⁾.

La estrategia de tratamiento se basa en una terapia de rescate con posterior consolidación con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Dada la infrecuencia de estos eventos, existe escasa información acerca del pronóstico de la CBS en la era de los ITK, pero reportes de casos sugieren que el mismo seguiría siendo pobre.

Caso clínico

Presentamos una paciente de 35 años con diagnóstico de LMC en fase crónica con diagnóstico en octubre de 2022. PCR BCR/ABL positiva (variante investigada p210). Citogenético 46,XX,t(9;22). Sokal Bajo, ELTS bajo. Inició tratamiento con imatinib 400 mg por día logrando respuestas óptimas al mismo en los tiempos pautados según las recomendaciones nacionales e internacionales.

- Qt PCR BCR/ABL a 3 meses: 0.46% (RMME)
- Qt PCR BCR/ABL a 6 meses: 0.01% (RM4)
- Qt PCR BCR/ABL a 12 meses 0.075% (RMM)

Al mes 16 de iniciado el tratamiento consultó por guardia por metrorragia y epistaxis. Laboratorio al ingreso: Hb 11 g/dL, plaquetas 72.000/mm³, leucocitos 62700/mm³ con 40% blastos. Fibrinógeno 100 mg/dl, CP 56%, TTPC 28", índice ISTH para coagulación intravascular diseminada = 6.

Se realizó punción aspiración de médula ósea (PAMO) en la que se evidenció por citometría de flujo (CMF) 39% de blastos con fenotipo mieloi-

de (CD45 +débil, CD34 ++, HLADR -/++, CD117 -/++, CD13 +, CD33 ++, CD11b neg, CD16 neg, CD10 neg, CD64 neg, CD71 +, CD105 -/+, CD35 neg, IREM neg, CD14 neg, CD56 neg, CD36 neg, CD123 +débil, CD19 neg. Compatible con CBS mieloide.

Citogenético: 46,XX,t(9;22)(q34;q11),t(10;11)(q24;p15)[15].

qRT PCR BCR/ABL 10%, mutación T315I negativa. NGS sin mutaciones agregadas.

Durante la internación evolucionó con cefalea, con hemorragia retiniana y edema de papila en fondo de ojo. Presentó una RMN de encéfalo sin hallazgos patológicos y un LCR positivo por CMF, constatándose el compromiso de sistema nervioso central.

En febrero de 2024 inició tratamiento quimioterápico con protocolo "7+3" asociado a dasatinib 140 mg por día y terapia intratecal bisemanal. EMR de fin de inducción detectable: 1.5% blastos mieloides, y compromiso de SNC aún detectable por CMF luego de siete terapias intratecales.

En abril de 2024, demorada por múltiples intercurencias infectológicas, inició la primera consolidación con dosis altas de citarabina y antraciclinas. EMR post consolidación 1.6% de blastos mieloides y LCR persistentemente positivo.

Luego de la segunda consolidación en junio de 2024 intercurrió con neutropenia febril a foco de cavidad oral con mucositis y hemoptisis, que evolucionó desfavorablemente hasta requerir intubación orotraqueal y pase a unidad de terapia intensiva. Allí cursó internación por 20 días con progresivo deterioro del estado general e intercurencias infecciosas en el contexto de aplasia post quimioterapia sin respuesta

a factores estimulantes de colonias, que culminaron en un shock séptico. La paciente falleció al día +35 de la segunda consolidación, con negativización del compromiso de SNC y en el contexto de aplasia medular post quimioterapia.

Discusión

Sobre un total de setenta pacientes con diagnóstico de LMC seguidos en nuestro centro durante los últimos 18 años, éste fue el único caso de CBS, lo que representa una proporción acumulada del 1,4%, levemente superior a lo reportado en la literatura (0,7%), diferencia que podría explicarse tanto por el

tamaño reducido de la muestra como por los tiempos de seguimiento heterogéneos entre pacientes. La CBS es una situación inusual pero aún así probable dentro de la evolución de la LMC, por lo que el seguimiento riguroso de acuerdo a las recomendaciones pautadas es de suma importancia. La patogenia de la misma es aún terreno de investigación, aunque un clon diferente que adquiere ventajas proliferativas y de supervivencia podría estar involucrado. Si bien con el advenimiento de los ITK la evolución de la LMC cambió drásticamente, el riesgo de desarrollar una CBS sigue estando presente, y su pronóstico sigue siendo pobre una vez establecida.

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

Bibliografía

1. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1054-61.
2. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S et al. Sudden blastic transformation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2006 Jan 15;107(2):480-2.
3. Cullis JO, Marks DI, Schwerer AP et al. Relapse into blast crisis following bone marrow transplantation for chronic phase chronic myeloid leukaemia: a report of five cases. *Br J Haematol*. 1992;81:378-382.
4. Angelopoulou MK, Asimakopoulos JV, Galani Z et al. Extramedullary sudden blast crisis in chronic-phase chronic myeloid leukemia during first-line treatment with nilotinib. *Blood Cancer J*. 2016 Aug 26;6(8).
5. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J et al. Sudden onset of the blastic phase of chronic myelogenous leukemia: patterns and implications. *Cancer*. 2003 Jul 1;98(1):81-5.
6. Liang Q, Liu Z, Wu Y et al. Sudden Blast Crisis in a Chronic Myeloid Leukemia Patient in Treatment-Free Remission: A Case Report and Literature Review. *Acta Haematol*. 2025;148(4):371-379.



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.

Derrame pleural leucémico como presentación inicial de leucemia linfocítica crónica con mutación de *TP53*: reporte de caso.

Leukemic Pleural Effusion as the Initial Presentation of *TP53*-Mutated Chronic Lymphocytic Leukemia: A Case Report.

Garrido D^{1,2}, Jaramillo-Koupermann G³, Gálvez G³, Trujillo M¹, Alvarado L⁴, Stanganelli C⁵, Slavutsky I⁶.

¹ Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

² Servicio de Hematología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

³ Servicio de Biología Molecular, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

⁴ Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador.

⁵ División Patología Molecular, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

⁶ Laboratorio Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

david0labinmuno@gmail.com.

Fecha recepción: 21/5/2025

Fecha aprobación: 31/7/2026



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 2: 80-86

Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: *TP53*;

leucemia linfocítica crónica;
derrame pleural;
tratamiento.

Keywords: *TP53*;

Chronic Lymphocytic Leukemia;
Pleural Effusion;
Treatment.

Resumen

Introducción: La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia de linfocitos B maduros con marcada heterogeneidad biológica. Habitualmente se manifiesta por linfocitosis en sangre periférica y/o adenopatías; sin embargo, el compromiso extranodal o seroso constituye una presentación infrecuente y, en general, se describe en el contexto de enfermedad avanzada o de biología adversa. La disrupción de *TP53* (17p13), por delección o mutación, se observa en una proporción menor de pacientes al diagnóstico, pero se asocia con quimiorresistencia, progresión acelerada y recaída temprana, en gran medida

por la pérdida de una vía p53 funcional requerida para la eficacia de la quimioinmunoterapia clásica. En este marco, el derrame pleural como forma de presentación inicial de la LLC, especialmente en ausencia de adenopatías mediastínicas o visceromegalías, representa un escenario clínico poco común que puede reflejar capacidad infiltrativa tisular.

Reporte de caso: Mujer de 83 años, con hipertensión controlada y enfermedad renal crónica leve, consultó por disnea progresiva con mínimos esfuerzos y tos seca de varias semanas. Negaba fiebre, dolor torácico, pérdida de peso o sudoración nocturna. Al examen físico se constató disminución

del murmullo vesicular y matidez a la percusión en los dos tercios inferiores del hemitórax derecho, sin adenopatías palpables ni hepatoesplenomegalia. La radiografía de tórax mostró derrame pleural masivo derecho y la tomografía computarizada confirmó un derrame voluminoso ocupando cerca de dos tercios del hemitórax con compresión pulmonar pasiva y atelectasia, sin adenopatías mediastínicas/axilares, lesiones focales ni visceromegalias. Se realizó toracocentesis terapéutica con drenaje de 1,2 L de exudado seroso, con alivio transitorio de la disnea.

El hemograma evidenció leucocitosis marcada ($169,9 \times 10^9/L$) con linfocitosis absoluta; el frotis mostró linfocitos pequeños maduros y numerosas sombras de Gumprecht. La citometría de flujo en sangre periférica identificó 89% de células B clonales con expresión de CD45, CD19 intenso, CD20 débil, CD5, CD23, CD200 e Ig λ de superficie débil, compatible con LLC. El inmunofenotipado del líquido pleural demostró una población clonal B concordante (13,9% de la celularidad total), confirmando derrame pleural leucémico. Se efectuó NGS dirigida (panel somático 87 genes; captura por hibridación; Twist Bioscience; plataforma PacBio Onso) y se detectó la variante patogénica *TP53* c.809T>G (p.Phe270Cys) en el dominio de unión al ADN, con VAF 82,4%, sin otras variantes reportables. Aunque la paciente se clasificó como Rai 0/Binet A, el derrame pleural leucémico sintomático constituyó indicación terapéutica según iwCLL. Tras un ciclo de CVP, se rotó a ibrutinib oral por disrupción de *TP53*, alcanzando respuesta completa clínica y hematológica a los tres meses.

Conclusión: La LLC con mutación de *TP53* puede debutar con compromiso seroso aislado como única indicación de tratamiento. La caracterización molecular integral fue determinante para orientar una estrategia dirigida, con excelente respuesta bajo inhibición de BTK en un contexto tradicionalmente resistente a quimioinmunoterapia.

Abstract

Introduction: Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a biologically heterogeneous mature B-cell neoplasm. While most patients present with peripheral blood lymphocytosis and/or lymphadenopathy, extranodal or serosal involvement is distinctly uncommon and is usually described in the setting of advanced disease or adverse biology. Disruption of

TP53 (17p13), either by deletion or mutation, is detected in a minority of cases at diagnosis but carries major prognostic implications, including resistance to p53-dependent chemoimmunotherapy, rapid progression, and early relapse. Pleural effusion as the initial or predominant manifestation of CLL, particularly in the absence of mediastinal lymphadenopathy or organomegaly, represents a rare clinical scenario that may signal aggressive, tissue-infiltrative behavior.

Case report: An 83-year-old woman with controlled hypertension and mild chronic kidney disease presented with several weeks of progressive dyspnea on minimal exertion and a nonproductive cough. She denied fever, chest pain, weight loss, or night sweats. Physical examination revealed decreased breath sounds and dullness to percussion over the lower two-thirds of the right hemithorax, without palpable lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or other signs of systemic disease. Chest radiography showed a massive right pleural effusion, and computed tomography confirmed a large effusion occupying nearly two-thirds of the hemithorax with passive compression and atelectasis, without mediastinal/axillary adenopathy, focal lesions, or organomegaly. Therapeutic thoracentesis drained 1.2 L of serous exudate with transient symptomatic relief.

Peripheral blood showed marked leukocytosis ($169.9 \times 10^9/L$) with absolute lymphocytosis; smear review demonstrated small mature lymphocytes and numerous smudge (Gumprecht) cells. Flow cytometry of peripheral blood identified 89% clonal B cells expressing CD45, bright CD19, dim CD20, CD5, CD23, CD200, and dim surface Ig λ , consistent with CLL. Pleural fluid immunophenotyping revealed a concordant clonal B-cell population (13.9% of total cellularity), establishing leukemic pleural involvement. Targeted next-generation sequencing using an 87-gene somatic DNA panel (hybridization-capture; Twist Bioscience) on the PacBio Onso platform identified a pathogenic *TP53* c.809T>G (p.Phe270Cys) variant within the DNA-binding domain with high variant allele frequency (VAF 82.4%), with no additional reportable variants. The patient was classified as Rai 0/Binet A; nevertheless, symptomatic leukemic pleural effusion met iwCLL treatment criteria. After one cycle of CVP, therapy was switched to oral ibrutinib due to *TP53* disruption, achieving complete clinical and hematologic response after approximately three months.

Conclusion: *TP53*-mutated CLL may debut with isolated serosal disease as the sole treatment-triggering feature. Comprehensive molecular profiling was pivotal to guide management, and BTK inhibition achieved an excellent response in a context traditionally resistant to chemoimmunotherapy.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es una neoplasia hematológica heterogénea caracterizada por la proliferación monoclonal de linfocitos B maduros, con variabilidad en la morfología, el inmunofenotipo (habitualmente CD19⁺, CD20⁺, CD5⁺ y CD23⁺) y la presencia de alteraciones citogenéticas y moleculares. La disrupción del gen *TP53*, localizado en 17p13, ya sea por delección o por mutación, se identifica en aproximadamente 4–10% de los pacientes al diagnóstico y se asocia con mal pronóstico, menor respuesta a la quimioinmunoterapia y un curso clínico más agresivo.⁽¹⁾

El compromiso extranodal en la LLC constituye una manifestación clínica poco frecuente, descrita en alrededor del 11% de los pacientes. En un estudio retrospectivo de la Mayo Clinic que incluyó 2.160 pacientes con LLC, el derrame pleural al momento de la presentación, que requirió toracocentesis, se observó en el 3,8% de los casos.⁽²⁾

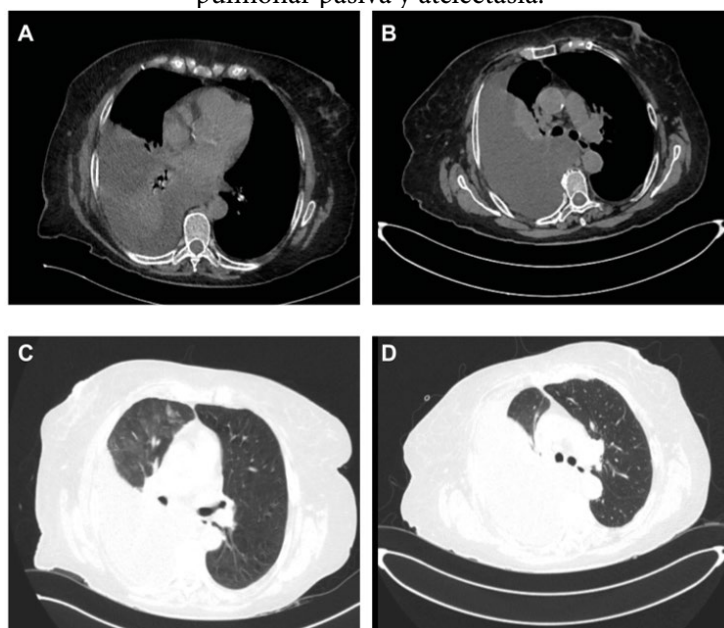
Estas manifestaciones suelen asociarse con enfermedad avanzada o con características biológicas desfavorables; además, determinadas alteraciones genéticas pueden predisponer a la infiltración leucémica en tejidos más allá de los sitios linfoides. En este contexto, describimos un caso infrecuente de LLC con mutación de *TP53* de diagnóstico reciente que debutó con un derrame pleural leucémico masivo.

