HEMATOLOGIA
Número Educacional



Volumen 30 Número Educacional
OCTUBRE 2026

Sociedad Argentina
de Hematología

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. **Secretaria General:** Dra. Silvina Palmer – Hospital Británico, CABA, Argentina. **Secretario de Actas:** Dr. Alberto Maneyro - Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina. **Tesorera:** Dra. Beatríz 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 Hematologia Pavlovsky; Instituto de Investigaciones Epidemiologicas, Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Castro Rios, Miguel
Centro de Hematología Clinica 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 Goycoechea, 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

Erramouspe, Beatríz
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, Beatríz
Hospital Ramos Mejia. 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

Ponzinibbio, 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 EXTRAORDINARIO • Octubre 2026 • Publicada en Octubre de 2026 • Buenos Aires, Argentina

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

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

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

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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

OPEN ACCESS

6° JORNADAS LATINOAMERICANAS DE HEMATOLOGÍA

AUTORIDADES

COMISIÓN DIRECTIVA

PRESIDENTA
María Marta Rivas

VICEPRESIDENTA
María Silvana Cugliari

SECRETARIA GENERAL
Silvina Palmer

SECRETARIO DE ACTAS
Alberto Maneyro

TESORERA
Beatríz Moiraghi

PROTESORERA
Carolina Mahuad

VOCALES TITULARES
Ruben Burgos
Gastón Caeiro
Ariel Corzo

VOCALES SUPLENTES
Francisca Rojas
Marisa Márquez
Miguel A. Pavlovsky

COMITÉ CIENTÍFICO

Ana Varela
Marcela Soria
Leticia Rapan
Cecilia Lang
Verónica Musso
Micaela Quarchini

TITULAR
Marta Zerga

VOLUMEN 30 Nº Extraordinario Jornadas Latinoamericanas SAH • Octubre 2026

CONTENIDO

LINFOMAS - Decisiones sin consenso

N-AVD versus BrECADD en el linfoma de Hodgkin clásico avanzado: ¿competidores o estándares complementarios?
Carolina Mahuad, Laura Korin 8

Tratamiento del linfoma primario mediastinal Mas preguntas que certezas
Marta Zerga 14

Linfoma de la zona marginal nodal: ¿son todos los pacientes iguales?
M. Silvana Cugliari 26

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH− - NMP Ph- en AYA: ¿Un enfoque diferente?

Neoplasias Mieloproliferativas Philadelphia Negativas en pacientes AYA
Ana Romina Montivero 34

Mielofibrosis en AYA. Trasplante más allá de los scores
Jorge Alberto Arbelbide 37

Trasplante en Mielofibrosis. Más allá de los scores. Debate.
Federico Sackmann 44

Embarazo en NMP: Lo que sabemos (y lo que todavía no)
Ángeles Vicente 48

FALLOS MEDULARES - Novedades en HPN & aplasia medular adquirida

Debate HPN 2026: Qué inhibidor de complemento elijo?
Brodsky A; Carnelutto N; Fernandez V; Rossi B; Wannesson B 51

Novedades en HPN y aplasia medular adquirida
Vera Milovic, Gabriel Adrián Casiraghi 59

LEUCEMIAS AGUDAS - LMA. Del ADN a la decisión clínica: cómo la genómica transformó el manejo de la leucemia mieloide aguda

Del Cariotipo al NGS: Integración de la genética en el diagnóstico y estratificación de leucemias agudas
Carolina Belli 65

Predisposición germinal: cuándo sospecharla y cómo modifica la conducta
Leticia Rapan 70

Construcción del algoritmo terapéutico: integración de la biología molecular y el fitness clínico. Cómo la genómica transformó el manejo de la leucemia mieloide aguda
María José, Mela Osorio 76

SINDROMES MIELODISPLÁSICOS - ¿Pensaste en superposición?
MDS/MPN. Cuando el diagnóstico no entra en una sola casilla
Mariana Siccardi 81

Patologías de frontera, decisiones terapéuticas complejas
Jorge Alberto Arbelbide 87

ERITROPATÍAS Y BIOQUÍMICA - El enemigo silencioso: paradigmas en el manejo de la sobrecarga de hierro en pacientes con SMD y TAMO
El enemigo silencioso: Paradigmas en el manejo de la sobrecarga de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas
María Cecilia Sala; María Isabel Reynoso; Moira Bolesina; Vanina Fernández; Belén Manrique 93

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS - Interrogantes de hemostasia en la práctica diaria
Novedades en trombocitopenia inmune. Un cambio de paradigma….? De la fisiopatología a las nuevas fronteras terapeuticas.
José Luis Fedele 102

¿Cómo anticoagulamos a los pacientes obesos o con cirugía bariátrica?
Fernando Chuliber 111

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA - Optimizando el tratamiento en LMC: reducción de dosis, segundo intento de remisión libre de tratamiento, vigilancia inmunológica y prevención de toxicidad cardiovascular
Nuevas estrategias de TFR (treatmentfree remission): Segundo intento de discontinuación de inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en leucemia mieloide crónica.
Francisca Rojas 116

Reducción de dosis antes de la discontinuación de los inhibidores de tirosina quinasa en la leucemia mieloide crónica: ¿un puente hacia la remisión libre de tratamiento?
María Elisa Riva 124

Toxicidad cardiovascular de los inhibidores de tirosina quinasa en leucemia mieloide crónica: bases para un abordaje cardiooncológico
María Fernanda Tosin; Mauro Rossi Prat 130

LLC - Del diagnóstico a la decisión terapéutica
Leucemia linfática crónica (LLC): del diagnóstico a la decisión terapéutica.
M. Silvana Cugliari; M. Augusto Miroli; Clarisa Pagano Vilar; R. Khalil Tannuri 139

PEDIATRÍA - Los desafíos de la inmunoterapia como puente al trasplante
Indicaciones de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en la era de la inmunoterapia
Marcela Soria 153

Blinatumomab y TCPH en Pediatría Puente pretrasplante, mantenimiento postrasplante y reconstitución inmunológica en la leucemia linfoblástica aguda B pediátrica
Agustín González Correas 164

Inotuzumab ozogamicin y trasplante de progenitores hematopoyéticos en leucemia linfoblástica aguda B
Wilberger Silvina A. 174

PEDIATRÍA - ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de las enfermedades hematológicas benignas?
Evolución del modelo terapéutico en la enfermedad de células falciformes: pautas para maximizar el tratamiento de soporte como puente a la terapia curativa
Marcela Alejandra Aznar 179

Terapia Génica en la Talasemia Dependiente de Transfusión
Agustín González Correas; Nicolás Fernández Escobar 190

Avances en Trombocitopenia Inmune Pediátrica: de la Fisiopatología a las Terapias Emergentes
Myriam Attie 201

PEDIATRÍA - El guardián alterado en pediatría cambia las reglas: impacto genómico y clínico de TP53 en leucemias pediátricas
TP53 en la leucemia linfoblástica aguda: implicancias biológicas, pronósticas y terapéuticas en el paciente pediátrico
Monica Makiya 209

Impacto del TP53 en la Leucemia Mieloide Aguda Pediátrica
Alejandra Deana 216

Estudio integral del gen TP53: Estrategias desde el laboratorio
Federico Torreguitart, Cecilia Lang, Andrea Bender, Evangelina Agriello 224

ENFERMERÍA - Extravasación: del riesgo a la seguridad anticipada
Extravasación: del riesgo a la seguridad anticipada
Mg. Patricia Pérez Vargas; Mg. Mariela Blanco; Lic. Claudia Nuñez; Lic. Joana Mercedes Sanchez; Enf. Eugenia Trigoso 232

TRASPLANTE - Seguimiento post trasplante: no todo es enfermedad injerto vs huésped
¿Qué hacemos con las citopenias? Diagnóstico y manejo de las citopenias post trasplante
Cristian Leonel Rodriguez 238

Seguimiento post-trasplante en adolescentes y su transición a la medicina del adulto
Mariana Roizen 247

HEMOTERAPIA - Actualizaciones en medicina transfusional
Guía Hemocromatosis, diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hepatología.
Alejandra Vellicce; Sebastián Aguiló 257

Manejo integral del paciente sin transfusión: alternativas a la transfusión de sangre alogénica en el paciente quirúrgico y no quirúrgico desde la perspectiva del Patient Blood Management
Alicia Beatriz Vilaseca 266

LEUCEMIAS AGUDAS - LLA - Nuevos paradigmas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda
LLA BCR::ABL1 POSITIVA: ¿Trasplante para todos? Rol actual del Alo-TCPH en la era de los ITK de 3.ª generación e inmunoterapia.
Nicolas Cazap 277

POSTURA DEL SI: ¿consolidación de la cura a largo plazo?
Ana Lisa Basquiera 280

Desafíos en la caracterización molecular de la LLA B BCR::ABL negativo.
Yamila Salerno 287

LLA B BCR::ABL negativa: ¿Hasta dónde puede llegar la EMR en la toma de decisiones terapéuticas?
Luciana Galelli 291

HEMATOGERIATRÍA - El músculo como órgano pronóstico. ¿Qué estamos ignorando en hematología?
El músculo como órgano pronóstico: ¿Qué estamos ignorando en Hematología? Impacto de la sarcopenia en las neoplasias oncohematológicas del adulto mayor
Ivanna Armocida, Lucas Corral, Miguel González, Romina Proni, Laura Ventos 295

MIELOMA MÚLTIPLE - Más allá de mieloma múltiple. Entidades poco frecuentes
Síndrome POEMS: mucho más que un pequeño clon de células plasmáticas
Cristian Maximiliano Seehaus 307

Plasmocitoma solitario: Ser o no ser.
Natalia Schütz 318

EDUCACIÓN SAH
Mesa de educación Más allá de la graduación. Mentorías en hematología
Marta Zerga; Natalia Schütz; Astrid Pavlovsky 326

N-AVD versus BrECADD en el linfoma de Hodgkin clásico avanzado: ¿competidores o estándares complementarios?

N-AVD versus BrECADD in advanced-stage classical Hodgkin lymphoma: competitors or complementary standards?

Carolina Mahuad[1] y Laura Korin[2].

[1]*Servicio de Hematología, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.*
[2]*Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina.*

cmahuad@hospitalaleman.com; laurakorin@hotmail.com

LINFOMAS
Decisiones sin consenso

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 8-13, 2026

Palabras claves: linfoma de Hodgkin; nivolumab; BrECADD; PET-TC; primera línea; toxicidad; fertilidad.

Keywords: Hodgkin lymphoma; nivolumab; BrECADD; PET/CT; frontline therapy; toxicity; fertility.

Introducción: una controversia nueva para una enfermedad altamente curable

El tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico (LHc) avanzado atraviesa un cambio de paradigma. Durante décadas, la discusión enfrentó dos filosofías: ABVD, con menor toxicidad pero mayor riesgo de recaída, y las estrategias intensificadas basadas en BEACOPP, con mayor control inicial a expensas de mielotoxicidad, infertilidad y segundos tumores. Hoy esa dicotomía resulta insuficiente. Dos ensayos fase III han incorporado estrategias diferentes que mejoran simultáneamente eficacia y tolerabilidad respecto de sus respectivos comparadores: SWOG S1826, con nivolumab más AVD (N-AVD), y GHSG HD21, con BrECADD adaptado por PET-TC[1,2].

La pregunta clínica ya no es simplemente cuál régimen cura más. El desafío es elegir, para cada paciente, qué forma de curar ofrece la mejor relación entre control de enfermedad, toxicidad aguda, secuelas tardías, fertilidad, necesidad de radioterapia, simplicidad logística y preferencias individuales. Las guías EHA 2026 reflejan esta coexistencia: BrECADD PET-adaptado debe considerarse en pacientes de hasta 60 años, mientras que N-AVD constituye una alternativa menos intensiva en jóvenes y es la estrategia preferida en mayores de 60 años[3].

¿Podemos considerar a N-AVD y BrECADD estándares equivalentes?

Sí, pueden considerarse dos nuevos estándares, pero no puede afirmarse que sean equivalentes entre sí. No existe una comparación directa N-AVD versus BrECADD. S1826 comparó N-AVD con BV-AVD; HD21 comparó BrECADD con eBEACOPP. Además, las poblaciones, el diseño, la adaptación por PET, la duración del seguimiento y el uso de radioterapia fueron diferentes. Por lo tanto, comparar 92% de supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años con N-AVD con 94,3% a 4 años con BrECADD sería metodológicamente incorrecto[1,2,4].

S1826 incluyó 994 pacientes (970 elegibles) con estadio III-IV, desde los 12 años y sin límite superior estricto de edad; aproximadamente 10% eran mayores de 60 años. Con una mediana de seguimiento de

2,1 años, la SLP a 2 años fue 92% con N-AVD versus 83% con BV-AVD (HR 0,45; IC95% 0,30-0,65), con SG a 2 años de 99%. Sólo 1% de los pacientes recibió radioterapia al final del tratamiento[1].

HD21 incluyó 1500 pacientes de 18-60 años con enfermedad avanzada según GHSG, incluyendo estadio IIB con masa mediastinal voluminosa o compromiso extranodal. BrECADD redujo la morbilidad relacionada con el tratamiento y, luego de demostrar no inferioridad, mostró superioridad en SLP frente a eBEACOPP: SLP a 4 años 94,3% versus 90,9% (HR 0,66; IC95% 0,45-0,97), con SG a 4 años de 98,6%. Los pacientes con PET-2 negativo (Deauville 1-3; aproximadamente dos tercios de aquellos tratados con BrECADD) finalizaban el tratamiento tras 4 ciclos, mientras que aquellos con PET-2 positivo (Deauville ≥4) completaban 6 ciclos. Aproximadamente el 14% de los pacientes recibió radioterapia de consolidación en este estudio[2].

¿Maximizar la curación inicial o minimizar toxicidad?

Esta pregunta, central durante la era ABVD versus eBEACOPP, se ha vuelto menos binaria. BrECADD fue diseñado precisamente para conservar la eficacia de una estrategia intensiva reduciendo la toxicidad de eBEACOPP. N-AVD, por otra parte, mejoró la SLP frente a BV-AVD sin pagar el precio habitual de una mayor intensidad citotóxica. Ambos regímenes, por caminos distintos, intentan desplazar el histórico intercambio entre eficacia y toxicidad (figura 1).

Sin embargo, el perfil de toxicidad sigue siendo diferente. Con BrECADD predominan citopenias, transfusiones, neutropenia febril e infecciones. En HD21, 24% requirió transfusión de glóbulos rojos, 17% transfusión plaquetaria y 28% presentó neutropenia febril. Con N-AVD las transfusiones fueron mucho menos frecuentes y la neutropenia febril fue cercana a 6%; el G-CSF no fue obligatorio. La neuropatía sensitiva fue 29% con N-AVD y 39% con BrECADD, aunque los eventos grado ≥3 fueron infrecuentes en ambos[1,2,4].

N-AVD introduce, en cambio, la posibilidad de toxicidades inmunomediadas. En S1826 fueron globalmente poco frecuentes, pero se observaron alteraciones tiroideas (hipotiroidismo 7%, hipertiroidismo 3%), elevaciones de transaminasas y neumonitis. El punto relevante para la conversación con el paciente no es sólo la frecuencia: una citopenia suele ser previsible y reversible, mientras que una endocrinopatía inmunológica o una neuropatía puede ser permanente[1].

Paciente joven, apto para tratamiento intensivo y de muy alto riesgo: ¿BrECADD gana terreno?

En un paciente de 20-40 años, apto para tratamiento intensivo, con estadio IV, IPS alto, múltiples sitios extranodales o gran carga tumoral, BrECADD resulta conceptualmente muy atractivo. HD21 ofrece la evidencia más madura de control de enfermedad: SLP de 94,3% a 4 años. La posibilidad de administrar una estrategia intensiva pero abreviada en los PET2 negativos —cuatro ciclos, aproximadamente 12 semanas— es especialmente convincente cuando el objetivo prioritario es maximizar la probabilidad de curación en primera línea[2].

No obstante, no existe evidencia de que BrECADD sea superior a N-AVD en ese fenotipo. S1826 incluyó una población incluso más enriquecida en factores adversos: 62% tenía estadio IV y 32% IPS ≥4, frente a 45% y 23%, respectivamente, en HD21. Por ello, el alto riesgo basal por sí solo no constituye una razón basada en evidencia para descartar N-AVD. En esta zona, la elección debe reconocer explícitamente que estamos realizando una comparación indirecta[1,4].

¿Es la edad el discriminador más claro?

Probablemente sí. HD21 excluyó a mayores de 60 años; por lo tanto, su excelente relación beneficio-riesgo no puede extrapolarse sin reservas a esa población. S1826, en cambio, incluyó pacientes mayores, y las guías EHA 2026 consideran N-AVD el abordaje preferido por encima de los 60 años. En un paciente de 65-70 años apto, N-AVD sería probablemente la elección inicial más acertada, salvo contraindicación específica para bloqueo PD-1[1,3].

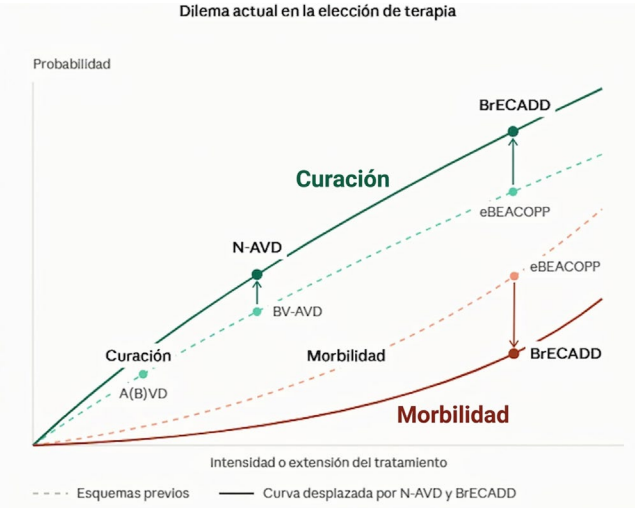
En pacientes jóvenes con fragilidad relativa, reserva medular limitada, antecedentes infecciosos importantes o dificultad para tolerar dosis altas de corticoides, la menor carga hematológica y la simplicidad de N-AVD también pesan a favor. En sentido inverso, una enfermedad autoinmune activa que requiere inmunosupresión, un trasplante de órgano sólido o una contraindicación relevante para inhibidores de checkpoint desplazan claramente la balanza hacia BrECADD.

Tabla 1. Comparación de las poblaciones, diseño, eficacia y toxicidad de HD21-BrECADD y S1826-N-AVD

Categoría	HD21—BrECADD	S1826—N-AVD
POBLACIÓN		
Número de pacientes en análisis por intención de tratar (número enrolado)	1482 (1500)	970 (994)
Edad	Incluidos: 18–60 años Mediana: 31 años 15% 50–60 años	Incluidos: ≥12 años Mediana: 27 años 10% >60 años
Estadio	III, IV IIB con masa voluminosa o EN (16%)	III, IV (cero estadio II)
IPS ≥4	23%	32%
RÉGIMEN		
Adaptado por PET	Sí	No
Duración del tratamiento	12 semanas (2/3 pacientes) 18 semanas (1/3 pacientes)	24 semanas
Visitas por ciclo	3 días de tratamiento	2 días de tratamiento
Esteroides	Dexametasona 40 mg/m² D1–4	Ningunoa
Dosis acumulada de antraciclinas	160 mg/m² (2/3 pacientes) 240 mg/m² (1/3 pacientes)	300 mg/m²
EFICACIA		
Seguimiento	4 años	2 años
PFS	PFS a 4 años: 94,3% (IC 95% 92,6–96,1)	PFS a 2 años: 92%b (IC 95% 89–94)
CMR al final del tratamiento	82%	83%
Radioterapia al final del tratamiento	14%	0,4%
TOXICIDAD		
Transfusión de glóbulos rojos	24%	6%
Transfusión de plaquetas	17%	1,9%
Neutropenia febril	28%	6%
Uso de G-CSF	100%	54%
Infección grado 3 o superior	19%	~3,7%
Neuropatía periférica	39% (1% grado ≥3)	29% (1% grado ≥3)
Hipo/hipertiroidismo	No reportado	10%
Alteraciones de AST/ALT	No reportado	26%/33%
Neumonitis	No reportado	2% (n = 11)

EN: enfermedad extranodal; IPS: índice pronóstico internacional; PET: tomografía por emisión de positrones; PFS: supervivencia libre de progresión; CMR: respuesta metabólica completa; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; NR: no reportado. a Sin esteroides de rutina. b Estimación de PFS a 2 años.
Fuente: adaptada de Cliff ERS, McKeague S, Dickinson MJ. Br J Haematol. 2026;208:2239-2242, e información de HD21 y S1826.
La comparación entre columnas es indirecta y no constituye una comparación aleatorizada entre ambos regímenes.

Figura 1. Balance entre probabilidad de curación y morbilidad HD21-BrECADD y S1826-N-AVD



Fertilidad: ¿N-AVD debe ser automáticamente la elección?

La ausencia de ciclofosfamida y etopósido hace intuitivamente atractivo N-AVD en una persona joven que desea preservar fertilidad. Sin embargo, uno de los hallazgos más relevantes de HD21 es que BrECADD no reproduce la gonadotoxicidad histórica de eBEACOPP. A cuatro años, la recuperación de la función gonadal fue 95,3% en mujeres y 86,0% en hombres tratados con BrECADD, frente a 72,5% y 39,2% con eBEACOPP. La sustitución de procarbazina por dacarbazina probablemente sea central en esta mejoría[2,5].

Por lo tanto, en una mujer de 25 años con deseo gestacional futuro N-AVD no es automáticamente la única opción razonable. La decisión debe incorporar preservación de fertilidad antes del tratamiento cuando corresponda, exposición acumulada a antraciclinas, riesgo de radioterapia mediastinal y preferencias. BrECADD aporta datos específicos y tranquilizadores, aunque el seguimiento todavía es insuficiente para responder definitivamente sobre segundos tumores a muy largo plazo[2,5].

Duración, complejidad y PET2: dos filosofías distintas

N-AVD es operacionalmente simple: seis ciclos durante aproximadamente 24 semanas, sin adaptación terapéutica validada por PET2. BrECADD transforma al PET2 en una decisión: cuatro ciclos si existe respuesta metabólica completa y seis si el PET2 permanece positivo. Dos tercios de los pacientes de HD21 completaron cuatro ciclos, de modo que para muchos pacientes el tratamiento finaliza en unas 12 semanas[2,4].

La contracara es logística. Reproducir HD21 exige PET-TC oportuno, de alta calidad y con interpretación Deauville confiable. En centros donde el PET2 no puede realizarse en la ventana adecuada, la ventaja adaptativa de BrECADD se debilita. Con N-AVD, el PET2 conserva interés pronóstico, pero no existe una estrategia de escalamiento validada si es positivo; hacerlo de rutina puede aportar información, aunque también generar falsos positivos y decisiones no respaldadas por el diseño de S1826.

¿Cuál estrategia reduce más la radioterapia?

Aquí la diferencia entre los estudios es llamativa. En S1826 menos de 1% recibió radioterapia de fin de tratamiento. En HD21, aproximadamente 14% recibió radioterapia consolidativa dirigida por PET. Este punto es especialmente relevante en una mujer joven con masa mediastinal voluminosa, en quien la exposición de mama, corazón y pulmón puede condicionar morbilidad décadas después[1,2].

Sin embargo, tampoco esta diferencia debe interpretarse como una propiedad intrínseca demostrada de N-AVD frente a BrECADD: los criterios de radioterapia y la cultura terapéutica de los grupos cooperativos fueron distintos. Lo correcto es afirmar que S1826 demostró que N-AVD puede implementarse con un uso extraordinariamente bajo de radioterapia, mientras que la estrategia HD21 incorporó radioterapia PET-dirigida en una proporción mayor.

¿Qué nos dicen los datos de vida real de BrECADD?

La reproducibilidad fuera de un ensayo intensivo es una pregunta crítica para BrECADD. Una experiencia multicéntrica brasileña presentada en EHA

2026 incluyó 22 pacientes, mediana de edad 36 años y 68,2% estadio IV. La neutropenia febril ocurrió en 36,4%, alrededor de la mitad presentó anemia y/o trombocitopenia, no hubo requerimientos transfusionales y sólo dos pacientes requirieron ajustes de dosis. El seguimiento es todavía demasiado corto para evaluar eficacia definitiva[6].

Una cohorte retrospectiva de 15 centros de Israel, presentada en ASH 2025, aporta una señal similar de efectividad pero también recuerda la intensidad de soporte: 79 pacientes evaluables, 83% PET2 negativos, cinco recaídas con seguimiento cercano a 11 meses, neutropenia febril en 49%, toxicidad hematológica grado 4 en 77% y transfusión de glóbulos rojos en 18%. Estos datos emergentes no sustituyen a HD21, pero son útiles para anticipar necesidades reales de soporte y hospitalización.

La pregunta de los 10-20 años: ¿qué toxicidad nos preocupa más?

El LHc avanzado afecta con frecuencia a adultos jóvenes y la supervivencia esperada tras la curación se mide en décadas. Por ello, la toxicidad tardía es un desenlace terapéutico y no un aspecto secundario. Con BrECADD preocupan la exposición a alquilantes, etopósido y antraciclinas, aunque las modificaciones respecto de eBEACOPP han reducido de manera importante la gonadotoxicidad y la carga genotóxica. En pacientes PET2 negativos, la dosis acumulada de doxorrubicina es 160 mg/m²; incluso con seis ciclos es 240 mg/m², frente a 300 mg/m² con AVD[2].

Con N-AVD la incertidumbre es diferente: la experiencia con bloqueo PD-1 a largo plazo en primera línea es más reciente. Las endocrinopatías pueden persistir y aún debemos caracterizar mejor las consecuencias inmunológicas tardías en sobrevivientes curados. En ambos casos, afirmar hoy cuál estrategia será globalmente menos tóxica a 20 años excede la evidencia disponible. Este es uno de los motivos más fuertes para evitar declarar un ganador universal.

Conclusión: no hay un ganador universal

N-AVD y BrECADD representan dos formas distintas de modernizar la primera línea del LHc avanzado. N-AVD combina una eficacia muy alta con menor mielotoxicidad, extrema reducción del uso de radioterapia, simplicidad y evidencia directa en un rango etario amplio. BrECADD ofrece el seguimiento más maduro, una SLP a 4 años extraordinaria, tratamiento PET-adaptado y potencialmente muy corto, menor exposición acumulada a antraciclinas en los PET2 negativos y una recuperación gonadal mucho mejor que la observada históricamente con eBEACOPP[1-5].

El paciente ideal para N-AVD es aquel en quien pesan la edad mayor de 60 años, las comorbilidades, la reserva medular, el riesgo infeccioso, la simplicidad logística o la prioridad de minimizar radioterapia. El paciente ideal para BrECADD es el paciente de hasta 60 años, apto, en quien se busca máximo control inicial con una estrategia PET-adaptada y potencialmente de sólo 12 semanas, especialmente cuando existe contraindicación para anti-PD-1. En el joven de alto riesgo preocupado por fertilidad y toxicidad tardía, la elección permanece genuinamente abierta: es allí donde el debate debe transformarse en decisión compartida.

Elección forzada: seis escenarios clínicos

Escenario	Elección	Argumento principal
Paciente 25 años, estadio IV, IPS alto, gran carga tumoral	BrECADD	Máximo control inicial, evidencia madura a 4 años y posibilidad de sólo 4 ciclos si PET2 negativo.
Mujer 28 años, voluminosa mediastinal, fuerte prioridad de evitar RT	N-AVD	S1826 demostró uso de RT <1%; menor mielotoxicidad y ausencia de alquilante.
Paciente 68 años, apto	N-AVD	Evidencia directa en >60 años; HD21 no incluyó esta población; preferencia EHA 2026.
Paciente 35 años con enfermedad autoinmune activa e inmunosupresión	BrECADD	Evita inhibición PD-1 en un contexto de mayor riesgo inmunológico.
Paciente 45 años con reserva medular limitada o infecciones recurrentes	N-AVD	Menor toxicidad hematológica/infecciosa y menor necesidad de soporte.
Paciente joven, acceso irregular a PET2 de calidad	N-AVD	No depende de PET2 para definir número de ciclos; mayor simplicidad operativa.

Declaración de conflictos de interés: las autoras declaran no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM y col. Nivolumab-AVD in advanced stage classic Hodgkin lymphoma. N Engl J Med. 2024;391:1379-1389.
2. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G y col. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2024;404:341-352.
3. Eichenauer DA, André M, Borchmann P y col. Hodgkin lymphoma: EHA Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. HemaSphere. 2026;10:e70422.
4. Cliff ERS, McKeague S, Dickinson MJ. Choosing between Nivo-AVD and BrECADD: Hodgkin lymphoma's new era. Br J Haematol. 2026;208:2239-2242.
5. Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A y col. Fertility in patients with advanced-stage classic Hodgkin lymphoma treated with BrECADD versus eBEACOPP: a secondary analysis of the multicentre, randomised, parallel, open-label, phase 3 HD21 trial. Lancet Oncol. 2025;26:1081-1090.
6. Silveira T, Garcia M, Peruzini G y col. Real-world tolerability and preliminary analysis of efficacy of BrECADD in advanced-stage Hodgkin lymphoma: a multicenter Brazilian experience. HemaSphere. 2026;10(S1). Abstract PB3589.
7. Cochran HC, Bartlett NL. New standards in advanced-stage Hodgkin lymphoma: selecting a novel regimen. Hematol Oncol Clin North Am. 2026;40:199-211.
8. Ansell SM, Radford J, Connors JM y col. Overall survival with brentuximab vedotin in stage III or IV Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2022;387:310-320.
9. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM y col. Second cancer risk up to 40 years after treatment for Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015;373:2499-2511.
10. Kreissl S, Goergen H, Buehnen I y col. PET-guided eBEACOPP treatment of advanced-stage Hodgkin lymphoma (HD18): follow-up analysis of an international, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8:e398-e409.

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

Tratamiento del linfoma primario mediastinal Mas preguntas que certezas

Treatment of primary mediastinal lymphoma More questions than statements

Marta Zerga.

Servicio de Hematología. Hospital Alemán, CABA, Argentina.

melizerga@hotmail.com

LINFOMAS
Decisiones sin consenso

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 14-25, 2026

Palabras claves: linfoma primario mediastinal, R-DA EPOCH, R-CHOP 14, R-CHOP 21, linfoma difuso de células grandes.

Keywords: primary mediastinal lymphoma, R-DA EPOCH, R-CHOP 14, R-CHOP 21, diffuse large B cell lymphoma.

RESUMEN

El linfoma difuso de células grandes primario mediastinal (LPM) es un subtipo infrecuente (2 a 3 % de los LNH). Es una patología propia del adulto joven (mediana de edad: 32 años), con predominio por el sexo femenino (relación F/M de 2 a 1). Suele presentarse con una masa tumoral voluminosa en el mediastino anterior y superior, siendo frecuente el compromiso pleural, pulmonar y/o pericárdico. La LDH suele estar aumentada. Es raro el compromiso extratorácico al momento del diagnóstico. Se origina en los linfocitos B de la médula del timo, por lo cual es considerado un verdadero linfoma extranodal. El LPM presenta una firma genética particular caracterizada por el hallazgo de copias adicionales, amplificaciones y traslocaciones en el brazo corto del cromosoma 9 (locus 9p24.1), el cual contiene el JAK 2 y los ligandos PD-L1 y PD-L2.

No existe un score pronóstico validado que sea específico para el LPM. El PET/Tc con FDG18 resulta útil en la caracterización de la masa mediastinal durante la estadificación, en la evaluación durante el tratamiento (PET interino) y al final del mismo (PET de fin de tratamiento), siendo este último particularmente útil para la definición de la respuesta y la adaptación del tratamiento. Ciertos parámetros metabólicos del PET basal, con el aporte reciente de la radiómica, ofrecerían valiosa información pronóstica.

Si bien el LPM muestra altas tasas de curación con el tratamiento de inmunoquimioterapia de primera línea, persiste la controversia sobre cuál es el esquema óptimo, especialmente respecto del beneficio de los esquemas con mayor intensidad de dosis versus el R-CHOP 21 estándar. Un metanálisis reciente sobre 4068 pacientes mostró que el tratamiento con inmunoquimioterapia de dosis intensiva (R-DA EPOCH, R.CHOP-14) se asociaría a mejores tasas de sobrevida global en comparación con los esquemas estándar (R-CHOP 21), y menor requerimiento de radioterapia de consolidación. Las recaídas del LPM suelen ser precoces y tienden a ser agresivas, frecuentemente con compromiso extranodal, pudiendo no responder a la quimioterapia convencional. El trasplante autólogo de células madre (TAMO) sigue siendo una opción viable para los pacientes quimiosensibles. Dado la sobreexpresión del PDL 1 en

las células linfomatosas, los inhibidores de los puntos de control (ICP) ya han transformado el curso de la enfermedad recaída o refractaria. Queda aún por determinar con precisión el lugar que ocupan las células CAR-T, los anticuerpos biespecíficos y los ICP en el algoritmo de tratamiento, así como el papel de la radioterapia y el TAMO, a fin de definir la secuencia más adecuada en el LPM recaído o refractario.