Presentación de caso.

Una mujer de 83 años, sin diagnóstico previo de enfermedad hematológica y sin hemogramas previos disponibles debido a controles médicos irregulares, consultó en el servicio de urgencias de nuestro hospital por disnea progresiva con mínimos esfuerzos y tos no productiva de varias semanas de evolución. Entre sus antecedentes médicos se destacaban hipertensión arterial controlada y enfermedad renal crónica leve. No refería fiebre, dolor torácico, pérdida de peso ni sudoración nocturna. Al examen físico se constató disminución del murmullo vesicular y matidez a la percusión en los dos tercios inferiores del hemitórax derecho, sin adenopatías palpables, hepatomegalia ni esplenomegalia.

La radiografía de tórax evidenció un derrame pleural masivo derecho. La tomografía computarizada (TC) (Figura 1A–F) confirmó un voluminoso derrame

Figura 1. A–D: Imágenes de tomografía computarizada de tórax de la paciente que muestran un derrame pleural masivo derecho que ocupa una proporción importante del hemitórax, asociado a compresión pulmonar pasiva y atelectasia.



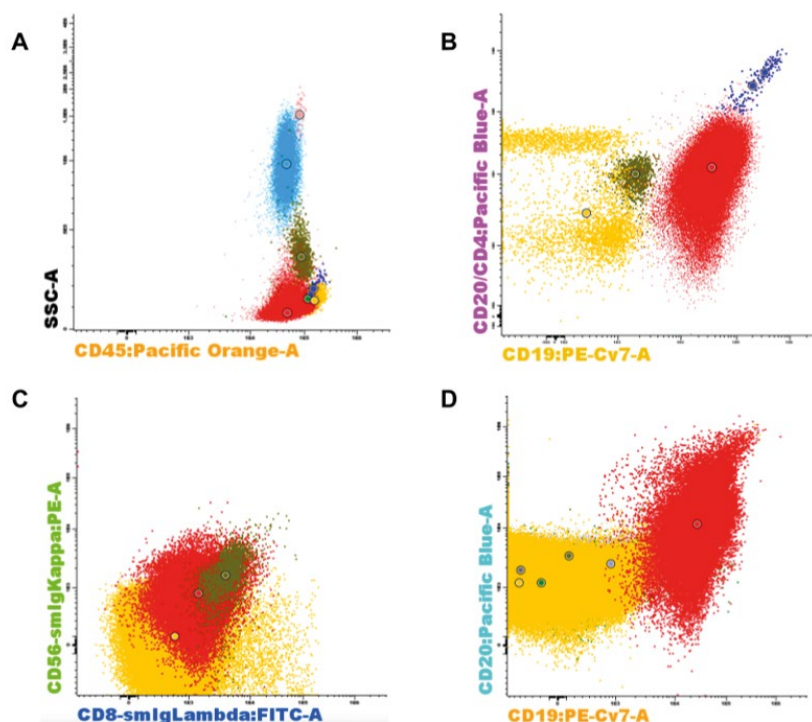
pleural que ocupaba aproximadamente dos tercios del hemitórax, con atelectasia pasiva, sin adenopatías mediastínicas ni axilares, sin visceromegalias o lesiones focales. Se realizó toracocentesis terapéutica, con drenaje de 1,2 L de exudado seroso, lo que produjo un alivio transitorio de la disnea.

El hemograma mostró leucocitosis marcada ($182,7 \times 10^9/L$) con linfocitosis absoluta ($169,9 \times 10^9/L$), con valores de hemoglobina (14,7 g/dL) y plaquetas ($298 \times 10^9/L$) dentro de rangos normales. En el frotis de sangre periférica se observaron numerosos linfocitos pequeños maduros y abundantes sombras de Gumprecht. La citometría de flujo confirmó el 89% de células B patológicas con expresión de CD45⁺, CD19⁺ (intenso), CD20⁺ (débil), CD5⁺, CD23⁺, CD200⁺ e Igλ de superficie⁺ (débil), compatible con LLC (Figura 2A–B). El inmunofenotipo del líquido pleural identificó una población clonal de células B (13,9% de la celularidad total) con fenotipo concordante, confirmando infiltración leucémica pleural (Figura 2C–D).

Se realizó NGS dirigida con un panel somático de 87 genes (captura por hibridación; Twist Bioscience) en plataforma PacBio Onso (Sequencing by Binding), con alineamiento a GRCh38 y profundidad objetivo $\geq 400\times$. Las variantes se llamaron/anotaron con pipelines validados y se clasificaron según criterios ACMG/AMP.

El análisis por NGS identificó la variante patogénica TP53 c.809T>G (p.Phe270Cys) con una frecuencia alélica variante (VAF: variant allelic frequency) de 82,4%, confirmando la disrupción de TP53 (Figura 3). De acuerdo con las recomendaciones de la European Research Initiative on CLL (ERIC) para la evaluación, clasificación e interpretación funcional de TP53, se emplearon recursos específicos (UMD TP53 [IARC] y Seshat) para confirmar la nomenclatura HGVS (NM_000546.6:c.809T>G; p.Phe270Cys) y ubicar la variante en el exón 8, dentro del dominio de unión al ADN (hebra β S1). Se trata de una variante missense originada por una transversión T>G. En Seshat, la anotación funcional clasifica

Figura 2. Caracterización inmunofenotípica de la paciente (A–B) citometría de flujo en sangre periférica que muestra una población predominante de linfocitos B clonales (resaltada en rojo), compatible con leucemia linfocítica crónica. (C–D) Citometría de flujo del líquido pleural que evidencia infiltración por una población clonal de células B (resaltada en rojo) con inmunofenotipo concordante con el clon leucémico de sangre periférica, confirmando compromiso pleural leucémico.



esta variante como inactiva, respaldada por múltiples líneas de evidencia computacional y experimental que sustentan un efecto deletéreo sobre la función de p53. No se identificaron otras variantes somáticas reportables en el panel de 87 genes. La variante NM_000546.6:c.809T>G (p.Phe270Cys) se encuentra registrada en ClinVar (Variation ID: 376597; VCV000376597) y en COSMIC (COSM43621).

La paciente fue clasificada como Rai 0/Binet A. La presencia de un derrame pleural leucémico sintomático constituyó una indicación válida de tratamiento de acuerdo con las guías del International Workshop on CLL (iwCLL). Inicialmente recibió un ciclo de CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona); sin embargo, dada la presencia de una mutación en *TP53*, se cambió la estrategia terapéutica a ibrutinib por vía oral. Tras aproximadamente tres meses de tratamiento, la paciente alcanzó respuesta completa, manteniéndose en terapia dirigida con parámetros estables y mejoría de los síntomas respiratorios.

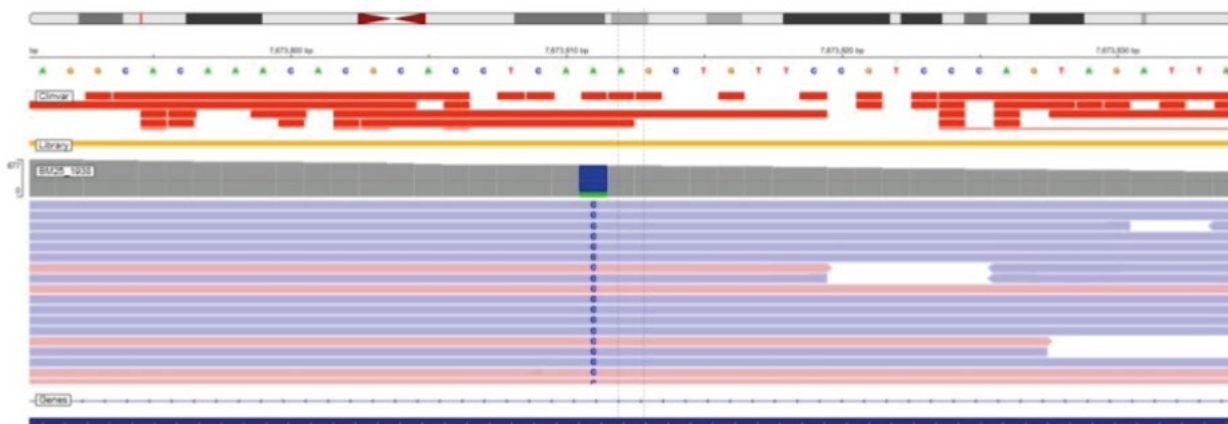
Discussion

La mutación del gen *TP53* constituye uno de los factores de pronóstico adversos más relevantes en la LLC, ya que se asocian con quimiorresistencia y reducción de la supervivencia. La mayoría de las alteraciones de *TP53* se concentran en el dominio de unión al ADN (codones 102–292), una región “hotspot” comprometida en más del 80% de los casos con mutación. Dentro de este dominio, se han descrito sustituciones recurrentes en los codones 175, 209,

213, 234 y 248, vinculadas con actividad transcripcional defectuosa y pérdida de la función supresora tumoral en la LLC.⁽³⁾ En un análisis multicéntrico amplio que incluyó más de 1000 variantes de *TP53* provenientes de 683 pacientes con LLC, el codón 270 fue identificado entre los residuos alterados de manera recurrente en distintos conjuntos de datos, lo que respalda su participación en la patogénesis de la enfermedad y en procesos de selección clonal.⁽³⁾ La variante patogénica observada en nuestra paciente, *TP53* c.809T>G (p.Phe270Cys), se localiza en esta región crítica y se predice que anula la unión al ADN. Su alta VAF (82,4%) indica dominancia clonal y la posible presencia de pérdida de heterocigosidad copy-neutral (cnLOH), un fenómeno descrito en casos de LLC sin delección 17p pero con mutaciones de *TP53* en estado homocigota.⁽³⁾

La pérdida de la integridad de *TP53* modifica de manera profunda el comportamiento biológico de la LLC. La vía de p53 actúa como un mecanismo de resguardo genómico, coordinando el arresto del ciclo celular y la apoptosis tras un estrés genético. La disrupción de este eje, ya sea por inactivación monoalélica o bialélica, conduce a una activación deficiente de efectores clave como *CDKN1A* (p21), *BAX* y *PUMA*, con la consiguiente alteración de la respuesta al daño del ADN y de la apoptosis.⁽⁴⁾ En consecuencia, los clones leucémicos sobreviven al daño genético, acumulan mutaciones secundarias y desarrollan resistencia a la quimioinmunoterapia basada en fludarabina y ciclofosfamida, la cual depende de

Figure 3. Imagen del Integrative Genomics Viewer (IGV) que ilustra la variante *TP53*c.809T>G (p.Phe-270Cys) detectada mediante secuenciación de nueva generación a partir de un panel de ADN por captura de hibridación (Twist 8 Bioscience) en el sistema de lectura corta PacBio Onso (química Sequencing by Binding).



una vía de p53 funcional para inducir muerte celular. En el plano clínico, los casos con mutación de TP53, en especial aquellos con inactivación bialélica o VAF elevada, se caracterizan por progresión rápida, respuesta terapéutica subóptima y recaída temprana.⁽⁴⁾ Estos hallazgos son concordantes con lo observado en nuestra paciente, cuya presentación clínica agresiva podría relacionarse con la pérdida del control genético mediado por p53, lo que permite a las células leucémicas sobrevivir y proliferar más allá del microambiente linfoide. Esta disregulación favorece la persistencia clonal, la adaptabilidad y la infiltración tisular, rasgos característicos de la LLC de alto riesgo asociada a disrupción de TP53.⁽⁴⁾ Un reporte de caso reciente subrayó la rareza del compromiso extranodal y seroso en la LLC, describiendo una pleuritis como única forma de presentación, en ausencia de adenopatías mediastínicas o de manifestaciones sistémicas de la enfermedad.⁽⁵⁾ De forma similar, Sharma y col.⁽⁶⁾ señalaron que, hasta la fecha, se han descrito sólo unos pocos casos de LLC con derrame pleural, y que la mayoría se asocia a enfermedad avanzada. En un estudio previo que incluyó 86 pacientes, Ahmed y col.⁽⁷⁾ identificaron derrame pleural maligno confirmado por citometría de flujo en 11,6% de los casos, por lo general en el contexto de enfermedad progresiva o refractaria. Estos hallazgos enfatizan que el derrame pleural leucémico continúa siendo un evento poco frecuente en la LLC y que, en general, refleja características bioló-

gicas desfavorables o evolución clonal.

Dada la presencia de una mutación de TP53, se seleccionó ibrutinib como terapia de primera línea en esta paciente. La evidencia del registro nacional de la Agencia Italiana de Medicamentos, que incluyó 747 pacientes con LLC y alteraciones de TP53 tratados de inicio con ibrutinib, demostró un beneficio clínico sustancial en este grupo de alto riesgo. Tras una mediana de seguimiento de 26 meses, se alcanzó una tasa de respuesta global de 77,7%, con supervivencia libre de progresión y supervivencia global estimadas a 24 meses de 76,6% y 82,6%, respectivamente. Estos datos de la vida real confirman la eficacia de ibrutinib como tratamiento de primera línea en LLC con disrupción de TP53, independientemente de la edad o las comorbilidades.⁽⁸⁾

En conclusión, mostramos una forma de presentación infrecuente de LLC con mutación de TP53, en la que el derrame pleural leucémico constituyó la única indicación de tratamiento. La identificación de una variante patogénica de alta carga localizada en el dominio de unión al ADN respalda la asociación entre la disrupción de TP53 y un comportamiento clínico agresivo con compromiso extranodal. La caracterización molecular integral resultó esencial para orientar la conducta terapéutica, dado que la terapia dirigida con ibrutinib logró una respuesta clínica adecuada en un contexto tradicionalmente resistente a la quimioinmunoterapia.

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

Bibliografía

1. Liu YC, Margolskee E, Allan JN, y col. Chronic lymphocytic leukemia with TP53 gene alterations: a detailed clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*. 2020;33(3):344-353. doi:10.1038/s41379-019-0356-z. <https://www.nature.com/articles/s41379-019-0356-z>
2. Pannu B, Iyer V, Chaffee K. Incidence and characteristics of pleural effusions in patients with chronic lymphocytic leukemia: a 16-year experience. *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl 60):PA3388. doi:10.1183/13993003.congress-2016. <https://publications.ersnet.org/content/erj/48/suppl60/pa3388.full>
3. Lazarian G, Leroy B, Theves F, y col. The broad spectrum of TP53 mutations in CLL: evidence of multiclonality and novel variants. *Hum Mutat*. 2023;4880113. doi: 10.1155/2023/4880113. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2023/4880113>
4. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, y col. Monoallelic and biallelic inactivation of the TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Haematologica*. 2009;94(5):752-759. doi:10.3324/haematol.2008.003657. <https://ashpublications.org/blood/article/114/26/5307/26505/Monoallelic-and-biallelic-inactivation-of-TP53>

5. Thouil A, Lakhil M, Bachir H, Bennani A, Kouismi H. Pleurisy as a Sign of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cureus*. 2023;15(3):e36880. doi: 10.7759/cureus.36880. <https://www.cureus.com/articles/125890-pleurisy-as-a-sign-of-chronic-lymphocytic-leukemia#!/>
6. Sharma A, Gogia A, Gupta R, y col. Pleural effusion as an unusual presentation of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Res Stat Treat*. 2022;5(2):388-389. https://journals.lww.com/crst/fulltext/2022/05020/pleural_effusion_as_an_unusual_presentation_of.65.aspx
7. Ahmed S, Shahid RK, Rimawi R, y col. Malignant pleural effusions in lymphoproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(7):1039-1044. doi:10.1080/10428190500052417. https://www.tandfonline.com/doi/10.1080/00268970500096616?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
8. Rigolin GM, Olimpieri PP, Summa V, y col. Outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia and TP53 aberration who received first-line ibrutinib: a nationwide registry study from the Italian Medicines Agency. *Blood Cancer J*. 2023;13(5):87. doi:10.1038/s41408-023-00876-9. <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00865-z>



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.

Inhibición del TFPI: un nuevo paradigma en el tratamiento de la hemofilia A y B mediante terapias de reequilibrio

TFPI inhibition: a new paradigm in the treatment of hemophilia A and B through rebalancing therapies

Daniela Neme .

¹ Grupo Hemos (Hemofilia y Sangrados Congénitos), CABA, Argentina

danielaneme@yahoo.com

Fecha recepción: 19/8/2026

Fecha aprobación: 29/8/2026



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 1: 87-94

Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: anticuerpos anti-TFPI, concizumab, marstacimab.

Keywords: anti-TFPI antibodies, concizumab, marstacimab.

Resumen

El tratamiento de la hemofilia A y B atraviesa un cambio de paradigma, evolucionando desde la terapia de reemplazo tradicional hacia estrategias de no reemplazo. Los anticuerpos anti-TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular) son una alternativa terapéutica dentro de estas estrategias. El TFPI es el principal regulador de la fase de iniciación de la coagulación. Su inhibición permite la generación sostenida de trombina de manera independiente de los factores VIII o IX. Este artículo analiza en profundidad dos anticuerpos monoclonales anti-TFPI: concizumab y marstacimab. Ambas terapias ofrecen ventajas críticas: administración subcutánea, farmacocinética estable sin picos ni valles, y universalidad para HA y HB con o sin inhibidores. No obstante, presentan desafíos terapéuticos, incluyendo el riesgo intrínseco de trombosis derivado de interacciones con agentes "bypass" o factores de riesgo basales del paciente. Además, su monitoreo es complejo, ya que el efecto hemostático no se refleja en las pruebas de coagulación de rutina. En conclusión, los agentes anti-TFPI representan una innovación disruptiva

que busca normalizar la hemostasia y mejorar la calidad de vida, aunque requieren una vigilancia clínica estrecha y un manejo especializado de eventos intercurrentes.

Summary

The treatment of hemophilia A and B is undergoing a paradigm shift, evolving from traditional replacement therapy toward non-replacement strategies. Anti-TFPI (tissue factor pathway inhibitor) antibodies are a therapeutic alternative within these strategies. TFPI is the primary regulator of the initiation phase of coagulation; its inhibition allows for sustained thrombin generation independently of factors VIII or IX. This article provides an in-depth analysis of two anti-TFPI monoclonal antibodies: concizumab and marstacimab. Both therapies offer critical advantages: subcutaneous administration, stable pharmacokinetics without peaks and troughs, and universality for both HA and HB, with or without inhibitors. However, they present therapeutic challenges, including the intrinsic risk of thrombosis resulting from interactions with bypassing agents or underlying patient risk

factors. Furthermore, their monitoring is complex, as their hemostatic effect is not reflected in routine coagulation assays. In conclusion, anti-TFPI agents represent a disruptive innovation aimed at normalizing hemostasis and improving quality of life, although they require close clinical surveillance and specialized management of intercurrent events.

Introducción

La profilaxis primaria se considera el tratamiento óptimo para las personas con hemofilia severa, aunque persisten importantes obstáculos para su implementación eficaz⁽¹⁾. El tratamiento de la hemofilia A (HA) y B (HB) ha experimentado una transformación profunda, evolucionando desde la sustitución tradicional de factores hacia el uso de terapias innovadoras de no reemplazo. Estas nuevas alternativas incluyen anticuerpos biespecíficos, terapias génicas y agentes de reequilibrio (que actúan inhibiendo anticoagulantes naturales) para restaurar la generación de trombina. Además, los inhibidores, presentes en hasta un 30% de pacientes con hemofilia A y en alrededor de un 10% con hemofilia B, inactivan el factor infundido, dificultando el manejo de hemorragias y aumentando la morbimortalidad. A diferencia de las infusiones intravenosas frecuentes, los productos de terapia no factor se destacan por su administración subcutánea, lo que reduce significativamente la carga del tratamiento para el paciente; tienen una vida media más larga que permite niveles plasmáticos estables sin los picos y valles de la terapia de reemplazo, y su eficacia es independientemente de la presencia de inhibidores. Sin embargo, estas tecno-

logías introducen desafíos clínicos complejos, particularmente en la gestión de riesgos trombóticos y la respuesta inmunológica^(2,3).

Las estrategias de reequilibrio se basan en el concepto de que el fenotipo hemorrágico de la hemofilia puede mejorar significativamente al desplazar el equilibrio hemostático hacia un estado más procoagulante y aumentar la generación de trombina. Su principal ventaja es que son eficaces tanto en la hemofilia A como en la B, con o sin inhibidores. Por otro lado, la administración del tratamiento tiene un impacto físico y emocional considerable en los pacientes. Los aspectos clave de la carga del tratamiento incluyen dificultades con las inyecciones, como problemas de acceso venoso, interferencia con la vida diaria debido a las inyecciones frecuentes y el tiempo necesario para la preparación y administración del tratamiento. Los factores que contribuyen a la carga del tratamiento pueden incluir tanto la vía como el modo de administración. A diferencia de las terapias de reemplazo de factores y los agentes “bypass” actuales, que se administran por vía intravenosa, los agentes de reequilibrio se administran por vía subcutánea, que es menos invasiva, más sencilla, con menor dolor y menor tiempo de administración, y, por lo tanto, puede mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida del paciente⁽⁴⁾. Los principales agentes de reequilibrio que se encuentran actualmente disponibles en algunos países son: fitusiran (un ARN de interferencia pequeño, que reduce la antitrombina), concizumab y marstacimab (inhibidores del inhibidor de la vía del factor tisular). La tabla 1 describe las ventajas de los agentes de reequilibrio.

Tabla 1. Ventajas de los agentes de reequilibrio

Ventaja	Beneficio para el paciente
Administración subcutánea	Elimina la necesidad de infusiones intravenosas frecuentes
Universalidad	Son efectivos tanto para la HA como para la HB, ya que su mecanismo de acción es independiente de los factores VIII y IX
Eficacia con inhibidores	Funcionan independientemente de la presencia de inhibidores, ofreciendo una alternativa crítica para pacientes con anticuerpos contra los factores
Vida media prolongada	En algunos casos, permiten intervalos de dosificación mucho más espaciados (semanal, mensual o incluso cada dos meses), disminuyendo la carga del tratamiento
Perfil hemostático estable	Tienen el potencial de convertir un fenotipo de hemofilia severa en uno leve mediante la generación constante de trombina
Potencial en otras patologías	Al dirigirse a anticoagulantes naturales, podrían ser útiles en otros trastornos hemorrágicos poco comunes como la deficiencia de factor X o la trombastenia de Glanzmann

Por otro lado, estos agentes de reequilibrio conllevan un riesgo intrínseco de trombosis que requieren un manejo cuidadoso, con medidas preventivas oportunas. Este riesgo se atribuye principalmente a tres mecanismos:

- interacciones farmacológicas, sobre todo cuando se combinan con agentes “bypass”, lo que puede generar una producción excesiva de trombina;
- efecto terapéutico exagerado, produciendo una inhibición excesiva de los anticoagulantes naturales, inclinando la balanza hacia un estado procoagulante patológico y, finalmente,
- desenmascaramiento de riesgos basales: al normalizar la hemostasia, pueden exponerse factores de riesgo preexistentes del paciente, como la edad avanzada, obesidad, comorbilidades cardiovasculares o predisposición genética a la trombosis.

De este modo, la medicina busca un equilibrio óptimo entre la prevención de hemorragias y la minimización de efectos secundarios graves en este nuevo paradigma terapéutico^(3,5,6). A continuación, se describirán las dos drogas desarrolladas para inhibir el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), clasificadas dentro del grupo de agentes de reequilibrio.

El rol del TFPI y la lógica de su inhibición

La actividad procoagulante está estrictamente regulada por tres vías anticoagulantes principales: la antitrombina (AT), el sistema de la proteína C activada (APC) y el TFPI. La AT es una serina proteasa que contribuye a la eliminación de la trombina de la circulación; otros objetivos primarios incluyen FXa y FIXa. La APC y la proteína S desempeñan un papel clave en la homeostasis de la coagulación al inactivar el factor V activado y el FVIIIa⁽⁶⁾. El TFPI es el principal regulador fisiológico de la fase de iniciación de la coagulación. La actividad inhibitoria de TFPI se inicia con la unión del dominio Kunitz-2 (K2) al FXa, lo que resulta en su inhibición y la formación de un complejo binario TFPI-FXa. A continuación, el dominio Kunitz-1 se une al FVIIa en el complejo binario Factor tisular-Factor VII activado (TF-FVIIa) para formar un complejo cuaternario que inhibe la activación posterior del FX. Hay dos isoformas importantes: el TFPI alfa (TFPI α) y el TFPI beta (TFPI β). Las células endoteliales y los megacariocitos son las principales células productoras de TFPI. El TFPI β es la isoforma predominante de TFPI expresada en el endotelio (80% del total)⁽⁷⁾,

unido de forma reversible a las células endoteliales de la pared de los vasos sanguíneos a través de glicosaminoglicanos y sulfatos de heparina (gracias a la interacción con su dominio Kunitz-3)⁽⁸⁾. El TFPI α es secretado por las células endoteliales y está presente en el plasma. El TFPI α también es producida por los megacariocitos y se almacena en las plaquetas quiescentes. El 80% del TFPI plasmático circula unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el 20% lo hace en forma libre⁽⁷⁾.

La posibilidad de utilizar la inhibición de TFPI para controlar la hemofilia A y B se concibió ya en 1991. El uso de anticuerpos anti-TFPI previene la inhibición no solo del FXa, sino también del complejo TF-FVIIa, lo que conduce a la generación continua de FXa en presencia de lesión tisular y la posterior activación de los pasos restantes de la vía común de coagulación, lo que finalmente resulta en una liberación repentina de trombina incluso en ausencia de FVIII o FIX o en presencia de inhibidores⁽⁸⁾.