ABSTRACT

Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL) is an uncommon subtype (2% to 3% of NHL). It typically affects young adults (median age: 32 years), with a female predominance (F/M ratio of 2 to 1). It usually presents as a bulky tumor mass in the anterior and superior mediastinum, with frequent pleural, pulmonary, and/or pericardial involvement. LDH is usually elevated. Extrathoracic involvement at diagnosis is rare. It originates from B lymphocytes in the thymic medulla, which is why it is considered a true extranodal lymphoma. PMLBCL exhibits a distinct genetic signature characterized by additional copies, amplifications, and translocations on the short arm of chromosome 9 (locus 9p24.1), which contains JAK2 and the PD-L1 and PD-L2 ligands.

There is no validated prognostic score specific to PMLBCL. 18F-FDG PET/CT is useful for characterizing the mediastinal mass during staging, during treatment evaluation (interim PET), and at the end of treatment, being particularly useful for response definition and treatment adaptation. Certain baseline PET metabolic parameters, along with recent contributions from radiomics, provide valuable prognostic information.

Although PMLBCL shows high cure rates with first-line chemoimmunotherapy, controversy persists regarding the optimal regimen, especially concerning the benefit of higher dose-intensity regimens versus standard R-CHOP-21. A recent meta-analysis of 4,068 patients showed that dose-intensive chemoimmunotherapy (R-DA-EPOCH, R-CHOP-14) was associated with better overall survival rates compared to standard regimens (R-CHOP-21) and a lower need for consolidation radiotherapy.

Relapses in PMLBCL are usually early and tend to be aggressive, often with extranodal involvement, and may not respond to conventional chemotherapy. Autologous stem cell transplantation (ASCT) remains a viable option for chemosensitive patients. Given the overexpression of PD-L1 on lymphoma cells, immune checkpoint inhibitors (ICIs) have already transformed the management of relapsed or refractory disease. The precise place of CAR-T cell therapy, bispecific antibodies, and ICIs in the treatment algorithm—as well as the role of radiotherapy and ASCT—remains to be defined to establish the most appropriate sequencing in relapsed or refractory PMLBCL.

INTRODUCCIÓN

El linfoma difuso de células grandes primario mediastinal (LPM) constituye un subtipo infrecuente de linfoma no Hodgkin (LNH), representando sólo el 2 a 3 % del total de los mismos, y el 6 a 13 % de los LNH agresivos[1-3].

La entidad fue descripta por primera vez en la década del 80 siendo considerada un subtipo del linfoma difuso de células grandes[4], pero a partir de 2016 se la reconoció como una entidad particular por sus características clínicas, histológicas y moleculares[5,6].

EPIDEMIOLOGÍA

Se trata de una patología propia del adulto joven, siendo la mediana de edad de 32 años (rango 10 a 45). Sólo el 5 % de los pacientes son mayores de 60 años. Predomina en el sexo femenino con una relación F/M de 2 a 1. Es una patología muy infrecuente en Oriente.

A diferencia de otros subtipos de LNH, no se han identificado mecanismos involucrados en su patogenia.

CUADRO CLÍNICO

Suele presentarse con una masa tumoral en el mediastino anterior y superior, siendo mayor de 10 cm en el 60 al 70 % de los casos. Es el tumor mediastinal que más frecuentemente se presenta como una emergencia por compresión de las estructuras vecinas y síndrome de vena cava superior. Frecuentemente se asocia a compromiso pleural, pulmonar y/o pericárdico.

En el laboratorio la LDH suele estar elevada.

Resulta infrecuente el compromiso extratorácico al momento del diagnóstico, así como la infiltración de la médula ósea, por lo cual la mayor parte de los casos se diagnostican en estadios I y II.

La Tabla 1 resume las características clínicas de la entidad.

Tabla 1. Características clínicas del LPM

Síntomas de corta duración	1-3 meses
Síntomas de tumor mediastinal	75 %
Sindrome de vena cava superior	25 a 30 %
Síntomas B	42 %
Prurito	Infrecuente
Estado funcional < 2	85 %
Compromiso de mediastino anterior y superior	100 %
Masa voluminosa	83 %
Derrame pleural	27 %
Derrame pericárdico	15-30 %
ADP cervicales y supraclaviculares	Raras
Compromiso abdominal	12 %
Compromiso de médula ósea	5 %
Estadios IE y IIE	75 %
LDH aumentada	75 %
Beta 2 microglobulina	Normal
LCR	Negativo
Diseminación extranodal (riñón, hígado, suparrenal, páncreas, ovario, SNC)	32 %

PATOLOGÍA

El LPM se origina en los linfocitos B de la médula del timo por lo cual es considerado un verdadero linfoma extranodal.

Desde el punto de histológico está constituido por células medianas a grandes con citoplasma abundante con núcleos redondos u ovales. Las células suelen estar rodeadas de fibrosis lo cual le da un aspecto escleroso[5].

En la inmunohistoquímica las células tumorales presentan positividad para linaje B (CD 19, CD 20, CD 22, CD 79ª). Asimismo, se observa positividad para PAX 5, OCT 2, BCL6, IRF4, CD 23, MAL, PDL 1, PDL 2 y BOB1. Suele mostrar positividad débil para la Ig de superficie y para el CD 30, siendo negativas para CD15, lo cual resulta útil para el diagnóstico diferencial con el linfoma Hodgkin[7].

BIOLOGÍA MOLECULAR

De acuerdo a los estudios del perfil de expresión génica, la firma molecular y transcripcional del LPM resulta cercana a la del linfoma de Hodgkin, involucrando dos principales mecanismos biológicos en su patogenia: la activación anormal de las vías de NK kappa B y del JAK-STAT y el desarrollo de un microambiente de anergia inmune. La base citogenética de esta desregulación es la presencia de copias adicionales, amplificaciones y traslocaciones en el brazo corto del cromosoma 9, locus 9p24.1, el cual contiene el JAK 2 y los ligandos 1 y 2 de muerte programada (PDL1 y PDL 2). La expansión del JAK 2 produce la regulación anormal del patrón JAK-STAT cuyas consecuencias son la activación oncogénica, la inactivación de genes supresores, la proliferación de células anormales, con el consiguiente crecimiento tumoral y diseminación metastásica. La sobre-expresión de PDL1 y PDL2 conduce a la presencia de linfocitos T exhaustos con la consecuente evasión inmune, favoreciendo la sobrevida de las células linfomatosas en el microambiente del timo[8-12]. Todo lo anterior explica el rol terapéutico de los agentes capaces de bloquear la vía del NF kappa B, la vía del JAK-STAT y los anticuerpos anti PD1.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Varios linfomas pueden tener su origen en los linfocitos B del timo. Ciertas características inmunohistoquímicas y moleculares colaboran con la distinción de los mismos (Figura 1)[2].

La Tabla 2 muestra las características clínicas de los procesos linfoproliferativos mediastinales que obligan al diagnóstico diferencial[3].

Figura 1. Características inmunohistoquímicas y moleculares de los linfomas originados en los linfocitos B tímicos[2]

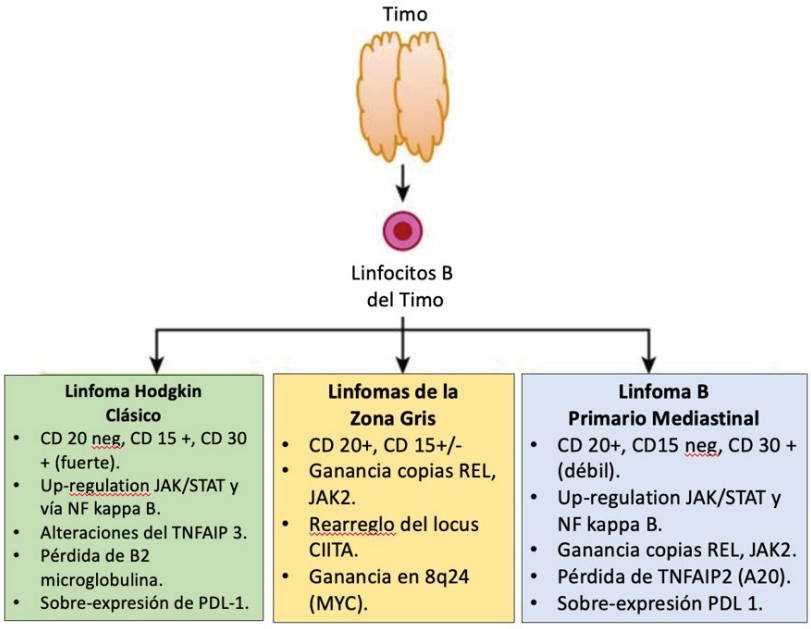


Tabla 2: Características clínicas de los procesos linfoproliferativos mediastinales que obligan al diagnóstico diferencial[3]

	Primario Mediastinal	DLBCL	Linfoma Hodgkin	Linfoma de la zona gris
Origen	LB de médula de timo	LB CG o LB activado	LB CG	LB del Timo
Mediana de edad	33	55	28	35
Sexo predominante	Femenino	Masculino	Variable	Masculino
Mediastino	100 %	20 %	80 %	80 %
Síntomas B	Menos 20 %	50 %	40 %	40 %
MTS a distancia	Raro	Frecuente	Raro	Raro

Ref: CG: centrogerminal

PRONÓSTICO DEL LPM. ROL DEL PET/Tc

No existe un score pronóstico validado que sea específico para el LPM. Se han propuesto diversos parámetros clínicos y biológicos tales como el compromiso extranodal, el IPI ajustado a la edad, la expresión del Ki 67, el estatus de MUM 1, la relación linfocito/monocito, la presencia de derrame pleural o pericárdico, los niveles solubles del receptor de interleukina 2, el estado funcional del paciente, la cifra de LDH, los síntomas B, e incluso el esquema de primera línea utilizado, etc[13].

El PET/TC con FDG18 juega un rol central en el manejo de los linfomas ávidos por la glucosa marcada con FDG, y el LPM no es la excepción. Resulta útil en la caracterización de la masa mediastinal durante la estadificación, en la evaluación durante el tratamiento (PET interino) y al final del mismo (PET de fin de tratamiento), siendo particularmente útil para la definición de la respuesta y la adaptación del tratamiento[14]. Un rol fundamental del PET/TC es distinguir enfermedad viable vs tumor fibrótico/inflamatorio luego del tratamiento, de modo de orientar la siguiente estrategia clínica.

El PET-Tc aporta información sobre cuatro aspectos de la enfermedad: la carga tumoral, la actividad del tumor, la masividad/fragmentación y la dispersión de las lesiones.

Los parámetros metabólicos basales del PET/TC tales como el SUV máximo (el valor de captación estandarizado máximo), el volumen tumoral metabólico total (VTMT), y la lesión glicolítica total (LGT) aportan información pronóstica en el LPM[15].

No obstante, estos parámetros reflejan la carga tumoral total y la actividad metabólica pero no logran

definir la organización espacial y la heterogeneidad estructural de la enfermedad. El advenimiento de la radiómica permitió definir en la imágenes, otros parámetros cuantitativos más sofisticados que aportan una definición multidimensional del fenotipo del tumor, tales como la masividad/fragmentación, la relación entre el volumen y la superficie del tumor, el número de regiones de interés, la mediana de distancia del centro a la periferia (medPCD), la dispersión espacial o distancia máxima entre lesiones (Dmax), etc[16,17].

Un estudio del Grupo Lysa publicado recientemente analiza las características radiómicas del PET/Tc basal del LPM, demostrando su valor pronóstico. Los autores identificaron tres parámetros radiómicos relevantes en dicho PET/Tc basal: el VTMT, la Dmax y medPCD. Integrando estas mediciones, las cuales no hacen más que reflejar la carga tumoral, la diseminación espacial y lo compacto de la estructura, los autores identificaron que los pacientes con LPM que tenían alteraciones en estos parámetros presentaban una evolución más desfavorable, con menor SLP y SG. De esta forma, el conocimiento de estos parámetros al diagnóstico permitiría ajustar el tratamiento, ya sea ofreciendo un tratamiento más intensivo en los pacientes de mayor riesgo, o por el contrario favoreciendo estrategias de descalamiento en los de mejor pronóstico. Figura 2.

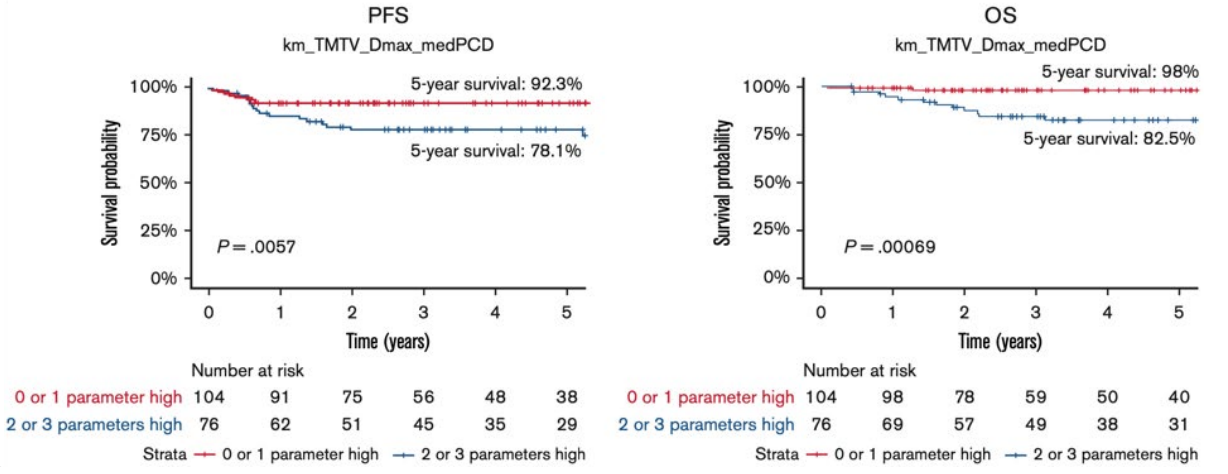
TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

Si bien el LPM muestra altas tasas de curación con el tratamiento de inmunoquimioterapia de primera línea, persiste aún la controversia sobre cuál es el esquema óptimo, especialmente respecto del beneficio de los esquemas con mayor intensidad de dosis versus el R-CHOP 21 estándar. Estudios retrospectivos del Grupo Italiano mostraron mejores tasas de respuesta y de evolución con esquemas intensivos como el MACOP-B y el VACOP-B en comparación con R-CHOP 21[18]. Otros estudios posteriores de rama única, algunos prospectivos[19] y otros retrospectivos[20,21], reprodujeron excelentes resultados con una variedad de esquemas de dosis intensivas.

Resulta crítico poder identificar cuál es el tratamiento óptimo dado que la enfermedad afecta mayormente a pacientes jóvenes y los casos refractarios o recaídos son más difíciles de curar. Asimismo, otro aspecto terapéutico importante es poder evitar el uso de la radioterapia (RT) mediastínica de consolidación.

Siendo el LPM una enfermedad radiosensible, durante mucho tiempo la RT formó parte del tratamiento estándar de primera línea, ya sea como

Figura 2: Valor pronóstico de los parámetros radiómicos en el PET/Tc basal del LPM[16]



Tres parámetros radiómicos (TMTV, Dmax y medPCD*) del PET/Tc basal que permiten estratificar el riesgo de progresión y muerte en el PET inicial (carga tumoral, diseminación espacial y densidad estructural).
Ref: VTMT: volumen tumoral metabólico total
Dmax: distancia máxima entre lesiones.
medPCD: mediana de distancia entre centro de lesión y contorno periférico.

consolidación luego de la IQT o para convertir una respuesta parcial (RP) en una remisión completa (RC). No obstante, la aparición del PET/Tc permitió una correcta interpretación de las imágenes residuales, hallazgo muy frecuente en esta entidad.

Estudios liderados por el National Cancer Institute (NCI) mostraron que las estrategias de ajustar la dosis según el nadir de neutrófilos y administrar las drogas en infusión continua permitían superar la resistencia quimioterapéutica. En ese sentido, el esquema infusional R-DA-EPOCH logra alcanzar tasas de RC superiores al 90% e infrecuentemente requiere la RT de consolidación. La supervivencia libre de eventos (SLE) a 5 años supera el 90-93%. Estos resultados del estudio de fase II del NCI demostraron que el tratamiento con R-DA EPOCH permitía eliminar la necesidad de consolidación con RT, incluso en pacientes con Score de Deauville 4 en el PET/Tc de fin de tratamiento[22].

Otras series también mostraron que pacientes tratados con esquemas de IQT de mayor densidad (R-CHOP 14 y R-DA-EPOCH) que obtuvieron RC metabólica, tuvieron una SLE similar tanto si eran irradiados (90.7 %) o no (90 %), de modo que el beneficio de la RT resultaba menos evidente con estos esquemas más intensivos.

Los tratamientos de intensidad estándar 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 dado el alto valor predictivo negativo del PET/Tc de fin de tratamiento. La radioterapia mediastínica aumenta considerablemente el riesgo de tumores secundarios (mama y tiroides)[23] y de cardiopatías (enfermedad arterial coronaria temprana, disfunción valvular) [24,25]. Diversas publicaciones han mostrado que el riesgo de cáncer de mama a más de diez años de la RT mediastinal tiene una incidencia del 35 % entre los supervivientes de linfoma de Hodgkin infantil que la habían recibido.

Por consiguiente, el empleo de estrategias que logren altas tasas de curación y que, al mismo tiempo, eviten la necesidad de RT mediastínica constituye una prioridad en el tratamiento del LPM[2].

En esa línea, 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 (Score 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)[26]. 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 21 en el LPM, 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 (Score de Deauville de 1 a 3)[27].

A fin de evitar el sobretratamiento con RT innecesaria en pacientes con Score de Deauville de 4 en el PET/Tc de fin de tratamiento, la resonancia nuclear magnética (RMN) con difusión aportaría información adicional que ayudaría a diferenciar enfermedad activa vs cambios post tratamiento de acuerdo a la celularidad tisular[28]. Los valores bajos del coeficiente de difusión en la RMN 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[29].

En pacientes con Score 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 son concluyentes se puede optar por la RT, el seguimiento estrecho con PET/Tc seriados o la RMN con difusión.

Con el propósito de resolver la controversia sobre el mejor esquema de imunoquimioterapia de primera línea y el rol de la radioterapia de consolidación, Cook y colaboradores publican en el 2024 en Haematologica una revisión sistemática sobre el tema[30]. En conjunto, la búsqueda bibliográfica identificó 2112 estudios, lo que dio lugar a la inclusión de 52 publicaciones: 11 estudios prospectivos y 41 retrospectivos. Se identificaron 4068 pacientes adultos y pediátricos con LPM tratados en primera línea con quimioinmunoterapia de dosis intensiva

(DI) (n = 2517) y dosis estándar (n = 1551). Los esquemas considerados intensivos fueron: R-DA-EPOCH, R-CHOP 14, R-ACVBP, R-CHOP/R-ICE, R-HyperCVAD y esquemas de segunda y tercera generación como MACOB-B, VACOP-B y ProMACE CytaBOM, y los esquemas estándar (St) fueron el R-CHOP 21 con o sin radioterapia.

La sobrevida global de los pacientes tratados con DI-inmunoquimioterapia fue del 88 % (IC del 95 %: 85-90), frente al 80 % de la cohorte de tratamiento estándar (IC del 95 %: 74-85). El análisis de metarregresión reveló un beneficio del 8 % en la sobrevida global (SG) para el grupo DI-inmunoquimioterapia (P < 0,01). Este beneficio en la sobrevida se mantuvo al analizar los regímenes basados en rituximab: la SG fue del 91 % (IC del 95 %: 89-93) en el brazo de rituximab-DI-inmunoquimioterapia, frente al 86 % (IC del 95 %: 82-89) en el brazo de R-CHOP-21 (P = 0,03). Tabla 3.

Asimismo, el 55 % (IC del 95 %: 43-65) del grupo de inmunoquimioterapia estándar recibió radioterapia, en comparación con sólo el 22 % (IC del 95 %: 15-31) de los pacientes del grupo de dosis intensiva (P < 0,01 en la metarregresión).

Se trata del metanálisis de mayor envergadura que presenta resultados de eficacia sobre el tratamiento de primera línea del LPM. En síntesis, los regímenes intensivos demuestran un beneficio en la sobrevida y conllevan una exposición a la radiación significativamente menor, lo que reduce las toxicidades a largo plazo asociadas a la RT.

Se debe realizar el PET/Tc interino? Cuándo?

El momento adecuado para realizarlo es variable de acuerdo al esquema de inmunoquimioterapia de primera línea que se utilice:

- Con esquemas de dosis estándar (R-CHOP 21) se recomienda realizarlo luego del cuarto ciclo, dado que las masas mediastinales suelen tener abundante compromiso fibroso y tejido inflamatorio de lenta resolución, de modo que cuando son evaluadas prematuramente en el ciclo 2 se genera una alta tasa de falsos positivos. La evaluación luego de 4 ciclos aportaría un valor pronóstico más preciso.
- Con esquemas de dosis intensivas (R-CHOP 14, R-DA-EPOCH) algunos expertos recomiendan el PET interino al cabo de 3 o 2 ciclos. No obstante, otros autores prescinden del PET interino como guía de la respuesta, utilizando solo el PET de fin de tratamiento al cabo de 6 ciclos, de hecho el estudio del NCI con R-DA-EPOCH no utilizó el PET interino para cambiar el tratamiento debido a la baja tasa de recaídas globales[19]. En cambio, el grupo francés recomienda el PET interino al cabo de 4 ciclos de QT intensiva para guiar la conducta terapéutica[29].

  Se debe tener en cuenta que las lesiones con abundante tejido fibrótico o necrosis residual en el mediastino pueden mantener la captación del FDG18 por inflamación reactiva, por lo cual un PET interino positivo no siempre indica falla al tratamiento o enfermedad activa. El PET interino negativo (Score de Deauville 1 a 3) ayuda a descartar el requerimiento de radioterapia de consolidación. Sin embargo, en los casos con PET positivo, no se recomienda modificar el tratamiento sólo en base a dichos resultados, debiendo procederse a la confirmación histológica.

La Figura 3 resume el algoritmo terapéutico recomendado por el Grupo LYSA para el tratamiento de primera línea[29].

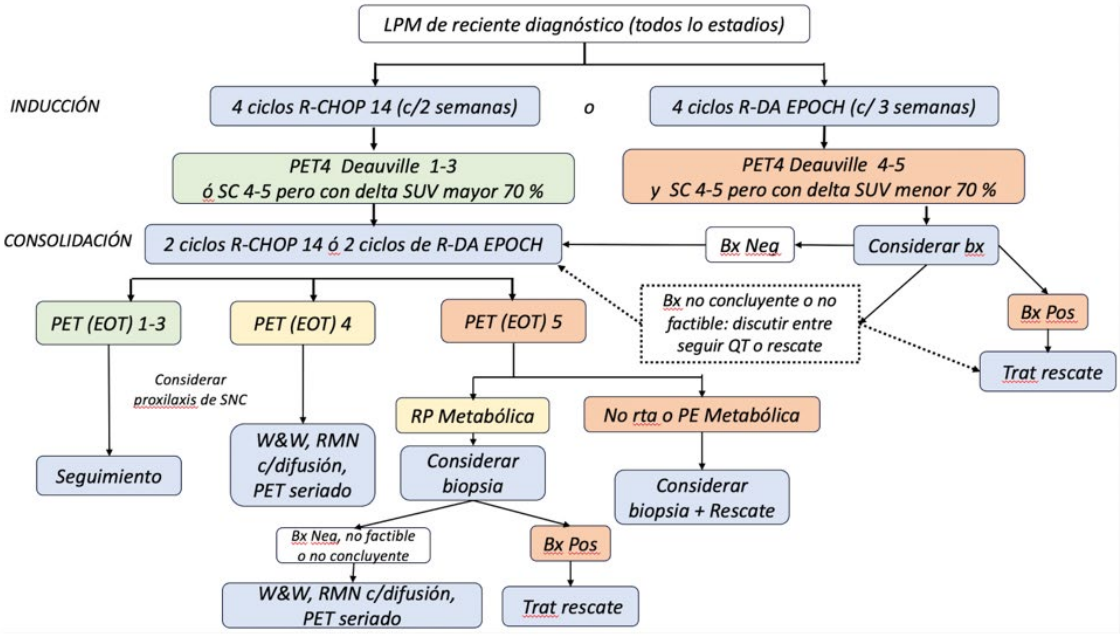
ENFERMEDAD RECAÍDA/REFRACTARIA

Las recaídas del LPM suelen ser precoces (típicamente pocos meses después de haberse completado

Tabla 3: Comparación de tasas de SG, SLP y uso de la RT de consolidación entre IQT de dosis intensiva vs IQT de dosis estándar[30]

	IQT Dosis intensiva	IQT Dosis estándar	p	R-DA EPOCH	R-CHOP 21	p
n	2234	1440		636	1032	
SG	**88 %**	**80 %**	**P < 0,01**	**92 %**	**86 %**	**P = 0,03**
SLP	**83 %**	**72 %**		**83 %**	**77 %**	
RT	**22 %**	**55 %**	**P < 0,01**	**13 %**	**57 %**	

Figura 3. Algoritmo sugerido para el tratamiento del LPM[29]



el tratamiento inicial) y tienden a ser agresivas, frecuentemente con compromiso extranodal, pudiendo no responder a la quimioterapia convencional[31,32]. El trasplante autólogo de células madre (TAMO) sigue siendo una opción viable para los pacientes quimiosensibles; no obstante, Kuruvilla y col. han reportado altas tasas de falla a la terapia de rescate, además de una evolución desfavorable luego del TAMO en pacientes con LPM en comparación con DLBCL, por lo cual las terapias dirigidas parecen ser más prometedoras[33].

Como se mencionó previamente, a diferencia del linfoma difuso de células grandes B (DLBCL) convencional, el LPM presenta una firma genética particular caracterizada por amplificaciones frecuentes en la región cromosómica 9p24.1. Esto deriva en la sobreexpresión constitutiva de los ligandos PD-L1 y PD-L2, convirtiendo al eje PD-1 en un blanco ideal[8-12].

Ello ha determinado que los inhibidores de los puntos de control (ICP) ya han transformado el curso de la enfermedad recaída o refractaria.

Pembrolizumab

Los receptores PD1 se localizan en la superficie de los linfocitos normales activados. Las células presentadores de antígenos expresan normalmente el PDL-1 el cual al interactuar con el PD1 del linfocito T, produce una reducción de las señales originadas por la activación del receptor del linfocito T impidiendo la activación, proliferación, la producción de citoquinas y la citotoxicidad del linfocito T.

Las células tumorales del LPM sobreexpresan el PDL-1 debido a la amplificación y traslocación del locus 9p24.1 generando un microambiente inmune-privilegiado.

En el estudio Keynote-170[34], el pembrolizumab fue administrado en dosis de 200 mg cada 3 semanas por 35 ciclos (aproximadamente 2 años de tratamiento) en 53 pacientes con LPM recaído/refractario con enfermedad en progresión luego de dos o más líneas de tratamiento, o que fuesen inelegibles para TAMO. En el análisis final luego de una mediana de seguimiento de 48.9 meses, la respuesta global (ORR) fue del 41.5 % con RC de 20.8 % La mediana de la duración de la respuesta (DoR) no se alcanzó tras 4 años de seguimiento en aquellos pacientes que lograron RC, mostrando remisiones prolongadas e independizándose de quimioterapia citotóxica. La mediana de SLP fue de 4.3 meses con una tasa de SLP a 4 años del 33 % y la mediana SG fue 22.3 meses con una SG a 4 años del 45.3 %. En el estudio Keynote-170, la ganancia de copias en el locus 9p24.1 determinó una mayor expresión de PDL-1,

lo cual se asoció a mejores resultados, sin alcanzar significancia pronóstica[35].

Combinación de Brentuximab Vedotin y Nivolumab (BV + Nivo)

Basado en la expresión variable del CD30 en las células del LPM, el BV fue administrado en monoterapia en pacientes con enfermedad R/R con resultados desalentadores.

No obstante, su rol en combinación con Nivolumab fue explorado en el estudio de Fase I/II Checkmate 436. La base racional para esta combinación se basa en que el BV produciría una depleción de las linfocitos T regulatorios CD 30 + intratumorales y la expansión de los linfocitos T CD 8+, favoreciendo la muerte inmunogénica de las células tumorales e incrementando el efecto del bloqueo del PD-1. En dicho estudio, se enrolaron 30 pacientes con LPM R/R. los cuales fueron tratados con BV en dosis de 1.8 mg/kg (máximo de 180 mg) en combinación con 240 mg de Nivolumab, cada 21 días, hasta progresión o toxicidad. La ORR fue de 73 % con RC de 37 %. A dos años la SLP y SG fue de 55.5 % y 75.5 % respectivamente. En varios pacientes, dicho tratamiento fue utilizado como puente a la consolidación con TAMO o TALLO, mientras que otros fueron consolidados con RT[36].

Terapia con CAR T cell

La terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigidas contra CD19 permitió alcanzar resultados favorables en el DLBCL R/R. Los datos del ZUMA-1 con Axicabtagene Ciloleucel o Axi-cel (que incluyó una cohorte de sólo 8 pacientes con LPM), y del TRANSCEND NHL-1 con Lisocabtagene Maraleucel o Liso-cell (que enroló 14 pacientes con LPM) mostraron resultados muy alentadores[37,38]. El Estudio Juliet con Tisagenleucleucel no incluyó pacientes con LPM.

Los registros de vida real (CIBMTR Analysis) han mostrado también resultados muy alentadores. El registro del CIBMTR incluyó 135 pacientes con LPM provenientes de varios centros, de los cuales el 28.9 % habían recibido previamente algún ICP antes de la terapia con células CAR-T. La ORR fue del 79 % con 67.7 % de RC. A dos años la SLP fue del 58.6 % y la SG del 80.8 %. La exposición previa a ICP se asoció a una menor tasa de recaída a 2 años (21.7 % en los previamente expuestos vs 41.6 % en los "naive"), si bien no pudo demostrarse diferencias significativas en SLP y SG entre ambos grupos de pacientes. En síntesis, aproximadamente el 40-50% de los pacientes que responden a CAR-T alcanzan una meseta en la curva de supervivencia libre de progresión (SLP), sugiriendo potencial curativo sin requerir trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos de rescate[39].

En estudios de Fase II se evalúa actualmente la combinación de CAR-T con inhibidores de PD-1 (e.g., Axi-cel + Pembrolizumab) para prevenir el agotamiento de las células CAR-T en el microambiente tumoral del mediastino[40].

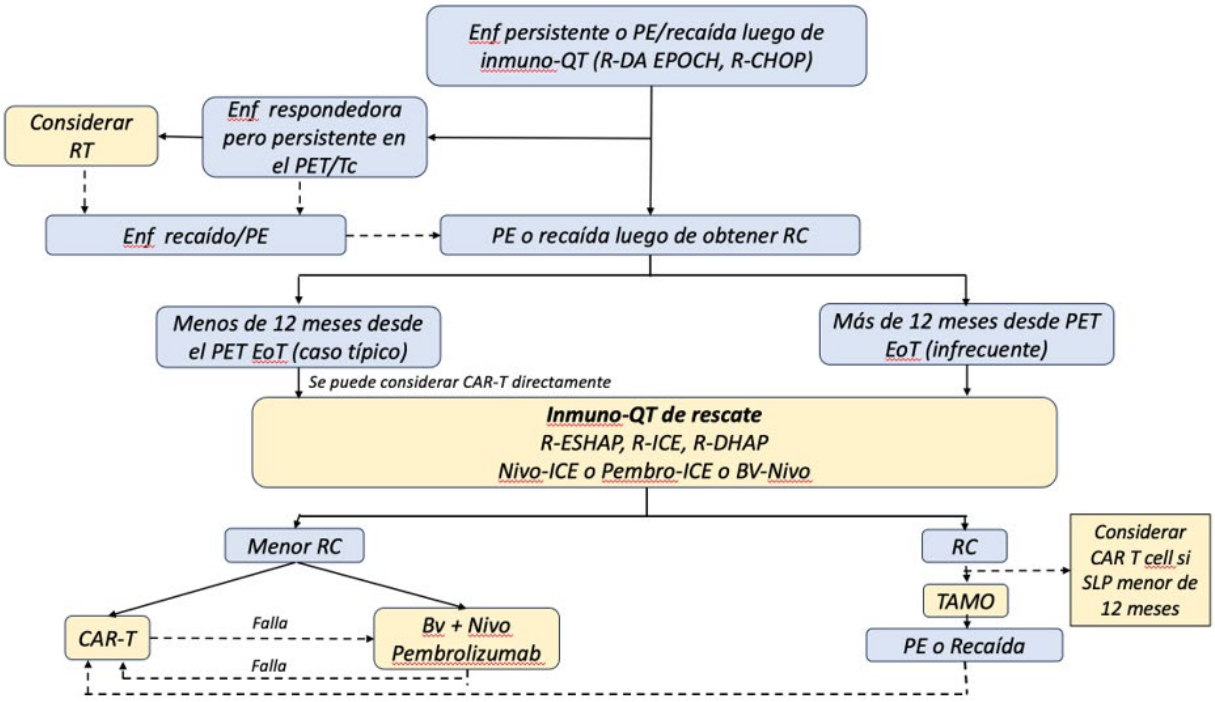
Anticuerpos biespecíficos

Los pacientes con LPM R/R han estado subrepresentados en los estudios pivotales con anticuerpos biespecíficos para linfomas difusos de células grandes B recaídos/refractarios. Dichos estudios incluyeron pequeñas cohortes de LPM R/R: 4/157 pacientes en el EPCORE-NHL 1 y 6/154 en el estudio pivotal de Glofitamab. Los resultados obtenidos fueron similares a los del grupo global de pacientes incluidos[41,42]. Por otra parte, ninguno de los trabajos de registro del polatuzumab vedotin incluyeron LPM R/R, al igual que los estudios con odronextamab, ni tampoco el L-MIND de tafasitamab + lenalidomida.

En síntesis, aún queda por determinar con precisión el lugar que ocupan las células CAR-T, los anticuerpos biespecíficos y los ICP en el algoritmo de tratamiento, así como el papel de la radioterapia y el TAMO, a fin de definir la secuencia más adecuada dentro del algoritmo terapéutico en el LPM recaído o refractario.

La Figura 4 resume un algoritmo sugerido para el LPM R/R[31]

Figura 4. Algoritmo sugerido para el tratamiento del LPM R/R[31]



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

Bibliografía

1. Martelli M, Ferreri A, Di Rocco A, Ansuinelli M, Johnson PWM. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol 2017;113: 318-327.
2. Roth L.G. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood 2018; 132 (8): 782.790.
3. Yu Y, Dong X, Tu M, Wang H. Primary mediastinal large B cell lymphoma. Thorac Cancer 2021; 12: 2831-2837.
4. Barth TFE, Leithäuser F, Joos S, Bentz M, Möller P. Mediastinal (thymic) Large B-cell Lymphoma: Where do we stand? Lancet Oncol. 2002; 3(4): 229–34.
5. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. Blood 2016; 127 (20): 2375-2390.
6. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7): 1720-1748.
7. Gaulard P, Harris NL, Pileri SA, et al. Primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2017: 314–316.
8. Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, Woolcock BW, Mottok A, Tan KL, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma. Blood 2014; 123(13): 2062–5.
9. Lees C, Keane C, Gandhi MK, Gunawardana J. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions. Br J Haematol. 2019; 185(1): 25–41.
10. Szydłowski M, Dębek S, Prochorec-Sobieszek M, Szołkowska M, Tomirotti AM, Juszczynski P, et al. PIM kinases promote survival and immune escape in primary mediastinal large B-cell lymphoma through modulation of JAK-STAT and NF-κB activity. Am J Pathol. 2021; 191(3): 567–74.
11. Savage KJ, Monti S, Kutok JL, Cattoretti G, Neuberg D, et al. The molecular signature of mediastinal large B-cell lymphoma differs from that of others diffuse B-cell lymphomas and shares features with classical Hodgkin lymphoma. Blood 2003; 102: 3871-3879.
12. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, Yu X, Gaulard P et

al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. J Exp Med 2003; 198: 851-862.

13. Ahmed Z, Afridi SS, Shahid Z, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: a 2021 update on genetics, diagnosis and novel therapeutics. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2021; 21 (11): 865-875.
14. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF et al. Recommendationes for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. JCO 2014; 32 (27): 3059-3068.
15. Ceriani L, Martelli M, Zinzani PL, et al. Utility of baseline 18FDG-PET/CT functional parameters in defining prognosis of primary mediastinal (thymic) large B cell lymphoma. Blood 2015; 126 (8): 950-956.
16. Decazes P, Rossi C, Sesques P, Becker S, Viennot M et al. Prognostic value of combined baseline FDG PET/CT radiomic parameters in primary mediastinal B-cell lymphoma. Blood Advances 2026; 10 (14): 4898-4905.
17. Nappi AG, Dondi G, Lazzarato A, Jonghi-Lavarini L, Gorica J et al. Primary Mediastinal B-cell Lymphoma and 18 FDG PET/CT: What we learned and what is new?. Hematol Rep 2025; 28 (17):23.
18. Zinzani PL, Martelli M, Bertini M. Induction chemotherapy strategies for primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis: a retrospective multinational study on 426 previously untreated patients. Haematologica. 2002; 87(12): 1258-1264.
19. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. N Engl J Med. 2013; 368(15): 1408-1416.
20. Camus V, Rossi C, Sesques P. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. Blood Adv. 2021; 5(19): 3862-3872.
21. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. Br J Haematol. 2017; 179(5): 739-747.
22. Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda S, Advani R, et al. Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab Therapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma. N Eng J Med 2013; 368: 1408-1416. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561
23. Giulino-Roth L, Pei Q, Buxton A. Subsequent malignant neoplasms among children with Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2021; 137(11): 1449-1456.
24. Hancock SL, Donaldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol. 1993; 11(7): 1208-1215.
25. Galper SL, Yu JB, Mauch PM. Clinically significant cardiac disease in patients with Hodgkin lymphoma treated with mediastinal irradiation. Blood 2011; 117(2): 412-418.
26. 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.
27. 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.
28. Sabri YY, Ewis NM, Zawam HEH, Khairy MA. Rol of diffusion MRI in diagnosis of mediastinal lymphoma: initial assessment and response to therapy. Egypt J Radiol Nucl Med 2021; 52: 215-225.
29. Renaud L, Donzel M, Decroocq J et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL): The LYSA pragmatic guidelines. Eur J Cancer 2025; 220: 1-19. Doi. org/10.1016/j.ejca.2025.115369.
30. Cook M, Williams L, Scott Dorris Ch, Luo Y, Makambi K, Dunleavy K. Improved survival for dose-intensive chemotherapy in primary mediastinal B-cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 4068 patients. Haematologica 2024; 109 (3): 846-856. Doi. org/10.3324/hematol.2023.283446.
31. Liaskas A, Dimopoulou M, Piperidou A, Angelopoulou M, Vassilakopoulos T. Current Issues and Future Perspectives of Targeted Therapies in Primary Mediastinal Large B cell lymphoma. Journal Clin Med 2025; 14 (4): 1191.
32. Vassilakopoulos T; Panitsas F, Mellios Z, Apostolidis K, Michael M et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era. Hematol. Oncol 2023; 41: 97-107.
33. Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed and refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. Leuk Lymphoma 2008; 49: 1329-1336.
34. Armand P, Rodig S, Melnichenlo V, Thiebelmont C, Bouabdallah K et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma.

J Clin Oncol 2019; 37: 3291-3299.

35. Zinzani PL, Thieblemont C, Meinichenko V, Bouabdallah K, Walewski J et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. Blood 2023; 142(2): 141-145.

36. Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM et al. Nivolumab Combined with Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. Efficacy and safety from the Phase II Check Mate 436 Study. J Clin Oncol 2019; 37: 3081-3089.

37. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1). A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2019; 20: 31-42.

38. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, Lunning MA, Wang M, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): A multicentre seamless design study. Lancet 2020; 396: 839-852.

39. Gauthier J, Ahn KW, Patel J, Lian Q, Badawy S et al. CD19 CAR T-cell therapy for Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: A CIBMTR Analysis. Am J Hematol 2025; 100 (10): 1792-1802.

40. Crombie J. Pembro plus CAR T-cell therapy in R/R in PMBCL. Clinical Trials.gov ID. NCT05934448.

41. Thieblemont C, Karimi Y, Ghesquieres H, Cheah CY, Roost Clausen M, et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2 year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. Leukemia 2024: 38: 2653-2662.

42. Dickinson MJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, Bachy E, Corradini P et al. Glofitamab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Eng J Med 2022: 387: 2220-2231.

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

Linfoma de la zona marginal nodal: ¿son todos los pacientes iguales?

Nodal marginal zone lymphoma. Are all the patients the same thing?

M. Silvana Cugliari.

Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina

silvanacugliari@gmail.com

LINFOMAS
Decisiones sin consenso

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 26-33, 2026

Palabras claves: Linfoma de la zona marginal, Linfoma No Hodgkin, Linfoma indolente.

Keywords: Marginal zone lymphoma, no Hodgkin Lymphoma, Indolent lymphomas.

LINFOMAS DE LA ZONA MARGINAL: subtipos

El linfoma de la zona marginal (LZM) es el segundo linfoma no Hodgkin (LNH) de células B indolente más frecuente después del linfoma folicular (LF), representando aproximadamente entre el 5 % y el 17 % de todos los LNH. Constituye un grupo heterogéneo de enfermedades que clásicamente comprende tres subtipos principales: LZM nodal o ganglionar (LZMN), LZM esplénico y LZM extraganglionar del tejido linfoide asociado a mucosas (LZME/MALT)[1]. La quinta y más reciente edición de la Clasificación de Tumores Hematolinfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó otras dos entidades diferenciadas: el LZM cutáneo primario y el LZMN pediátrico. Estos subtipos difieren en su biología -incluida la patogenia molecular subyacente y los perfiles de mutación genómica- así como en sus características clínicas, el enfoque terapéutico y el pronóstico, aunque comparten rasgos histopatológicos e inmunofenotípicos comunes[2].

Los investigadores del grupo FIL-NF10 (Fondazione Italiana Linfomi) introdujeron un cuarto subtipo principal de LZM: el LZM diseminado. Este se define por un origen de la enfermedad no especificado en el momento del diagnóstico y la afectación de más de una localización, incluyendo el bazo, los ganglios linfáticos, sitios extraganglionares, sangre periférica y/o la médula ósea[3]. Un análisis retrospectivo mediante citometría de flujo en sangre periférica, realizado al momento del diagnóstico en 183 pacientes con LZM, identificó células malignas circulantes en el 7 % de los casos de LZME, en el 33 % de los de LZMN y el 74 % de los de LZM esplénico[4]. Cabe destacar que 2 de los 9 pacientes (22%) clasificados inicialmente con LZME en estadio I (según pruebas de imagen y ausencia de afectación de la médula ósea) presentaban linfoma circulante detectable mediante citometría de flujo en sangre periférica. Si bien este hallazgo por sí solo no basta para modificar la clasificación general de los subtipos de LZM, la frecuencia relativamente elevada de células de linfoma circulantes detectables, plantea la posibilidad de una enfermedad diseminada oculta. El estudio también cuestiona la noción tradicional de que la afectación de la sangre periférica en el LZME es infrecuente y sugiere considerar el uso de la citometría de flujo en sangre periférica durante la estadificación de pacientes con enfermedad localizada. Por otra parte, el sistema de clasificación RECLASS, derivado de la cohorte prospectiva francesa REALYSA, propuso un

enfoque jerárquico. El algoritmo establece un diagnóstico de LZME si existe afectación de mucosas, de LZM esplénico si hay afectación esplénica sin afectación mucosa y LZMN si no se cumple ninguno de los criterios anteriores. Este enfoque reclasifica el subtipo de LZM diseminado de la serie FIL-NF10 en los tres subtipos principales. RECLASS busca clarificar la clasificación actual del LZM atendiendo a criterios clínicos y patológicos, si bien el impacto de la reclasificación del LZM diseminado en el pronóstico sigue sin estar claro[5]. En la sección de pronóstico se describe un indice pronostico internacional para LZM propuesta y validada por el grupo FIL-NF10 para LZM diseminado.

El LZMN pediátrico, actualmente una entidad diferenciada en la 5ª clasificación de la OMS, es una enfermedad indolente con un pronóstico favorable. Afecta predominantemente a varones (relación H:M de 20:1), quienes presentan una enfermedad localizada y asintomática que afecta a los ganglios linfáticos de la cabeza y el cuello. Los ganglios afectados muestran una transformación progresiva de los centros germinales. El diagnóstico diferencial incluye la hiperplasia atípica de la zona marginal y la hiperplasia de la zona marginal asociada a Haemophilus influenzae, cuadros en los que las células de la zona marginal son positivas para IgD. Se recomienda realizar estudios genéticos en este contexto, dada la naturaleza de los diagnósticos diferenciales.

Diagnóstico:

El diagnóstico de LZM requiere una biopsia tisular representativa, o bien una muestra de médula ósea o de sangre periférica, según el subtipo. El material diagnóstico debería ser revisado por un hematopatólogo experto en el contexto de las características clínicas y de laboratorio, y clasificado de acuerdo con la 5.ª edición de la clasificación de la OMS de tumores hematolinfoides y/o la Clasificación de Consenso Internacional de Neoplasias Linfoides. (Indicando en el informe qué clasificación se ha utilizado)[7].

Actualmente no existen marcadores diagnósticos altamente específicos para el LZM. La evaluación inmunohistoquímica (IHQ) del tejido se basa en la exclusión de otros linfomas no Hodgkin (LNH) de células B de bajo grado. Los marcadores de IHQ utilizados habitualmente se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Marcadores IHQ útiles para el diagnostico de LZM.

Tipo de Marcador	Marcador Tisular	Expresión en LZM	Utilidad Diagnóstica y Diagnóstico Diferencial
Linaje Linfoide B	CD20, CD79a, PAX5	Positivo (+)	Confirma el origen de células B neoplásicas y sirve de diana terapéutica (ej. Rituximab).
Marcadores de Zona Marginal	MNDA	Positivo (+ / ~75%)	Útil para apoyar el origen marginal y diferenciarlo del Linfoma Folicular difuso (usualmente MNDA-).
	IRTA1	Positivo (+ / ~75%)	Altamente específico para LZM ganglionar y extranodal (MALT); ausente en la mayoría de los linfomas foliculares.
Exclusión de otros Linfomas	CD5	Negativo (-)	Su negatividad excluye la Leucemia Linfática Crónica (LLC/LLP) y el Linfoma de Células del Manto (LCM).
	CD23	Negativo (-)	Ayuda a descartar LLC/LLP (que es CD23+). Muestra redes de células dendríticas atrapadas.
	Ciclina D1 / SOX11	Negativo (-)	Excluye de forma categórica el Linfoma de Células del Manto.
	CD10 / BCL6	Negativo (-)	Excluye el Linfoma Folicular (marcadores de centro germinal).
Arquitectura Folicular	CD21, CD35	Positivo (en estroma)	Tiñe las mallas de células dendríticas foliculares remanentes o colonizadas por el tumor.
Diferenciación Plasmocítica	Cadenas Kappa / Lambda	Restricción Clonal	El LZM frecuentemente se diferencia a células plasmáticas; la tinción demuestra la presencia de una sola cadena ligera (monoclonalidad).
Proliferación Celular	Ki-67	Bajo (<20-30%)	Confirma la naturaleza indolente de bajo grado del tumor. Un índice alto indica transformación a linfoma agresivo.

El LZMN es una neoplasia ganglionar primaria de células B que morfológicamente se asemeja a la afectación ganglionar por LZME o LZM esplénico, pero sin evidencia de enfermedad extraganglionar o esplénica. Raramente puede haber afectación de sangre periférica y se observa afectación de la médula ósea en un tercio de los casos. La presencia de redes celulares favorece el diagnóstico de LZMN. Las mutaciones del gen MYD88 suelen detectarse en el linfoma linfoplasmocítico y raramente en el LZMN. La trisomía de los cromosomas 3 y 18, las ganancias de 2p y 6p y la pérdida de 1p y 6q son frecuentes en el LZMN, junto con variantes somáticas habituales en los genes KMT2D, PTPRD, NOTCH2 y KLF2.
La mayoría de los pacientes con LZMN presentan enfermedad ganglionar diseminada, aunque a menudo no voluminosa. Todos los pacientes deben someterse a una estadificación por tomografía computarizada (TC) o PET/CT.

Enfermedad transformada:
La transformación histológica de alto grado (TAG), típicamente a linfoma difuso de células B grandes (LDCGB), ocurre en el 3 al 20% de los casos, con un tiempo mediano de 3,7 años desde el diagnóstico de LZM hasta TAG. En el LZMN se observa una mezcla de tipos celulares, pero la presencia de >20% de células B grandes sugiere una TAG. Sin embargo, el diagnóstico de LDCGB solo debe establecerse si se identifican láminas o "mantos" claramente delimitados de células B grandes. En algunos casos, se ha descrito un infiltrado abundante de células T colaboradoras foliculares PD1+, lo que puede plantear un desafío diagnóstico para diferenciarlo del linfoma de células T; esto también puede observarse en el LZME. La TAG habitualmente se manifiesta con inmunofenotipo no centro germinal y el mayor riesgo de transformación se describe en pacientes con LZM esplénico (14%). Se han descrito casos menos frecuentes de transformación a linfoma de Hodgkin clásico y a leucemia de células plasmáticas. En muchos casos es posible demostrar una relación clonal entre el LZM y la enfermedad transformada; sin embargo, algunas transformaciones aparentes pueden corresponder, en realidad, a segundos linfomas sin relación clonal.
Un estudio retrospectivo de un solo centro que incluyó 564 casos de TAG confirmados por biopsia entre 1990 y 2016 -en su mayoría casos de EMZL(86%)- identificó niveles elevados de LDH y la falta de obtención de una respuesta completa (RC) como factores predictivos independientes de TAG. La TAG se asoció con una supervivencia inferior (supervivencia global [SG] a 5 años del 65% con TAG frente al 86% sin TAG; p< 0,001), especialmente si ocurría dentro de los 12 meses posteriores al diagnóstico (SG a 4 años del 43% frente al 81% en casos de transformación a más de 12 meses; p< 0,001). Ante la sospecha de TAG, un PET-TC puede resultar útil para identificar un sitio adecuado para la biopsia y la confirmación diagnóstica. El tratamiento sigue principios de manejo similares a los empleados para el LF transformado[10].

Pronóstico:
Los investigadores del grupo FIL-NF10 (Fondazione Italiana Linfomi) realizaron además el análisis multivariante de 501 pacientes con LZM. Los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) por encima del límite superior de la normalidad, la hemoglobina <12 g/dL, el recuento absoluto de linfocitos $<1 \times 10^9$/L, las plaquetas $<100 \times 10^9$/L y el subtipo de LZM (nodal o diseminado) se asociaron de forma independiente con una supervivencia libre de progresión (SLP) inferior. El índice pronóstico internacional para el LZM (MZL-IPI) propuesto combinó estos 5 factores y definió grupos de riesgo bajo (0 factores, 27%), intermedio (1-2 factores, 57%) y alto (≥3 factores, 16%), con una SLP a 5 años del 85%, 66% y 37%, respectivamente. En comparación con el grupo de riesgo bajo, los grupos intermedio y alto riesgo presentaron una SLP y OS inferior[3,9].

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL: ESTADIOS LOCALIZADOS

El pronóstico del LZMN es muy favorable, con una SG a 5 años cercana al 91% según un estudio retrospectivo de 187 pacientes. Existe una probabilidad entre 4 de no requerir ningún tipo de tratamiento a 5 años, mientras que el riesgo de transformación a LDCGB es moderado, con una incidencia acumulada de, aproximadamente, el 15% a 10 años[11].
Se documentó enfermedad en estadio localizado (estadios I y II) en el 41% de los 187 pacientes con LZMN de la base de datos del Memorial Sloan Kettering, aunque no todos los pacientes se sometieron a un examen inicial de médula ósea. Al igual que en el LZME en estadio inicial, se prefiere la radioterapia

(RT) para el LZMN en estadio localizado, si bien la evidencia se basa principalmente en los hallazgos de un ensayo de fase III sobre LNH indolentes que incluía casos de LZMN junto con LF de forma predominante. En dicho estudio, se prefirió la RT con 24 Gy en 12 fracciones frente a la pauta de 4 Gy en 2 fracciones; no obstante, esta última sigue siendo una alternativa útil en el tratamiento paliativo[6].

El LZMN se asocia a la infección por el virus de la hepatitis C, mientras que las enfermedades autoinmunitarias son menos frecuentes en comparación con otros subtipos de LZM. En los casos asociados al VHC, se prefiere la erradicación viral mediante terapia con antivirales de acción directa, ya que esta conduce a la regresión del linfoma en una gran proporción de pacientes con LZMN asociado al VHC, incluidos aquellos con enfermedad en estadio avanzado que no requerían una respuesta terapéutica urgente. El seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento >6 años) de este grupo de pacientes mostró respuestas duraderas, a pesar de que solo una minoría de los casos logró la negatividad de la enfermedad residual medible (ERM)[12].

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL: ESTADIOS AVANZADOS

No existen criterios validados para el inicio del tratamiento en el LZMN avanzado. Los criterios del Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) para el LF continúan utilizándose ampliamente en el LZM, ya que incorporan índices clínicamente significativos: ≥ 3 ganglios linfáticos de ≥ 3 cm de diámetro o una masa tumoral ≥ 7 cm, esplenomegalia, citopenia o enfermedad leucémica, derrame pleural o ascitis, compresión de órganos o síntomas B.

Dada la infrecuencia del LZMN, la evidencia en estadios avanzados se basa, generalmente, en estudios de LNH indolentes que incluye un subgrupo de LZM o en estudios de pacientes con LZM: LZME, LZM esplénico y LZMN. La siguientes terapias sistémicas se han evaluado en el contexto de primera línea (1L) e incluyen pacientes con LZMN:

- Combinaciones de Inmunoquimioterapia:

El Consorcio CILS ha publicado los resultados de 2 estudios clínicos fase II que evaluaron R-CVP (rituximab–ciclofosfamida–vincristina–prednisona) en LZME y LZMN. Se reportó una SLP a 3 años de 59% para R-CVP sin mantenimiento y 81% para R-CVP con rituximab mantenimiento (375mg/m2 cada 8 semanas por 12 ciclos)[13].

El uso de la combinación de bendamustina y rituximab (BR) se ha consolidado como tratamiento estándar basándose en los estudios StiL y BRIGHT, que compararon este régimen con R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) y R-CVP en una cohorte mixta de linfomas indolentes que incluía el LZM[14]. Sin embargo, estos estudios incluyeron solo un 14% y 12% de pacientes con LZM y los resultados para este subgrupo no demostraron diferencia significativa entre ambas estrategias.

En el estudio Stil, el tratamiento con BR también demostró elevadas de TRG y RC en el LZMN, del 93% y el 71%, respectivamente[15].

- Inmunoterapia: regímenes de inmunoterapia sin citotóxicos

Si bien son efectivos, los enfoques de quimioterapia-inmunoterapia están asociados con importantes toxicidades a corto y largo plazo, especialmente en la población de edad avanzada. También en el LZMN, rituximab como agente único sigue teniendo un papel en personas frágiles y de edad avanzada que no son aptas para quimioinmunoterapia[16].

Más recientemente se han evaluado enfoques novedosos que combinan inmunoterapia libre de citotóxicos; esquemas seleccionados se presentan en la tabla 2.

La combinación de lenalidomida con rituximab (R2) representa un enfoque de este tipo basado en un estudio de 156 pacientes que incluyó 30 pacientes con LZM (18 pacientes, 60% correspondían a LZMN), reportando una TRG del 88%, RC del 56% y una SLP y SG similar para todos los subgrupos incluidos de LZM (49% y 96% a 5 años respectivamente)[17].

Mosunetuzumab (un anticuerpo biespecífico CD3 x CD20) en monoterapia en pacientes con LZM no tratados previamente, fue evaluado en el ensayo de fase II MorningSun cuyo objetivo principal fue la SLP a los 24 meses[18]. Su análisis provisional de 36 pacientes mostró una tasa de RG y RC del 77,8% y 63,9%, respectivamente, sin alcanzar la mediana de SLP. La incidencia del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) fue del 36,1%, todos los cuales fueron de grado 1-2.

Un ensayo de fase II utilizó 8 ciclos de mosunetuzumab, con la adición de lenalidomida 10 mg en los ciclos 5 al 8 para profundizar la respuesta si se

obtuvo menos de RC. Completó el reclutamiento con un total de 52 pacientes, que incluían la mayoría de pacientes con FL y 17 LZM sin tratamiento previo (33%). Entre 43 respuestas evaluables, al corte de datos en julio de 2025, el objetivo principal RC post ciclo 8, se logró en el 88% de los pacientes con LZM. Según un informe anterior, 5 de 14 pacientes con LZM recibieron tratamiento con lenalidomida y el 79% alcanzó RC. Se informaron eventos adversos (EA) en el 33%, incluidos SLC (12%), dolor abdominal (4%) y neumonía (4%)[19].

Otro régimen libre de citotóxicos que se está evaluando es una combinación de rituximab e interferón pegilado α-2B en 57 pacientes con linfoma de células B indolente en el ensayo de fase II RIPPLE, con 21 pacientes con LZM, reportando RG 62% y RC 57%[6].

- Inhibidores de la tirosin kinasa de Bruton (iBTK)

Los iBTK han establecido un rol en el tratamiento del LZM recaído-refractario (R/R), aunque se ha reportado evidencia de su eficacia en primera línea (1L) terapéutica.

Un análisis retrospectivo de 12 pacientes en EEUU que recibieron **ibrutinib** en 1L, reportó una TRG del 83% con RC del 42% y una SLP a 3 años del 55% [20]. Aunque ibrutinib fue retirado voluntariamente del mercado estadounidense para la indicación en LZM R/R tras los resultados negativos del ensayo SELENE que no mostraron beneficios en la SLP para ibrutinib en combinación con quimioinmunoterapia versus quimioinmunoterapia[21], este análisis retrospectivo apoya una hipótesis importante sobre el uso del agente único en el tratamiento de 1L de LZM.

El ensayo de fase II IELSG-47/MALIBU exploró la eficacia y seguridad de ibrutinib y rituximab (IR) en LZMN y LZM esplénico. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, se reportó para IR una TRG a 12 meses del 94 % y RC del 54% con una duración media de respuesta (DMR) de 45,6 meses (IC 95%, 22,7-NE)[22].

Orelabrutinib, otro iBTK covalente fue recientemente analizado en un estudio retrospectivo chino que incluyó 47 pacientes con LZM, incluidos 29 pacientes sin tratamiento previo.

Se administró orelabrutinib como monoterapia (n=8) o en varias combinaciones con otros agentes activos, incluidos anticuerpos anti CD20 (n=17), rituximab más lenalidomida (n=2), o quimioterapia-inmunoterapia (n=2). La TRG en 1L fue del 87,5% con EA grado ≥ 3 del 12,8% (el mas común: neutropenia 12%). Con un tamaño de muestra limitado y tratamientos heterogéneos, estos datos plantean la posibilidad de combinar iBTK covalentes de manera efectiva en el tratamiento inicial[23]. A la fecha, también se cuenta con estudios de orelabrutinib en combinación con obinutuzumab +/- lenalidomida y con rituximab, al igual que un esquema secuencial de quimioinmunoterapia seguido de monoterapia con orelabrutinib durante 12 ciclos, en pacientes con LZM de alto riesgo y en aquellos que no lograron una RC tras la quimioinmunoterapia (estudio de fase II Optimize, un estudio de fase II evaluó la combinación de **acalabrutinib**, rituximab y lenalidomida en 60 pacientes con linfoma de células B indolente, entre los que se incluían 10 pacientes con LZM sin tratamiento previo, con los datos específicos del subgrupo de LZM aún pendientes de publicación, pero resultados muy alentadores para la cohorte global (TRG del 100% y RC del 90%).

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE LA ZONA MARGINAL NODAL: RECAÍDOS

El LZMN es una entidad incurable y aunque el tratamiento inicial habitualmente lleva a remisiones prolongadas, la recaída es frecuente, especialmente con formas de presentación avanzada. La progresión temprana dentro de los 24 meses del inicio de una terapia sistémica (POD24) es inusual y se asocia a sobrevida más corta.

El tratamiento del LZM recaído sigue un paradigma similar al LF R/R: RT para recaída localizada y vigilancia activa para recaída en estadíos avanzados. La inmunoquimioterapia estándar produce TRG de 85%–93% y RC de 54%–78%, sin estrategias específicas para los pacientes POD24.

Lenalidomide en combinación con Rituximab (R2) fue analizada en el estudio fase III AUGMENT y demostró SLP superior a rituximab + placebo (HR=0.46, p<0.0001) aunque la representación del LZM R/R fue del 18% de la cohorte. Este estudio fue seguido por el IBCL-¬081 MAGNIFY, estudio fase III de R2 seguido por rituximab mantenimiento que incluyó 19% de pacientes con LZM R/R con TRG y RC del 71% y 42%, respectivamente y mediana de SLP de 50.5 meses[26].

Como la BTK tiene un rol crítico en la pathogenesis

Tabla 2: Ensayos clínicos seleccionados en el tratamiento de primera línea del linfoma de la zona marginal nodal (LZMN). Tratamiento sin quimioterapia citotóxica. SLC: Síndrome de liberación de citoquinas, DMR duración mediana de respuesta.

Ensayo clínico	Pacientes	FU	Esquema	Respuesta (%)	Eficacia	EA (grado ≥ 3)
R2 (fase II)	n = 30 (LZM)	75 m	Lenalidomida + rituximab	TRG: 93%. RC: 70%	SLP mediana: 59,8 meses. SG a 5 años: 96%	Neutropenia (33%), leucopenia (7%) y trombocitopenia (7%)
Mosunetuzumab ± lenalidomida (fase II)	n = 17 (LZM)	14 m	Mosunetuzumab ± lenalidomida, adaptado a la respuesta	TRG: 86% (incluidos pacientes con LF). RC: 88% (solo en LZM)		Fatiga (1%), exantema (8%). Sin SLC de grado ≥ 2
IELSG-47/ MALIBU (fase II)	n = 45 LZMN y LZM esplénico	41 m	Rituximab + ibrutinib	TRG: 94%. RC: 54%	DMR: 45,6 m	

del LZM, los iBTK covalentes han sido analizados en LZM y tanto ibrutinib como zanubrutinib han sido aprobados para pacientes recaídos.

El estudio fundamental de fase II PCYC-1121 sobre la monoterapia con **ibrutinib** en 63 pacientes con una mediana de 2 líneas de tratamiento previas demostró una TRG del 58%, una DMR de 27,6 meses y una mediana de SLP de 15,7 meses a los 33 meses de seguimiento. Se observaron respuestas en todos los subtipos de MZL, y un análisis exploratorio demostró una asociación entre las mutaciones génicas de la vía NF-κB y mejores resultados[24].

En el ensayo MAGNOLIA, la monoterapia con **zanubrutinib** (iBTK de segunda generación) demostró una TRG del 68,2 % y de RC del 25,8 %, con una SLP a los 15 meses del 82,5 %; estos resultados condujeron a su aprobación por la FDA y la EMA para el tratamiento LZM R/R tras un tratamiento previo con anti-CD20. También se observaron beneficios en pacientes de ≥75 años (TRG 94%) y en aquellos refractarios a la última línea de tratamiento (TRG 67%)[25]. Un estudio piloto demostró la actividad de acalabrutinib en el LZM R/R.

Los iBTK no covalentes también fueron estudiados para el tratamiento de LZM R/R. El pirtobrutinib reportó una TRG 50% en 36 pacientes con LZM R/R incluyendo 26 pacientes previamente expuestos a iBTK covalentes, con una TRG 46%[28]. Nemtabrutinib, otro iBTK no covalente, se evaluó en el estudio fase II BELWAVE-¬ 003 para LZM R/R. Entre 23 pacientes con LZM R/R, con una mediana de 3 líneas previas y refractarios a tratamiento previo con iBTK covalente. Reportó TRG 53%, DMR 7,4 meses, RC de 24% luego de una mediana de seguimiento de 9,5 meses[27].

Las nuevas opciones terapéuticas para el LZMN R/R se han limitado a los iBTK de administración continua y a los fármacos inmunomoduladores. Sin embargo, esta situación está cambiando a medida que maduran los datos sobre nuevos agentes dirigidos - como la terapia con células CAR-T y las terapias de reclutamiento de células T- y se investigan activamente nuevas combinaciones y tratamientos (venetoclax+/- ibrutinib, sonrotoclax, tafasitamab, epcoritamab, loncastuximab, degradadores de BTK). El trasplante de células precursoras hematopoyéticas podría tener un rol en pacientes con LZM R/R precoz (POD24)[6].

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de AbbVie; Adium; AstraZeneca; BeOne; Elea; Janssen; Lilly y Takeda por conferencias y actividades educativas.