Concizumab

1. Mecanismo de acción

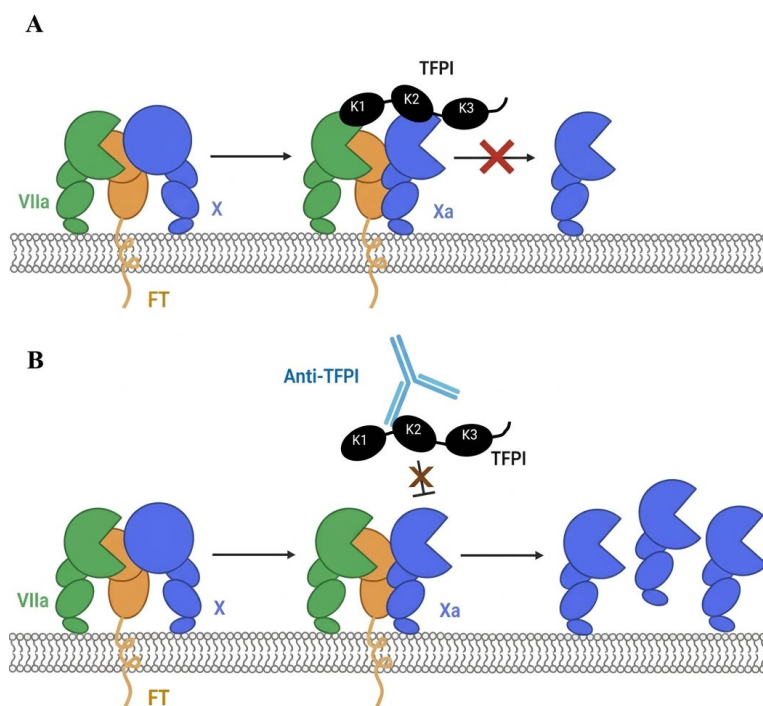
Concizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de inmunoglobulina G4 (producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) contra el TFPI. Se une al dominio K2 e impide que el TFPI se una directamente al FXa y que se una indirectamente al complejo TF/FVIIa (Figura 1). El resultado es un aumento en la generación de trombina a través de la vía extrínseca. Concizumab se une con alta afinidad tanto al TFPI soluble como al unido a la membrana. En estado estacionario, luego de múltiples inyecciones subcutáneas, la semivida estimada es de aproximadamente 38 horas⁽²⁾.

2. Administración y dosis

Se administra por vía subcutánea (SC) diariamente mediante un dispositivo tipo lapicera precargada multidosis. Indicado como tratamiento de profilaxis con un esquema actual, optimizado tras medidas de mitigación de riesgo, que consiste en:

- dosis de carga: 1 mg/kg el día 1°
- dosis de mantenimiento: inicialmente 0,2 mg/kg diarios a partir del día 2°
- ajuste de dosis: entre las semanas 5 y 8, la dosis puede ajustarse a 0,15/ 0,20 o 0,25 mg/kg según

Figura 1. A: Mecanismo de acción del TFPI. **B:** Mecanismo de acción de un anticuerpo anti-TFPI (como concizumab y marstacimab). (modificado de ref. 7).



los niveles plasmáticos medidos de concizumab para asegurar que el paciente esté en el rango terapéutico óptimo (200- 4.000 ng/ml)⁽²⁾.

3. Eficacia

Los ensayos clínicos (Explorer) han demostrado una reducción drástica de la tasa anual de sangrado (TAS):

- Explorer 7 (varones ≥ 12 años con hemofilia A y B con inhibidores): demostró la superioridad de la profilaxis con concizumab, con una TAS mediana de 0 frente a 9,8 en el grupo sin profilaxis. En el seguimiento a largo plazo (56 semanas), la TAS mediana se mantuvo baja en 0,8. Además, el 91,8% de las articulaciones diana se resolvieron⁽⁹⁾. Los resultados reportados por los pacientes para medir cambios en su calidad de vida, la carga del tratamiento y sus preferencias personales, indicaron que la administración diaria de este fármaco por vía SC mejoraba significativamente el bienestar físico y emocional en comparación con la ausencia de profilaxis⁽⁴⁾.
- Explorer 8 (varones ≥ 12 años con hemofilia A y B sin inhibidores): mostró una reducción del sangrado del 86% en HA y del 79% en HB en comparación con el tratamiento a demanda. La TAS

mediana fue de 2,9 para HA y 1,6 para HB. El 33% y el 42% de los pacientes con HA y HB respectivamente, se mantuvieron con cero sangrados⁽¹⁰⁾. Los resultados de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) mostraron una mejora clara y estadísticamente significativa a favor de la profilaxis diaria con concizumab⁽¹¹⁾.

- Explorer 10 (niños < 12 años con inhibidores): Los resultados preliminares mostraron una reducción del 82% en la TAS en comparación con el tratamiento a demanda previo. La TAS mediana fue de 0,9 y el 54% de los niños no tuvo ningún sangrado tratado durante las primeras 32 semanas⁽¹²⁾.
- El estudio de una cohorte nacional francesa (de la vida real) informó resultados de 10 pacientes con HB e inhibidor, con una edad media de 23,9 años, de los cuales 6 recibían profilaxis con agentes “bypass” previo. La exposición media a concizumab fue de 22,8 meses. La TAS media mostró una disminución significativa de 9,9 a 0,79. Cuatro pacientes no presentaron ninguna hemorragia durante el tratamiento con concizumab⁽¹³⁾.

4. Seguridad

Concizumab fue generalmente bien tolerado, con reacciones en el sitio de inyección como el evento

adverso más común. Otros eventos incluyen artralgia, infecciones del tracto respiratorio superior y cefalea. Un aspecto crítico fue la aparición de eventos tromboembólicos no fatales que llevaron a una pausa temporal de los estudios en 2020. Se informaron 3 eventos arteriales (infarto de miocardio e infarto renal) y 3 eventos venosos (trombosis venosa profunda, trombosis superficial y embolia pulmonar). Se determinó, además, que los pacientes tenían comorbilidades cardiovasculares y habían usado dosis altas de agentes “bypass” para tratamiento de hemorragias. Luego de ajustar la dosis de concizumab basado en los niveles plasmáticos y de implementar guías estrictas de manejo de los sangrados, no se reportaron nuevos eventos trombóticos en los periodos de extensión de los ensayos. Se han reportado reacciones de hipersensibilidad (raras). Se observaron niveles elevados de dímero D y del fragmento 1+2 de protrombina en <9% de pacientes (pueden no ser marcadores predictivos fiables para la toma de decisiones clínicas ante la sospecha de trombosis)^(9,10,14).

En pacientes sin inhibidores, la información de prescripción indica que la profilaxis con concentrado de factor (tanto FVIII como FIX) debe suspenderse al menos 24 horas antes de comenzar con concizumab. Para pacientes con inhibidores, se recomienda suspender el rFVIIa 12 horas antes de iniciar concizumab. Para el concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa), se recomienda comenzar con concizumab al menos 48 horas después de la última dosis.

5. Manejo de hemorragias y cirugías

- hemorragias: los sangrados intercurrentes deben tratarse con la dosis más baja aprobada de factor o agentes “bypass”. Debido a la sinergia potencial en la generación de trombina, se deben evitar las dosis altas para minimizar riesgos trombóticos.
- cirugías:
 - menores: generalmente pueden realizarse sin ajustar la dosis de concizumab.
 - mayores: se recomienda suspender concizumab 4 días antes del procedimiento para permitir su eliminación y manejar la hemostasia con factores o agentes “bypass” según la práctica estándar. Concizumab se reinicia entre 10 y 14 días después de la cirugía⁽¹⁴⁾.

6. Inmunogenicidad

En el estudio Explorer 7 alrededor de un 27% de pacientes desarrollaron anticuerpos antidroga (AAD), mientras que en el estudio Explorer 8, el 14% de los pacientes con HA y el 9% con HB presentaron AAD en forma transitoria. Estos AAD en la gran mayoría fueron de bajo título sin impacto clínico significativo^(9,10).

7. Pruebas de laboratorio

No se observó ninguna interferencia significativa con los ensayos estándar como el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), tiempo de protrombina (TP), ni con la medición de la actividad de FVIII/ FIX y determinación de inhibidores (tanto con método coagulométrico como cromogénico)⁽¹⁴⁾.

Marstacimab

1. Mecanismo de acción

Marstacimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 (producido mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino)⁽¹⁵⁾ contra el TFPI (tanto al soluble como al unido a la membrana), que al igual que concizumab, se une al dominio K2. Administrado en forma SC, tiene una vida media terminal de 16-18 días⁽¹⁶⁾.

2. Administración y dosis

Administrado por vía SC a una dosis fija independientemente del peso o la edad, marstacimab favorece la generación constante de trombina y la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia A y B. Se presenta en una lapicera precargada monodosis de 150 mg. El esquema indicado es:

- dosis de carga: 300 mg/kg
- dosis de mantenimiento: 150 mg, una vez/semana
- ajuste de dosis: en caso de hemorragias recurrentes, la dosis de profilaxis puede ajustarse a 300 mg SC por semana^(15,16).

3. Eficacia

El estudio BASIS Fase 3 (en varones ≥12 años con hemofilia A y B) demostró una reducción significativa de la TAS:

- pacientes sin inhibidores:
 - versus tratamiento a demanda: reducción del 92% (de 39,9 a 3,2 eventos por año). 30% de los pacientes con marstacimab se

mantuvieron con cero sangrados.

- versus profilaxis con FVIII/FIX: reducción del 35,5% (de 7,9 a 5,1 eventos por año), demostrando no inferioridad y superioridad estadística. (Pacientes con cero sangrados 25% vs 35% con marstacimab)
- efecto articular: el 92% de las articulaciones diana (>3 hemorragias espontáneas en 6 meses) se resolvieron en el grupo previo a demanda y el 80% en el grupo previo de profilaxis, luego de un año en tratamiento con marstacimab⁽¹⁷⁾.
- pacientes con inhibidores: marstacimab demostró ser superior al tratamiento previo con agentes “bypass” a demanda, logrando una reducción significativa de la TAS (de 19,8 a 1,4). Además, **marstacimab** demostró mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), con una menor carga de enfermedad física, incluyendo menos dolor articular e inflamación, y una mayor facilidad de movimiento, en comparación con el tratamiento previo a demanda⁽¹⁸⁾.
- la mayoría de las articulaciones diana se resolvieron durante el estudio⁽¹⁹⁾.

Los resultados preliminares del estudio BASIS-KIDS (menores de 18 años) demostraron una reducción del 92% en las hemorragias en pacientes con inhibidores (previamente en terapia a demanda). La TAS disminuyó de 18,9 con el tratamiento a demanda a 1,4 con marstacimab. En los pacientes sin inhibidores (previamente en profilaxis de rutina) se registró una reducción del 45% en la TAS pasando de 3,5 a 1,8 con el nuevo tratamiento. Cabe destacar que, en el grupo de 6 a 12 años, la dosis de carga de marstacimab fue de 150 mg y la de mantenimiento de 75 mg semanal. No hay informes en relación al grupo etario de menor edad⁽²⁰⁾.

4. Seguridad

Marstacimab mostró un perfil de seguridad favorable y bien tolerado. Las reacciones en el sitio de inyección fueron el evento adverso más común informado. Otros eventos incluyen prurito, erupción cutánea, cefalea, hipertensión arterial. Durante el estudio primario (12 meses) no se informaron eventos trombóticos. En el estudio de extensión (OLE) se reportaron 2 eventos trombóticos (1 paciente con otros factores de riesgo trombótico y el segun-

do caso con asociación incierta)^(18,19). Se observaron niveles elevados de dímero D y del fragmento 1+2 de protrombina en algunos pacientes, sin traducción en complicaciones clínicas.

5. Manejo de hemorragias y cirugías

- hemorragias: los sangrados intercurrentes deben tratarse con la dosis más baja aprobada de factor o agentes “bypass” (dosis máxima de rFVIIa: 90 µg/kg cada 2 horas y de CCPa: 100 UI/kg en 24 horas). El uso concomitante de marstacimab con otros fármacos hemostáticos puede aumentar potencialmente el riesgo de trombosis⁽¹²⁾. En el estudio BASIS, el 64,7% de los pacientes sin inhibidor, con hemorragias agudas, resolvieron los eventos con una sola dosis de factor⁽²¹⁾.
- cirugías:
 - menores: generalmente pueden realizarse sin interrumpir la dosis de marstacimab.
 - mayores: se recomienda suspender marstacimab 7 días antes del procedimiento. Durante el periodo perioperatorio, se debe manejar el tratamiento según la práctica clínica habitual con concentrados de factores de coagulación o agentes “bypass”⁽¹⁵⁾.

6. Inmunogenicidad

En el estudio de Fase 3 (BASIS), se reportó una prevalencia de AAD del 20%, generalmente de título bajo y de carácter transitorio, resolviéndose en la mayoría de los participantes antes de finalizar el estudio. La presencia de estos anticuerpos se consideró inconsecuente para la seguridad y la eficacia del tratamiento^(17,18).

7. Pruebas de laboratorio

Marstacimab no produce cambios clínicamente significativos en las pruebas estándar de coagulación como el TTPA y TP⁽¹⁵⁾.

Monitoreo de los anti-TFPI

Otro aspecto a tener en cuenta es que los agentes anti-TFPI, como el concizumab y el marstacimab, presentan el desafío de que su efecto hemostático no se refleja en las pruebas de coagulación rutinarias. Las fuentes indican que los ensayos globales de coagulación, deberían resultar herramientas de monitoreo valiosas antes, durante y después de la administración de estos agentes. Sin embargo, las pruebas de generación de trombina requieren una

estandarización internacional antes de que puedan servir formalmente como biomarcadores clínicos, y, por otro lado, no siempre están disponibles (sobre todo en la urgencia)^(3,5,6).

Conclusión

Los agentes anti-TFPI como concizumab y marstacimab, representan una innovación disruptiva que marca un cambio de paradigma desde la terapia de reemplazo tradicional hacia estrategias de no reemplazo en el tratamiento de la hemofilia A y B. Sus principales beneficios radican en la administración subcutánea (que reduce significativamente la carga del tratamiento), un perfil hemostático estable sin los picos y valles de las terapias tradicionales, y su universalidad, siendo efectivos para ambos tipos de hemofilia independientemente de si el paciente presenta inhibidores o no. No obstante, esta alternativa introduce desafíos clínicos complejos, principalmente un riesgo intrínseco de trombosis (derivado

de la interacción con agentes "bypass" o de factores de riesgo basales del paciente) y la dificultad en su monitoreo, debido a que su efecto hemostático no se refleja en las pruebas de coagulación de rutina. En conclusión, si bien estas terapias de reequilibrio prometen normalizar la hemostasia y mejorar de forma sustancial la calidad de vida de los pacientes, su éxito clínico depende de una vigilancia estrecha y de un manejo altamente especializado ante eventos intercurrentes.