Bibliografía

1. P. Sriskandarajah and C. E. Dearden, "Epidemiology and Environmental Aspects of Marginal Zone Lymphomas," Best Practice & Research. *Clinical Haematology* 30, no. 1–2 (2017): 84–91.
2. Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022). https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2
3. Arcaini L, et al. Marginal Zone Lymphoma International Prognostic Index: A Unifying Prognostic Index for Marginal Zone Lymphomas Requiring Systemic Treatment. *EClinicalMedicine* 72, no. 102592 (2024): 102592.
4. Lossos I, et al. Peripheral Blood Involvement in Extranodal Marginal Zone Lymphoma. *British Journal of Haematology* 208 (2025): bjh.70232, https://doi.org/10.1111
5. Bommier C, et al. "Redefining Classification Algorithm and Staging System in Marginal Zone Lymphoma,"Hematological Oncology 43, no. S3 (2025): e598_70096.
6. Noor WD, Seymour JF, Cheah CY. Marginal Zone Lymphoma: 2026 Update on Diagnosis and Management. *Am J Hematol*. 2026 Jun;101(6):1320-1340. doi: 10.1002/ajh.70289. Epub 2026 Mar 23. PMID: 41867085
7. Walewska R, et al Guideline for the diagnosis and management of marginal zone lymphomas: A British Society of Haematology Guideline. *British Journal of Haematology* Volume 204, Issue 1 pp. 86-107. https://doi.org/10.1111/bjh.19064.
8. Grununberg A et al. Patient characteristics and treatment outcomes in marginal zone lymphoma: results of the prospective German MZL registry. *Leukemia* (2026) 40:845–850; https://doi.org/10.1038/s41375-026- 02869-7
9. S. Luminari, et al. Survival After First Relapse in Marginal Zone Lymphomas: Prospective Data From the International Observational NF10 Study by the Fondazione Italiana Linfomi. *Blood* 144, no. 1 (2024): 1639.
10. Alderuccio JP, et al. Risk factors for transformation to higher-grade lymphoma and its impact on survival in a large cohort of patients with marginal zone lymphoma from a single institution. *J Clin Oncol*. 2018;36(34):3370–80.
11. Stuver, R. et al., Retrospective Characterization of Nodal Marginal Zone Lymphoma. *Blood Advances* 7, no. 17 (2023):4838–4847.
12. Merli M., Genuardi, E. y Zibellini, S. Long term benefit and molecular features of patients with HCV-¬ associated Indolent Lymphomas treated with direct-¬acting antivirals: 6 year follow up of the FIL_Bart study. *Hematology/Oncology* 43, no. S3 (2025): e51_70093.
13. Oh SY, et al. Phase II study of R-CVP followed by rituximab maintenance therapy for patients with advanced marginal zone lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *Cancer Commun* (Lond). 2019;39(1):58.
14. Rummel M, et al. Bendamustine plus rituximab vs CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 2013; 381, 1203-10K.
15. Laribi, et al., The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-¬cell lymphoma," *Hematological Oncology* 35, no. 4 (2017): 536–541.
16. A. J. Olszewski, T. Ollila, and J. L. Reagan. Rituximab alone versus rituximab plus bendamustine for Splenic and Nodal Marginal Zone Lymphoma. *Hematological Oncology* 37, no. S2 (2019): 225–226.
17. M. Becnel, L. Nastoupil, F. Samaniego, et al., "Lenalidomide Plus Rituximab (R2) in Previously Untreated Marginal Zone Lymphoma: Subgroup Analysis and Long-¬ Term Follow-¬ Up of an Open-¬ Label Phase 2 Trial," *British Journal of Haematology* 185, no. 5 (2019): 874–882.
18. J. M. Burke, A. M. Tun, J. Villasboas, et al., "IBCL-¬ 1494: MorningSun: Open-¬ Label Phase 2 Trial of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Mosunetuzumab as Frontline Treatment in Symptomatic Patients With Marginal Zone Lymphoma (MZL)," *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 25 (2025): S845.
19. Olszewski, A et al. Mosunetuzumab with response-¬driven lenalidomide augmentation achieves high response rates and immune reprogramming in untreated Follicular and Marginal Zone Lymphoma: A multicenter phase 2 Trial.2025. https://meetings-¬api.hematology.org/api/abstract/vmpreview/ 290670.
20. N. Epperla, Q. Zhao, T. Moyo, et al., "Outcomes of Marginal Zone Lymphoma Treated With Ibrutinib in the First-¬ Line Setting in the United States: A Real-¬ World Analysis," *Blood Advances* 8, no. 3 (2024):549–552.
21. L. J. Nastoupil, G. Hess, M. A. Pavlovsky, et al., "Phase 3 SELENE Study: Ibrutinib Plus BR/R-¬ CHOP in Previously Treated Patients With Follicular or Marginal Zone Lymphoma," *Blood Advances* 7, no. 22 (2023): 7141–7150.

22. Thieblemont, C et al., "Rituximab and Ibrutinib Combination in Untreated SMZL and NMZL: Long-¬ Term Outcome and the Impact of Early Minimal Residual Disease From the IELSG47/MALIBU Phase II Study," *Hematological Oncology* 43, no. S3 (2025): e254_70094.

23. H. Li, J. Liu, Y. Chen, et al., "589 | the Efficacy and Safety of Orelabrutinib-¬ Based Regimens in the Treatment of Marginal Zone Lymphoma: A Retrospective Real-¬ World Study," *Hematological Oncology* 43, no. S3 (2025): e589_70096.

24. Noy A, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Blood*. 2017;129(16):2224–32.

25. Opat S, et al. The MAGNOLIA trial: zanubrutinib, a next-generation Bruton tyrosine kinase inhibitor, demonstrates safety and efficacy in relapsed/refractory marginal zone lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2021;27(23):6323–32.

26. Lansigan F. et al. IBCL-¬ 081MAGNIFY Phase 3b Study of Lenalidomide + Rituximab (R2) Followed by Maintenance in Relapsed/Refractory Indolent Non-¬Hodgkin Lymphoma: Complete Induction Phase Analysis," Clinical Lymphoma, *Myeloma & Leukemia* 22, no. 2 (2022): S384.

27. A. Tucci, Y. Herishanu, and J. Dupont, "Nemtabrutinib in Relapsed or Refractory Marginal Zone Lymphoma: Updated Results From Cohort of the Phase 2 Bellwave-¬ 003 Study," *Hematology/Oncology* 43, no. (2025): e256_70094.

28. K. Patel, J. M. Vose, S. D. Nasta, et al., "Pirtobrutinib, a Highly Selective, Non-¬ Covalent (Reversible) BTK Inhibitor in Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma: Results From Phase 1/2 BRUIN Study," *Blood* 142, no. 1 (2023): 1660.

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.

Neoplasias Mieloproliferativas Philadelphia Negativas en pacientes AYA

Myeloproliferative Neoplasms Philadelphia Negative in AYA patients

Ana Romina Montivero.

Hospital Privado Universitario de Córdoba, Argentina

romina.montivero@hospitalprivado.com.ar

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Ph− NMP Ph- en AYA: ¿Un enfoque diferente?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 34-36, 2026

Palabras claves: Pacientes AYA, Neoplasias Mielorpoliferativas; tratamiento.

Keywords: AYA patients; Myeloproliferative Naoplasms; treatment.

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas (NMP) crónicas Philadelphia negativas comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas que incluye principalmente a la policitemia vera (PV), la trombocitemia esencial (TE), la mielofibrosis primaria (MFP) y las neoplasias mieloproliferativas no clasificables (NMP-U). Estas entidades se caracterizan por proliferación de una o más líneas mieloides y presentan un curso clínico variable, asociado a riesgo de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, progresión a mielofibrosis secundaria y, con menor frecuencia, transformación a leucemia aguda.

En este documento se mostrarán las características clínicas, genéticas y moleculares de esta población, como así también las indicaciones de tratamiento, el manejo en pacientes AYA durante el embarazo y la necesidad o no de trasplante alogénico.

Si bien las NMP se diagnostican predominantemente en pacientes de mayor edad, con una incidencia creciente a partir de la sexta década de la vida, una proporción significativa de los casos ocurre en individuos jóvenes. Se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes con TE o PV son diagnosticados antes de los 40 años[1,2]. Sin embargo, la información disponible acerca de las características clínicas, biológicas y evolutivas de los pacientes adolescentes y adultos jóvenes —adolescents and young adults (AYA)— continúa siendo limitada.

Este aspecto resulta particularmente relevante dado que los modelos de estratificación de riesgo y gran parte de las recomendaciones terapéuticas actualmente utilizadas en NMP han sido desarrollados y validados principalmente en poblaciones de mayor edad. En consecuencia, su capacidad para estimar adecuadamente el riesgo de complicaciones y orientar decisiones terapéuticas en pacientes jóvenes puede ser diferente. Un aspecto relevante sobre los pacientes AYA es que presentan una expectativa de vida prolongada y, por lo tanto, una exposición acumulativa durante varias décadas al riesgo de trombosis, progresión de la enfermedad y toxicidad derivada de los tratamientos.

Por otra parte, la edad al diagnóstico podría asociarse con diferencias en el fenotipo de presentación, perfil mutacional, prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tipo y localización de los eventos trombóticos, indicaciones de tratamiento y evolución a largo plazo. La caracterización de estas diferencias resulta particularmente importante en una población que potencialmente convivirá con la enfermedad durante varias décadas.

Al mirar los reportes y ver la evidencia, la NMP más frecuente en este grupo de pacientes fue la TE seguida por PV y por último MF. La media de edad de diagnóstico en las NMP en pacientes AYA va desde los 20 a 36 años.

Con respecto a las características clínicas de estos pacientes, muchos de ellos al igual que los pacientes mayores, pueden ser asintomáticos siendo diagnosticados en forma incidental; no así como otros, que al igual que los adultos comienzan con síntomas característicos que impulsan a la búsqueda diagnóstica de estas patologías[1].

Las características de laboratorio pueden ser variables, pero se ha constatado una tendencia a la trombocitosis y leucocitosis. Se cree que puede estar relacionado al hecho de que en esta población la hematopoyesis relacionada con la edad, todavía no ha declinado.

Algunos grupos han reportado mayor incidencia de esplenomegalia al inicio y en la bibliografía, esto se ha correlacionado con ciertas complicaciones como trombosis o progresión[2]. Por otra parte, es rara la presentación con signos de hemorragia.

Al analizar el perfil molecular, los pacientes AYA tiene mayor frecuencia de casos con NMP Triple negativas (TN) definido como la ausencia de mutaciones drivers (JAK 2, CALR y MPL), en comparación con la población de pacientes > 40 años. En relación a las mutaciones drivers, la incidencia de pacientes con TE y mutación en CALR es notablemente mayor en pacientes AYA que en pacientes > de 40 años, lo cual también se observó en pacientes con MFP[3]. Otro hallazgo importante que coincide con la población adulta es la mayor frecuencia de JAK 2 como mutación driver principal, mostrando más de un 90% en pacientes con PV y de un 40 a 75% de pacientes con TE. Paralelamente, los pacientes AYA JAK 2 mutados suelen tener una variante alélica menor que los pacientes adultos[1,4].

Con respecto al índice de trombosis y hemorragia, está comprobado que existe alto riesgo de eventos trombóticos en pacientes jóvenes, y dentro de este grupo, la incidencia de trombosis esplácnica es de hasta un 70%. No se han reportado muchos casos con eventos trombóticos arteriales, siendo esto más frecuente en la población adulta. Según lo que muestra la evidencia, pueden llegar a individualizarse algunas características que pueden estar asociadas a mayor riesgo de trombosis en pacientes AYA, como el sexo masculino, la presencia de hemoglobina > 14 gr/dl y la presencia de esplenomegalia. Considerando los eventos hemorrágicos, estos no son frecuentes habiendo reportes en la bibliografía que van desde 0% hasta un 13%[5,6].

Cuando se analiza la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) de los pacientes AYA se vieron altas tasas de progresión a fibrosis en los casos de TE y PV , lo cual se cree que tiene que ver con la sobrevida extendida de estos pacientes. La progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) es menos frecuente, pero se han asociado algunos factores que fueron influyentes como la presencia de leucocitosis o mutaciones en genes de alto riesgo con ASXL1. Si bien el riesgo de progresión es alto, la sobrevida global es mayor en comparación a los pacientes no AYA[7].

El manejo terapéutico de los pacientes AYA con NMP comienza en primer lugar con la estratificación de riesgo. Está claro que a menos que el paciente tenga un evento trombótico asociado, estará ubicado en el grupo de pacientes de bajo riesgo según las guías de la European Leukemia Net (ELN).

En el caso de pacientes con TE, se sabe que en el grupo de pacientes AYA, la mutación driver más frecuente fue CALR. Considerando que la TE CALR mutada se asocia a menor riesgo trombótico y al hecho de la trombocitosis extrema que pueden tener estos pacientes, es importante considerar cuidadosamente el uso de prevención con aspirina. Es por eso, que en muchos trabajos se omite el uso de aspirina en esta población. En los casos en que es necesario realizar citorreducción, se reemplaza el uso en primera línea de Hidroxiurea (HU) por el uso de Interferon-alfa o Ropeginterferon. No obstante no está bien establecido su efecto en reducción molecular en pacientes con TE CALR mutados en comparación con pacientes JAK2 mutados[1,8].

En los pacientes con PV, al igual que en TE, los pacientes menores de 40 años se encuentran en el grupo de bajo riesgo a menos que tengan un evento trombótico asociado. El objetivo es mantener un hematocrito <45% y la prevención con bajas dosis de aspirina por el hecho de que la mayoría de los pacientes son JAK 2 mutados y esto se relaciona con mayor riesgo de evento trombótico. En el caso de ser necesario tratamiento citorreductor, el tratamiento de elección en primera línea es el peginterferón o ropeginterferón, con el cual se ha comprobado

científicamente lograr reducción de la variante alélica (VAF). En el caso de resistencia o intolerancia, debe considerarse como opción de tratamiento de segunda línea el uso de ruxolitinib, el cual se asoció a respuesta terapéutica logrando reducción del hematocrito, reducción del tamaño del bazo en los pacientes con esplenomegalia y mejoría de los síntomas[1,9].

En cuanto a los pacientes con MFP, es muy importante una correcta caracterización para lo cual nos ayudarán los scores de riesgo en los cuales, si el paciente a pesar de ser joven tiene otras características clínicas como citopenias, cariotipo complejo o mutaciones moleculares de alto riesgo su posición cambia como así también la estrategia terapéutica que se va a tomar. Si el paciente es asintomático y no tiene factores de riesgo puede permanecer en observación sin tratamiento. En el caso de los pacientes sintomáticos, los inhibidores de JAK (JAKi) son la opción en primera línea. Si el paciente se encuentra dentro de la categoría de riesgo intermedio-2 o alto riesgo, es importante ofrecer la opción de trasplante alogénico. Si bien es la única terapia curativa en este escenario, es importante mencionar el riesgo de complicaciones relacionadas a trasplante. En la actualidad existen nuevas terapias dirigidas a pacientes CALR mutados con los anticuerpos anti CALR o terapias combinadas con JAKi más inhibidores de BCL-xl (Navitoclax) o BET (Pelabrsib)[1,10].

Es importante también considerar cómo impactan estas patologías en la calidad de vida de los pacientes AYA, ya que en los reportes se evidencia un número importante de pacientes con cambios y sintomatología que empeora su calidad de vida. Por ese motivo, debemos poner énfasis en el manejo multidisciplinario de esta población para así detectar en forma temprana los signos que pueden modificarse actuando a tiempo.

Declaración de conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de GSK, Amgen y BMS por conferencias.

Bibliografía

1. Hannah Goulart1, Lucia Masarova2, Ruben Mesa3, y col. Neoplasms in the Adolescent and Young Adult Population: A Comprehensive Review of the Literature. Br J Haematol. 2024 July ; 205(1): 48–60. doi:10.1111/bjh.19557.
2. Marta Sobas,1 Jean-Jacques Kiladjian,2 et al.Real-world study of children and young adults with myeloproliferative neoplasms: identifying risks and unmet needs. Blood Adv 2022 Sep 13;6(17):5171-5183. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007201.
3. Zoey Harris1,*, Hannah Kaizer1,*, Aria Wei1, y col. Characterization of myeloproliferative neoplasms in the paediatric and young adult population. Br J Haematol. 2023 May;201(3):449-458. doi: 10.1111/bjh.1865
4. Dipal Mehta * , Holly Theaker, Hugo Ferreira y col. Adolescent and young adult patients with 'Philadelphia negative'myeloproliferative neoplasms: a real world, UK tertiary-centre study. Current Research in Translational Medicine 73 (2025) 103530
5. Boddu P, Masarova L, Verstovsek S, Strati P y col. Patient characteristics and outcomes in adolescents and young adults with classical Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. Ann Hematol. 2018;97(1):109–21.
6. Barzilai M, Kirgner I, Avivi I, et al. Characteristics and outcomes of young adults with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. Eur J Haematol. 2019;102(6):504–8.
7. Szuber N, Vallapureddy RR, Penna D, et al. Myeloproliferativeneoplasms in the young: Mayo Clinic experience with 361 patients age 40 years or younger. Am J Hematol. 2018;93(12):1474–84
8. Yan Beauverd J-CI, MD, PhD, et al. Impact of Cytoreductive Drugs upon Outcomes in a Contemporary Cohort of Adolescent and Young Adults with Essential Thrombocythemia and Polycythemia Vera. ASHAnnual Meeting and Exposition; December 11, 2023; San Diego, CA2023.
9. Harrison CN, Nangalia J, Boucher R, Ruxolitinib Versus
10. Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. J Clin Oncol. 2023;41(19):3534–44.
11. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, y col.al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):787–98.

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.

Mielofibrosis en AYA. Trasplante más allá de los scores.

Myelofibrosis in AYA. Transplantation beyond scores.

Jorge Alberto Arbelbide.

Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina

jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Ph− NMP Ph- en AYA: ¿Un enfoque diferente?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 37-43, 2026

Palabras claves: Mielofibrosis;
tratamiento;
trasplante alogénico de medula ósea.

Keywords: Myelofibrosis;
treatment;
allogeneic bone marrow transplantation.

Introducción:

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, citopenias, un mayor riesgo de complicaciones vasculares y riesgo de transformación a leucemia aguda, puede presentarse de novo como mielofibrosis primaria (MPF) o posterior a trombocitemia esencial (PET-MF) o policitemia vera (PPV-MF). Las características clínicas y el pronóstico de la MF son variables; algunos pacientes pueden permanecer relativamente asintomáticos con enfermedad estable durante muchos años, mientras que otros sufren una evolución clínica más agresiva con síntomas debilitantes y/o transformación temprana a fase acelerada o blástica (FA/FB).

En la era de los inhibidores de JAK, el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TALLO) sigue siendo el único tratamiento curativo para pacientes con mielofibrosis (MF)[1].

La Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (ASTCT) considera el TALLO como el tratamiento estándar con evidencia clínica para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto)[2].

Las recomendaciones de EBMT/ELN incluyen además de los pacientes de riesgo intermedio-2 o alto en el Sistema de Puntuación Pronóstica Internacional Dinámica (DIPSS), o puntuación de alto riesgo en el Sistema de Puntuación Pronóstica Internacional Mejorada por Mutaciones (MIPSS70 o MIPSS70-plus), a pacientes que tienen una puntuación de riesgo bajo o intermedio en el Sistema de Puntuación para el Trasplante de Mielofibrosis (MPTS)[3].

Los sistemas de puntuación pronóstica clínica desempeñan un papel fundamental en la selección de pacientes con mielofibrosis (MF) que podrían beneficiarse de un TALLO. Las puntuaciones más utilizadas son: 1) el Sistema Internacional de Puntuación Pronóstica (IPSS)[4], que estima la supervivencia en el momento del diagnóstico de MF; 2) el IPSS Dinámico (DIPSS)[5], que utiliza los mismos cinco factores del IPSS, pero es aplicable en cualquier etapa de la enfermedad; y 3) el DIPSS-plus, que considera tres factores adversos adicionales (dependencia de transfusiones, trombocitopenia $<100 \times 10^9$/L y citogenética desfavorable)[6,7].

El avance en el conocimiento de la genética ha per-

mitido desarrollar modelos pronósticos basado en mutaciones para identificar candidatos para el TALLO entre pacientes con DIPSS de riesgo bajo o intermedio-1, quienes se espera que tengan una supervivencia global similar a la de los pacientes con un DIPSS de alto riesgo[8]. Los pacientes que son triples negativos (JAK2/CALR/MPL) o CALR de tipo salvaje y ASXL1 mutado, independientemente de las puntuaciones de riesgo de DIPSS, deben ser considerados para el TALLO[8]. Una combinación pronóstica basada en mutaciones junto con datos clínicos se ha recopilado en un sistema de puntuación MTSS (myelofibrosis transplant scoring system), que predice el pronóstico en mielofibrosis primaria y PET/PPV sometidos a TALLO[9].

Sin embargo, se ha demostrado que scores como el IPSS y DIPSS predicen mal la evolución de los pacientes con mielofibrosis secundaria (MFs): PPV-MF o PET-MF, ya que presentan una mejor supervivencia en comparación con la mielofibrosis primaria[10,11]. Para aquellos pacientes con MFs, se desarrolló el llamado Modelo Pronóstico de Mielofibrosis secundaria a PV y ET (MYSEC-PM), que se basa, predominantemente en factores clínicos (edad, síntomas sistémicos, anemia, trombocitopenia, blastos circulantes y genotipo CALR no mutado y que ha documentado tener una mejor capacidad pronóstica[12,13]. Su rol predictivo para sobrevida fue superior al DIPSS en 159 pacientes con MFs sometidos a TALLO[14].

Recientemente Mora[15] actualizo este score agregando datos moleculares (U2AF1, TP53, SRSF2 y ASXL1) definiendo el MYSEC-mPM y citogenéticos (MYSEC-kmPM) según la presencia de cariotipos complejos y/o monosómicos, definiendo un modelo con perfil genómico y citogenético de cuatro niveles que mejora la predicción de supervivencia en MFs, superando al MYSEC-PM, siendo de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas, incluyendo el momento del trasplante y el ritmo de la monitorización del paciente.

La incorporación de mutaciones de alto riesgo en pacientes con riesgo intermedio 1/bajo según la clasificación DIPSS ha permitido ajustar el riesgo modificando la elegibilidad para un trasplante. Las condiciones clínicas del paciente, el grado de compatibilidad HLA de los donantes potenciales y la decisión del paciente deben considerarse en la decisión final de realizar o no un trasplante.

El aumento de las opciones de tratamiento médico y el cambio en el perfil de riesgo del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas están generando una mayor dificultad para asesorar a los pacientes con mielofibrosis sobre su estrategia de tratamiento óptima. Las combinaciones sinérgicas de la terapia estándar con inhibidores de JAK tienen el potencial de reducir el tamaño del bazo y mejorar los síntomas constitucionales, la calidad de vida y, posiblemente la supervivencia. Esto se contrapone con las mejoras sustanciales en la selección de pacientes y donantes, los regímenes de acondicionamiento y los cuidados de apoyo postrasplante, lo que permite que más pacientes accedan a un TALLO potencialmente curativo[16].

Después de estratificar con los diferentes modelos de scores el pronóstico la MF o MFs, debemos evaluar si esta condición del paciente justifica el riesgo de un TALLO. Para este fin, se debe realizar una evaluación exhaustiva, que asegure que el paciente tenga suficiente reserva funcional de los órganos para soportar el estrés fisiológico del proceso de trasplante, incluida la toxicidad del régimen de acondicionamiento y también las posibles complicaciones postrasplante como la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), citopenia prolongada e infecciones. La evaluación pre-trasplante debe incluir la valoración psicosocial del paciente, su función cardíaca, pulmonar, hepática y renal, donde por lo general, cada institución tiene criterios predefinidos de aptitud para proceder al TALLO.

Actualmente, se observa un incremento de la edad para considerar un trasplante, que incluye pacientes ≥ 65 años, si se encuentran aptos para tolerar el procedimiento. Sin embargo, dado que la disfunción orgánica y las comorbilidades son más frecuentes en las personas mayores, se utilizan régimen de acondicionamiento con intensidad reducida de dosis (RIC) con mayor frecuencia para los pacientes con mayor edad. Daglia reporta en pacientes con una mediana de edad de 67 años (65-74), un resultado comparable al de otros estudios, con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global estimadas a los 6 años del 60 % y el 64 %, respectivamente; la mortalidad no relacionada con la recaída al año fue del 21 %[17].

En un estudio del registro de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea[18], se evaluó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad

a los 2 años. Se incluyeron 1055 pacientes con mielofibrosis trasplantados entre 1995 y 2014. La supervivencia se comparó haciendo un ¨matched¨ contra la población general para determinar el exceso de mortalidad y los factores de riesgo asociados. En los supervivientes a los 2 años, la supervivencia libre de enfermedad fue del 64% (60-68%) y la supervivencia global fue del 74% (71-78%) a los diez años; los resultados fueron mejores en individuos más jóvenes y en mujeres. El exceso de mortalidad fue del 14% (8-21%) en pacientes menores de 45 años y del 33% (13-53%) en pacientes mayores de 65 años. La principal causa de muerte fue la recaída de la enfermedad primaria. El EICH antes de los dos años disminuyó el riesgo de recaída. En el análisis multivariable de mortalidad, se encontró que la edad, el sexo masculino del receptor, la MFs y la ausencia de EICH antes de los dos años aumentaron el riesgo de mortalidad. Este es el estudio más grande realizado hasta la fecha que analiza el pronóstico a largo plazo en pacientes con mielofibrosis sometidos a trasplante. En general, muestra una buena supervivencia en pacientes vivos y en remisión a los dos años. Sin embargo, subraya la importancia de la evaluación la aparición de complicaciones tardías, incluyendo recaídas tardías, complicaciones infecciosas y neoplasias secundarias en el seguimiento de los supervivientes a largo plazo. El planteo si podemos indicar un trasplante en un paciente con MF o MFs por fuera de la recomendación que se establece con los scores pronósticos, es una pregunta abierta. ¿Debe un paciente con DIPSS intermedio 1 someterse a un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas? En líneas generales, pacientes con DIPSS bajo/intermedio 1 tiene una expectativa de vida prolongada y no se consideran de alto riesgo para recibir un TALLO, sin embargo, se puede agregar en esta consideración variables genómicas o de respuesta a terapia, que permitan predecir una peor evolución. La escala pronóstica, denominada MIPSS-70 (sistema internacional de puntuación pronóstica mutacional), puede utilizarse para identificar pacientes con mutaciones consideradas perjudiciales, como ASXL1, EZH2, SRSF2, IDH1/2 y U2AF1. Al combinarse con datos citogenéticos, incluir mutaciones no conductoras (U2AF1) se puede utilizar la herramienta pronóstica mejorada MIPSS 70+ v2.0[19]. Otro factor que puede incidir en la selección de TALLO es el grado de respuesta obtenida a la terapia farmacológica utilizada como "puente al trasplante", generalmente inhibidores de JAK. Se han observado tasas de respuesta más bajas a ruxolitinib en pacientes con mielofibrosis citopénica en comparación con aquellos sin citopenia, lo que hace que los pacientes citopénicos sean considerados con mayor frecuencia para un TALLO más temprano[20]. Es probable tener discrepancias entre las puntuaciones pronósticas modernas y las tradicionales basadas únicamente en parámetros clínicos. Las puntuaciones GIPSS (Genetically inspired prognostic scoring system) y las basadas solo en parámetros clínicos pueden diferir con bastante frecuencia, ya que no comparten ninguna variable. Por ello, para la misma clase de riesgo, se observó una supervivencia global (SG) inferior y una supervivencia libre de leucemia (SLL) peor en pacientes con riesgo genómico frente a pacientes con riesgo clínico elevado (p = 0,08 y p = 0,04, respectivamente)[21]. Un estudio en 24 centros de Francia para mielofibrosis primaria y secundaria evaluó el riesgo pronostico mutacional en 479 pacientes, y los resultados se validaron contra una cohorte independiente publicada previamente (n = 276). Se identifico cuatro grupos genómicos: con mutación TP53; con ≥1 mutación en EZH2, CBL, U2AF1, SRSF2, IDH1, IDH2, NRAS o KRAS (grupo de alto riesgo); con mutación ASXL1 únicamente (sin mutación asociada en TP53 o genes de alto riesgo); y otras mutaciones (NFE2, DNMT3A, TET2, SF3B1). Se encontró que mutaciones en los genes TP53, EZH2, SRSF2, IDH1, IDH2, U2AF1, CBL, NRAS y KRAS como factores pronósticos adversos en la mielofibrosis. Las mutaciones exclusivas de ASXL1 no tuvieron valor pronóstico, lo cual se confirmó en la cohorte de validación. Sin embargo, las mutaciones de ASXL1 confirieron un peor pronóstico cuando se asociaron con una mutación en TP53 o en genes de alto riesgo[22].

Variables que impactan en los resultados del trasplante

La esplenomegalia es un rasgo distintivo de la mielofibrosis, y la esplenomegalia masiva se ha asociado con malos resultados en el trasplante de células hematopoyéticas debido a un mayor riesgo de disfunción del injerto y de fallo del mismo)[23]. Existen tres opciones para controlar la esplenomegalia antes de un TALLO: (1) tratamiento con inhibidores de JAK2 (JAKi), (2) esplenectomía y (3) irradiación esplénica. Los JAKi son actualmente el tratamiento estándar

para pacientes con mielofibrosis y pueden reducir el tamaño del bazo en más del 50 % de los casos. En pacientes refractarios a ruxolitinib, se ha informado que fedratinib produce una tasa global máxima de reducción del volumen esplénico ≥ 35% (RVS35) del 68 %, con un 86 % de respondedores que mantienen una respuesta duradera[24]. La esplenectomía es la segunda opción para reducir el volumen del bazo antes del trasplante: el procedimiento es factible en la mayoría de los pacientes, pero no está exento de complicaciones, especialmente trombosis: la esplenectomía se ha asociado con una recuperación hematológica más rápida, pero posiblemente con un mayor riesgo de recaída, lo que no se traduce en una ventaja de supervivencia[23]. Finalmente, la irradiación esplénica pre-trasplante puede reducir el tamaño del bazo, sin complicaciones vasculares significativas, como las que se observan en la esplenectomía, y los resultados iniciales parecen prometedores[25].

La enfermedad en fase avanzada, el aumento de la edad o la transformación leucémica, a menudo asociadas con la aparición de mutaciones desfavorables adquiridas, podrían representar las dramáticas consecuencias de retrasar el procedimiento de TALLO, ya que todavía no existe una terapia modificadora de la enfermedad eficaz distinta del trasplante.

La posibilidad de obtener rápidamente una respuesta esplénica con JAKi representa una opción atractiva para los médicos que buscan una estrategia de "puente al trasplante", lo que a la larga acelera el tiempo de injerto[26,27]. El uso de JAKi como estrategia previa al TALLO está en aumento y ofrece resultados alentadores. Con este enfoque, los pacientes elegibles deben someterse a TALLO en el momento de la mejor respuesta a JAKi[26]. Se recomienda iniciar el tratamiento con ruxolitinib ≥2 meses antes del trasplante de células madre hematopoyéticas, reducir la dosis gradualmente 5-7 días antes del acondicionamiento y retirarlo por completo el día anterior al acondicionamiento, de acuerdo con las directrices europeas para la mielofibrosis primaria[27]. Recientemente, se evaluó el uso de la inhibición del JAK en el periodo peri-trasplante, desde el periodo pre-trasplante hasta en engraftment sostenido, resultando seguro y eficaz, con bajas incidencias de EICH aguda y recaída. Se obtuvo una excelente función del injerto, una recuperación más temprana de las células B y una recuperación tardía de las células T gamma-delta y las células NK[29].

El tipo de donante es un factor predictivo importante del resultado en pacientes con mielofibrosis trasplantados, prefiriéndose en primera instancia a los donantes hermanos con HLA compatible (MSD), luego a los donantes no emparentados compatibles (MUD) y en tercer lugar a los donantes no emparentados incompatibles (mMUD). Un estudio del CIMBTR con 233 pacientes con MF sometidos a TALLO, mostro en el análisis multivariado que el tipo de donante fue el único factor independiente asociado con la supervivencia (la supervivencia global a 5 años fue del 56%, 48% y 34% para MSD, MUD y mMUD, respectivamente)[30]. La opción de buscar donantes alternativos en la mielofibrosis amplía el grupo de donantes para pacientes que no tienen un hermano histoidentico. Si bien los donantes MSD presentan una supervivencia temprana más favorable debido a una menor mortalidad no relacionada con la recaída (MNR) y a una menor tasa de fallo del injerto, la supervivencia para los otros tipos de donantes es similar. La experiencia del CIBMTR entre 2013-2019 que incluyo 1032 pacientes con mielofibrosis sometidos a trasplante evaluó los resultados según el tipo de donante. La supervivencia global a los 3 años fue del 68,8 % (intervalo de confianza del 95 % [IC], 63,3-74,1) con MSD, del 59 % (IC del 95 %, 49,7-67,9) con Haplo, del 61,3 % (IC del 95 %, 57,1-65,4) con MUD y del 55,2 % (IC del 95 %, 42,7-67,4) con MMUD (p = 0,03)[31]. Es importante considerar el TALLO de manera oportuna, y la disponibilidad de un donante totalmente compatible no debe retrasarlo.

La utilización de modelos predictivos de sobrevida que permiten mejorar la toma de decisiones clínicas, considerando variables relacionadas al paciente (edad, comorbilidades y performans status) y al trasplante (tipo de donante, intensidad del acondicionamiento, profilaxis de EICH) constituyen herramientas pronósticas para identificar al 25 % de los pacientes con alto riesgo de mortalidad post-trasplante. Esto permite estimar la morbilidad y mortalidad esperable al momento del TALLO y realizar una adecuada evaluación riesgo-beneficio ayudando a identificar a los candidatos adecuados. Una aplicación web (https://gemfin.click/ebmt) basada en el modelo ¨random survival forest¨ ofrece una herramienta práctica para identificar pacientes con alto riesgo de resultados adversos en el trasplante, lo que facilita la toma de decisiones terapéuticas, permi-

tiendo una mejor planificación estratégica, mejorando potencialmente los resultados[32].

El incremento de la edad en la población trasplantada y la elevada mortalidad no relacionada a recaída (NRM) con acondicionamientos mieloablativos (MAC) ha dado como resultado una mayor utilización de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) y no mieloablativos (NMA) para MF. Aunque los resultados después del acondicionamiento RIC y MAC generalmente son comparables[33], algunos estudios muestran que los acondicionamientos RIC y NMA confieren una mayor incidencia acumulada de recaída (CIR) y una supervivencia inferior[18].

La tasa de recaída oscila entre el 10% y el 30%, ocurriendo con una mediana de 7 meses después del trasplante por MF, teniendo una mediana de supervivencia general desde el momento de la recaída de 2 años[34,35]. El segundo trasplante de células madre hematopoyéticas es una opción válida para rescatar a pacientes seleccionados aptos. En el Grupo de Trabajo sobre Malignidades Crónicas de la EBMT analizaron 216 pacientes sometidos a un segundo TALLO por recaída (56%) o fallo del injerto (31%), logrando una supervivencia global a 3 años del 42% y una supervivencia libre de recaída (SLR) del 39%[36].

La evaluación de la respuesta en la MF post trasplante difiere del tratamiento convencional, ya que el objetivo es erradicar el clon maligno. Las mutaciones conductoras (JAK2, MPL o CALR) pueden utilizarse para evaluar la enfermedad residual mínima o medible (ERM) posterior al TALLO y pueden correlacionarse con el quimerismo del donante como marcadores para evaluar el riesgo de recaída y el grado de injerto. Estas mutaciones pueden medirse en sangre periférica o médula ósea. El objetivo posterior al TALLO es que el paciente presente desaparición de la mutación conductora y quimerismo completo del donante para que pueda entrar en un periodo de seguimiento. Algunos pacientes pueden presentar una eliminación lenta de sus mutaciones conductoras, pudiendo asociarse con o sin quimerismo mixto del donante: en este caso se debe suspender la terapia inmunosupresora para evaluar si esta acción logra negativizar el marcador molecular en el seguimiento[37]. Si, por el contrario, el paciente ya había suspendido la terapia inmunosupresora y está libre de enfermedad de injerto contra huésped crónica, ante la presencia de quimerismo mixto se deberá evaluar utilizar agentes hipometilantes y/o infusión de linfocitos del donante para eliminar la ERM[38].

Conclusiones:

En la MF, la indicación de TALLO cuenta con evidencia clínica como tratamiento estándar para pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto para scores DIPSS, MIPSS70 o MIPSS70-plus. Solo las recomendaciones de EBMT/ELN consideran con riesgo bajo o intermedio en el score MPTS.

Es fundamental determinar el perfil de mutaciones moleculares y su impacto pronóstico, ya que permite identificar a pacientes inicialmente clasificados como de bajo riesgo pero que presentan una menor supervivencia. Del mismo modo, se debe prestar especial atención a los pacientes que presentan falla terapéutica a los JAKi.

Los avances en el manejo peri-trasplante de la MF han reducido significativamente la morbimortalidad del procedimiento. Esto se ha logrado mediante el uso de JAKi (que controlan los síntomas, reducen la esplenomegalia y mejoran el estado funcional), una mejor selección de donantes, profilaxis avanzadas para la EICH, acondicionamientos tipo RIC y terapias de soporte optimizadas. Para la toma de decisión del momento adecuado para el TALLO, se debe realizar una evaluación dinámica basada en tres pilares: los scores pronósticos, la estratificación del riesgo genómico y la duración de la respuesta a los JAKi.

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

Bibliografía

1. Tefferi A, Partain DK, Palmer JM, y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes the adverse survival effect of very high risk and unfavorable karyotype in myelofibrosis. Am J Hematol (2018) 93(5):649–54. doi: 10.1002/ajh.25053.
2. Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, Bredeson C, Champlin RE, Crawford S,et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. Biol Blood Marrow Transplant (2020) 26(7):1247–56. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002.

3. Nicolaus Kröger, Andrea Bacigalupo, Tiziano Barbui, Markus Ditschkowski et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group Lancet Haematol 2024; 11: e62–74.

4. Cervantes, F.; Dupriez, B.; Pereira, A. y col. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009, 113, 2895–2901.

5. Passamonti, F.; Cervantes, F.; Vannucchi, A.M. y col. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: A study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood 2010, 115, 1703–1708.

6. Gangat, N.; Caramazza, D.; Vaidya, R. y col. DIPSS plus: A refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2011, 29, 392–397.

7. Hussein, K.; Pardanani, A.D.; Van Dyke, D.L.; Hanson, C.A.; Tefferi, A. International Prognostic Scoring System-independent cytogenetic risk categorization in primary myelofibrosis. Blood 2010, 115, 496–499.

8. Tefferi A, Nicolosi M, Mudireddy M, Szuber N, Finke CM, Lasho TL, et al. Driver mutations and prognosis in primary myelofibrosis: Mayo-Careggi MPN alliance study of 1,095 patients. Am J Hematol (2018) 93(3):348–55. doi: 10.1002/ajh.24978.

9. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bredin S, Robin M, Cassinat B, et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. Blood (2019) 133 (20):2233–42. doi: 10.1182/blood-2018-12-890889.

10. Masarova, L.; Bose, P.; Daver, N. y col. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. Leuk. Res. 2017, 59, 110–116.

11. Hernandez-Boluda, J.C.; Pereira, A.; Gomez, M. y col. The International Prognostic Scoring System does not accurately discriminate different risk categories in patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera myelofibrosis. Haematologica 2014, 99, e55–e57.

12. Passamonti, F.; Giorgino, T.; Mora, B.; Guglielmelli, P.; Rumi, E.; Maffioli, M.; Rambaldi, A.; Caramella, M.; Komrokji, R.; Gotlib, J.; et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia 2017, 31, 2726–2731.

13. Palandri, F.; Palumbo, G.A.; Iurlo, A.; Polverelli, N.; Benevolo, G.; Breccia, M.; Abruzzese, E.; Tiribelli, M.; Bonifacio, M.; Tieghi, A.; et al. Differences in presenting features, outcome and prognostic models in patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera and/or post-essential thrombocythemia myelofibrosis treated with ruxolitinib. New perspective of the MYSEC-PM in a large multicenter study. Semin. Hematol. 2018, 55, 248–255.

14. Gagelmann, N.; Eikema, D.J.; deWreede, L.C. y col. Comparison of Dynamic International Prognostic Scoring System and MYelofibrosis SECondary to PV and ET prognostic model for prediction of outcome in polycythemia vera and essential thrombocythemia myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant. J. Am. Soc. Blood Marrow Transplant. 2019, 25, e204–e208.

15. Mora B, Palandri F, Guglielmelli P, y col. Genomic profiling for decision-making in post–polycythemia vera and post–essential thrombocythemia myelofibrosis. Blood. 2026; 148(1):43-57.

16. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98: 801–21.

17. Daghia G, Zabelina T, Zeck G, y col. Allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis patients aged >/=65 years. Eur J Haematol. 2019;103(4):370-378.

18. Robin M, C de Wreede L, Wolschke C y col. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. Haematologica 2019 Sep;104(9):1782-1788.

19. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, y col. MIPSS70: mutation–enhanced international prognostic score system for transplantation–age patients with primary myelofibrosis. J Clin Oncol. (2018) 36:310–8. doi: 10.1200/JCO.2017.76.4886

20. Palandri F, Breccia M, Mazzoni C, y col. Ruxolitinib in cytopenic myelofibrosis: Response, toxicity, drug discontinuation, and outcome. Cancer. (2023) 129:1704–13. doi: 10.1002/cncr.34722.

21. Kuykendall AT, Talati C, Padron ES y col. Genetically inspired prognostic scoring system (GIPSS) outperforms dynamic international prognostic scoring system (DIPSS) in myelofibrosis patients. Am J Hematol. (2019) 94:87–92. doi: 10.1002/ajh.25335.

22. Damien Luque Paz, Jérémie Riou, Emmanuelle Verg-

er, Bruno Cassinat et al. Genomic analysis of primary and secondary myelofibrosis redefines the prognostic impact of ASXL1 mutations: a FIM study. Blood Adv. 2021 Mar 9;5(5):1442-1451. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003444.

23. Polverelli N, Mauff K, Kröger N, et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European society for blood and marrow transplantation (EBMT). Am J Hematol. 2021;96(1):69-79.

24. Gupta V, Yacoub A, Verstovsek S, et al. Safety and efficacy of fedratinib in patients with primary (P), post-polycythemia vera (post-PV), and post-essential thrombocythemia (post-ET) myelofibrosis (MF) previously treated with Ruxolitinib: primary analysis of the FREEDOM trial. Blood. 2022;140(Supplement 1):3935-3937.

25. Ponce SB, Chhabra S, Hari P, Firat S. Pretransplant splenic irradiation in patients with myeloproliferative neoplasms. Adv Radiat Oncol.2022;7(5):100964.

26. Tiribelli M, Palandri F, Sant'Antonio E y col. The role of allogeneic stem–cell transplant in myelofibrosis in the era of JAK inhibitors: a case–based review. Bone Marrow Transplant. (2020) 55:708–16. doi: 10.1038/s41409-019-0683-1.

27. McLornan DP, Yakoub–Agha I, Robin M y col. State–of–the–art review: allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis in 2019. Haematologica. (2019) 104:659–68. doi: 10.3324/haematol.2018.206151.

28. Kroger N, Deeg JH, Olavarria E y col. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. Leukemia. (2015) 29:2126–33. doi: 10.1038/leu.2015.233.

29. Rathje K, Gagelmann N, Badbaran A, y col. Clinical and Immune Effects of Peri-Transplantation JAK Inhibition for Myelofibrosis. Am J Hematol. 2025 Feb;100(2):200-209. doi: 10.1002/ajh.27529. Epub 2024 Nov 16. PMID: 39548811; PMCID: PMC11705205.

30. 30) Gupta V, Malone AK, Hari PN y col. Reduced–intensity hematopoietic cell transplantation for patients with primary myelofibrosis: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research. Biol Blood Marrow Transplant. (2014) 20:89–97. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.018

31. Jain T, Estrada-Merly N, Salas MQ y col. Donor types and outcomes of transplantation in myelofibrosis: a CIBMTR study. Blood Adv. 2024 Aug 27;8(16):4281-4293. doi: 10.1182/bloodadvances.2024013451. PMID: 38916866; PMCID: PMC11372592.

32. Hernández-Boluda JC, Mosquera-Orgueira A, Gras L y col. Use of machine learning techniques to predict poor survival after hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. Blood 2025 Jun 26;145(26):3139-3152.

33. McLornan D, Szydlo R, Koster L y col. Myeloablative and reduced-intensity conditioned allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: a retrospective study by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019; 25:2167–2171.

34. McLornan DP, Hernandez–Boluda JC, Czerw T y col. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia. (2021) 35:2445–59. doi: 10.1038/s41375-021-01294-2.

35. McLornan DP, Szydlo R, Robin M y col. Outcome of patients with Myelofibrosis relapsing after allogeneic stem cell transplant: a retrospective study by the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. Br J Haematol. (2018) 182:418–22. doi: 10.1111/bjh.15407.

36. Nabergoj M, Mauff K, Robin M y col. Outcomes following second allogeneic haematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis: a retrospective study of the Chronic Malignancies Working Party of EBMT. Bone Marrow Transplant. (2021) 56:1944–52. doi: 10.1038/s41409-021-01271-4.

37. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, y col. Philadelphia chromosome negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. Leukemia. 2018; 32 (5): 1057-1069.

38. Warlick ED, DeFor T, Blazar BR, y col. Successful remission rates and survival after lymphodepleting chemotherapy and donor lymphocyte infusion for relapsed hematologic malignancies postallogeneic hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(3):480-486.

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.

Trasplante en Mielofibrosis. Más allá de los scores. Debate.

Transplant in mielofibrosis. Beyond scores. Debate.

Federico Sackmann.

Fundaleu, CABA; Argentina.

fsackmann@fundaleu.org.ar

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Ph−
NMP Ph- en AYA: ¿Un enfoque diferente?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 44-47, 2026

Palabras claves: Mielofibrosis,
tratamiento,
trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Keywords: Myelofibrosis,
treatment,
hematopoietic stem cell transplant.

La mielofibrosis (MF) es una neoplasia mieloproliferativa crónica Filadelfia negativa, pudiendo ser primaria (MFP) o secundaria; esta última puede ser como progresión de una policitemia vera (MFPPV) o trombocitemia esencial (MFPTE)[1]. La MFP, MFPPV y la MFPTE son fenotípicamente parecidas y se tratan de manera similar[2]. Se caracteriza por una morfología de la medula ósea distintiva con fibrosis reticulínica y aumento de megacariocitos atípicos y agrupados. Mutaciones a nivel de JAK2, CALR o MPL habitualmente están presentes de manera mutuamente exclusivas[3]. La mediana de edad es de 65 años aproximadamente y el cuadro clínico está determinado por esplenomegalia progresiva, síntomas constitucionales y anemia, teniendo un riesgo variable de progresión a leucemia aguda, lo que determina una sobrevida de 5-7 años[4].

La heterogeneidad clínica, la relativa edad avanzada al diagnóstico y la combinación con otras comorbilidades genera un desafío importante a la hora de definir el tratamiento. Existen múltiples modelos pronósticos (IPSS[5], DIPSS[6], DIPPS-plus[7], MIPSS-70[8], MIPSS-70 plus v2.0[9], MySEC[10], GIPSS[11] entre otros) que predicen la sobrevida de estos pacientes y ayudan a establecer la estrategia terapéutica.

Los pacientes que no presentan gran sintomatología, la observación cercana es lo recomendable y el inicio del tratamiento debería reservarse para la aparición de signo-sintomatología, ya que el tratamiento temprano no modifica el curso natural de la enfermedad[12]. Si bien el control de síntomas y, de alguna manera, la prolongación de sobrevida, pueden lograrse mediante tratamientos menos intensivos, el único tratamiento curativo es el trasplante alogénico (TALO)[13] aunque como su toxicidad no es despre-

ciable, suele reservarse para casos seleccionados. La elección del paciente adecuado para TALO debe realizarse de manera multidisciplinaria (médico especialista en trasplante, hematólogo, clínico) luego de balancear el riesgo de la enfermedad con las comorbilidades del paciente que determinan la morbimortalidad del procedimiento.

En cuanto a la enfermedad, las guías de EBMT-European LeukaemiaNet (ELN)[14] y las de NCCN[15] recomiendan considerar el TALO para los pacientes menores de 70 años con riesgo intermedio-2 y alto según IPSS, DIPSS o DIPSS-plus. Las guías de NCCN 2026 también recomiendan el TALO para pacientes con MIPSS70 o MIPSS70+ v2.0 de alto riesgo y sugieren considerarlo en pacientes con dependencia transfusional, mutaciones de alto riesgo (tp53, RAS, ASXL1) o pérdida de respuesta a los inhibidores de JAK (JAKi). Más allá de la enfermedad, la selección del paciente puede realizarse utilizando el Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS)[16] que tiene en cuenta además de algunas características de la enfermedad, el estado del paciente y variables vinculadas al trasplante, donde el paciente de riesgo bajo o intermedio es el ótpimo.

Por otro lado, también es compleja la elección del momento del trasplante. Generalmente, teniendo en cuenta la expectativa de vida y el riesgo de progresión utilizando modelos pronósticos con variables clínicas, el mayor beneficio en términos de sobrevida se obtiene trasplantando de manera temprana en la evolución de la enfermedad a los pacientes de riesgo intermedio-2 y alto mientras que los pacientes con riesgo bajo el mayor impacto en cuanto a la sobrevida es realizando el trasplante de manera tardía[17]. Un estudio que comparó de manera retrospectiva el trasplante contra no trasplante en pacientes con MF observó beneficios en sobrevida con el trasplante en los pacientes con riesgo intermedio-2 y alto mientras que a los pacientes con riesgo bajo les fue mejor con tratamientos menos intensivos. La mayoría de los pacientes con riesgo intermedio-1 se vieron favorecidos cuando no se trasplantaron, aunque un subgrupo de estos pacientes tuvo resultados excelentes con el trasplante[18]. Globalmente, el trasplante aumenta la mortalidad en el primer año aunque, más allá de este periodo, ofrece beneficios en sobrevida en los pacientes de peor pronóstico[19].

Los pacientes que reciben tratamientos con ruxolitinib deben ser evaluados de acuerdo a su eficacia y tolerancia. Se elaboró un modelo basado en la respuesta esplénica, requerimiento transfusional de glóbulos rojos y dosis de ruxolitinb durante los primeros 6 meses de tratamiento (RR6)[20] donde se vio que los pacientes que utilizaron dosis menores, requirieron transfusiones y/o no hayan tenido una adecuada respuesta esplénica, tuvieron una pero sobrevida, por lo que también debería considerarse para TALO a estos pacientes.

La esplenomegalia severa refleja enfermedad avanzada y si se presenta al momento del TALO, influye negativamente[21], por lo que se recomienda que el paciente que sea sometido a un TALO tenga el menor tamaño esplénico posible. Hoy en dia el ruxolitinib es generalmente usado como primera línea para el tratamiento de la esplenomegalia durante 2-3 meses previo al TALO[22] logrando una mejor recuperación de glóbulos blancos, menor tasa de recaída y mejor sobrevida libre de eventos a 2 años. Además de reducir la esplenomegalia, también disminuye la carga inflamatoria y mejora el performance status previo al TALO. Como punto en contra, puede empeorar la anemia y generar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Un punto de controversia es cuando debe suspenderse el ruxolitinib. La recomendación clásica es indicarlo hasta el inicio del condicionamiento, suspendiéndolo de manera gradual[15]. Una estrategia más novedosa, analizada en un estudio retrospectivo[23], es iniciarlo 2-3 meses antes del trasplante, bajar la dosis durante el condicionamiento y mantenerlo en dosis muy bajas hasta la recuperación hematológica. Los pacientes que realizaron esta estrategia, tuvieron menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped sin impacto en el tiempo de la recuperación hematológica ni infecciones.

Cuando se presenta la difícil situación de manejo de aquel paciente con esplenomegalia refractaria a ruxolitinib, se puede intentar tratamiento con fedratinib[24] o momelotinib[25]. Otras opciones son la radioterapia esplénica[26] o esplenectomía[21], inclinándome hacia la primera a ser realizada inmediatamente antes del condicionamiento.

Con respecto al paciente con MF en fase acelerada o crisis blástica, en ausencia de evidencia de buena calidad la recomendación es realizar tratamiento previo con esquemas utilizados para leucemia aguda siendo azacitidine +/- ruxolitinib o venetoclax los más utilizados[27].

En resumen, si bien el TALO es la única opción cu-

rativa de la MF, al no estar exenta de riesgos, queda reservado para pacientes jóvenes o adultos jóvenes cuando se prevea una sobrevida menor a 5 años calculada en base a modelos pronósticos que combinan variables clínicas y moleculares. Por otro lado, también debe ser evaluado el estado funcional del paciente para calcular los riesgos que puede tener el procedimiento y poder balancear ambas situaciones. Es un desafío manejar los tiempos para proceder al TALO en el momento justo; ni muy temprano cuando el paciente este asintomático y con una expectativa de sobrevida prolongada ni tan tarde que la enfermedad haya debilitado tanto al paciente y el riesgo del TALO sea muy grande. Y, por último, no hay que olvidar de involucrar al paciente en la toma de decisiones.

Declaración de Conflicto de Intereses y Cesión de Derechos: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Novartis GSK y Pint Pharma por conferencias y actividades educativas.

Bibliografía

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP. International consensus classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical and genomic data. Blood 2022;140:1200-1228.
2. Tefferi A, Saeed L, Hanson CA. Application of current prognostic models for primary myelofirbosis in the setting of post-polycythemia vera or post-essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia 2017;31:2851-2852.
3. Tefferi A, Lasho TL, Finke CM. CALR vs JAK2 vs MP-mutated or triple negative myelofibrosis: clinical, cytogenetic and molecular comparisons. Leukemia 2014;28:1472-1477.
4. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk stratification and management. Am J Hematol 2023;98:801-821.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly J, Morra E et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood 2009;113:2895-2901.
6. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi A, Rumi M, Pereira A, Guglielmelli P et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). Blood. 2010;115:1703-1708.
7. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, George G, Begna K, Schwager S et al. DIPSS Plus: A Refined Dynamic International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis That Incorporates Prognostic Information From Karyotype, Platelet Count and Transfusion Status. J Clin Oncol 2010;29:392-397.
8. Guglielmelli P, Lasho T, Rotunno G, Mudireddy M, Mannarelli C, Nicolosi M et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol 2017;36:310-318.
9. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho T, Gangat N, R Ketterling, Pardanani A et al. MIPSS701 Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. J Clin Oncol 2018;36:1769-1772.
10. Passamonti F, Mora B, Guglielmelli P, Rumi E, Rambaldi A, Caramella M et al. A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. Leukemia 2017;31, 2726–2731.
11. Tefferi A, Guglielmelli P, Nicolosi M, Mannelli F, Mudireddy M, Bartalucci N et al. GIPSS: genetically inspired prognostic scoring system for primary myelofibrosis. Leukemia (2018) 32:1631–1642.
12. Sharma N, Loscocco G, Gangat N, Guglielmelli P, Pardanani A, Vannucchi A et al. When and how to transplant in mielofibrosis – recent trends. Leukemia & Lymphoma 2025;66:359-377.
13. Gagelman N, Kroger N. Allogenic Stem Cell transplant for myelofibrosis and myelodysplastic syndromes. A contemporary Review. Am J Hematol 2025;100:16-29.
14. McLornan D, Hernandez Boluda JC, Czerw T. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: proposed definitions and management strategies for graft failure, poor graft function and relapse: best practice recommendations of the EBMT Chronic Malignancies Working Party. Leukemia 2021;35:2445-2459.
15. Gerds A, Gotlib J, Abdelmessieh P, Ali H, Castells M, Chernak B et al. Myeloproliferative Neoplasms, Ver-

sion 2.2026. Features Uptdates to the NCCN Guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2026;24(7):e260034.

16. Gagelmann N, Ditschkowski M, Bogdanov R, Bdredin S, Robin M, Cassinat B et al. Comprehensive clinical-molecular transplant scoring system for myelofibrosis undergoing stem cell transplantation. Blood 2019;133:2233-2242.
17. Cipkar C, Kumar S, Thavorn K, Kekre N. Optimal Timing of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Primary Myelofibrosis. Transplantation and Cellular Therapy 2022;28: 189–194.
18. Kroger N, Giorgino T, Scott B et al.. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation on Survival of Patients Less Than 65 Years of Age With Primary Myelofibrosis," Blood 125, no. 21 (2015): 3347–3350.
19. Gowin K, Ballen K, Ahn K, et al.. Survival Following Allogeneic Transplant in Patients With Myelofibrosis. Blood Advances 202; 4:1965–1973.
20. Maffioli M, Mora B, Ball S et al..A Prognostic Model to Predict Survival After 6 Months of Ruxolitinib in Patients With Myelofibrosis. Blood Advances 6, no. 6 (2022): 1855–1864.
21. Polverelli N, Mauff K, Kroger N, Marie R, Dietrich B, Beauvais D et al. Impact of spleen size and splenectomy on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis: a retrospective analysis by the chronic malignancies working party on behalf of European Society for Blood and Marrow transplantation (EBMT). Am J Hematol. 2021;96:69–79.
22. Kröger N, Sbianchi G, Sirait T, Wolschke C, B Dietrich, Passweg J et al. Impact of prior JAK-inhibitor therapy with ruxolitinib on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis: a study of the CMWP of EBMT. Leukemia. 2021;35(12):3551–3560.
23. Hobbs G, Kim H, Hao R, Schroeder M, Tamari R et al. Phase II Study of Peri- and Post-Transplant Ruxolitinib for Patients With Myelofibrosis Receiving Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.
24. Harrison C, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: an updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. Am J Hematol. 2020;95(6):594–603.
25. Tefferi A, Pardanani A, Gangat N. Momelotinib (JAK1/JAK2/ACV R1 inhibitor): mechanism of action, clinicaltrial reports, and therapeutic prospects beyond myelofibrosis. Haematologica. 2023;108(11):2919–2932.
26. Gagelmann N, Hobbs GS, Campodonico E, et al. Splenic irradiation for myelofibrosis prior to hematopoietic cell transplantation: a global collaborative analysis. Am J Hematol. 2024;99(5):844–853.
27. Kröger N, Bacigalupo A, Barbui T, Ditschkowski M, Gagelmann N, Griesshammer M et al. Indication and management of allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation in myelofibrosis: updated recommendations by the EBMT/ELN International Working Group. Lancet Haematol 2024; 11: e62–74 .

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.

Embarazo en NMP: Lo que sabemos (y lo que todavía no)

Pregnancy in MPN: What We Know (and What We Don't Yet)

Ángeles Vicente.

Hospital Alemán, CABA, Argentina.

angeles.vicente.r@gmail.com

NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS Ph−
NMP Ph- en AYA: ¿Un enfoque diferente?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 48-50, 2026

Palabras claves: Neoplasias Mieloproliferativas, embarazo.

Keywords: Myeloproliferative Neoplasms, pregnancy.

Las neoplasias mieloproliferativas se diagnostican cada vez con mayor frecuencia en mujeres en edad fértil, por lo que el embarazo o la planificación de embarazo en estas pacientes es una situación que los hematólogos enfrentaremos con regularidad. Se trata de gestaciones con mayor riesgo de pérdida fetal, complicaciones vinculadas a disfunción placentaria y eventos trombóticos y hemorrágicos maternos. La evidencia disponible proviene casi exclusivamente de cohortes retrospectivas y series de casos, sin estudios aleatorizados, con tratamientos heterogéneos y gran parte de las recomendaciones actuales se apoyan en consenso de expertos.

Estratificación del riesgo:

El abordaje de la paciente embarazada con neoplasia mieloproliferativa (NMP) requiere evaluar dos dimensiones distintas.

La primera es el riesgo de complicaciones obstétricas que se definen adoptando los criterios revisados de la clasificación de sindrome antifosfolípido: tres o más abortos espontáneos antes de la semana 10 (excluidas causas cromosómicas, anatómicas u hormonales), una pérdida fetal a partir de la semana 10 con feto morfológicamente normal, uno o más partos prematuros antes de la semana 34 por preeclampsia severa, eclampsia o insuficiencia placentaria, y hemorragia mayor durante el embarazo o el posparto[1].

La segunda es el riesgo trombótico materno propio de la NMP, que se estima con los mismos criterios utilizados fuera del embarazo: el modelo clásico (edad mayor de 60 años y trombosis previa) y el IPSET-Thrombosis, que agrega la mutación JAK2 y los factores de riesgo cardiovascular.

El estado mutacional no asigna mayor riesgo por lo que no hay diferencia en el manejo entre pacientes JAK2+, CALR+ o MPL+[1,2,3]. En la práctica, la presencia de trombosis previa o de complicaciones obstétricas previas es lo que define un embarazo de alto riesgo[1,2].

Con respecto al recuento plaquetario varios estudios han demostrado que durante la gestación se observa un descenso fisiológico del recuento, que comienza en el primer trimestre, alcanza su nadir en el parto y se recupera durante el primer mes posparto[4,5].

La evidencia disponible no muestra una relación directa y consistente entre la cifra absoluta de plaquetas y el riesgo de complicaciones obstétricas en la trombocitemia esencial. La excepción sería la trombocitosis extrema (recuento de plaquetas entre 1.000-1.500 × 10^9/L) que se considera de alto riesgo, aunque esto se sustenta más en consenso clínico que en una asociación demostrada con los desenlaces obstétricos[1,2].

Tratamiento

Aspirina

La aspirina es la intervención con mayor respaldo ya que hay amplia experiencia en embarazo. En cohortes retrospectivas su uso se asoció a una menor tasa de pérdidas fetales del primer trimestre: en la serie de la Clínica Mayo de 200 embarazos en pacientes con TE, la pérdida fetal fue de 16% frente a 49% sin AAS[2]. El metaanálisis de Maze y colaboradores, que incluyó 22 estudios observacionales en TE y PV, mostró una mayor tasa de nacidos vivos con aspirina respecto de la observación (OR 8.6; IC 95% 4-18)[6].

Se trata de una intervención segura y de bajo riesgo, por lo que se recomienda iniciar en aquellas mujeres que no la recibían o continuar con dosis bajas de aspirina en las pacientes ya tratadas (75-100 mg/día) durante todo el embarazo, tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo e independientemente del estado mutacional[1,3,7,8]. En pacientes con trombocitosis extrema (más de 1.000.000/mm^3) o con fenotipo hemorrágico por enfermedad de von Willebrand adquirida, puede diferirse su inicio hasta que el recuento descienda y mejoren los valores en el transcurso de la gestación[1,7].

Citorreducción

No hay datos que demuestren que la citorreducción mejore los resultados obstétricos en embarazos de bajo riesgo, y en ausencia de complicaciones obstétricas en embarazos previos no se recomienda[1,7,8].

En embarazos de alto riesgo, en cambio, las guías y los expertos coinciden en indicar interferón alfa o su forma pegilada[1,3,7,8]. La revisión sistemática de Maze mostró una mayor tasa de nacidos vivos con interferón (con o sin aspirina) frente a la observación[6], y en series retrospectivas de embarazos de alto riesgo la tasa de nacidos vivos con interferón alcanzó el 94%[9]. Existen además evidencia creciente de reportes de uso de ropeginterferón alfa-2b.

En pacientes de bajo riesgo, la citorreducción puede considerarse en situaciones particulares: dificultad para mantener el hematocrito por debajo de 45% pese a las sangrías, trombocitosis extrema (mayor de 1-1,5 millones/mm^3), alteraciones en el Doppler de arterias uterinas durante el seguimiento o enfermedad tromboembólica en el embarazo en curso[1,3,7,8,].

Heparina de bajo peso molecular

Se evalúa su uso en dos escenarios, con los siguientes objetivos:

Profilaxis de enfermedad tromboembólica:

Como profilaxis antitrombótica, el metaanálisis de Skeith y colaboradores (21 estudios, 756 pacientes con TE) estimó un riesgo de tromboembolismo venoso de 2,5% (IC95%1.3-4.3) en el período anteparto y de 4,4% (IC95% 1.2-9.5%) en el posparto en mujeres que no recibieron HBPM[9]. Considerando un riesgo absoluto de 3% para justificar el uso de HBPM como profilaxis durante el embarazo y el puerperio lo autores sugieren utilizar HBPM sólo en el período postparto, lo cual coincide con las guías de la NCCN [3], aunque de acuerdo con el intervalo de confianza podría haber mujeres que se beneficiarían de esta conducta tambien durante el embarazo. De todos modos, debido a que este beneficio durante el embarazo no está claro las recomendaciones de expertos y guías reservan su uso para pacientes con factores de riesgo adicionales como trombofilia, trombosis asociada a estrógenos o inmovilización. En el puerperio, en cambio, el beneficio supera al riesgo y se recomienda profilaxis durante 6 semanas.

Prevención de complicaciones obstétricas:

No hay estudios que evalúen específicamente su rol en NMP. En el metaanálisis de Maze, agregar heparina a la aspirina no mejoró la tasa de nacidos vivos (OR 2,13; IC 95% 0,50-9,03)[6], aunque no puede descartarse un beneficio sobre otras complicaciones asociadas a disfunción placentaria. Por este motivo muchos autores recomiendan su uso en pacientes con antecedentes de complicaciones obstétricas en embarazos previos[1,2,8].

Conclusiones:

La falta de estudios prospectivos sigue siendo la principal limitación, y la mayoría de las decisiones se apoyan en evidencia observacional y en la expe-

riencia de centros de referencia. En los casos en que se requiere citorreducción la droga de elección es interferon alfa con uso creciente de las formas pegiladas que han demostrado seguridad. El manejo de estas pacientes debe ser interdisciplinario, con seguimiento conjunto entre hematología y obstetricia.