NOTA: a la fecha de redacción de este artículo, en Argentina, concizumab está aprobado por la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) y se encuentra disponible para su uso en pacientes ≥ 12 años con hemofilia A o B con inhibidores. Marstacimab ha sido aprobado por la ANMAT (pero aún no está disponible) para su uso en pacientes > 12 años con hemofilia A o B sin inhibidores.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Novo Nordisk, CSL Behring y Pfizer por conferencias. Por parte de Novo Nordisk, Biomarin, Pfizer y Roche por actividades educativas. Por parte de Sanofi fondos para un miembro de su equipo de trabajo, y por parte de Novo Nordisk, Biomarin, Pfizer, CSL Behring y Roche honorarios por consultoría / asesoría.

Bibliografía

1. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia* 2019; 25:60-66
2. Castaman G, Jimenez-Yuste V, Mahlangu J, et al. Concizumab, a Non-Replacement Therapy for Persons with Hemophilia with Inhibitors. *J. Clin. Med.* 2025; 14:2961
3. C Ozelo M, Chowdary P, Young G, et al. New Treatment in Haemophilia: Challenges, Controversies and Uncertainties. *Haemophilia* 2026; 0:1-8
4. Tran H, von Mackensen S, Abraham A et al. Concizumab prophylaxis in persons with hemophilia A or B with inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer7 study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2024;8: e102476
5. Kenet G, Levy-Mendelovich S, Livnat T, et al. Challenges in Balancing Hemostasis and Thrombosis in Therapy Tailoring for Hemophilia: A Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2026; 27:1373
6. Van Thillo Q and Hermans C. Rebalancing agents in hemophilia: knowns, unknowns, and uncertainties. *Haematologica* 2025; 110:2902-2912
7. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a Treatment for Haemophilia: Rationale with Focus on Concizumab. *Drugs* 2018 May 29;78(9):881-890
8. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data". *Haemophilia* 2019; 25: 60-66
9. Mahlangu J, Boban A, Bruzelius M, et al. Concizumab in hemophilia with inhibitors: longer-term efficacy and safety results from the phase 3 explorer7 study. *Blood Advances* 2026;10 (6):1854-1863
10. Chowdary P, Angchaisuksiri P, Apte S, et al. Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol.* 2024;11: e891-904
11. Angchaisuksiri A, von Mackensen S, Apte S et al. Con-

- cizumab prophylaxis in people with hemophilia A or B without inhibitors: patient-reported outcome results from the phase 3 explorer8 study. *Res Pract Thromb Haemost.* 2025;9: e102705
12. Trakymienė SS, Bhat R, Chan AK y col. Concizumab prophylaxis in paediatric participants with haemophilia A/B with inhibitors in the phase 3 Explorer 10 study: efficacy, safety and PK/PD results from 32-week cut-off. OC 02.1. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress 2026; Paris, France, 11-15 July 2026
 13. Galeotti C, Rauch A, atti , et al. Real-World Effectiveness and Safety of Concizumab Prophylaxis in Hemophilia: Results From a National French Cohort. *Haemophilia* 2026; 32:914-922
 14. U.S. Food and Drug Administration Alhemo R (concizumab-mtci). Injection, for Subcutaneous Use Initial U.S. Approval: 2024 (Silver Spring, 2024), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761315s000lbl.pdf
 15. Ficha técnica de autorización de la Agencia Europea de Medicamentos (2024) https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/hympavzi-epar-product-information_es.pdf
 16. Mahlangu J. Marstacimab for the Treatment of Hemophilia A or B. *Biologics: Targets and Therapy* 2025;19: 379–386
 17. Matino D, Palladino A, Taylor C, et al. Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2025;146(14):1654-1663
 18. Matino D, Acharya S, Taylor C, et al. Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2026;147(9):920-931
 19. Kim HK. Long-term effect of marstacimab on joints that bleed frequently in people living with severe hemophilia without inhibitors: A plain language summary of publication. *Ther Adv Hematol* 2026. DOI: 10.1177/20406207261435233
 20. Kenet G. Marstacimab prophylaxis in pediatric participants with hemophilia A or B with or without inhibitors: interim results from the phase 3 BASIS KIDS trial. Abstract No. LB 02.1. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress 2026; Paris, France, 11-15 July 2026
 21. Kim HK. Management of bleeds in people living with hemophilia A or B without inhibitors and receiving marstacimab: A plain language summary of publication from the BASIS study. *Ther Adv Hematol* 2026. DOI: 10.1177/20406207261435225



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.

Hemoglobina reticulocitaria: evaluación funcional del hierro a partir del estudio hematológico automatizado.

Reticulocyte hemoglobin: functional assessment of iron based on automated hematology testing.

Pagliaro, María Eugenia .

¹ Laboratorio de Hematología y Hemostasia; CEMIC. Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

mepagliaro@gmail.com

Fecha recepción: 2/7/2026
Fecha aprobación: 20/7/2026



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 95-101
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: Hemoglobina reticulocitaria;
metabolismo del hierro;
hematología automatizada.

Keywords: Reticulocyte hemoglobin;
iron metabolism;
automated hematology.

Resumen

La automatización del laboratorio hematológico ha evolucionado considerablemente durante las últimas décadas, permitiendo incorporar parámetros celulares avanzados que aportan información diagnóstica adicional más allá del hemograma convencional. Dentro de estos biomarcadores, la hemoglobina reticulocitaria, reportada como CHr (Content Hemoglobin Reticulocyte), RET-He (Reticulocyte Hemoglobin Equivalent), MCHr (Mean Cellular Hemoglobin of Reticulocytes) o RHE (Reticulocyte Hemoglobin Expression) según la plataforma analítica empleada, se ha consolidado como un indicador útil para evaluar la disponibilidad funcional de hierro durante la eritropoyesis reciente. A diferencia de los marcadores bioquímicos tradicionales, este parámetro refleja la cantidad efectiva de hierro incorporada a la síntesis de hemoglobina en médula ósea durante los días previos al análisis. Su utilidad clínica incluye la detección precoz de ferropenia, la identificación de deficiencia funcional de hierro y el mo-

nitoreo temprano de respuesta terapéutica. En esta ficha técnica se revisan sus fundamentos biológicos y analíticos, las principales variables preanalíticas, diferencias metodológicas entre plataformas disponibles, valores de referencia y aplicaciones prácticas.

Introducción

La deficiencia de hierro representa la causa más frecuente de anemia a nivel mundial y continúa siendo uno de los motivos de consulta más habituales en hematología clínica. Desde el laboratorio, la evaluación del metabolismo del hierro se basó tradicionalmente en la determinación de ferritina sérica, hierro sérico, saturación de transferrina y capacidad total de fijación del hierro, parámetros que continúan siendo pilares fundamentales dentro del estudio diagnóstico. Sin embargo, la interpretación de estos biomarcadores presenta limitaciones conocidas. La ferritina sérica, considerada el principal indicador de reservas corporales de hierro, aumenta en múltiples procesos inflamatorios y puede encontrarse

elevada aún en presencia de déficit funcional. Del mismo modo, el hierro sérico presenta importante variabilidad biológica, fluctuaciones circadianas y elevada susceptibilidad frente a variables preanalíticas, lo que reduce su especificidad diagnóstica cuando se analiza de manera aislada^(1,2). Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de nuevos biomarcadores capaces de aportar información más directamente relacionada con la disponibilidad real de hierro para eritropoyesis. En este contexto, la evolución tecnológica de los analizadores hematológicos permitió incorporar parámetros celulares avanzados que amplían considerablemente el aporte diagnóstico del hemograma automatizado. Entre ellos, la hemoglobina reticulocitaria se ha posicionado como uno de los indicadores más útiles para evaluar disponibilidad funcional de hierro, aportando información que complementa y en determinadas situaciones, mejora la interpretación obtenida a partir de estudios bioquímicos convencionales⁽³⁻⁵⁾.

Fundamento biológico del parámetro

Los reticulocitos representan el estadio final de maduración eritroide, inmediatamente previo al eritrocito maduro. Tras abandonar médula ósea, permanecen aproximadamente entre 24 y 48 horas en circulación periférica conservando restos de ARN ribosomal citoplasmático que permiten su identificación mediante tinción supravital o métodos fluorescentes automatizados⁽⁵⁾. La cantidad de hemoglobina contenida en estas células refleja directamente la disponibilidad de hierro existente durante los últimos días de eritropoyesis medular previos a su liberación hacia sangre periférica. Mientras que los eritrocitos maduros reflejan el estado eritropoyético de los últimos 120 días aproximadamente, los reticulocitos permiten evaluar la disponibilidad de hierro en los 2- 4 días previos a la obtención de la muestra^(3,4). Esta diferencia temporal posee enorme relevancia diagnóstica. Una disminución aguda de disponibilidad de hierro produce reducción rápida del contenido hemoglobínico reticulocitario varios días antes de generar modificaciones detectables en parámetros hematológicos convencionales como hemoglobina, volumen corpuscular medio o hemoglobina corpuscular media. De esta forma, pueden identificarse estadios iniciales de eritropoyesis restringida por hierro antes de la aparición de anemia clínicamente evidente^(6,7).

Fundamento analítico del ensayo

La determinación de hemoglobina reticulocitaria se basa en cuantificar el contenido hemoglobínico presente en reticulocitos individuales detectados durante el procesamiento hematológico automatizado. La identificación celular depende del reconocimiento del ARN residual citoplasmático mediante fluorocromos específicos o tinciones supravitales, dependiendo de la metodología implementada por cada fabricante. Posteriormente, los analizadores aplican diferentes sistemas ópticos capaces de evaluar simultáneamente volumen celular, dispersión de luz, intensidad fluorescente y concentración intracelular de hemoglobina^(8,5). A partir de estos datos, algoritmos matemáticos propios de cada plataforma calculan el contenido promedio de hemoglobina presente en la población reticulocitaria circulante.

A diferencia de parámetros bioquímicos como la ferritina sérica o la saturación de transferrina, este biomarcador no evalúa reservas corporales ni hierro plasmático circulante, sino el resultado funcional final del proceso eritropoyético: la cantidad efectiva de hierro incorporada a la síntesis de hemoglobina durante los días previos al análisis⁽⁴⁾. Desde el punto de vista fisiopatológico, representa uno de los indicadores más directos actualmente disponibles para evaluar disponibilidad funcional de hierro.

Variables preanalíticas

Una ventaja operativa importante radica en que la determinación no requiere condiciones preanalíticas diferentes a las utilizadas habitualmente para un hemograma automatizado convencional. La muestra recomendada corresponde a sangre entera anticoagulada con EDTA K2 o K3, obtenida mediante venopunción estándar. La determinación se obtiene durante el análisis hematológico automatizado cuando el estudio incluye evaluación reticulocitaria, utilizando la misma muestra de sangre periférica y sin requerir una extracción adicional del paciente ni determinaciones bioquímicas complementarias específicas. Diversos estudios evaluaron la estabilidad preanalítica demostrando adecuada conservación del parámetro durante períodos aproximados de 24 a 48 horas posteriores a la extracción. Sin embargo, los tiempos prolongados de almacenamiento pueden modificar progresivamente la población reticulocitaria debido a procesos de maduración celular ex vivo. Al igual que otros parámetros reticulocitarios,

el procesamiento temprano continúa siendo la condición ideal para preservar la estabilidad celular y minimizar potenciales interferencias analíticas posteriores⁽⁹⁾.

Características analíticas y comparación entre plataformas

La incorporación de parámetros equivalentes a hemoglobina reticulocitaria no se produjo de manera simultánea entre fabricantes, por lo que actualmente diferentes analizadores reportan biomarcadores conceptualmente comparables, aunque obtenidos mediante metodologías analíticas distintas. Esta falta de estandarización constituye una de las principales limitaciones actuales para la armonización interplataforma y obliga a interpretar cuidadosamente valores absolutos reportados por distintos analizadores⁽⁸⁾. Ver Tabla 1.

Plataforma Siemens ADVIA: CHr

Los sistemas ADVIA 120, 2120 y 2120i fueron las primeras plataformas ampliamente utilizadas en estudios clínicos iniciales relacionados con este biomarcador. Su metodología combina tinción supravital con análisis óptico mediante dispersión láser multiparamétrica. A partir de la medición individual del volumen reticulocitario y de la concentración intracelular de hemoglobina, el analizador calcula el parámetro **CHr (Content Hemoglobin Reticulocyte)**. Gran parte de la evidencia clínica fundacional relacionada con utilidad diagnóstica de hemoglobina reticulocitaria fue desarrollada originalmente utilizando sistemas ADVIA, particularmente en los trabajos pioneros publicados por Brugnara y colaboradores^(3,6).

Plataforma Sysmex: RET-He

Los analizadores de las series XE y XN de Sysmex utilizan tecnología basada en citometría de flujo fluorescente. La muestra es incubada con fluorocromos capaces de unirse al ARN residual presente en reticulocitos inmaduros. Posteriormente, el sistema analiza simultáneamente señales de fluorescencia y dispersión frontal de luz, permitiendo identificar la población reticulocitaria y calcular el contenido hemoglobínico promedio individual. El parámetro se reporta como **RET-He (Reticulocyte Hemoglobin Equivalent)** y actualmente representa uno de los indicadores más difundidos en hematología automatizada⁽⁹⁾. Una ventaja adicional de esta plataforma es la integración con otros parámetros eritrocitarios avanzados como Delta-He, porcentaje de eritrocitos hipocrómicos (%Hypo-He), MicroR y MacroR, ampliando significativamente la información diagnóstica aportada por el hemograma automatizado⁽¹⁰⁾.