	Bajo riesgo de complicaciones obstétricas	Alto riesgo de complicaciones obstétricas
Aspirina	Sí, durante todo el embarazo	Sí, durante todo el embarazo
Citorreducción	No recomendada	Se recomienda interferon alfa o peg-interferon
HBPM durante el embarazo	No recomendada. Considerarla si hay factores de riesgo protrombóticos adicionales.	Sí
HBPM post-parto	Sí, durante 6 semanas	Sí, durante 6 semanas

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

Bibliografía

1. Robinson S, Ragheb M, Harrison C. How I treat myeloproliferative neoplasms in pregnancy. Blood 2024; 143: 777-785
2. Gangat N, Singh A, Ilyas R, Loscocco GG, Elliott M, Begna K, Pardanani A, Tefferi A. Aspirin therapy is associated with a lower risk of preganncy loss in both JAK2 and CALR-mutated essential thrombocythemia- A Mayo Clinic study of 200 pregnancies. Am J Hematol 2024;99:1862-1869
3. NCCN guidelines Version 3-2026
4. How J, Leiva O, Bogue T, Fell GG, Bustoros MW, Connell NT et al. Pregnancy outcomes, risk factors, and cell count trends in pregnant women with essential thrombocythemia. Leukemia Res. 2020; 98:106459
5. Vicente A, Heller P, Bendek G el tal. Real world data on obstetric and maternal complications ocurring in a cohort of patients with Ph negative myeloproliferative neoplasms: Argentinian multicentric Study. Blood 2019, abstract.
6. Maze D, Kazi S, Gupta V, Mallinowski AK, Fazelzad R, Shah PS et al. Association of Treatments for Myeloprolifertive Neoplasms During Pregnancy With Birth Rates and Maternal Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2 (10) e1912666
7. How J, Hobbs g. Pregnancy: MPN management before, during, and after pregnancy. ASH Education Program 2024; 541-546
8. Gangat N, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms and preganncy: Overview and practical recommendations. Am J Hematol 2021;96:354-366
9. Griesshammer, Sadjadia, Wille. Contemporaray management of patiets with BCR-ABL1-neative myeloproliferative neoplasms during pregnancy. Expert Rev Hematol 2018;11 (9):697-706
10. Skeith L, Carrier M, Robinson SE et al. Risk of venous thromboembolism in pregnant women with essential thrombocythemia: a systematic review and meta-analysis. Blood 2017; 129 (8): 934-9

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.

Debate HPN 2026: Qué inhibidor de complemento elijo?

PNH 2026 debate: Which complement inhibitor should I choose?

Brodsky A[1]; Carnelutto N[1]; Fernandez V[2]; Rossi B[3]; Wannesson B[4].

[1] *Hospital de Clínicas Jose de San Martin, CABA.*
[2] *Hospital Nacional Profesor A. Posadas, Bs As.*
[3] *Hospital Italiano de Córdoba*
[4] *Fundaleu, CABA*

FALLOS MEDULARES
Novedades en HPN & aplasia medular adquirida

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 51-58, 2026

Palabras claves: hemoglobinuria paroxística nocturna,
inhibición del complemento,
hemolisis.

Keywords: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria;
complement inhibition;
hemolysis.

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), también denominada síndrome de Marchiafava-Micheli, es una enfermedad hematológica clonal adquirida y poco frecuente, causada por una mutación somática del gen PIGA *(phosphatidylinositol glycan class A)*, localizado en el cromosoma X. Esta alteración compromete la síntesis del ancla glicosilfosfatidilinositol (GPI) y, como consecuencia, la expresión de múltiples proteínas unidas a la membrana, entre ellas las proteínas reguladoras del complemento CD55 y CD59. La pérdida de estos mecanismos de protección aumenta la susceptibilidad de las células hematopoyéticas clonales a la activación del complemento y genera hemólisis intravascular[1,2].

La presentación clínica de la HPN es heterogénea y puede incluir distintos grados de hemólisis, insuficiencia medular y un estado protrombótico significativo. Las complicaciones tromboembólicas constituyen una de las manifestaciones más relevantes de la enfermedad y pueden afectar territorios vasculares inusuales, particularmente el sistema venoso abdominal y cerebral. Estos eventos pueden ser recurrentes y han representado la principal causa de morbimortalidad asociada a la HPN[1,2].

En este artículo se revisan las opciones terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de los pacientes con HPN en Argentina, con especial énfasis en los mecanismos de acción, la evidencia clínica y el posicionamiento de las distintas estrategias terapéuticas.

ECULIZUMAB en el TRATAMIENTO de la HPN

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal cuyas regiones determinantes de complementariedad (o paratope) es de origen murino, y el resto de la molécula es de origen humano. Se une a la fracción 5 del complemento y bloquea su clivaje y activación por las convertasas de C5. Tiene secuencias de IgG4 en las regiones 3 y 4 de las cadenas pesadas, por lo que no une C1q, no activa el complemento, y se une al receptor FcγRII(B) en macrófagos, que es inhibitorio, por lo que no desencadena citotoxicidad celular ni fagocitosis dependiente de anticuerpos, o sea, no genera respuesta inflamatoria. Al bloquear el clivaje de C5 y con ello el complemento terminal, no se generan C5a (una potente anáfilotoxina) ni C5b, lo que impide la formación del complejo de ataque de membrana y con ello la lisis intravascular de los hematíes HPN y la activación de las plaquetas y leucocitos clonales. Esto se refleja en una sustancial reducción de la LDH a valores normales o cercanos al límite superior normal, en una mejoría de la anemia,

resolución de los síntomas por hemólisis (dolor abdominal, disfagia, disfunción eréctil), mejoría de la fatiga, reducción de la incidencia de trombosis (primera causa de muerte en HPN) en 80% a 90% y del daño de órganos blanco, como la enfermedad renal crónica y la hipertensión pulmonar, resultados puestos en evidencia en los 3 ensayos clínicos pivotales (Pilot, Triumph y Shepherd)[1-3] y en estudios de seguimiento a largo plazo de hasta 20 años[4,5]. Por estos logros la sobrevida de los pacientes es cercana a la de los controles normales. Es el tratamiento de bloqueo del complemento con mayor experiencia clínica.

Se administra por vía i.v., cada 7 días por 5 dosis y luego cada 14 días, lo que implica una carga importante para los pacientes y el sistema de salud. Por ser un anticuerpo monoclonal humanizado sin unión a los receptores Fc neonatales, su farmacocinética no se altera por deterioro de la función renal o hepática ni tiene interacciones significativas con otros fármacos, tiene bajo pasaje transplacentario y no se detecta en la leche materna, por lo que su empleo es seguro en el embarazo, puerperio y durante la lactancia[6]. Un 15% de los pacientes requiere dosis de eculizumab superiores a las recomendadas por presentar escapes hemolíticos farmacocinéticos, consecuencia de niveles séricos predosis inferiores a los terapéuticos.

Al no inhibir el complemento proximal y debido a la ausencia de CD55 en la superficie de las células clonales HPN, se deposita C3b (y sus productos de degradación: iC3b, C3d, etc.) en la membrana de los glóbulos rojos, que son opsoninas para receptores de los macrófagos, lo que genera hemólisis extravascular como efecto iatrogénico. Lo que sumado a la coexistencia en muchos casos de cierto grado de fallo medular, determina que la respuesta de la anemia sea variable, con un 20% de pacientes tratados sin requerimiento transfusional y sin anemia, 40% con anemia leve (hemoglobina > 10 g/dL) y otro 40% con anemia moderada a severa, con 25% de los pacientes tratados requiriendo transfusiones de glóbulos rojos en forma ocasional o regular[7].

A largo plazo, un 3% de los pacientes presentan evolución clonal a SMD o a LMA y un 4% remisión espontánea de la enfermedad[5]. Las infecciones meningocóccicas tuvieron una incidencia de 0,35 casos/100 pacientes/año y las trombosis, una incidencia de 0,73/100 pacientes/año[5].

Es el agente bloqueante del complemento de elección en pacientes que van a cursar un embarazo (aunque el ravulizumab tiene evidencia de seguridad en estos casos), o que requieren un bloqueo inmediato del complemento por un lapso de tiempo limitado, por ejemplo en situaciones de activación temporaria y marcada del complemento (infecciones, traumatismos, lesiones tisulares, cirugías mayores, etc.) o de rescate por hemólisis masiva por fallo en el bloqueo del complemento proximal. En tratamientos a largo plazo es más conveniente para el paciente el tratamiento con inhibidores de C5 de vida media más prolongada, o con inhibidores proximales con menor carga asistencial.

PEGCETACOPLAN en el TRATAMIENTO de la HPN

Pegcetacoplan es un inhibidor proximal del complemento que actúa sobre C3, bloqueando la progresión y amplificación de la cascada y previniendo tanto la hemólisis intravascular (HIV) como la hemólisis extravascular (HEV). A diferencia de la inhibición de C5, el bloqueo proximal permite controlar simultáneamente la activación terminal responsable de la HIV y la opsonización de los eritrocitos HPN por fragmentos de C3, responsable de la HEV. Este doble mecanismo resulta particularmente relevante en pacientes que, pese a un adecuado bloqueo terminal, persisten con anemia asociada a hemólisis extravascular[8,9].

Su eficacia fue demostrada en PEGASUS, estudio fase III, randomizado y controlado con eculizumab en 80 pacientes previamente tratados con eculizumab y hemoglobina <10,5 g/dL. A la semana 16, pegcetacoplan 1080 mg SC dos veces por semana produjo un cambio de hemoglobina de +2,4 g/dL frente a -1,5 g/dL con eculizumab, con una diferencia de +3,8 g/dL (IC95% 2,3-5,3); 85,4% permanecieron libres de transfusiones frente a 15,4% con eculizumab. Los reticulocitos disminuyeron -136 $\times 10^9$/L frente a +28 $\times 10^9$/L, manteniéndose el control de LDH, y la diferencia en FACIT-Fatigue fue de +11,9 puntos. En el estudio PRINCE, en pacientes naïve a inhibidores del complemento, 85,7% alcanzó estabilización de la hemoglobina y 91,4% independencia transfusional a la semana 26; se observó normalización de la LDH en 65,7%, de los reticulocitos en 60% y de la hemoglobina en 45,7%[10,11].

La secuencia PEGASUS → PRINCE → extensión a

largo plazo permite disponer de seguimiento de hasta aproximadamente 3 años, con mantenimiento del beneficio hematológico y sin nuevas señales de seguridad. Se registraron infecciones que cumplieron criterios de evento adverso serio en 22% de los pacientes, sin casos de meningitis, y eventos trombóticos en 2,3%. La hemólisis de escape (BTH) es un fenómeno reconocido durante la inhibición del complemento y no exclusivo de la inhibición proximal: históricamente con eculizumab se han comunicado frecuencias de hasta aproximadamente 27%, mientras que con pegcetacoplan la proporción acumulada de BTH clínicamente significativa y confirmada fue de 28% en el seguimiento prolongado. Estas cifras corresponden a poblaciones, definiciones y períodos de seguimiento diferentes y no constituyen una comparación directa. La maduración del seguimiento a largo plazo de los diferentes inhibidores proximales y la utilización de definiciones homogéneas permitirán armonizar las estimaciones globales de BTH[12,13].

La BTH con pegcetacoplan puede relacionarse con exposición farmacológica insuficiente (mecanismo farmacocinético (PK)), por ejemplo ante una dosis omitida o retrasada, o con un incremento de la demanda del complemento (mecanismo farmacodinámico (PD)) ante condiciones amplificadoras como infección, vacunación, cirugía o inflamación. La educación del paciente, el reconocimiento de condiciones amplificadoras del complemento y la identificación precoz de signos y síntomas de hemólisis son muy importantes. Ante BTH recurrente puede optimizarse la exposición aumentando la frecuencia de administración, estrategia contemplada y evaluada en el seguimiento y en experiencia de vida real[13-15].

Pegcetacoplan se administra a una dosis de 1080 mg por vía subcutánea dos veces por semana mediante bomba de infusión y puede ser autoadministrado en el domicilio luego de un adecuado entrenamiento. La vía subcutánea favorece la autonomía, reduce las concurrencias hospitalarias, evita el paso gastrointestinal y la dependencia de la absorción intestinal, no incrementa la carga de medicación oral y reduce la exposición potencial a interacciones vinculadas a medicamentos orales. En el análisis integrado a largo plazo, más del 92% de los pacientes presentó una adherencia ≥95%. La principal limitación relacionada con la administración son las reacciones locales, predominantemente leves y decrecientes con el seguimiento: en PEGASUS disminuyeron de 39% durante el primer año a 9% entre los años 2-3, y en PRINCE de 17% a 9%[12,16,17].

pegcetacoplan resulta atractivo en pacientes con anemia clínicamente significativa y evidencia de HEV a pesar de un adecuado control terminal con anti-C5,; PRINCE demostró además su eficacia en pacientes naïve a inhibidores del complemento., pegcetacoplan ofrece mejoría sostenida de la hemoglobina, marcada reducción de los requerimientos transfusionales y beneficio en fatiga y calidad de vida; la educación, la adecuada adherencia y el reconocimiento precoz de condiciones amplificadoras y BTH permitirán optimizar sus resultados a largo plazo[10-12,16,17].

RAVULIZUMAB en el TRATAMIENTO de la HPN

Ravulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado inhibidor terminal del complemento, desarrollado a partir de eculizumab, que se une específicamente a C5 e impide su escisión en C5a y C5b, evitando la formación del complejo de ataque de membrana (C5b-9) y controlando la hemólisis intravascular (HIV). Su ingeniería molecular favorece el reciclado mediado por FcRn y prolonga marcadamente su vida media, permitiendo una administración intravenosa cada 8 semanas, frente a cada 2 semanas con eculizumab. De esta manera, mantiene una inhibición inmediata, completa y sostenida de C5 durante todo el intervalo terapéutico[18,19].

La evidencia pivotal proviene de los estudios fase III ALXN1210-PNH-301, en pacientes naïve a inhibidores de C5, y ALXN1210-PNH-302, en pacientes previamente estables con eculizumab, ambos estudios multicéntricos, randomizados, abiertos y de no inferioridad frente a eculizumab. En el estudio 301, 53,6% alcanzó normalización de LDH y 73,6% evitó transfusiones durante las primeras 26 semanas. En pacientes previamente tratados con eculizumab, el cambio a ravulizumab mantuvo el control de la hemólisis y 87,6% evitó transfusiones durante el período inicial. Al tratarse de un inhibidor terminal de C5, ravulizumab no evita la deposición de C3 sobre los eritrocitos HPN y, por lo tanto, puede persistir la hemólisis extravascular (HEV) con anemia residual y reticulocitosis[18,19].

Los datos más recientes de extensión de los estudios 301 y 302 aportan actualmente hasta 6 años de

tratamiento, con 436 pacientes y 1468 pacientes-año de exposición, constituyendo el seguimiento prospectivo más prolongado disponible para ravulizumab en estos estudios. En los pacientes inicialmente naïve, la LDH disminuyó desde una media basal de 1606 U/L a 278 U/L a las 26 semanas y permaneció cercana a valores normales al final del seguimiento (290 U/L a 6 años). En los pacientes previamente tratados con eculizumab, la LDH permaneció <1,5 × límite superior normal (LSN) durante todo el seguimiento. La estabilización de la hemoglobina se mantuvo anualmente en al menos 63% de los pacientes naïve y 75% de los previamente tratados con eculizumab[20,21].

El control sostenido de la hemólisis se acompañó de una baja incidencia de eventos vasculares mayores, incluidos eventos trombóticos, con tasas de 1,4 y 0,7 eventos por 100 pacientes-año en pacientes originalmente naïve y previamente tratados con eculizumab, respectivamente. En el análisis comparativo con pacientes no tratados del International PNH Registry, el tratamiento con ravulizumab se asoció con una reducción de aproximadamente cinco veces del riesgo de mortalidad, aunque esta comparación debe interpretarse considerando su naturaleza no randomizada[21].

La hemólisis de escape (BTH) es un fenómeno reconocido durante la inhibición del complemento. Durante el seguimiento prolongado con ravulizumab se registraron episodios de BTH en 14,8% de los pacientes originalmente naïve y 7,8% de los previamente tratados con eculizumab. De los 112 episodios registrados, 38,4% se asociaron a infección u otras condiciones amplificadoras del complemento, como cirugía o embarazo, mientras que solamente 1,8% se relacionó con inhibición subóptima de C5. Todos los episodios se resolvieron sin necesidad de modificar el tratamiento con ravulizumab, ninguno determinó su discontinuación y no se asociaron a eventos trombóticos, respaldando la estabilidad del bloqueo terminal durante el intervalo terapéutico de 8 semanas. El seguimiento de hasta 6 años confirmó además un perfil de seguridad sostenido y sin nuevas señales de seguridad. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea (29,8%), infección respiratoria alta (25,9%), nasofaringitis (23,9%), pirexia (20,2%) y fatiga (14%). Los eventos adversos serios considerados relacionados con el tratamiento ocurrieron en 5% de los pacientes. Se documentó un caso de infección meningocócica (0,2%). Sólo 2,1% discontinuó durante la extensión por un evento adverso y ninguno de los eventos que determinaron discontinuación fue considerado relacionado con ravulizumab[21].

La administración intravenosa cada 8 semanas constituye una de sus principales ventajas prácticas, reduciendo la frecuencia de infusiones de aproximadamente 26 a 6 por año respecto de eculizumab y disminuyendo sustancialmente la carga terapéutica y asistencial, sin comprometer la continuidad del bloqueo de C5. La mejoría en fatiga y calidad de vida observada inicialmente y evaluada mediante los tests FACIT-Fatigue y EORTC QLQ-C30 también se mantuvo durante el seguimiento prolongado de hasta 6 años[18,19,21].

Desde el punto de vista del posicionamiento terapéutico, ravulizumab constituye una estrategia de inhibición terminal de C5 de larga duración para pacientes con HPN con hemólisis intravascular predominante, tanto en primera línea como en pacientes que reciben eculizumab y buscan reducir sustancialmente la carga de infusiones manteniendo un bloqueo terminal sostenido. Su principal limitación biológica, compartida con eculizumab, es la aparición de HEV mediada por C3. En pacientes con anemia clínicamente significativa por HEV a pesar de un adecuado control de C5, puede considerarse un cambio a inhibición proximal o la incorporación de danicopan al inhibidor de C5[22].

IPTACOPAN en el TRATAMIENTO de la HPN

Mecanismo de acción. Iptacopan es un inhibidor oral, selectivo y reversible del factor B, actuando a nivel proximal sobre la vía alterna del complemento. Al inhibir la formación/actividad de la C3 convertasa de la vía alterna, bloquea tanto la activación de C3 como el loop de amplificación, evitando la activación terminal y la formación del complejo de ataque de membrana (MAC) y, simultáneamente, disminuyendo la deposición de fragmentos de C3 sobre los eritrocitos HPN. De esta manera permite controlar tanto la hemólisis intravascular (HIV) como la hemólisis extravascular (HEV) mediante monoterapia[23,24].

Evidencia y eficacia clínica. Su eficacia fue demostrada en los estudios fase III APPLY-PNH, en pacientes previamente tratados con inhibidores de C5 y anemia residual (Hb <10 g/dL), y APPOINT-PNH,

en pacientes naïve a inhibidores del complemento. En APPLY-PNH, a las 24 semanas, 82,3% alcanzó un incremento de la hemoglobina (Hb) ≥2 g/dL, 68,8% alcanzó una Hb ≥12 g/dL sin transfusión y 91,4% evitó transfusiones, acompañado de control de la LDH, reducción del recuento reticulocitario y mejoría de la fatiga. En APPOINT-PNH, 94,9% alcanzó un incremento de la Hb ≥2 g/dL[25].

El programa de extensión de APPLY-PNH/APPOINT-PNH muestra mantenimiento del beneficio de hasta 4 años, con una Hb media sostenida de alrededor de 12–13 g/dL, aproximadamente 70–73% con Hb ≥12 g/dL y 90–95% con LDH <1,5×LSN. También se mantiene la reducción de los reticulocitos y la mejoría de la fatiga. El seguimiento de los estudios fase II y PNH-REP aporta datos de hasta 6 años: la Hb media aumentó de 8,8 a 13,0 g/dL, 85,7% de los pacientes evaluables presentó una Hb ≥12 g/dL, 85,7% una LDH <1,5 × límite superior normal (LSN), 85,7% normalización del recuento reticulocitario y 88,5% permaneció libre de transfusiones. Debe considerarse el reducido número de pacientes evaluables a 6 años (7 para varios endpoints)[25-28].

En los estudios fase III iniciales la incidencia de BTH fue baja: aproximadamente 8% a las 48 semanas en APPLY-PNH y 5% en APPOINT-PNH. Con mayor exposición, el análisis conjunto de APPLY-PNH/APPOINT-PNH/PNH-REP hasta 4 años registró 37 eventos en 23/136 pacientes (16,9%), con una tasa de 8,3 eventos/100 pacientes-año; 6 fueron serios (1,3/100 pacientes-año), todos se resolvieron y ninguno produjo discontinuación. En el seguimiento de los estudios de fase II por hasta 6 años se observaron 6 BTH en 5/26 pacientes (19,2%) durante 128,3 pacientes-año, equivalente a 4,7 eventos/100 pacientes-año; todos fueron no serios (2 leves, 3 moderados y 1 severo)[26-28].

En el análisis de los estudios de fase III y de extensión hasta 4 años (PNH-REP), 97,8% de los pacientes presentó al menos un TEAE y 36,8% presentó eventos adversos serios; se registraron 5 muertes (3,7%), ninguna considerada relacionada con el tratamiento. Se observaron 6 eventos vasculares mayores en 5 pacientes, equivalentes a 1,3 eventos/100 pacientes-año. En la cohorte con seguimiento de hasta 6 años, los eventos adversos serios ocurrieron en 11/26 pacientes (42,3%; 13,2/100 pacientes-año) y no se identificaron nuevas señales de seguridad[26-28].

Se administra por vía oral, 200 mg cada 12 horas, sin restricciones alimentarias, evitando infusiones intravenosas o subcutáneas y reduciendo la necesidad de concurrencias hospitalarias. En el switch desde eculizumab, el documento aportado indica iniciar iptacopan dentro de la semana de la última dosis, y desde ravulizumab dentro de las 6 semanas. La contrapartida de una estrategia oral 2 veces/día es la importancia de una adherencia adecuada, ya que las omisiones de dosis pueden generar pérdida del bloqueo proximal y causar BTH[25-28].

Iptacopan ofrece la posibilidad de una monoterapia oral capaz de controlar simultáneamente la HIV y la HEV. Resulta particularmente atractivo en pacientes con anemia residual/HEV bajo anti-C5, en quienes permite reemplazar el bloqueo terminal, así como en pacientes naïve que buscan una estrategia oral sin infusiones. Los datos disponibles muestran recuperación y mantenimiento de la Hb, elevada independencia transfusional, normalización de marcadores de hemólisis y mejoría sostenida de la fatiga hasta 4 años, con datos de fase II que extienden la experiencia hasta 6 años. Su principal consideración práctica es la necesidad de administración cada 12 horas y buena adherencia, particularmente por el riesgo de pérdida rápida del control del complemento ante interrupciones[25-28].

DANICOPAN en el TRATAMIENTO de la HPN

Danicopan es un inhibidor reversible y selectivo del factor D del sistema del complemento, una serina proteasa esencial para la activación y amplificación de la vía alterna. El factor D participa en la escisión del factor B, un paso necesario para la formación de las convertasas de C3. Su inhibición interrumpe este proceso y disminuye la amplificación de la cascada del complemento, reduciendo consecuentemente el depósito de fragmentos de C3 sobre la superficie de los eritrocitos y su posterior eliminación por el sistema fagocítico, principalmente a nivel esplénico. Este mecanismo permite intervenir sobre la hemólisis extravascular sin interferir directamente con las vías clásica y de las lectinas. El factor D presenta una concentración plasmática particularmente baja y estable entre las proteínas del complemento, lo que lo convierte en una diana farmacológica atractiva para inhibir esta vía[29,30].

Aunque danicopan fue evaluado en diferentes

estrategias terapéuticas durante su desarrollo, su indicación aprobada en adultos con HPN es como tratamiento añadido a eculizumab o ravulizumab en pacientes con anemia hemolítica residual[22,32].

La hemólisis extravascular (HEV) clínicamente significativa puede persistir en pacientes con HPN tratados con inhibidores de C5, debido a la opsonización por C3 de los eritrocitos y su posterior eliminación por el sistema fagocítico. Esta hemólisis residual puede contribuir a la persistencia de anemia, fatiga y requerimientos transfusionales, constituyendo una necesidad médica no cubierta[29,30].

El estudio ALPHA dio lugar a la aprobación de Danicopan. Fue un estudio pivotal de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron pacientes adultos con HPN que habían recibido tratamiento estable con eculizumab o ravulizumab durante al menos seis meses y que presentaban evidencia de hemólisis extravascular clínicamente significativa, definida por una concentración de hemoglobina ≤9,5 g/dL y un recuento absoluto de reticulocitos (ARC) $\geq 120 \times 10^9$/L[22].

El estudio contempló un período inicial de tratamiento doble ciego de 12 semanas, seguido por un período abierto de 12 semanas y posteriormente una extensión a largo plazo. Durante las primeras 12 semanas, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir danicopan o placebo, manteniendo el tratamiento de base con eculizumab o ravulizumab. La dosis inicial de danicopan fue de 150 mg tres veces al día, con posibilidad de aumentar a 200 mg tres veces al día según la respuesta clínica[22].

El estudio completó el reclutamiento y alcanzó una población total de 86 pacientes aleatorizados; 82 ingresaron al período abierto y 80 continuaron en la extensión a largo plazo. La mejoría de la hemoglobina se mantuvo hasta la semana 72. El cambio medio ajustado respecto del basal a la semana 12 fue de 2,8 g/dL, y se observaron tendencias favorables sostenidas en el recuento absoluto de reticulocitos, la ausencia de transfusiones y las puntuaciones de FACIT-Fatigue. En los pacientes que inicialmente recibieron placebo y posteriormente cambiaron a danicopan también se observó mejoría de los parámetros hematológicos. A la semana 12, el 54,4% de los participantes del grupo danicopan-danicopan alcanzó un incremento de ≥2 g/dL de hemoglobina sin transfusión, respuesta que se mantuvo en el 53,7% a la semana 72. En quienes cambiaron de placebo a danicopan, esta respuesta se observó en el 29,6% a la semana 24 y en el 46,2% a la semana 72. Durante el seguimiento prolongado, los escapes hemolíticos (BTH) fueron predominantemente leves a moderados, con una tasa de aproximadamente 6 eventos por 100 pacientes-año. Se registró un fallecimiento por neumonía en un paciente con anemia aplásica que recibía tratamiento inmunosupresor. No se notificaron infecciones meningocócicas[30].

Las alteraciones de laboratorio incluyeron principalmente elevaciones de ALT, AST y bilirrubina. En general, las elevaciones se mantuvieron en rangos leves a moderados, sin necesidad de modificaciones relevantes del tratamiento[30].

Danicopan se administra inicialmente a una dosis de 150 mg cada 8 horas, con posibilidad de aumentar a 200 mg tres veces al día después de un mínimo de cuatro semanas según la respuesta clínica. Debe administrarse con alimentos. En caso de olvidar una dosis, esta debe tomarse tan pronto como sea posible. Si el horario de la siguiente administración se encuentra próximo, se debe omitir la dosis olvidada y continuar con el esquema habitual, sin administrar dos dosis simultáneamente[32].

Las reacciones adversas frecuentes incluyen pirexia, cefalea, elevación de enzimas hepáticas y dolor en las extremidades. En pacientes con insuficiencia renal grave se recomienda iniciar con 100 mg tres veces al día, pudiendo aumentar a 150 mg después de un mínimo de cuatro semanas según respuesta clínica (debe tenerse mayor precaución en pacientes con enfermedad renal avanzada). No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), y su seguridad y eficacia en menores de 18 años no han sido establecidas. Por su mecanismo de acción, existe riesgo de infecciones por Neisseria meningitidis; y deben respetarse las recomendaciones de vacunación y profilaxis establecidas en la ficha técnica[29,32].

No se recomienda su uso en embarazo y lactancia. No hay datos de ensayos clínicos en mayores de 65 años[29,32].

Entre sus principales limitaciones se encuentra la necesidad de tres tomas diarias, lo que puede representar una mayor exigencia para la adherencia. por el momento no existe evidencia de sus efectos a muy largo plazo dado su corto tiempo de aprobación[30,32].

Declaración de conflictos de interés: Andres Brodsky declara haber recibido honorarios por parte de Astrazeneca, Pint Pharma, Rafo y Novartis por concepto de conferencias y por parte de Amgen y Pint Pharma por actividades educativas. Natalia Carnelutto declara haber recibido honorarios por parte de Astrazeneca, Novartis y Pint Pharma por conferencias y actividades educativas. Vanina Fernández declara haber recibido honorarios por parte de Bristol Myers Squibb por concepto de conferencias y por parte de Takeda por actividades educativas. Blanca Rossi declara haber recibido honorarios por parte de Alexion, Astrazeneca, Pint Pharma y Novartis por concepto de conferencias y por parte de Novartis, Pint Pharma y Amgen por concepto de consultorías / asesorías. Bruno Wannesson declara haber recibido honorarios por parte de Pint, Novartis, Astrazeneca, Amgen y Tuteur por concepto de conferencias, actividad educativa y asesorías / consultorías.

Bibliografía

1. Hillmen P, Hall C, Marsh JCW, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2004;350:552-559.
2. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355:1233-1243.
3. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111:1840-1847.
4. Sicre de Fontbrune F, Peffault de Latour R. Ten years of clinical experience with eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Semin Hematol. 2018;55:124-129.
5. Kelly RJ, Holt M, Vidler J, et al. Treatment outcomes of complement protein C5 inhibition in 509 UK patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2024;143(12):1157-1166.
6. Kelly RJ, Arnold L, Richards S, et al. The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long-term eculizumab. Br J Haematol. 2010;149:446-450.
7. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F, et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. Bone Marrow Transplant. 2021.
8. Apostolidou E, et al. Diseases. 2025;13(9):298.
9. Hillmen P, et al. Int J Mol Sci. 2024;25(17):9477.
10. Hillmen P, et al. N Engl J Med. 2021;384:1028-1037.
11. Wong RSM, et al. Blood Adv. 2023;7:2468-2478.
12. de Castro C, et al. Adv Ther. 2025;42:4641-4658.
13. Fattizzo B, Versino F, Barcellini W. Blood. 2025;146(4):411-421. doi:10.1182/blood.2024027574.
14. Griffin M, et al. Blood Adv. 2024;8:1776-1786.
15. Griffin M, et al. Am J Hematol. 2024;99:816-823.
16. EMPAVELI® (pegcetacoplan). US Prescribing Information. Revised August 2026.
17. European Medicines Agency. ASPAVELI® EPAR.
18. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al. Ravulizumab versus eculizumab in adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naïve to complement inhibitor treatment: the randomized phase 3 ALXN1210-PNH-301 study. Blood. 2019.
19. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al. Ravulizumab versus eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the randomized phase 3 ALXN1210-PNH-302 study. Blood. 2019.
20. Kulasekararaj AG, Griffin M, Langemeijer S, et al. Long-term safety and efficacy of ravulizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: 2-year results from two pivotal phase 3 studies. Eur J Haematol. 2022.
21. Kulasekararaj A, Brodsky R, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab demonstrates long-term efficacy, safety and favorable patient survival in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Ann Hematol. 2025;104:81-94. doi:10.1007/s00277-025-06193-5.
22. Lee JW, Griffin M, Kim JS, et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2023;10(12):e955-e965.
23. Peffault de Latour R, et al. ASH 2022; LBA-2.
24. Risitano AM, et al. ASH 2023; oral 571.
25. Peffault de Latour R, Risitano AM, et al. N Engl J Med. 2024;390:994-1008.
26. Risitano AM, Kulasekararaj AG, et al. Lancet Haematol. 2025;12:e414-e430.

27. Risitano AM. PS1797, EHA 2026.

28. Peffault de Latour R. PS1788, EHA 2026.

29. Umnyakova E, Lander AJ, Ricklin D. Danicopan: complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Trends Pharmacol Sci. 2025;46(10):1038-1039. doi:10.1016/j.tips.2025.07.007.

30. Kulasekararaj A, Griffin M, Piatek C, et al. Long-term efficacy and safety of danicopan as add-on therapy to ravulizumab or eculizumab in PNH with significant EVH. Blood. 2025;145(8):811-822. doi:10.1182/blood.2024026299.

31. Chen J, Yang F, Li H, et al. Population PK-PD Modeling of Danicopan Add-On Therapy in Participants With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Treated With Ravulizumab or Eculizumab. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2026;15(3). doi:10.1002/psp4.70209.

32. European Medicines Agency. Voydeya (danicopan): product information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026.

Nota metodológica: la presente bibliografía fue compilada a partir de bases de datos biomédicas y debe ser verificada por el/los autor/es —volumen, fascículo y paginación exactos, y correlato con la cita en el texto— antes de su envío definitivo a la Revista Hematología, de acuerdo con lo exigido en las indicaciones de publicación de la SAH.

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.

Novedades en HPN y aplasia medular adquirida

Developments in PNH and acquired bone marrow failure

Vera Milovic[1], Gabriel Adrián Casiraghi[2].

[1]*Hospital Alemán, CABA, Argentina*
[2]*Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina*

drgabrielcasiraghi@gmail.com, amilovic@gmail.com

FALLOS MEDULARES
Novedades en HPN & aplasia medular adquirida

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 59-64, 2026

Palabras claves: aplastic anemia,
immunosuppressive treatment,
trombopoietin receptor agonists (TPO-RA),
Hematología clínica,
genética,
aplasia medular,
fallo Medular.