Plataforma Abbott: MCHr

Abbott incorporó este biomarcador en sus analizadores Alinity hq mediante el parámetro **MCHr (Mean Cellular Hemoglobin of Reticulocytes)**. La tecnología empleada corresponde al sistema MAPSS (Multi-Angle Polarized Scatter Separation), basado en análisis multiparamétrico de dispersión polarizada de luz en diferentes ángulos combinado con evaluación óptica celular individual. El objetivo analítico continúa siendo equivalente: estimar el contenido promedio de hemoglobina presente en reticulocitos recientemente liberados a circulación periférica⁽⁵⁾.

Plataforma Mindray: RHE

Mindray incorporó este parámetro en analizadores

Tabla 1: Comparación metodológica entre plataformas

Fabricante	Parámetro	Tecnología analítica	Principio de medición	Rango orientativo
Sysmex	RET-He	Citometría fluorescente	Fluorescencia ARN + dispersión óptica	30–37 pg
Siemens ADVIA	CHr	Dispersión láser	Volumen celular + concentración Hb	29–35 pg
Abbott	MCHr	MAPSS	Dispersión polarizada multiángulo	30–36 pg
Mindray	RHE	Citometría fluorescente	Fluorescencia + dispersión multiparamétrica	30–37 pg
Beckman Coulter	RetHb	Óptica multiparamétrica	Evaluación celular individual	30–36 pg

de las series BC-6800, BC-6200 y sistemas integrados CAL 8000. La metodología utiliza citometría de flujo fluorescente con tinción específica del ARN reticulocitario, combinando señales de fluorescencia y dispersión óptica multiparamétrica. El resultado se reporta como **RHE (Reticulocyte Hemoglobin Expression)**. Si bien la evidencia clínica publicada continúa siendo menor en comparación con otras plataformas más extensamente estudiadas, los trabajos iniciales muestran correlación adecuada con parámetros equivalentes previamente validados⁽⁷⁾.

Plataforma Beckman Coulter

Algunas plataformas recientes de Beckman Coulter incorporan parámetros equivalentes relacionados con contenido hemoglobínico reticulocitario, frecuentemente reportados como **RetHb** o nomenclaturas similares. Estos sistemas combinan tecnologías ópticas multiparamétricas y análisis celular individual automatizado. Sin embargo, la experiencia clínica publicada continúa siendo comparativamente menor respecto a otros fabricantes previamente consolidados.

Aunque estos parámetros comparten el mismo objetivo fisiológico, las diferencias metodológicas, algoritmos de cálculo y estrategias internas de procesamiento generan pequeñas variaciones sistemáticas entre plataformas. Por este motivo, los puntos de corte publicados deben interpretarse siempre en función del analizador utilizado y no extrapolarse automáticamente entre fabricantes distintos^(8,4).

Valores de referencia e interpretación analítica

Diversos estudios realizados en población adulta sana reportan rangos relativamente consistentes, aunque con pequeñas diferencias metodológicas dependientes de plataforma^(11,4). En un estudio argentino realizado por Fiorentini y colaboradores, un valor de RET-He menor a 28.45 pg mostró sensibilidad de 87% y especificidad de 89% para deficiencia de hierro⁽¹²⁾. En la tabla 2 se sugieren rangos en el valor de Hb reticulocitaria para interpretar el estado férrico.

La interpretación aislada basada exclusivamente en un punto de corte único no resulta recomendable. La integración con otros parámetros hematológicos, estudios bioquímicos y contexto clínico continúa siendo fundamental para una adecuada valoración diagnóstica.

Desempeño analítico, control de calidad y validación local

Desde el punto de vista analítico, la hemoglobina reticulocitaria presenta ventajas importantes frente a diversos biomarcadores bioquímicos utilizados habitualmente en la evaluación del metabolismo del hierro. Diversos estudios reportan coeficientes de variación analítica generalmente inferiores al 3%, reflejando excelente precisión intra-corrida e inter-corrida para un parámetro hematológico automatizado⁽⁹⁾. Esta baja variabilidad intraindividual permite considerar una potencial aplicación futura de índices de cambio de referencia (Reference Change Value, RCV) para interpretar modificaciones seriadas clínicamente significativas. Sin embargo, no todos los materiales comerciales de control hematológico incluyen validación específica para parámetros reticulocitarios avanzados, situación que obliga frecuentemente a verificar de manera independiente la estabilidad de estos biomarcadores dentro de los esquemas rutinarios de control interno. Debe considerarse además que los intervalos de referencia deben verificarse localmente y que la comparabilidad entre distintos analizadores continúa siendo limitada. De forma similar, los programas externos de evaluación de calidad específicos para hemoglobina reticulocitaria continúan siendo considerablemente menos frecuentes que aquellos disponibles para parámetros hematológicos convencionales.

Comparación con biomarcadores bioquímicos convencionales

La principal fortaleza diagnóstica de la hemoglobina reticulocitaria radica en que evalúa directamente el resultado funcional final del metabolismo del hierro: la cantidad efectivamente disponible para síntesis reciente de hemoglobina durante la eritropoyesis.

Tabla 2: Valores de interpretación orientativos

>30 pg	Asociado a eritropoyesis con adecuada disponibilidad de hierro
28-30 pg	Significado diagnóstico no definitivo; requieren integración clínica y bioquímica
<28-29 pg	Asociado a restricción funcional o deficiencia de hierro

Los biomarcadores bioquímicos tradicionalmente utilizados continúan siendo fundamentales en el estudio del metabolismo férrico, aunque cada uno presenta limitaciones analíticas o biológicas que condicionan su interpretación en determinados contextos clínicos. Ver Tabla 3.

La ferritina sérica continúa siendo el parámetro más utilizado para estimar reservas corporales. Sin embargo, su comportamiento como reactante de fase aguda constituye una limitación bien conocida, particularmente en pacientes con inflamación crónica, enfermedades autoinmunes, neoplasias o infecciones persistentes⁽⁸⁾. El hierro sérico y la saturación de transferrina presentan elevada variabilidad biológica y son particularmente sensibles a factores preanalíticos como horario de extracción, ayuno, suplementación reciente y variabilidad intra-individual fisiológica, lo que reduce su especificidad diagnóstica en determinadas situaciones clínicas^(4,8). En contraste, la hemoglobina reticulocitaria aporta información directamente vinculada con utilización efectiva del hierro por parte de la médula ósea. En este sentido, no reemplaza a los estudios bioquímicos convencionales, sino que complementa significativamente la interpretación diagnóstica aportada por el laboratorio.

Aplicaciones clínicas y aporte diagnóstico del laboratorio

Detección precoz de deficiencia de hierro

La aplicación más estudiada corresponde a la detección temprana de estadios iniciales de ferropenia. La disminución progresiva de disponibilidad de hierro afecta inicialmente la síntesis hemoglobínica celular antes de producir alteraciones detectables en hemoglobina total o índices eritrocitarios convencionales. Diversos estudios demostraron que disminuciones de CHr o RET-He pueden observarse varios días o

semanas antes de que aparezcan modificaciones significativas en hemoglobina, volumen corpuscular medio o hemoglobina corpuscular media^(6,7). Esto permite detectar pacientes en fases iniciales de eritropoyesis restringida por hierro incluso cuando el hemograma convencional aún permanece dentro de rangos aparentemente normales.

Deficiencia funcional de hierro

La deficiencia funcional representa uno de los escenarios clínicos donde este biomarcador adquiere mayor relevancia. En estos pacientes existen reservas corporales conservadas pero el hierro no se encuentra disponible para eritropoyesis debido al aumento de hepcidina y bloqueo de liberación mediado por ferroportina. Este fenómeno es particularmente frecuente en: enfermedad renal, artritis reumatoidea, enfermedades inflamatorias crónicas, insuficiencia cardíaca, procesos neoplásicos e infecciones persistentes. En estos escenarios, la ferritina frecuentemente permanece normal o elevada, dificultando considerablemente la interpretación bioquímica convencional^(1,13). La disminución de hemoglobina reticulocitaria permite evidenciar que, independientemente del nivel de reservas corporales, el hierro no está siendo efectivamente utilizado durante la eritropoyesis.

Enfermedad renal crónica y hemodiálisis

La utilidad diagnóstica de CHr y RET-He ha sido extensamente validada en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis. En estos pacientes, la monitorización de hierro resulta particularmente compleja debido a inflamación crónica persistente y administración frecuente de agentes estimulantes de eritropoyesis. Diversos estudios demostraron que constituye un marcador sensible para identificar déficit funcional de hierro y optimizar la

Tabla 3: Utilidad de biomarcadores convencionales

Parámetro	Información aportada	Principales limitaciones
Ferritina sérica	Reservas corporales de hierro	Reactante de fase aguda
Hierro sérico	Hierro circulante plasmático	Variabilidad circadiana elevada
Saturación de transferrina	Disponibilidad inmediata de hierro	Variabilidad intraindividual
Capacidad fijación hierro	Capacidad de transporte	Baja especificidad
Hemoglobina reticulocitaria	Hierro funcional utilizado en eritropoyesis	Dependencia metodológica según plataforma

administración de hierro intravenoso en pacientes bajo tratamiento renal sustitutivo^(14,13).

Monitorización de respuesta terapéutica

Otra ventaja particularmente relevante es la rapidez con la cual el parámetro permite detectar respuesta al tratamiento. Tras administración de hierro oral o intravenoso, el incremento de hemoglobina reticulocitaria puede observarse dentro de las primeras 48-96 horas, reflejando la recuperación temprana de la síntesis hemoglobínica medular. En contraste, la hemoglobina total requiere varios días o semanas adicionales para mostrar cambios significativos detectables^(6,7).

Otras poblaciones de interés

Aplicaciones adicionales incluyen poblaciones donde la detección precoz de ferropenia resulta especialmente relevante. En pediatría, permite identificar estadios iniciales de déficit férrico antes de la aparición de anemia establecida. En mujeres embarazadas, constituye una herramienta útil debido al incremento fisiológico de requerimientos durante la gestación. En donantes frecuentes de sangre, la disminución progresiva del parámetro permite detectar agotamiento de reservas antes de observar caída significativa de hemoglobina total. Los pacientes oncológicos representan otro grupo particularmente interesante debido a la frecuente coexistencia de inflamación, anemia multifactorial y alteraciones complejas del metabolismo del hierro⁽⁴⁾.

Discusión y conclusiones

La hemoglobina reticulocitaria se ha consolidado en los últimos años como uno de los parámetros más

útiles incorporados a la hematología automatizada para evaluar la disponibilidad funcional de hierro durante la eritropoyesis, sin incrementar significativamente los costos operativos.

En nuestro laboratorio, este parámetro fue incorporado al informe hematológico como parte del reporte rutinario asociado a la determinación automatizada de reticulocitos. Esta decisión surgió a partir de considerar el valor potencial que puede aportar a la interpretación integral del estudio de anemia, particularmente en escenarios donde los biomarcadores bioquímicos convencionales presentan limitaciones conocidas.

Si bien su utilización clínica todavía no se encuentra completamente extendida, en parte debido a la falta de armonización metodológica entre fabricantes y a la necesidad de mayor experiencia acumulada en su interpretación, consideramos que la disponibilidad sistemática de este parámetro dentro del informe favorece progresivamente su incorporación a la práctica médica y aporta una herramienta adicional para la evaluación de pacientes con sospecha de ferropenia, restricción funcional de hierro o monitoreo temprano de respuesta terapéutica.

Desde nuestra perspectiva, incorporar este tipo de parámetros no implica únicamente sumar un nuevo dato analítico, sino ampliar activamente el aporte del laboratorio al proceso diagnóstico. En un contexto de creciente automatización, el desafío actual no consiste solo en producir resultados técnicamente confiables, sino también en identificar información potencialmente útil y ponerla a disposición del médico tratante para optimizar la evaluación integral del paciente.

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

Bibliografía

1. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066-76.
2. Jiménez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of iron deficiency anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(4):241-50.
3. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clin Chem*. 2003;49(10):1573-8.
4. Löfving M, Lundgren CR. Implementing reticulocyte hemoglobin into current hematology algorithms. *Am J Clin Pathol*. 2022;158(5):574-83.
5. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. Clinical utility of reticulocyte parameters. *Clin Lab Med*. 2015;35(1):133-63.
6. Brugnara C, Laufer MR, Friedman AJ, Bridges K, Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. *Blood*. 1994;83(10):3100-1.
7. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 2002;99(4):1489-91.

8. Brugnara C, Schiller B, Moran J. Reticulocyte hemoglobin equivalent (Ret He) and assessment of iron-deficient states. Clin Lab Haematol. 2006;28(5):303-8.
9. Schapkaitz E. Stability of new erythrocyte and reticulocyte parameters in testing for anemia on the Sysmex XN-9000. Lab Med. 2018;49(3):219-25.
10. E Urrechaga I, L Borque, J F Escanero The role of automated measurement of red cell subpopulations on the Sysmex XE 5000 analyzer in the differential diagnosis of microcytic anemia. Int J Lab Hematol. 2011 Feb;33(1):30-6.
11. Toki Y, Ikuta K, Kawahara Y, Niizeki N, Kon M, Enomoto M, et al. Reticulocyte hemoglobin equivalent as a potential marker for diagnosis of iron deficiency. Int J Hematol. 2017;106(1):116-25.
12. Fiorentini L, Paoletti M, García A, García A, Ferreras R, Cerviño F, et al. Consideraciones para el uso del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en la práctica diaria. Hematología. 2020;24(1):40-48.
13. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Rebeschini M, Cantaro S, Oliosi F, et al. Diagnosis of iron deficiency in patients undergoing hemodialysis. Am J Clin Pathol. 2010;133(6):949-54.
14. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. Kidney Int. 2001;60(6):2406-11.



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.

Sobre el artículo: Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Sudden blast crisis: equally rare and unpredictable

Figueroa Camacho FN; Llallahui Jayo MS.

¹ Curso publicación y redacción de artículos II. Universidad Privada San Juan Bautista; Facultad Ciencias de la Salud. Ica-Peru.

fiorella.figueroa@upsjb.edu.pe



**CORREO
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 102-106
Mayo - Agosto 2026

Señor Editor:

Hemos leído con interés el artículo titulado “Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)”, el cual analiza la proporción de leucemia eritroide aguda (LEA) en relación con la altitud en población boliviana. Entre sus fortalezas destaca el uso de criterios diagnósticos de la OMS 2022 y la estandarización mediante el protocolo EuroFlow, lo cual aporta validez diagnóstica y uniformidad en la clasificación de los casos de leucemia mieloide aguda⁽¹⁾.

Una limitación relevante del estudio es que no se menciona un cálculo previo del tamaño de muestra, lo que sugiere que los autores trabajaron con los casos disponibles (n=211), es decir, un muestreo por conveniencia. Esto es importante porque no permite saber si la cantidad de participantes fue suficiente para detectar diferencias reales entre los grupos de altitud. Aunque se identificaron 15 casos de leucemia eritroide aguda, estos se distribuyen de forma muy desigual (10, 3 y 2 casos), lo que podría afectar la estabilidad del análisis estadístico, especialmente al utilizar pruebas como chi cuadrado, que requieren ciertas condiciones para ser válidas⁽¹⁾.

Otra limitación importante del estudio es su diseño retrospectivo de corte transversal, debido a que los datos fueron obtenidos de registros recopilados previamente entre 2019 y 2024. En este tipo de estudios, las variables ya ocurrieron y fueron medidas antes de la intervención del investigador, por lo que no es posible corroborar con precisión la secuencia temporal entre la exposición y el desenlace. Debido a ello, este diseño solo permite identificar asociaciones estadísticas y no demostrar una relación causal directa entre la exposición crónica a hipoxia y el desarrollo de leucemia eritroide aguda. Asimismo, al tratarse de información procedente de un único centro de referencia, existe riesgo de sesgo de selección, ya que los casos incluidos podrían no representar adecuadamente a toda la población expuesta a diferentes niveles de altitud⁽²⁾.

Por otro lado, el estudio no incluye variables clínicas ni ambientales relevantes, como antecedentes de síndromes mielodisplásicos, exposición a agentes leucemógenos (por ejemplo, benceno o quimioterapia previa) o alteraciones citogenéticas específicas. La ausencia de estas variables limita la interpretación de los resultados, debido a que constituyen factores determinantes conocidos en el desarrollo de leucemias. Además, la falta de medición de estos factores puede generar un sesgo por variables confusoras no medidas, ya que no es posible determinar si la asociación observada entre altitud y leucemia eritroide aguda se debe realmente a la exposición estudiada o a factores externos no evaluados que podrían influir en el desenlace⁽³⁾.

Asimismo resulta metodológicamente impreciso definir la población de estudio únicamente por la altitud de presentación del caso. El artículo no establece un criterio de tiempo de residencia mínimo en dichas altitudes; sin esta variable, es imposible distinguir si la supuesta asociación con la hipoxia responde a una exposición crónica o si se trata de casos incidentes en personas con residencia reciente en la zona⁽⁴⁾.

Finalmente, se observa una omisión en la estandarización de los niveles de hemoglobina en función de la

altitud de residencia de los pacientes. El estudio reporta una hemoglobina media de (7,3 g/dl) sin encontrar diferencias significativas entre los grupos; sin embargo, no considera que los valores fisiológicos normales aumentan conforme se asciende sobre el nivel del mar para compensar la hipoxia⁽⁵⁾. No ajustar la severidad de la anemia según los valores de referencia locales para 4000 msnm frente a 400 msnm limita la caracterización clínica de los pacientes, ya que un mismo valor de hemoglobina puede representar un grado de anemia mucho más severo y un estado de descompensación mayor en un residente de gran altitud.

Recomendaciones:

- Sería recomendable que futuros estudios incluyan un cálculo de tamaño de muestra antes de la recolección de datos, tomando en cuenta la baja frecuencia de la LEA. Esto permitiría asegurar una adecuada potencia estadística y obtener resultados más confiables. Además, ampliar la muestra mediante estudios multicéntricos o periodos más largos ayudaría a reducir la variabilidad entre grupos y mejorar la interpretación de los hallazgos, ya que trabajar con muestras no calculadas puede llevar a conclusiones poco precisas o difíciles de reproducir⁽¹⁾.
- Frente a esto, sería más adecuado realizar estudios prospectivos de cohorte que permitan hacer seguimiento a poblaciones expuestas a diferentes niveles de altitud en el tiempo. De esta manera, se podría observar la aparición de la enfermedad y establecer con mayor claridad si existe una relación temporal entre la exposición y la LEA. Esto es importante porque los estudios prospectivos permiten controlar mejor los sesgos y ofrecen resultados más confiables⁽²⁾.
- Se sugiere que futuros estudios adopten las directrices de la STROBE para la recolección sistemática de antecedentes clínicos y ambientales, lo que permitirá una caracterización más completa de los pacientes y facilitará la realización de análisis multivariados orientados al control de posibles variables confusoras⁽⁶⁾.
- Asimismo, se recomienda incorporar un criterio de residencia mínima (años de exposición) para validar que la hipótesis biológica del eje HIF-EPO-JAK2 se fundamenta en una exposición crónica comprobable⁽⁴⁾.
- Se recomienda que futuras investigaciones utilicen fórmulas de corrección o valores de referencia específicos para la altitud al evaluar parámetros hematológicos. Esto es indispensable para determinar con precisión el impacto clínico de la LEA en la homeostasis del paciente, considerando que los mecanismos de compensación eritroide y la definición de anemia varían significativamente según el nivel del mar⁽⁵⁾.

En conclusión, el estudio aporta evidencia preliminar relevante sobre la posible asociación entre altitud y leucemia eritroide aguda; sin embargo, las limitaciones metodológicas identificadas, particularmente el reducido número de casos, la ausencia de variables confusoras relevantes y las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo, podrían afectar de manera importante la interpretación y validez de los resultados. Debido a que no es posible establecer con precisión la secuencia temporal entre exposición y desenlace, los hallazgos deben interpretarse como asociaciones observacionales y no como evidencia de causalidad. Por ello, se requieren estudios prospectivos, multicéntricos y con un mayor control de variables clínicas y ambientales para fortalecer la evidencia y mejorar su aplicabilidad clínica.

Bibliografía

1. Amaru R, Mamani LF, Luna J, Quispe T, Valencia JC, Carrasco M, et al. Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m). *Hematología*. 2025;29(2):25-31.
2. Manterola C, Otzen T. Estudios de Corte Transversal: Un Diseño de Investigación a Considerar en Ciencias Morfológicas. *Int J Morphol*. 2023;41(1): 146-155
3. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006;107(9): 1229-1237
4. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Front Oncol*. 2015;5:232.
5. Gonzales GF. Hemoglobina y adaptación a la altura: importancia de la etnia y el tiempo de residencia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2011; 28(1):93-101
6. S C. The STROBE guidelines. *Saudi Journal of Anaesthesia*. 2019; 13(Suppl 1):S31-34.

Comentario autores del artículo: Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Sudden blast crisis: equally rare and unpredictable

Amaru R^{1,2} ; Mamani LF¹ ; Luna J¹ ; Quispe T¹ ; Valencia J C¹ ;
Carrasco M² ; Patón D¹ ; Mancilla S¹ ; Amaru A⁴ .

¹ Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

² Instituto de Oncohematología, La Paz, Bolivia

³ Oncoclinic, Clínica Oncológica, La Paz, Bolivia

amaru.ricardo@icloud.com

Señor Editor:

A través de su intermedio, deseamos expresar nuestro agradecimiento a los colegas por el análisis crítico de nuestro artículo titulado "*Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)*"⁽¹⁾. Valoramos sus observaciones, las cuales enriquecen la discusión científica y contribuyen a contextualizar los resultados.

La acepción respecto del tamaño muestral que alude un muestreo por conveniencia es apropiada. Se consideró los casos de leucemia mieloide aguda diagnosticados entre 2019 y 2024 (n=211) que incluyó la totalidad de los casos del subtipo de leucemia eritroide aguda (n=15), por ello la naturaleza de revisión retrospectiva de los casos.

Dada la extraordinaria rareza del subtipo de leucemia eritroide aguda^(2, 3), nuestro propósito fue describir todos los casos disponibles durante dicho período y explorar su distribución según la altitud de residencia porque la mayor cantidad casos inmiscuyó a la región andina de Bolivia (4000 m), esto último por la implicancia que tiene la hipoxia hipobárica crónica en la biología de los eritrocitos en grandes altitudes⁽⁴⁾. Coincidimos plenamente en que el reducido número de casos limita la potencia estadística y que los resultados deben interpretarse como observaciones y asociaciones preliminares.

Respecto del posible sesgo derivado del carácter unicéntrico del estudio, deseamos aclarar que nuestro laboratorio, reconocido como centro de referencia para el diagnóstico de leucemias en Bolivia, converge sistemáticamente muestras remitidas desde instituciones públicas y privadas de todo el país para la determinación morfológica, inmunofenotípica y molecular de las leucemias. Aunque reconocemos que ningún centro único garantiza representatividad absoluta, este sistema nacional de referencia permite concentrar la mayoría de los casos diagnosticados mediante criterios diagnósticos uniformes reduciendo la variabilidad metodológica entre regiones.

En cuanto a la clasificación altitudinal, ésta no tuvo base exclusiva en el lugar de atención médica, los pacientes fueron categorizados conforme datos de nacimiento y lugar habitual de residencia, información reglamentaria consignada al laboratorio. Consecuentemente, los casos concernientes a gran altitud lo conformaron pacientes nacidos y con residencia permanente a 4000 m s. n. m., así como los casos en altitud intermedia (≈2000 m) y altitud baja (≈400 m) incluyeron igualmente el nacimiento y residencia permanente respectivos.

Consideramos que la gran altitud constituye un modelo biológico particularmente valioso para investigar

la influencia de la hipoxia hipobárica crónica sobre la hematopoyesis⁽⁵⁾ y las neoplasias hematológicas⁽⁶⁾. Estudios experimentales y clínicos han demostrado que la adaptación a la hipoxia induce modificaciones sostenidas en la señalización mediada por los factores inducibles por hipoxia (HIF), el metabolismo celular, la inflamación y la regulación eritropoyética^(7,8). En este contexto, nuestro grupo ha descrito recientemente variantes genéticas características de poblaciones andinas, entre ellas haplotipos del NFKB1⁽⁹⁾ y otros genes implicados en la adaptación a la hipoxia⁽¹⁰⁾ que podrían constituir candidatos biológicos de interés para futuras investigaciones. No obstante, reconocemos que cualquier posible relación entre estos mecanismos moleculares y la mayor frecuencia observada de leucemia eritroide aguda permanece, por el momento, como una hipótesis biológicamente plausible que requiere validación mediante estudios genómicos y funcionales específicamente diseñados.

Compartimos la observación referente a la ausencia de variables clínicas. Como laboratorio nacional de referencia, nuestra función consiste en realizar el diagnóstico laboratorial especializado y remitir los resultados a los centros tratantes, por lo que una disposición sistemática a información clínica longitudinal relativa a síndromes mielodisplásicos previos, exposiciones ambientales u ocupacionales, tratamientos recibidos, respuesta terapéutica o desenlaces clínicos es insuficiente. Reconocemos que la incorporación de estas variables será indispensable en futuros estudios prospectivos.

Con relación a la concentración de hemoglobina, coincidimos en que su interpretación debe considerar los valores fisiológicos propios de cada altitud. Sin embargo, dada la caracterización de la leucemia eritroide aguda, la anemia constituye una manifestación inherente a la enfermedad, esto como consecuencia del reemplazo medular por blastos eritroides pudiendo alcanzar grados severos independientemente de la altitud de residencia.

De esta manera, se coincide plenamente en que el estudio permite establecer asociaciones iniciales y que estudios posteriores permitirán establecer las relaciones causales entre la exposición crónica a la hipoxia hipobárica y la leucemia eritroide aguda, incluyendo las alteraciones recurrentes como las mutaciones de TP53^(11,12). El interés sobre estas asociaciones se viene generando a partir de datos previos presentados como resumen científico en la 66ª Reunión Anual de la Sociedad Americana de Hematología⁽¹³⁾.

Agradecemos las observaciones de los autores de la carta, las cuales contribuyen a fortalecer la interpretación de nuestros resultados y orientan las futuras etapas de esta línea de investigación.

Atentamente,
Los autores

Bibliografía

1. Amaru R, Mamani L, Luna J, Quispe T, Valencia J, Carrasco M, et al. Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m). *Hematología*. 2025;29(2):25-31.
2. Zuo Z, Polski JM, Kasyan A, Medeiros LJ. Acute erythroid leukemia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(9):1261-70.
3. Fernandes P, Waldron N, Chatzilygeroudi T, Naji NS, Karantanos T. Acute Erythroid Leukemia: From Molecular Biology to Clinical Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6256.
4. Amaru R, Quispe T, Mamani LF, Mancilla S, Valencia JC, Patón D, et al. Adaptación hematológica del habitante andino a la altura. *Revista de Hematología*. 2023;24(2):52-67.
5. Crawford JE, Amaru R, Song J, Julian CG, Racimo F, Cheng JY, et al. Natural selection on genes related to cardiovascular health in high-altitude adapted Andeans. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;101(5):752-67.
6. Song J, Kim SJ, Prchal JT. Andean Enriched NFKB1 Haplotype Reduces Inflammation and Improves Response to Ropeginterferon Alfa-2b in Polycythemia Vera (PV) and Essential Thrombocythemia (ET). *Blood*. 2024;144:LBA-4.