Keywords: Anemia aplásica,
tratamiento inmunosupresor,
agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA),
clinical hematology,
genetics,
bone marrow aplasia,
bone marrow failure.

La anemia aplásica adquirida, es una enfermedad poco frecuente, grave, asociada a alta mortalidad si no es adecuadamente tratada.
Su diagnóstico es complejo y es importante distinguirlas de cuadros similares, pero que presentan otra etiología, otro tratamiento y otro pronóstico.
Las técnicas de secuenciación genómica realizan esta distinción y también proveen información que permite elegir el tratamiento más adecuado para un determinado paciente.
En el tratamiento inmunosupresor de la aplasia medular adquirida, se ha incorporado en la última década, elrtombopag,droga TPO-RA, mejorando la respuesta y la velocidad de respuesta. Sin embargo hasta un 20% de los pacientes continúan siendo refractarios y hasta un 7% deben suspender eltrombopag por eventos adversos, pero nuevos TPO-RA podrían reemplazarlo.

Rol de nuevos agonistas del receptor de trombopoyetina en el tratamiento de la aplasia medular

Vera Milovic

El tratamiento de la Aplasia medular severa se ha basado históricamente en la combinación de Timoglobulina (ATG) y ciclosporina (CSA), logrando una tasa de respuestas globales de hasta 65%, y no más de 35% de remisiones completas. En 2017, se agregó

al esquema de 1° linea, eltrombopag (Elt), una molécula agonista del receptor de la trombopoyetina. A pesar del beneficio evidenciado por esta estrategia, un porcentaje de pacientes resultan refractarios y en hasta 7%, Eltrombopag debe suspenderse por eventos adversos, por lo que resulta importante contar con otros TPO-RA eficaces en el tratamiento de la Aplasia Medular.

Eltrombopag: Agonista del receptor de trombopoyetina;TPO:RA de bajo peso molecular, sintético, no péptido, oral, reacciona con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina ubicado en la superficie de células de estirpe megacariocítica (c-MPL) y de las células progenitoras. No compite con la trombopoyetina y supera el bloqueo del receptor por el gamma interferón, citokina de efecto inhibidor sobre la hematopoyesis. De esta manera, Elt activa vías de señalización y de transcripción – JAK/STAT y MAPK que inducen diferenciación y proliferación de progenitores hematopoyéticos[1].
Eventos adversos: En 2017 Townsley[2] y colaboradores del NIH reportaron respuestas más tempranas con una mediana de 35 días a la independencia transfusional y respuestas globales de 80% a 3 meses y 85% a 6 meses. En el estudio prospectivo RACE[3], en el que se comparó, en pacientes en 1° línea de tratamiento, ATG y CSA vrs ATG,CSAyElt, el EBMT demostró una tasa de respuesta global (ORR) de 85% con remisión completa (RC) de 21.9 %.a 3m y de 31.4%a 6 meses en la rama con Elt. A 2 años de seguimiento (21 a 28m) la SG fue de 91% vrs 86% y la sobrevida libre de eventos (SLE)48.4 vrs 32.7% en la rama con Elt, vrs ATG/CSA.
En pacientes mayores de 60 años y aquellos no aptos para trasplante o para recibir timoglobulia, el tratamiento en 1° linea con Elt y csa se asocia a respuestas globales de 40,7% a 3 meses y 46.3% a 6 meses[4].
En 2 línea de tratamiento, Ecsadi y col[5] reportaron respuestas globales (RG) de 53 %.
Sin embargo, en el estudio Race, 11 pacientes y 7% de los pacientes del protocolo Soar, debieron ser retirados del protocolo por eventos adversos (EA). Los EA registrados fueron: aumento de enzimas hepáticas (12 a 18%), hiperpigmentación de la piel, dolor abdominal, diarrea.
Desde entonces, en pacientes refractarios o aquellos con toxicidad se han utilizado otras moléculas TPO-RA.

1-Avatrombopag:
Mecanismo de acción: agonista del receptor de TPO, oral. Mecanismo de acción similar al de Elt, pero su estructura química determina un perfil de seguridad diferente. Aprobado para PTI aguda y crónica, plaquetopenia de la hepatitis crónica.
Dosis: en aplasia medular, 60 mg /día, preferentemente por la mañana, con la comida para asegurar su absorción.
Eventos adversos: menor toxicidad hepàtica e interacción medicamentosa, por lo que no requiere reducción de dosis en pacientes de ascendencia oriental[1].
Resultados. En primera línea, Li y col,(6) trataron 42 pacientes de abril 2021 a abril 2022, con IST más AVA y compararon los resultados con el grupo histórico de 84 pacientes tratados con ATG y CSA, entre 2015 y 2019. A 6 meses, la tasa de RC y RG fueron superiores en la rama con AVA versus Atg/Csa. RC 31.0% vs 14.3%,p = 0.048; RG: 71.4% vs 51.2%, p = 0.048). La SLE también fue superior con AVA (60.7% vs 49.6%), No se observó hepatotoxicidad aun en aquéllos con compromiso hepático previo.
En pacientes recaídos o refractarios, Zhang y col[6] reportaron 20 pacientes refractarios a IST y Elt, tratados con AVA, 40 a 60 mg/día por 6 meses, logrando RG de 85% a 6 meses, y 15% de RC con una media de tiempo a la respuesta de 1.7 meses. Con una mediana de seguimiento de 14 meses (rango12 a 25 m), la SG con Ava fue mayor, pero no significativamente. Este grupo identificó 3 factores asociados a una respuesta mayor: -edad menor de 40 años, - intervalo de tiempo desde el diagnóstico al inicio de tratamiento menor de 6 meses, -presencia de un clon HPN.
En pacientes con alteración de la función hepática: dada su estructura química, en la que se reemplaza el anillo central de fenilhidrazina,asociado a hepatotoxicidad, presente en Elt y romiplostin, por un anillo de tiazoles, que no induce hepatotoxicidad, estos pacientes presentan la misma respuesta que paciente sin compromiso hepàtico, sin exacerbación de la afectación s.
En pacientes mayores de 60 años, Z. Zhang y col[7] reportaron 26 pacientes tratados en 1° línea con CSA y AVA 40 a 60 mg/día, logrando respuestas globales a 3 y 6 meses en 76.2% y 64.4% de los pacientes y RC a 6 meses en 34% de los pacientes. Con buena tolerancia, el 15% presentó aumento de la creatinina y otro 15% trastornos gastrointestinales.

2- Romiplostin

Agonista del receptor de la Trombopoyetina, es una proteína constituida por la fusión de una fracción FC de IgG y 5 péptidos, que se ligan al TPO-R en su dominio extracelular, activando vías de transcripción intracelulares y resultando en la estimulación y proliferación de células progenitoras y megacariocitos. No tiene efecto quelante de Hierro como Elt.

Los primeros estudios de L.P.Zhao y col[8] en los que se utilizó a una dosis de 5 y 10 ug/kg/semana en pacientes refractarios, no demostró eficacia, con una tasa de RG a 6 meses de 12.5%

En la actualidad, se utiliza a dosis de 20 ug/kg /semana. Mitani K. y col[10] han reportado en pacientes refractarios a ATG/CSA y Elt , a una media de duración de tratamiento de 27 semanas, el 81%, de los pacientes presentaron respuesta en por lo menos una línea, y al año, 55% presentaron respuesta trilineal.

Eventos adversos observados: cefalea, aumento de enzimas hepáticas, y progresión clonal: en 2/23 pacientes que desarrollaron t 11:17.

Conclusiones: moléculas TPO-RA s como avatrombopag, hetrombopag y lusutrombopag presentan el mismo mecanismo que ELT, para la estimulación de las células progenitoras en pacientes con aplasia medular. Las diferentes estructuras moleculares determinan variaciones en la activación de las vías de señalización, y en el perfil de seguridad de las diferentes moléculas. Los resultados publicados para hetrombopag y lusutrombopag son aún muy preliminares, sin embargo con hetrombopag asociado a CSA, se han reportado RP de 88% y RC de 9.6% en pacientes con aplasia no severa con requerimiento transfusional[11].

Avatrombopag y Romiplostin son potenciales alternativas en pacientes refractarios a IST/ Elt o CSA/ Elt[10].

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte de Teva y Tuteur por conferencias y por parte de Sidus por actividades educativas.

Bibliografía

1. The structure, function, and clinical use of the thrombopoietin receptor agonist avatrombopag. D.Kuter . Blood Reviews, 53 (2022).100909
2. Eltrombopag added to standard immunosuppression for Aplastic Anemia, Townsley M, y col, N Engl J Med 2017; 376: 1540
3. Eltrombopag added to Immunosuppression in Severe Aplastic Anemia. Regis Peffault de Latour y col. N Eng J Med 2022;386:11-23
4. Activity and safety of Eltrombopag in combination with cyclosporine A as first-line treatment of adults with severe aplastic anemia (SOAR): a phase 2, single arm study. P.Scheinberg y col. Lancet Hematology 2024Mar;11: e206-e 215
5. Use of Eltrombopag in aplastic anemia in Europe. Ecsadi M. Y col . Annals of Hematology, junio 2019.
6. Efficacy and safety of Avatrombopag in combination with standard immunosuppressive therapy for severe aplastic anemia. Li J y col.International Society for Experimental Hematology 2024, Vol 140.
7. Cyclosporine plus avatrombopag versus cyclosporine monotherapy for first line treatment of elderly patients with transfusion dependent non severe aplastic anemia: a single center retrospective study. Z,Zhang y col . Annals of Medicine 2024, vol 56 NO1 2424451
8. Nationwide survey in France on the use of romiplostim in patients with refractory aplastic anemia. X.P.Zhao y col, Bone Marrow Transplant
9. Long-term efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anemia: follow-up of a phase 2/3 study. Kinuko Mitani y col. Blood Adv marzo 2024, Vol 8, número 6.
10. Effective treatment of refractory aplastic anemia with romiplostim after failure of multiple thrombopoietin receptor agonists: a single-center retrospective study. Xijuan Lin y col. Annals of medicine 2025,Vol 57, NO 1
11. Hetrombopag Added to Cyclosporine as the First-Line Treatment for Patients With Non-Severe Aplastic Anemia: A Phase 2 Multicenter Trial. L.Zhang y col.American Journal of Hematology. 2026.101:467

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.

Utilidad del Estudio de Alteraciones Somáticas en el Diagnóstico, Estratificación de Riesgo y Tratamiento del Fallo Medular

Gabriel Adrián Casiraghi

El diagnóstico etiológico del fallo medular (BMF) constituye uno de los desafíos más complejos de la práctica hematológica. La presentación cardinal común es la presencia de citopenias en sangre periférica acompañadas de hipoplasia en la médula ósea. Una vez descartadas causas secundarias iatrogénicas, carenciales o infecciosas, el espectro clínico converge en tres entidades con mecanismos patogénicos divergentes[1].

Anemia Aplásica Inmune o Adquirida (AAI): Mediada por destrucción autoinmune de progenitores hematopoyéticos por linfocitos T citotóxicos.

Síndrome Mielodisplásico Hipoplásico (SMD-h): Neoplasia mieloide clonal con componente de disfunción inmune y hematopoyesis ineficaz.

Síndromes de Fallo Medular Hereditario (SFMH / IBMFS): Fallo secundario a variantes patogénicas germinales en genes esenciales para el mantenimiento y autorrenovación de las células progenitoras hematopoyéticas (HSPC).

A pesar de compartir fenotipos clínicos y morfológicos superpuestos, sus manejos terapéuticos y pronósticos son diferentes.

En este escenario, la secuenciación de última generación (NGS) y la identificación de patrones de hematopoyesis clonal emergen como una herramienta adicional en este grupo de enfermedades[2].

Sospecha de Síndromes Hereditarios (IBMFS) en la Población Adulta:

Este tipo de patologías no pertenece exclusivamente a la edad pediátrica. Pueden permanecer asintomáticos hasta la adultez. Se debe sospechar frente a: Citopenias crónicas y moderadas de larga data; en pacientes menores de 40 años, si presentan manifestaciones no hematológicas y antecedentes de historia familiar (disfunción pulmonar, hepática o neoplasias tempranas). Los adultos mayores de 18 años con pancitopenia severa sin antecedentes familiares rara vez corresponden a un IBMFS y orientan principalmente a AAI. La evaluación complementaria, la medición de la longitud telomérica (TL) incrementa la precisión diagnóstica del 55% al 79% de las IBMFS, cuando está disponible junto a estudios de fragilidad cromosómica, recomendándose su incorporación sistemática a la práctica clínica. Asimismo, la detección de un clon de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna (HPN) por citometría de flujo (con alta sensibilidad) es un marcador altamente específico de patología autoinmune adquirida, estando ausente en los IBMFS[3].

Bajo la restricción proliferativa de la médula ósea en pacientes con IBMFS, las HSPC adquieren alteraciones somáticas que reflejan adaptaciones celulares específicas. Se han detectado patrones específicos de mutaciones somáticas en distintas IBMFS. La descripción de estos patrones excede el presente resumen. Las detecciones de estos patrones podrían obligar a un estudio de la línea germinal para descartar IBMFS en el paciente (y potenciales donantes). Para los autores de los artículos analizados, es importante recordar que estos patrones mutacionales somáticos pueden enmascarar una mutación germinal haciéndola lucir como un clon somático menor en sangre: para el diagnóstico definitivo de un síndrome hereditario, el estudio genético debe corroborarse siempre en tejido germinal no hematopoyético, como una biopsia de piel[2,4-8].

Diagnóstico Diferencial: AAI vs. SMD Hipoplásico vs. CCUS

Uno de los puntos de mayor controversia asistencial radica en distinguir la AAI del SMD-h y de la Citopenia Clonal de Significado Indeterminado (CCUS). Para realizar el diagnóstico diferencial es fundamental contar con: celularidad medular, presencia de fibrosis, recuento de blastos, descripción de displasia y estudio citogenético. Por las características clínicas y morfológicas de estas patologías, muchas veces resulta insuficiente para realizar un diagnóstico de certeza. Debemos agregar además que se ha publicado displasia eritroide aislada en 36% de los pacientes con diagnóstico de AAI, sin impacto clínico. En estos casos, la detección de determinadas mutaciones puede ser de suma utlidad: PIGA, BCOR, BCORL1 son frecuentes en la AAI, mientas que la mutación SF3B1 se encuentra ausente. TET2, U2AF1, SF3B1, SRSF2, TP53, CBL, STAG2 RAS, AML1, JAK2, PTPN11, FLT3/ITD se encuentran en mayor frecuencia en los SMD vs AAI[2,9,10].

Dinámica Clonal: Trayectorias Lineales vs. Ramificadas y Evolución Maligna

La hematopoyesis clonal en AAI se presenta en el 30% al 60% de los pacientes al debut y no es sinónimo de malignidad. La evolución a neoplasia mieloi-

de secundaria (SMD/LMA) ocurre a largo plazo en el 5% al 20% de los casos y se divide en dos ventanas temporales bien diferenciadas.

Evolución Temprana (≤ 6 meses): Ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con inmunosupresión y eltrombopag (IST + EPAG). Está dominada por la pérdida del cromosoma 7 (-7 o del 7q). No refleja mutagénesis inducida por el tratamiento, sino la rápida expansión de un clon preexistente. Dado que habitualmente no cursa con displasia inicial ni exceso de blastos, se propone realizar médula ósea y cariotipo sistemáticos a los 3 y 6 meses post-tratamiento; la detección de -7 justificaría indicar trasplante alogénico (TCH).

Evolución Tardía (4 a 5 años): Sigue un modelo de trayectoria clonal lineal escalonada. Más del 30% de los pacientes presentan clones con mutaciones aisladas en ASXL1 o U2AF1 a los 6 meses de la terapia. Estos clones pueden persistir estables durante años con riesgo intermedio sin progresar. Sin embargo, la adquisición sucesiva de un segundo impacto (second-hit) en genes mieloides específicos (SETBP1, RUNX1, ETV6 o -7), confirma el alto riesgo de evolución leucémica.

Por lo antedicho, se han definido grupos de riesgo según el perfil mutacional detectado: [2,12,13]

Bajo Riesgo Clonal: Sin mutaciones detectables, o presencia de clones aislados en PIGA, BCOR/L1 o DNMT3A (evolucionan en ramas paralelas independientes y se consideran de comportamiento benigno o adaptativo ante el ataque inmunológico, sin conferir mayor riesgo de transformación maligna). Pueden monitorearse de forma no invasiva con hemograma ambulatorio.

Riesgo Intermedio: Clones únicos o múltiples en ASXL1 o U2AF1 sin co-mutaciones en genes seleccionados de SMD. Se recomienda Hemograma frecuente junto a evaluación medular y panel NGS periódico (espaciable si se mantiene estable).

Alto Riesgo Maligno: Mutación en RUNX1 (a cualquier VAF) o presencia de mutaciones en ASXL1/U2AF1 asociadas a co-mutaciones (SETBP1, ETV6, etc.). Si se detecta RUNX1 al diagnóstico de AAI severa, se debe considerar el trasplante alogénico temprano. A los 3-6 meses, la emergencia de -7, cariotipo complejo o RUNX1 indica avanzar a TCH. En el seguimiento a largo plazo, requiere médula y NGS anual, activando la búsqueda de donantes.

Importante: Un panel mieloide mutacional estándar negativo NO descarta la patología genómica. Se requiere incorporar específicamente otros genes de BMF para unir la evidencia de las publicaciones a la práctica clínica.

Conclusiones: La genómica ayuda a clarificar casos limítrofes entre AAI, SMD-h y síndromes hereditarios. La hematopoyesis clonal en fallo medular representa frecuentemente un mecanismo de adaptación biológica ante el estrés proliferativo o el ataque inmune. Discriminar entre clones "compensatorios" de bajo riesgo leucémico y trayectorias premalignas sería fundamental en el seguimiento de los pacientes, estratificar dinámicamente el riesgo del paciente y anticipar la indicación del trasplante alogénico curativo en los casos justificados.

Bibliografía

1. Neal S. Young. Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2018;379(17):1643-1656
2. Emma M. Groarke, Fernanda Gutierrez-Rodrigues y Bhavisha A. Patel. How I utilize somatic alterations in the diagnosis, risk stratification, and therapy of hypocellular bone marrow failure. Blood 2026; 148(7):818-830
3. Fernanda Gutierrez-Rodrigues et al. Differential diagnosis of bone marrow failure syndromes guided by machine learning, Blood. 2023; 141, 17
4. Sebert M, Gachet S, Leblanc T, et al. Clonal hematopoiesis driven by chromosome 1q/ MDM4 trisomy defines a canonical route toward leukemia in Fanconi anemia. Cell Stem Cell. 2023;30(2):153-170.e9.
5. Gutierrez-Rodrigues F, Groarke EM, Thongon N, et al. Clonal landscape and clinical outcomes of telomere biology disorders: somatic rescue and cancer mutations. Blood. 2024;144(23):2402-2416.
6. Kotmayer L, Kozyra EJ, Kang G, et al. Age dependent phenotypic and molecular evolution of pediatric MDS arising from GATA2 deficiency. Blood Cancer J. 2025;

15(1):121. Yu K, Deuitch N, Merguerian M, et al. Genomic landscape of patients with germline RUNX1 variants and familial platelet disorder with myeloid malignancy. Blood Adv. 2024;8(2):497-511. 16.

7. Kennedy AL, Myers KC, Bowman J, et al.Distinct genetic pathways define premalignant versus compensatory clonal hematopoiesis in Shwachman-Diamond syndrome. Nat Commun. 2021;12(1):1334. 17.
8. Sahoo SS, Pastor VB, Goodings C, et al.Clinical evolution, genetic landscape and trajectories of clonal hematopoiesis in SAMD9/SAMD9L syndromes. Nat Med. 2021;27(10):1806-1817.
9. Huang TC, Ko BS, Tang JL, et al. Comparison of hypoplastic myelodysplastic syndrome (MDS) with normo-/hypercellular MDS by International Prognostic Scoring System, cytogenetic and genetic studies. Leukemia. 2008;22(3):544-550.
10. Maeda T, Matsuda A, Kanda J, et al. Clinical impact and characteristics of erythroid dysplasia in adult aplastic anaemia: results from a multicentre registry. Br J Haematol. 2024;204(5):2086-2096
11. Gutierrez-Rodrigues F, Groarke EM, Miao R, et al. Clonal Selection and Evolution after Treatment of Severe Aplastic Anemia. NEJM Evid. 2026;5(5):EVIDoa2500171.
12. Patel BA, Groarke EM, Lotter J, et al. Longterm outcomes in patients with severe aplastic anemia treated with immunosuppression and eltrombopag: a phase 2 study. Blood. 2022;139(1):34-43
13. Kulasekararaj AG, Jiang J, Smith AE, et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. Blood. 2014; 124(17):2698-2704.

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.

Del Cariotipo al NGS: Integración de la genética en el diagnóstico y estratificación de leucemias agudas.

From Karyotyping to NGS: Integrating genetics into the diagnosis and risk stratification of acute leukemias.

Carolina Belli.

Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX-CONICET / Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

cbelli@hematologia.anm.edu.ar

LEUCEMIAS AGUDAS - LMA
Del ADN a la decisión clínica: cómo la genómica transformó el manejo de la leucemia mieloide aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 65-69, 2026

Palabras claves: Genómica; Variantes, Clasificación, Biología molecular.

Keywords: Genomic, variants, classification, molecular biology.

El abordaje diagnóstico de las leucemias mieloides agudas (LMA) ha experimentado una profunda revolución conceptual y metodológica debido a la progresiva caracterización de su espectro genómico y los avances de la tecnología. Desde el punto de partida molecular, las variantes de secuencia se clasifican según su tamaño y mecanismo de generación, orientando la elección metodológica más adecuada para su detección. Las variaciones de nucleótido simple (SNV, *Single Nucleotide Variants*) afectan un único par de bases (pb) y los indels (inserciones o deleciones) entre 1 y 1.000 pb e incluyen las variaciones de repeticiones de nucleótidos en tándem (VNTR, *Variable Number of Tandem Repeats*), que agrupan a las repeticiones cortas (STR, *Short Tandem Repeats*) y los VNTR propiamente dichos dependiendo del core de repeticiones. Las variantes estructurales superan las 1.000 pb (umbral operativo actual: > 50pb), incluyen las variantes estructurales desbalanceadas (deleciones e inserciones/ duplicaciones) lo cual genera variaciones del número de copias (CNV, *Copy Number Variants*) y las balanceadas (inversiones o translocaciones)[1].

Las variantes deben encuadrarse según su origen: germinal o somático, y estas últimas se distinguen entre *drivers* (o conductoras) y pasajeras, evaluando su representación en clonales o subclonales. El valor de la frecuencia alélica (VAF) es una herramienta simple y orientadora ya que un VAF constitucional (germinal) se aproxima teóricamente al 50% (30-70%), mientras que valores claramente distintos sugieren origen somático o presencia de mosaicismo, sesgo alélico o pérdida de heterocigosidad (LOH, *Loss of Heterocigocity*). En pacientes con LMA de población argentina, la mayoría de las variantes *drivers* se presentan con VAFs cercanos al 50%, mientras que las subclonales muestran valores inferiores[2]. Las variantes germinales se caracterizan según los criterios de patogenicidad (patogénica, posiblemente patogénica, variante de significado incierto o VUS, posiblemente benigna, benigna),[3, 4] mientras que para variantes somáticas se aplican los criterios de oncogenicidad (oncogénica, posiblemente oncogénica, VUS, posiblemente benigna, benigna)[5]. Sobre esta base se construyen los criterios de significancia clínica en términos terapéuticos, pronósticos y diagnósticos: Tier 1 (evidencia fuerte), Tier 2 (potencial), Tier 3 (VUS) y Tier 4 (be-

nignas y posiblemente benignas)[6]. Los sistemas de clasificación vigentes según ICC *(International Consensus Classification)*[7] u Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022[8] y las recomendaciones para la estratificación de riesgo ELN 2022[9] o 2024[10] incorporan los hallazgos moleculares y citogenéticos como criterios diagnósticos primarios, desplazando el umbral de blastos para la mayoría de las alteraciones recurrentes.

Ningún método utilizado en la rutina por sí solo cubre todo el espectro de alteraciones genómicas relevantes. Estas técnicas no compiten y se complementan al aporta una pieza distinta del mapa genético del clon leucémico. El abordaje diagnóstico comienza con la citogenética clásica y el establecimiento del cariotipo, que continúa siendo insustituible para detectar reordenamientos y aneuploidías ya que es una técnica de análisis masivo del genoma, aunque de baja resolución. El FISH (hibridación *in situ* con sondas fluorescentes) es útil para confirmar y localizar con precisión alteraciones específicas recurrentes estructurales, deleciones, aneuploidías y reordenamientos crípticos no detectables por el nivel de resolución del cariotipo convencional. Por ejemplo, la utilización de sondas que se separan en dos colores frente a un reordenamiento *(break-apart)* es la metodología recomendada frente a los reordenamientos de genes promiscuos como *KMT2A* (11q23, anteriormente *MLL*), *MECOM* (3q26) o *NUP98* (11p15). En relación a *KMT2A*, sus reordenamientos se asocian a pronóstico adverso, a excepción de la t(9;11)/*KMT2A::MLLT3*[9], y esta técnica también permite detectar trisomías, deleciones y amplificaciones. Además, *KMT2A* puede verse afectado por deleciones más pequeñas o duplicaciones parciales en tándem (PTD) que requieren técnicas complementarias.

En estos últimos años se ha avanzado con el Mapeo Óptico del Genoma (OGM), el cual se basa en la marcación fluorescente del hexámero CTTAAG a lo largo de hebras de ADN ultra largo. Esta técnica de alta resolución (>500 pb) permite visualizar simultáneamente diferentes alteraciones tanto numéricas como estructurales y reordenamientos complejos. Aunque no está disponible en el país, esta técnica ha demostrado su utilidad en la detección de alteraciones crípticas y permite identificar alteraciones patogénicas reestratificando los pacientes con LMA[11]. La utilización del MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*) o de micromatrices (arrays) para CNVs medianas es más limitada en LMA. Sin embargo, estos últimos pueden ser de utilidad para detectar aneuploidías, duplicaciones, deleciones y, en el caso en el que se basen en matrices de nucleótidos simples (SNP-arrays), también permiten identificar disomías uniparentales adquiridas (aUPD, que implica LOH sin alteración del número de copias). Por ende, esta metodología se suele mencionar al evaluar el estado bialélico de *TP53* y *TET2*, entre otros[7-9,12].

La secuenciación según Sanger, el estándar de oro histórico, está siendo paulatinamente reemplazada por la secuenciación masiva y paralela (NGS, *Next Generation Sequencing*) en el diagnóstico de rutina de SNVs e indels cortos. La implementación del NGS exige parámetros técnicos: diseño del panel, cobertura, profundidad de lectura y el reconocimiento explícito de sus limitaciones. Además, se suma el circuito de análisis bioinformático, interpretación clínica, elaboración del informe y la traducción de los hallazgos en la conducta terapéutica y el asesoramiento genético. Al comparar una serie de paneles NGS mieloides disponibles y/o utilizados en Argentina (*Ampliseq Illumina Myeloid, Oncomine Myeloid, TruSight Myeloid Illumina*, algunas soluciones de *Sophia Genetics* incluyendo el *Myeloid Plus*) se identifican 30 genes compartidos entre los distintos paneles (entre ellos *CSF3R, MPL, NRAS, DNMT3A, SF3B1, IDH1, KIT, TET2, NPM1, BRAF, EZH2, JAK2, ABL1, HRAS, WT1, CBL, ETV6, KRAS, PTPN11, FLT3, IDH2, TP53, SRSF2, SETBP1, CALR, CEBPA, ASXL1, RUNX1, U2AF1 y ZRSR2*) con diferencias en las regiones cubiertas por gen fuera de las regiones calientes (*Hotspots*). Algunos ofrecen el estudio de reordenamientos a nivel de ARN o de CNVs y la inclusión de genes vinculados a la predisposición de origen germinal (tales como *ANKRD26* o *DDX41*). Estas diferencias no son triviales: además de impactar en la interpretación del resultado al recibir el informe, condicionan severamente la sensibilidad diagnóstica según el gen y la región de interés evaluada.

Por ejemplo, si bien todos están diseñados para estudiar al exón 13 de *ASXL1*, caracterizado como su *hot-spot*, algunos paneles abarcan exones adicionales. De manera similar ocurre con el *FLT3* por fuera de las regiones afectadas por la duplicación interna en tándem (DIT) clásica y del dominio ti-

rosin-kinasa (TKD)[2]. Estas diferencias conllevan a la detección diferencial de variantes ¨no canónicas¨ como la p.N676K con mayor actividad que las DIT y sensibilidad a los inhibidores de *FLT3*[13]. Sin embargo, ninguno de estos paneles detecta las variantes F691L o N701K ubicadas en el exón 17 vinculadas a la resistencia secundaria a gilteritinib[14]. Además, en relación a *FLT3* y la detección de las DITs, la técnica de referencia para la rutina sigue siendo la amplificación por PCR con posterior electroforesis capilar (análisis de fragmentos), ya que las diferentes químicas de NGS y los algoritmos bioinformáticos varían drásticamente en su capacidad para detectar duplicaciones largas (>50 pb)[15]. Las técnicas de captura han mejorado significativamente la detección de variantes en regiones ricas en GC, ya que las técnicas por amplicones están asociadas, por ejemplo, a falsos negativos en genes como *CEBPA*, el cual también es rico en regiones repetitivas. Además, estos paneles suelen tener una cobertura limitada de los genes de predisposición germinal o, como en el caso de *GATA2*, donde un 10% de los pacientes presentan mutaciones en el elemento regulador del intrón 4 (no cubierta en los paneles), por lo que su ausencia de detección no descarta la condición[16].

La estratificación del riesgo para pacientes no candidatos a tratamiento intensivo (HMA en monoterapia, HMA/venetoclax o azacitidina/ivosidenib) es un ejemplo claro de la integración de las metodologías. La ELN 2024 estratifica el riesgo genético en categorías favorable, intermedia y adversa incorporando el estado mutacional de *TP53, KRAS, NRAS* y *FLT3-ITD*, junto con *IDH2, NPM1, DDX41* y el cariotipo adverso según ELN 2022[9-10]. De modo complementario, los modelos de riesgo genético de la Clínica Mayo integran de manera ponderada el cariotipo de riesgo adverso y las mutaciones en *TP53, RUNX1, K/NRAS* e *IDH2* utilizando un panel de 48 genes y *KMT2A* por FISH, con el fin de estimar la tasa de respuesta y la supervivencia global[17].

El avance de la metodología de NGS (plataformas y abordajes bioinformáticos) han permitido la secuenciación del transcriptoma completo (WTS), exoma completo (WES) y genomas completos (WGS) a un menor costo. Cada una de estas metodologías presenta ventajas y desventajas, dependiendo del objetivo clínico o de investigación. Un ejemplo del valor agregado de WGS y/o RNA-seq es la caracterización de leucemias promielocíticas agudas (LPA) *RARA*-negativas donde se describieron reordenamientos como *TBL1XR1::RARB*, inv(3)(p24.2q26.3), o *NUP98::RARG*, t(11;12)(p15;q13), entre otros como *CPSF6* (12q15) y *NPM1* (5q35). Estos reordenamientos infrecuentes confieren una resistencia intrínseca al tratamiento estándar con ATRA y ATO. Específicamente, se observa un efecto parcial o nulo de ATRA en algunos reordenamientos de *RARB* y una ausencia de respuesta a ATO o tamibaroteno en las variantes que involucran a *RARG*[18]. La identificación precoz de estas entidades mediante estas plataformas genómicas redefine la estrategia terapéutica hacia esquemas de quimioterapia intensiva.

Estas metodologías masivas presentan limitaciones según la aplicación clínica que es necesario reconocer y estandarizar. Los paneles dirigidos presentan una cobertura habitual de 500-1000 lecturas (x) lo que permite detectar de manera robusta VAFs del ≥2% al 5%. Cabe mencionar que el mínimo de 10 a 20 lecturas del alelo alternante sobre el total de lecturas (>250-500x) depende de la estrategia de cada laboratorio. En contraste, las estrategias genómicas globales sacrifican profundidad a cambio de amplitud: el WES arroja 50x a 200x, mientras que el WGS promedia 30x a 60x. Esta cobertura resulta insuficiente para identificar subclones menores o eventos de baja representación clonal, a menos que se flexibilicen los filtros bioinformáticos comprometiendo la tasa de falsos positivos. El WGS se presenta como la estrategia que detectaría todas las alteraciones en un solo ensayo; sin embargo, su implementación requiere una elevada complejidad bioinformática para procesar el gran volumen de datos y adaptar los algoritmos de llamadas de variantes (*variant calling*)[19]. Además, las plataformas actuales se basan en lecturas cortas; por lo tanto, arrojan una cobertura heterogénea y una detección limitada de variantes estructurales, incluyendo alteraciones como las *FLT3*-DITs largas o las *KMT2A*-PTDs. Para el WTS se requiere un ARN de alta calidad y se recomienda un umbral de 20 a 30 millones de lecturas emparejadas (*paired-end*) para garantizar la detección de fusiones de baja expresión. Finalmente, las estrategias de secuenciación de tercera generación, que permiten lecturas largas, emergen como una opción para resolver puntos de corte en reordenamientos complejos, caracterizar variantes estructurales de longitud variable o flanquear amplicones ricos en GC; sin embargo, todavía presentan una menor precisión

analítica para la detección de SNVs convencionales con costos más elevados[20].