7. Semenza GL. Regulation of erythropoiesis by the hypoxia-inducible factor pathway: effects of genetic and pharmacological perturbations. *Annual review of medicine*. 2023;74(1):307-19.
8. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell*. 2012;148(3):399-408.
9. Song J, Han S, Amaru R, Lanikova L, Quispe T, Kim D, et al. Alternatively spliced NFKB1 transcripts enriched in Andean Aymara modulate inflammation, HIF and hemoglobin. *Nature Communications*. 2025;16(1):1766.
10. Amaru R, Song J, Reading NS, Gordeuk VR, Prchal JT. "What We Know and What We Do Not Know about Evolutionary Genetic Adaptation to High Altitude Hypoxia in Andean Aymaras". *Genes (Basel)*. 2023;14(3).
11. Fang H, Wang SA, Khoury JD, El Hussein S, Kim DH, Tashakori M, et al. Pure erythroid leukemia is characterized by biallelic TP53 inactivation and abnormal p53 expression patterns in de novo and secondary cases. *Haematologica*. 2022;107(9):2232.
12. Wang Y, Liu Y, Bailey C, Zhang H, He M, Sun D, et al. Therapeutic targeting of TP53-mutated acute myeloid leukemia by inhibiting HIF-1 α with echinomycin. *Oncogene*. 2020;39(14):3015-27.
13. Amaru R, Leyza MJL, Mamani LF, Mancilla S, Paton D, Valencia JC, et al. Erythroid Leukemia Is Increased at High Altitude (4000 m). *Blood*. 2024;144:5974.



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.

No toda glándula es metástasis: glándulas cutáneas en una biopsia de médula ósea

Not every gland means metastasis:
cutaneous glands in a bone marrow biopsy

Kalmus M¹ , Vijnovich Barón A² .

¹ Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético,
Hospital Universitario Austral.

² Centro de Patología y Citología CEPACIT.

mkalmus@cas.austral.edu.ar; draanahi.vijnovich@cepacit.com.ar

Fecha recepción: 25/8/2025

Fecha aprobación: 28/8/2026



IMÁGENES
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 nº 1: 107-109
Mayo - Agosto 2026

Palabras claves: leucemia mieloide crónica,
biopsia de médula ósea,
glándulas ecrinas,
artefacto.

Keywords: chronic myeloid leukemia,
bone marrow biopsy,
eccrine glands,
artifact.

Resumen

La biopsia de médula ósea constituye una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades hematológicas. En ocasiones pueden identificarse estructuras ajenas al tejido hematopoyético. Particularmente, la presencia de células de aspecto epitelial en una biopsia de médula ósea orienta fuertemente hacia la sospecha de infiltración metastásica. Sin embargo, la interpretación anatomopatológica debe siempre ir de la mano de los hallazgos clínicos.

Caso clínico

Paciente mujer de 46 años, sin antecedentes de relevancia, en quien durante una internación por neumonía atípica se constata leucocitosis con neutrofilia, desviación a la izquierda y marcada trombocitosis. El estudio de médula ósea muestra celularidad aumentada, marcada hiperplasia mieloide con desviación a la izquierda, sin aumento significativo de blastos e hiperplasia megacariocítica con megacariocitos de gran tamaño, hiperlobulados. El estu-

dio por RT-PCR resulta positivo para el transcripto p210 y el citogenético muestra 46,XX,t(9;22)[20], confirmandose el diagnóstico de leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica.

En la evaluación anatomopatológica de la biopsia de médula ósea se confirma celularidad de 95%, con marcada hiperplasia mieloide y megacariocítica, sin aumento de células CD34+; sin embargo, llaman la atención estructuras glandulares bien delimitadas, constituidas por células de aspecto epitelial y positivas para citoqueratina. Este hallazgo planteó inicialmente la posibilidad de infiltración por una neoplasia epitelial metastásica. En el contexto de la paciente, entre los diagnósticos diferenciales se consideró especialmente un eventual carcinoma mamario metastásico.

Sin embargo, la paciente no presentaba antecedentes personales de neoplasias sólidas ni elementos clínicos que orientaran hacia una enfermedad metastásica. Asimismo, contaba con controles ginecológicos recientes sin hallazgos de relevancia. La ausencia de otros elementos que sustentaran el diagnóstico de

una neoplasia epitelial llevó a reconsiderar el significado de las estructuras observadas.

La revisión del preparado, en conjunto con la morfología de las estructuras glandulares, permitió interpretar el hallazgo como tejido glandular cutáneo, compatible con glándulas sudoríparas ecrinas, incorporado accidentalmente en el cilindro de biopsia durante la realización del procedimiento.

La paciente inició tratamiento con dasatinib 100 mg/día, alcanzando una respuesta molecular profunda, que aún mantiene a 3 años de seguimiento.

Conclusión

Este caso ilustra claramente cómo la anatomía patológica nunca debe interpretarse de manera aislada. En esta paciente, la ausencia de antecedentes onco-

lógicos, los controles ginecológicos recientes sin hallazgos sospechosos y, fundamentalmente, la morfología de las estructuras permitieron reconsiderar la interpretación inicial.

Las glándulas ecrinas forman parte de los anexos cutáneos y pueden ser incorporadas accidentalmente al cilindro de biopsia cuando la toma es superficial o atraviesa tejido cutáneo. Su reconocimiento evitó la realización de estudios innecesarios y, fundamentalmente, la atribución errónea de una enfermedad metastásica a una paciente cuyo diagnóstico hematológico estaba claramente establecido.

Frente a resultados discordantes, es importante mantener el pensamiento crítico, reconsiderar las posibles interpretaciones y recordar que la clínica sigue siendo soberana.

Imagen 1. Histología de la biopsia de médula ósea (BMO). Hipercelular. Celularidad 95%. Hematoxilina-eosina (HE) 2x

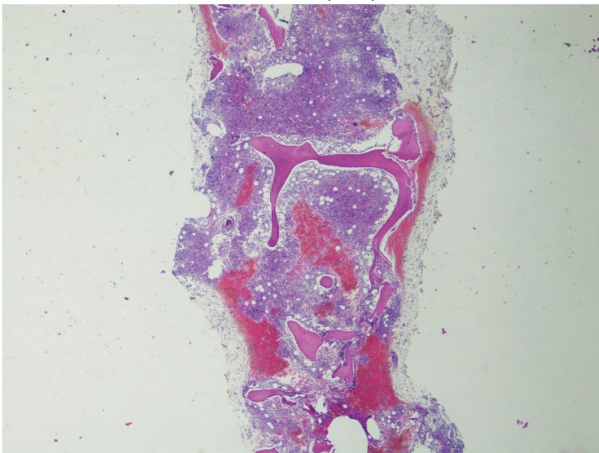


Imagen 2. A mayor aumento se observan estructuras glandulares en el espacio medular. BMO HE 10x

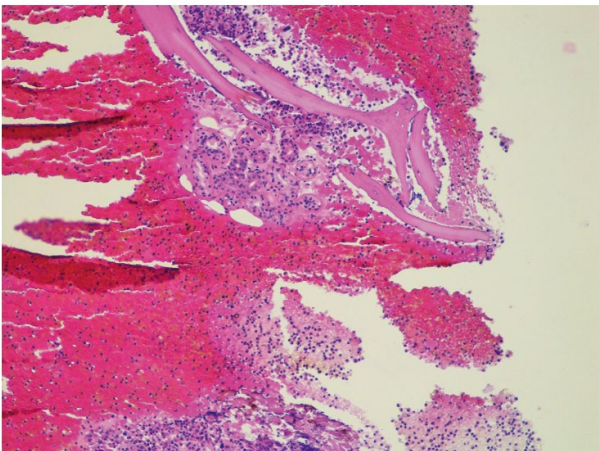


Imagen 3. A mayor aumento se observan estructuras glandulares sin atipias citológicas. BMO HE 40x

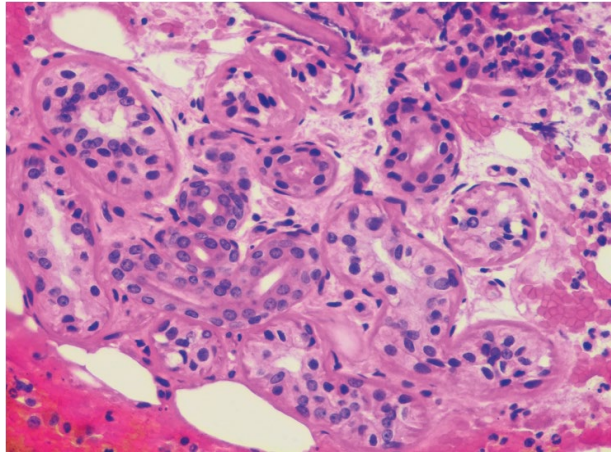


Imagen 4. Con técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) se observa marcación con Citoqueratinas (AE1-AE3) de las estructuras glandulares. BMO CK 4x

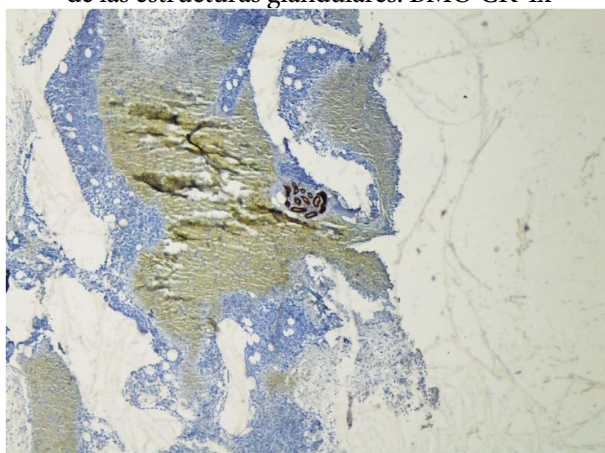
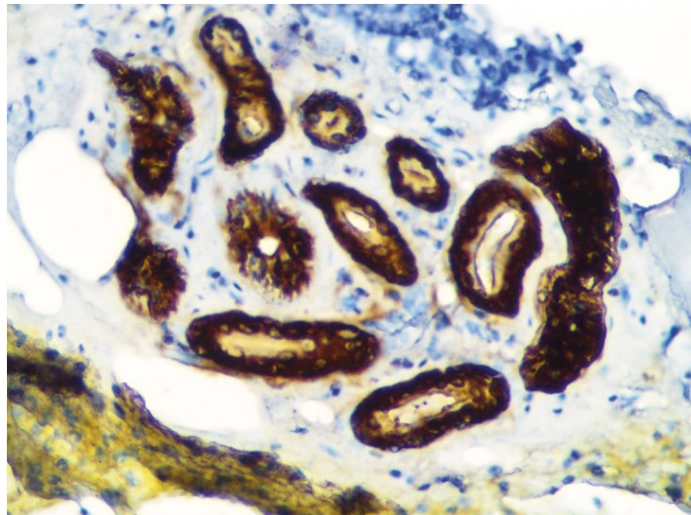


Imagen 5. A mayor aumento se observa marcación de las estructuras glandulares. BMO CK 40x



Declaración de conflictos de interés: Mariana Kalmus declara haber recibido honorarios por parte de los laboratorios Abbvie, Roche, Knight y Johnson & Johnson por concepto de conferencias. Y por parte de Adium por asesoría. Anahi Vijnovich Barón declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. McCluggage WG, Clarke R, Bharucha H. Non-neoplastic glandular structures in bone marrow: a technical artefact. *Journal of Clinical Pathology*. 1995;48(12):1141–1142.
2. Altahan R, Alanazi ML, Alharbi MA, Almalki S, Aswayyed A, Alsuhaibani L. An unusual non-hematopoietic bone marrow finding. *Clin Case Rep* 2023; 13;11(12):e8305



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 Anatómo-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
14. Hematología Narrativa



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/NEJM1990030232207>

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 Ftir 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.

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).

14) La Sección Hematología Narrativa deberá ser escrita con el formato gráfico de los artículos originales. En esta sección se recibirán para considerar trabajos que se ubiquen en el campo de la medicina narrativa con una vinculación a la hematología. Se aceptarán también para evaluar textos que crucen

aspectos de humanidades médicas en un formato relacionado a conceptos de la especialidad. Los manuscritos tendrán una extensión máxima de 5000 palabras y no más de 50 referencias. Los trabajos deben enviarse en español y quienes lo deseen pueden enviar una traducción del manuscrito en inglés para la publicación online.

Conflicto de Interés:

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

Imágenes:

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

Aviso de derechos de autor/a

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

Declaración de privacidad

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

Código de ética

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

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

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

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

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

Modelos animales

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

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julían 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
14. Narrative Hematology



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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

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

The articles arrangement should be as follows:

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

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

- Authors:

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

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

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

- Keywords:

- Both in Spanish and English.
- Quantity: between 3 and 5.

- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

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

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

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

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

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

g) **Bibliographic references:**

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

Include the DOI, if applicable.

Example: Kaldor JM, Day EN, Clarke EA, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl. J Med* 1990; 322:7-13. [https://doi.org/10.1555/S0363-5023\(10\)8111-0](https://doi.org/10.1555/S0363-5023(10)8111-0)

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 Ftirre 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.

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).

14) The **Narrative Hematology** section should follow the graphic format as original articles. This section will accept submissions for consideration that fall within the field of narrative medicine with a connection to hematology. Texts that incorporate aspects of medical humanities in a format related to hematology concepts will also be considered. Manuscripts should have a maximum length of 5,000 words and no more than 50 references. Submissions must be in Spanish, and those who wish may submit an English translation of their manuscript for online publication.

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 Hematologia. 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

REVISTA HEMATOLOGÍA

<http://revistahematologia.com.ar/>
ISSN 0329-0379

Entidad editora SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA
Julián Álvarez 146 - Ciudad Autónoma de Bs As - Argentina
(54-11) 4855-2452 / 2485
www.sah.org.ar - revista@sah.org.ar