Otras herramientas de biología molecular clásicas como la RT-PCR (amplificación por PCR del ADN copia [cDNA] obtenido mediante retrotranscripción del ARN) cualitativa o la cuantitativa (qRT-PCR) son de gran utilidad en el diagnóstico y evaluación de la respuesta. El monitoreo de la enfermedad residual medible (ERM) constituye una de las aplicaciones clínicas de mayor impacto pronóstico. Existe una clara jerarquía de sensibilidad entre técnicas: la citometría de flujo multiparamétrica (MFC) alcanza sensibilidades de 10^{-3} a 10^{-4}, el NGS de alta sensibilidad de 10^{-4} a 10^{-5}, la PCR digital (dPCR) de 10^{-4} a 10^{-5}, y la qPCR de 10^{-4} a 10^{-6}, siendo esta última la de mayor sensibilidad para marcadores específicos como *NPM1*, *RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11* y *PML::RARA*[20-21]. De acuerdo con la actualización de las guías de consenso internacionales del grupo ELN-DAVID 2025, la evaluación de la ERM ha migrado desde un valor cuantitativo hacia una clasificación cualitativa estatificada por subtipos genéticos de respuestas de tipo óptima, advertencia, alto riesgo de falla del tratamiento o recaída molecular. Bajo este consenso, para el grupo *core binding factor* (CBF) se busca una reducción óptima ≥3-log; en *FLT3-ITD* un límite de detección óptimo (LOD) <0,01%; y en *NPM1* el umbral disminuye a <0,001%, considerándose falla del tratamiento valores >0,01% en sangre periférica o >0,1% en médula ósea luego de dos ciclos de quimioterapia intensiva. Para alcanzar los límites de detección para el *FLT3-ITD* se requiere migrar hacia estrategias de secuenciación ultraprofunda (*ultra-deep* NGS) especificando el LOD y la capacidad de detectar duplicaciones largas. En la actualidad existen paneles comerciales que permiten alcanzar la profundidad requerida de 100.000x utilizando plataformas y estrategias de corrección de errores (como identificadores moleculares únicos o UMIs) más complejas que los paneles habituales para evitar los falsos positivos. Estos paneles excluyen estrictamente las variantes en *DNMT3A, TET2* y *ASXL1*, ya que se consideran alteraciones propias de la hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP) y no una evidencia de recaída inminente de la LMA. Por lo tanto, no deben ser tenidas en cuenta durante la evaluación de la ERM[21].

Como conclusión, el diagnóstico de la LMA ha evolucionado hacia una caracterización genómica integrada donde ninguna metodología cubre por sí sola todo el espectro de alteraciones. La citogenética convencional y el FISH continúan siendo herramientas insustituibles para la detección rápida de reordenamientos cromosómicos recurrentes y eventos urgentes. En contraposición, las plataformas de NGS dirigida y global aportan una resolución sin precedentes sobre el perfil mutacional basal, permitiendo refinar la clasificación y la estratificación de riesgo. Sin embargo, su implementación exige un profundo conocimiento de su cobertura de sus brechas analíticas. Finalmente, las últimas directrices sobre el monitoreo de la ERM consolidan a las técnicas de alta sensibilidad como el pilar fundamental para la toma de decisiones terapéuticas. En definitiva, la articulación y la estandarización de estas herramientas genómicas en el laboratorio clínico resultan determinantes para optimizar la supervivencia y el asesoramiento genético del paciente.

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Consorcio del Proyecto 1000 Genomas: https://www.internationalgenome.org/
2. Lincango Yupanki M; Asinari M; Jauk Fy col. Caracterización de variantes obtenidas mediante secuenciación de nueva generación (NGS) de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de nuestro medio. Hematología 2021; 25 (S2): 55.
3. Richards CS, Aziz N, Bale S y col. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015; 17(5):405-424.
4. Durkie M, Allen S, Berry IR y col. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease

2024. Association for Clinical Genomic Science 2024; Guideline ID: ACGS-2024-V3

5. Horak P, Griffith M, Danos AM y col. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC). Genet Med 2022;24(5):986-998.
6. Li MM, Datto M, Duncavage EJ y col. Standards and guidelines for the interpretation and reporting of sequence variants in cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017; 19(1):4-23.
7. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP y col. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022; 140(11):1200-1228.
8. Khoury JD, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/ Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022; 36(7):1703-1719.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022; 140(12):1345-1377.
10. Döhner H, DiNardo CD, Appelbaum FR y col. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024 ELN recommendations. Blood 2024; 144(15):2169-2173.
11. Torres-Hernández N, Mora E, García-Ruiz C, Díaz-González À y col. Optical genome mapping as a high-resolution tool for uncovering cytogenetic complex and cryptic alterations in a cohort of patients with MDS and AML. NPJ Precis Oncol 2026 Jan 7;10(1):85.
12. de Noronha TR, Mitne-Neto M, Chauffaille ML. Mutational profiling of acute myeloid leukemia with normal cytogenetics in Brazilian patients: the value of next-generation sequencing for genomic classification. J Investig Med 2017;65(8):1155-1158.
13. Huang K, Yang M, Pan Z y col. Leukemogenic potency of the novel FLT3-N676K mutant. Ann Hematol 2016; 95(7):1045-1054.
14. Joshi SK, Pittsenbarger J, Kennedy VE y col. The FLT3N701K mutation causes clinical AML resistance to gilteritinib and triggers TKI sensitivity switch to quizartinib. Am J Hematol 2023;98(12):E364-E368.
15. Aguilera-Diaz A, Vazquez I, Ariceta B y col. Assessment of the clinical utility of four NGS panels in myeloid malignancies. Suggestions for NGS panel choice or design. PLoS One 2020;15(1):e0227986.
16. West RR, Bauer TR, Tuschong LM y col. A novel GATA2 distal enhancer mutation results in MonoMAC syndrome in 2 second cousins. Blood Adv 2023;7(20):6351-6363.
17. Gangat N, Elbeih A, Ghosoun N y col. Mayo Genetic Risk Models for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Treated With Venetoclax + Hypomethylating Agent. Am J Hematol 2025;100(2):260-271.
18. Guarnera L, Ottone T, Fabiani E y col. Atypical Rearrangements in APL-Like Acute Myeloid Leukemias: Molecular Characterization and Prognosis. Front Oncol 2022;12:871590.
19. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M y col. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. N Engl J Med 2021; 384(10):924-935.
20. Perrone S, Tresoldi C, Rigamonti S y col. How to Read a Next-Generation Sequencing Report for AML and MDS? What Hematologists Need to Know. J Clin Med 2025;14:8681.
21. Cloos J Valk PJM, Thiede C y col. 2025 update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the ELN-DAVID MRD Working Party. Blood 2026;147(11):1147-1167.

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.

Predisposición germinal: cuándo sospecharla y cómo modifica la conducta

Germinal predisposition: when to suspect it and how it changes behavior

Leticia Rapan.

Sanatorio Sagrado Corazón, CABA; Argentina

mleticia.rapan@gmail.com

LEUCEMIAS AGUDAS - LMA
Del ADN a la decisión clínica: cómo la genómica transformó el manejo de la leucemia mieloide aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 70-75, 2026

Palabras claves: línea germinal, mutación, leucemia mieloide aguda.

Keywords: germiline, mutation, acute myeloid leukemia.

INTRODUCCIÓN:

Las neoplasias mieloides secundarias a predisposición germinal (NM-PG), como la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) o el Síndrome Mielodisplásico (SMD), son un grupo heterogéneo de entidades caracterizadas por la proliferación clonal de células hematopoyéticas (CH) secundarias a mutaciones de la línea germinal en genes claves para la hematopoyesis con diferentes patrones de herencia familiar. Si bien estos casos han sido considerados clásicamente poco frecuentes, en la actualidad se considera que hasta el 10% de las neoplasias hematológicas (NH) podrían estar relacionadas, no solo presentándose en edad pediátrica sino también en jóvenes y adultos, con un frecuente sub diagnóstico debido a su habitual falta de reconocimiento[1]. Tal es así, que en el año 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó a estas entidades dentro de la clasificación de neoplasias mieloides (NM) por lo que resulta relevante ampliar el conocimiento sobre este tema para lograr su detección oportuna y por el diferente manejo terapéutico que implica su reconocimiento[2].

LMA CON PREDISPOSICIÓN GERMINAL:

La LMA usualmente se diagnostica a edad avanzada y se da a causa de mutaciones somáticas (adquiridas), por lo que el rastreo sistemático de síndromes hereditarios no es habitual. Sin embargo, existen casos con presencia de mutaciones germinales (en células sexuales productoras de gametos que son transmitidas a la siguiente generación) que, si bien tienden a manifestarse en etapas más tempranas de la vida, presentan penetrancia incompleta con latencia y presentación fenotípica variable, asumiendo que requieren la adquisición de nuevas mutaciones para su desarrollo[3-5]. Existen mutaciones recurrentes asociadas que son rastreadas sistemáticamente para lograr un diagnóstico certero y para definir el grupo de riesgo citogenético/molecular logrando individualizar el tratamiento según guías establecidas a nivel internacional. Con el advenimiento de la técnica de NGS (sigla del inglés, *next generation sequencing*) se cree que se identificarán cada vez más casos[4-6]. Los genes implicados tienden a ser fundamentales en la regulación de la hematopoyesis. Incluso muchos de ellos están frecuentemente

mutados en las NM esporádicas, como el RUNX1, el CEBPA, el GATA2, el ETV6, etc[3]. Ante la situación de alta complejidad que implica el correcto manejo y sostén de una familia que padece alguno de estos síndromes, resulta menester el manejo multidisciplinario, la incorporación del consejo genético y la necesidad del rastreo de los portadores asintomáticos debido a su relevancia en la evolución biológica. Es importante remarcar que la sospecha de un LMA-PG debe dejar de ser un planteo únicamente para el hematólogo pediátrico ya que, además de los fallos medulares hereditarios (FMH) bien definidos que suelen presentarse en la niñez, cada vez más casos se conocen SMD / LMA familiares de desarrollo en edad adulta. La confección de una historia clínica minuciosa detallando antecedentes familiares nunca debe ser omitida. Cabe destacar que existen casos sin antecedentes, por lo que la historia familiar negativa no descarta completamente el diagnóstico de estas NH[3-4-6-7]. La incidencia y prevalencia real de la NM-PG es desconocida con una muy probable subestimación diagnóstica. En los casos de niños o adultos jóvenes con NM con historia personal o familiar sospechosa, los paneles germinales suelen ser positivos en 11 a 24% de los casos, siendo mucho más frecuente de lo habitualmente sospechado[7-9]. Además, se conoce el hecho de que los genes mutados conocidos al momento solo justificarían el 12-30% de las NM-PG[9]. También se han asociado las NH secundarias a tratamiento (NH-t) a la presencia de mutaciones germinales, lo que implica una susceptibilidad aumentada a su desarrollo[5].

CLASIFICACIÓN:

La revisión del año 2016 de la 4ta clasificación de la OMS de los tumores hematopoyéticos, suma al grupo de las NM condiciones relacionadas con mutaciones en la línea germinal que pueden ser divididas en tres categorías según antecedentes, la presencia o no de enfermedad hematológica previa y/o disfunción orgánica[2-8]. Los individuos con NM-PG pueden presentarse con una gran variedad fenotípica, desde evidentes síndromes sistémicos con anormalidades congénitas, hasta mínimas o ausentes manifestaciones con desarrollo posterior de SMD/LMA. En la 5ta edición de la clasificación de la OMS del año 2022, este grupo pasa a formar parte de la categoría de LMA secundaria relacionada a predisposición germinal[9]. Por el contrario, la Clasificación del Consenso Internacional (ICC, de la sigla inglés *International Consensus Clasification*) ese mismo año, no define a la LMA-PG como una entidad clasificatoria, sino como una condición "calificatoria" no priorizada por sobre las alteraciones genéticas o moleculares definidas[10]. Existen tres subgrupos dentro de las NM-PG según la OMS, con distintos genes afectados en cada uno de ellos. Los genes marcados con (*) han sido agregados a la clasificación en el año 2022[9]:

- Sin desórdenes plaquetarios preexistentes o disfunción orgánica: *CEBPA, DDX41* y *TP53**.
- Con desordenes plaquetarios preexistentes: *RUNX1, ANKRD26* y *ETV6*.
- Con disfunción orgánica potencial: *GATA2*, síndromes de falla medular, desórdenes teloméricos, *RA*Sopatías, síndrome de Down, *SAMD9**, *SAMD9L** y *BLM**.

Habitualmente se relacionó estas enfermedades a las NM, pero en el año 2022 la ICC amplió el término a NH dado que incorporó como cuarto grupo a las leucemias linfoides agudas (LLA) relacionadas a mutaciones en PAX5 e IKZF1[10]. Por otro lado, el síndrome de Li-Fraumeni (mutación germinal de TP53), también se asocia a LLA y en menor frecuencia, a linfomas hereditarios[1].

CLÍNICA:

La presentación es heterogénea y varía según el grupo clasificatorio, pudiéndose presentar como una LMA *de novo*, sin ningún tipo de pródromo (en general asociado a historia familiar de LMA); con antecedentes de sangrados y/o trastornos plaquetarios cuali o cuantitativos, en ocasiones con diagnóstico erróneo de púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) no respondedora a tratamiento; o asociada a síndromes múltiples más o menos floridos, muchas veces con características fenotípicas distintivas, disfunción orgánica, falla medular, infecciones a repetición, trastornos neurológicos, tumores sólidos, etc. Es importante destacar que dos individuos con el mismo gen mutado pueden tener manifestaciones clínicas variables. Esta diversidad característica, que muchas veces dificulta reconocer estas entidades, nos obliga a ser minuciosos y detallistas en la búsqueda de *"red flags"* que dirijan el estudio[11].

ABORDAJE DIAGNÓSTICO:

La *European Leukemia Net* (ELN) publicó en el año

2022 recomendaciones prácticas para definir a qué pacientes debemos estudiar patología germinal[12]:

- Historia personal de ≥2 enfermedades oncológicas (incluida una NH);
- Historia personal de NH con una familiar de 1er o 2do grado con una NH, un tumor sólido a edad ≤ 50 o con otras anormalidades hematológicas, como sangrados, citopenias, anemia aplásica (AA), etc;
- NH y hallazgo de mutaciones potencialmente germinales, sobre todo si persisten en respuesta completa (RC);
- NH diagnosticada a temprana edad (ej: SMD ≤ 40 años).

Más allá de estas claras y concisas recomendaciones, existen otros parámetros a considerar enumerados en múltiples publicaciones, como por ejemplo[1-3-5-6]:

- Familias con ≥ 2 casos de SMD/LMA, de 1er o 2do grado;
- Individuos con NM o AA < 50 años;
- Individuos con SMD hipoplásico, independientemente de la edad;
- Individuos con NM con citopenias específicas luego de la RC;
- Individuos con SMD/LMA asociado a múltiples enfermedades malignas (sobre todo en jóvenes), manifestaciones orgánicas y/o sistémicas personales o familiares que encajen en el fenotipo de NM-PG, -(7) o del (7) (asociación con la mutación GATA2);
- Pacientes con sensibilidad inusual a la quimio o radioterapia (QT/RT);
- Pacientes < 50 años con NH-t y tumor sólido relacionado a TP53;
- Potenciales donantes relacionados (DR) con antecedente familiar de NM-PG, tendencia al sangrado, manifestaciones fenotípicas sospechosas, macrocitosis, citopenias inexplicables, biopsia de médula ósea (BMO) anormal o movilización de CH pobre.

Cabe destacar que existen corrientes que, dado al sub diagnóstico y al creciente número de casos, recomiendan realizar estudio de línea germinal a todos los pacientes con LMA, sobre todo a los que recibirían un trasplante alogénico de células precursoras hematopoyéticas (alo-TCPH) de DR. Por otro lado, se deben descartar en pacientes con LLA B con alteraciones de ETV6, IKZF1, PAX5 y/o RUNX1 o en LLA B hipodiploide con TP53 mutado[1].

La confirmación del origen germinal de una variante está dada por su detección en un tejido no hematopoyético del paciente (donde habitualmente no se dan mutaciones somáticas) como cultivo de fibroblastos de la piel (*gold standard*) o folículos pilosos, con una VAF (sigla del inglés, *variant allele frequency*) de entre 30-60%. También se confirma con la detección de la mutación con una VAF similar en al menos dos familiares (independientemente del tejido estudiado)[11-12]. La mucosa oral es un material de obtención rápido, simple y no invasivo, pero puede estar contaminada con células sanguíneas generando falsos positivos[1]. Hay que tener en cuenta que la edad de presentación tardía no debe ser un freno para continuar el estudio de NM-PG si es sospechada, ya que muchos casos, sobre todo los que involucran a los genes DDX41 y RUNX1, pueden presentarse en mayores incluso hasta > 70 años[3]. La ausencia de antecedentes familiares o de cuadros sindromáticos tampoco son motivo para alejar la sospecha diagnóstica[11]. La falta de antecedentes podría justificarse por variables en la penetrancia, la adquisición de nuevos *"hits"* para el desarrollo de la enfermedad y la posible adquisición de la mutación germinal durante la gametogénesis o en un evento pos zigótico[11]. El patrón de herencia puede ser autosómico dominante, recesivo o ligado al X. El estudio de evaluación inicial siempre debe incluir un cariotipo[5]. Eventualmente, se pueden emplear los métodos de hibridación fluorescente in situ (FISH, de su silga en inglés) o de arrays de polimorfismos de nucleótido único (SNP-arrays). Se recomienda investigar mediante NGS el panel de genes asociados a las NM-PG/FMH. Una mutación en un gen asociado con una VAF de entre 35-50% (mutación heterocigota) o cercana al 100% (mutación homocigota), debe hacernos sospechar y descartar una LMA-PG[11]. Existen otras técnicas de estudio genético disponible además de las mencionadas. Siempre se debe recurrir a las bases de datos genéticas para evaluar si la mutación hallada es conocida, patogénica o un polimorfismo ya descripto. La premisa es que el hecho de encontrar una mutación en un gen asociado a NM-PG no confirma el origen germinal si en la muestra no se puede descartar la presencia de células tumorales, por lo que se debe evitar el uso de sangre periférica (SP), MO o cualquier tejido que pueda estar contaminado con sangre como la saliva, células de la mucosa bucal o biopsia de piel

sin cultivar[6-7-13]. Otras opciones potencialmente utilizadas son los folículos pilosos o las uñas, aunque estas últimas podrían estar contaminadas con monocitos[11]. No debemos olvidar el uso de pruebas funcionales clásicas como la prueba con diepoxibutano o la medición del largo telomérico mediante citometría de flujo multiparamétrica (CFM) o FISH[5]. El estudio de hemoglobinuria paroxística nocturna positivo por CMF de SP es útil alejando la posibilidad de un FMH[5].

MANEJO TERAPÉUTICO:

Al momento contamos con opiniones de expertos y guías de FMH[4-6-7], pero no existe un consenso internacional sobre el tratamiento de este grupo heterogéneo de entidades[14]. Algunas medidas son generales y otras específicas de cada síndrome en particular. Se debe tener en cuenta la necesidad de monitoreo especializado multidisciplinario y el trabajo conjunto con genetistas y referentes de experiencia. Considerar el alo-TCPH como único tratamiento curativo, con una excepción en la LMA familiar CEBPA mutada dado que posee una especial sensibilidad a la QT. En este resumen se abordarán únicamente los casos con LMA-PG, sin especificar sobre el manejo del resto de entidades y/o de portadores asintomáticos. Se debe considerar que existen indicaciones de alo-TCPH pre-fase leucémica que no serán mencionadas ya que exceden la temática de esta revisión. En líneas generales, el tratamiento a elegir es QT (+/- terapias *target*) y consolidación con alo-TCPH con la finalidad de lograr la curación y de erradicar la predisposición a presentar otras NM. Se individualizará el manejo según el síndrome, como en la LMA familiar con gen CEBPA mutado que no tiene indicación de alo-TCPH en 1er RC, por su alta sensibilidad a la QT, buen pronóstico y a que, si bien tiende a recaer tardíamente, estos episodios son similares a los de "novo". Se recomienda el TCPH en esta entidad en caso de refractariedad o recaída[1]. Otra particularidad para tener en cuenta es la mayor susceptibilidad a QT y/o RT en algunos grupos, así como la intensidad del acondicionamiento pre alo-TCPH[13-15]. La QT de alta intensidad pre alo-TCPH es necesaria pero asociada a mayor morbilidad que en la población general. En algunos casos, como en la LMA secundaria a anemia de Fanconi (AF), el uso de QT citorreductora previa es controvertido o hasta desaconsejado[1]. Los pacientes con mutaciones germinales de TP53 tienen mayor riesgo de segundas neoplasias pos tratamiento, por lo que se debe balancear el riesgo/beneficio del alo-TPCH de manera individualizada[1]. Se resalta la importancia de descartar la portación de la mutación germinal en un DR, ya que lleva a movilización pobre de CH, retraso o ausencia de *engraftment* y aumento de la mortalidad relacionada a tratamiento, además de la posibilidad de recaída y/o de leucemia de células del donante (LCD)[5]. En los casos en que se requiere consolidación de tratamiento de forma urgente con un TCPH de un potencial DR histoidéntico, es considerado que la espera de aproximadamente 3 meses que implica obtener los resultados genéticos mediante cultivo de fibroblastos es demasiada, por lo que en esta situación también se plantea el uso de los métodos de estudio nombrados anteriormente, conociendo que dificulta la interpretación final de los resultados. Lo adecuado es una evaluación completa multidisciplinaria del paciente y potencial donante por parte de clínicos, hematólogos y genetistas. Se podría estudiar mediante técnica de Sanger algunos genes de forma dirigida y simultánea (en vez de hacerlo en forma secuencial), lo cual implicaría menor tiempo que el estudio de un panel génico[7-8-21]. De forma paralela se debe realizar siempre una búsqueda rápida de DNR como alternativa, teniendo en cuenta que en nuestro medio los tiempos de búsqueda son mayores que en centros internacionales. Si la sospecha es alta a pesar de la ausencia de confirmación genética, se recomienda evitar el DR. En caso de no hallar DNR, se debe debatir de forma individualizada potenciales riesgos y beneficios del procedimiento en cada caso, involucrando al comité de ética si es necesario e informando adecuadamente a la familia sobre la situación de riesgo[7]. El manejo peri TCPH debe contemplar las características propias de cada subgrupo. Los pacientes con trastornos teloméricos desarrollaran elevada toxicidad a la QT, sobre todo al busulfán, por lo que los esquemas deben ser adaptados, con mayor incidencia de falla de injerto en estos casos. Los casos con AF, disqueratosis congénita (DC), síndrome de Shwachmand Diamond (SSD) y mutaciones de TP53, también requieren acondicionamiento de intensidad reducida (idealmente esquemas con fludarabina para lograr depleción de linfocitos T)[1-7]. Las complicaciones

pos TCPH en los pacientes con DC son la falla de injerto y los trastornos pulmonares. En los casos de AF se observa hipersensibilidad a la RT y a los agentes citotóxicos, alta incidencia de enfermedad de injerto vs huésped y de endocrinopatías. En el SSD las complicaciones tienden a ser cardiopulmonares. En cuanto a las complicaciones infecciosas, hay que considerar que muchos de estos síndromes cursan con inmunodeficiencia y predisposición a infecciones atípicas[7]. Más allá de la posibilidad de la curación de las NH mediante la restauración de la hematopoyesis normal a través del TCPH, se debe recordar que estos pacientes suelen tener más riesgo de tumores sólidos que no es evitado con el mismo, por lo que el seguimiento y el *screening* adecuado tumoral tanto del paciente como de su familia es menester[5]. Existen numerosos casos de familias con síndromes compatibles, pero sin hallazgos moleculares. Ante esta situación la sospecha clínica debe primar por lo que deben ser diagnosticados y tratados como tal. Idealmente estas familias deben ser incluidas en protocolos de investigación para lograr hallar los tantos genes potencialmente involucrados que aún quedan por descubrir. En caso de requerir un alo-TPCH, lo ideal es llevarlo a cabo con un DNR. En caso de no contar con uno, se debe balancear el peso de la sospecha clínica y la urgencia de la situación comprendiendo riesgos y beneficios del proceder[6-7-13]. La LCD o NHCD es definida como una NH de "novo" originada a partir de las CPH del donante, no relacionada con la NH original. Mayormente, se trata de una NM (LMA o SMD), pero también pueden estar dadas por neoplasias linfoides es casos más raros. Su presentación es heterogénea y su diagnóstico complejo, siendo probablemente poco reportada[15]. Actualmente, la Sociedad Europea de Trasplante de Médula Ósea (EBMT, de su sigla en inglés) no recomienda el estudio rutinario de todos los potenciales DR, sólo en los casos mencionados previamente[15].

CONCLUSIONES

Los individuos portadores de mutaciones germinales llevan consigo inevitablemente el primer paso en el camino hacia la evolución clonal desde el día de su nacimiento, por lo que no es cuestionable que su susceptibilidad al desarrollo de LMA sea mayor. Resulta importante ampliar nuestra compresión sobre este grupo de NH y estandarizar la búsqueda de mutaciones germinales. Es necesario el conocimiento y estado de alerta por parte de los hematólogos, debiendo ahondar en la historia familiar y estudiar el ADN germinal de todos los pacientes con sospecha de LMA-PG, no solo por las implicancias clínicas y biológicas dentro de su entorno familiar, sino también por el riesgo de someter a un paciente a un procedimiento de alta morbimortalidad como un alo-TCPH de un DR potencialmente afectado por la misma entidad, con riesgo de evolución pobre y de desarrollo de LCD. La alarma médica y los esfuerzos en la investigación llevarán a lograr un diagnóstico oportuno y un manejo óptimo de pacientes y sus familias.

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

Bibliografía

1. Manual para el diagnóstico y atención clínica en la predisposición germinal en las neoplasias hematológicas. SEHH. Edición 2024.
2. Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11.
3. Duployez N, Lejeune S, Renneville A, Preudhomme C. Myelodysplastic syndromes and acute leukemia with genetic predispositions: a new challenge for hematologists. Expert Rev Hematol. 2016;9(12):1189-1202 doi: 10.1080/17474086.2016.125793
4. West A, Godley L, Churpek J. Familial myelodysplastic syndrome/acute leukemia syndromes: a review and utility for translational investigations. Ann N Y Acad Sci. 2014 Mar; 1310:111-8. doi: 10.1111/nyas.12346 Epub 2014 Jan 27.
5. Babushok D, Bessler M, Olson T. Genetic predisposition to myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia in children and young adults. Leuk Lymphoma. 2016 March; 57(3): 520-536. doi: 10.3109/10428194.2015.1115041
6. Churpek J, Lorenz R, Nedumgottil S, et al. Proposal for the clinical detection and management of patiens and their family members with familial myelodisplastic síndrome/acute leukemia predisposition síndromes. Leu-

kemia & Lymphoma, January 2013; 54(1):28-35. doi: 10.3109/10428194.2012.701738

7. The University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. Blood 2016 Oct 6;128(14):1800-1813 doi:10.1182/blood-2016-05-670240
8. Baptista RLR, Dos Santos ACE, Gutiyama LM, Solza C, Zalcberg IR. Familial Myelodysplastic/Acute Leukemia Syndromes—Myeloid Neoplasms with Germline Predisposition. Front. Oncol. 2017; 7:206. doi: 10.3389/fonc.2017.00206
9. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022 Jul;36(7):1703-1719. doi: 10.1038/s41375-022-01613-1. Epub 2022 Jun 22. PMID: 35732831; PMCID: PMC9252913.
10. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031.
11. Patel N, Calvo KR. How I diagnose myeloid neoplasms with germline predisposition. Am J Clin Pathol. 2023 Oct 3;160(4):352-364. doi: 10.1093/ajcp/aqad075. PMID: 37458302; PMCID: PMC11004794.
12. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022 Sep 22;140(12):1345-1377. doi: 10.1182/blood.2022016867. PMID: 35797463.
13. Nickels E, Soodalter J, Churpek J, Godley L. Recognizing familial myeloid leukemia in adults. Ther Adv Hematol. 2013 Aug;4(4):254–269.
14. Gurnari C, Robin M, Godley LA, et al. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Lancet Haematol. 2023 Dec;10(12):e994-e1005. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00265-X. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37898151; PMCID: PMC13244481.
15. Gurnari C, Armstrong C, Battipaglia G, et al. Donor cell-derived haematological neoplasms after allogeneic haematopoietic cell transplantation: recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. Lancet Haematol. 2026 Jun;13(6):e408-e417. doi: 10.1016/S2352-3026(26)00046-3. PMID: 42242262.

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.

Construcción del algoritmo terapéutico: integración de la biología molecular y el fitness clínico. Cómo la genómica transformó el manejo de la leucemia mieloide aguda

Developing the therapeutic algorithm: integrating molecular biology and clinical fitness. How genomics has transformed the management of acute myeloid leukemia

María José, Mela Osorio.

Fundaleu, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

mjmela@fundaleu.org.ar

LEUCEMIAS AGUDAS - LMA
Del ADN a la decisión clínica: cómo la genómica transformó el manejo de la leucemia mieloide aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 76-80, 2026

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda; estratificación de riesgo; aptitud clínica.

Keywords: Acute myeloid leukemia; risk stratification; clinical fitness.

Resumen

La leucemia mieloide aguda (LMA) ha dejado de ser una entidad morfológicamente definida para convertirse en un conjunto heterogéneo de neoplasias mieloides con arquitectura genómica propia. La incorporación sistemática de la secuenciación de nueva generación (NGS), la reclasificación OMS/ICC 2022 y la estratificación de riesgo ELN 2022 han redefinido el punto de partida de toda decisión terapéutica. Sin embargo, la biología molecular por sí sola no determina el tratamiento: el algoritmo terapéutico contemporáneo exige la integración explícita del fitness clínico del paciente —edad biológica, comorbilidad y reserva funcional— con el perfil mutacional accionable. Esta revisión sintetiza la evidencia que sustenta dicha integración, describe el rol de los inhibidores dirigidos (FLT3, IDH1/2, menina) y del monitoreo de enfermedad residual medible (MRD) como eje de decisión dinámica, y propone un esquema práctico para su aplicación clínica.

1. Introducción: de la morfología a la genómica

Durante más de tres décadas, la clasificación franco-americano-británica (FAB) organizó a la LMA según criterios morfológicos e inmunofenotípicos. Este paradigma resultaba insuficiente para explicar por qué pacientes con fenotipos similares presentaban respuestas y supervivencias radicalmente distintas frente a esquemas de inducción idénticos. Los estudios de secuenciación masiva de la última década, en particular la caracterización del panorama mutacional en cohortes amplias[1], demostraron que la LMA es en realidad la vía final común de combinaciones específicas de lesiones genéticas que cooperan en la transformación leucémica y que condicionan de forma independiente el pronóstico.

Este cambio de paradigma culminó en dos actualizaciones convergentes: la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)[2] y la International Consensus Classification (ICC)[3], ambas de 2022, que redefinieron las categorías diagnósticas priorizando el genotipo sobre el recuento blástico en varias entidades (por ejemplo, LMA con mutación de NPM1 o con reordenamiento de KMT2A, definitorias independientemente del porcentaje de blastos para la WHO; ≥10% de blastos ICC), y la revisión 2022 de la estratificación de riesgo del European LeukemiaNet (ELN)[4], que continúa siendo la herramienta pronóstica de referencia para la toma de decisiones terapéuticas.

Figura 1. Algoritmo terapéutico integrado en LMA: convergencia de biología molecular y fitness clínico. Elaboración propia a partir de las recomendaciones ELN 2022 y guías NCCN vigentes.

2. El eje molecular: de la estratificación ELN 2022 a la terapia dirigida

2.1 Refinamiento pronóstico de ELN 2022

La revisión ELN 2022 reclasificó aproximadamente 15-22% de los pacientes respecto de ELN 2017, fundamentalmente migrando casos del grupo de riesgo intermedio hacia el adverso al incorporar mutaciones "relacionadas con mielodisplasia" (ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2) como marcadores de riesgo adverso independientes del cariotipo[5,6]. Las cohortes de validación muestran que este subgrupo reclasificado presenta un pronóstico intermedio entre el resto de los pacientes de riesgo adverso y los de riesgo intermedio clásico, lo que ha motivado propuestas de refinamiento adicional, en particular el reconocimiento de los pacientes con mutación de TP53 y cariotipo complejo como categoría "muy adversa" diferenciada.

En paralelo, ELN 2024 amplió el marco a pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva[7], reconociendo que los determinantes pronósticos —y por tanto las decisiones terapéuticas— difieren sustancialmente entre poblaciones fit y unfit tratadas con esquemas basados en agentes hipometilantes (HMA) y venetoclax.

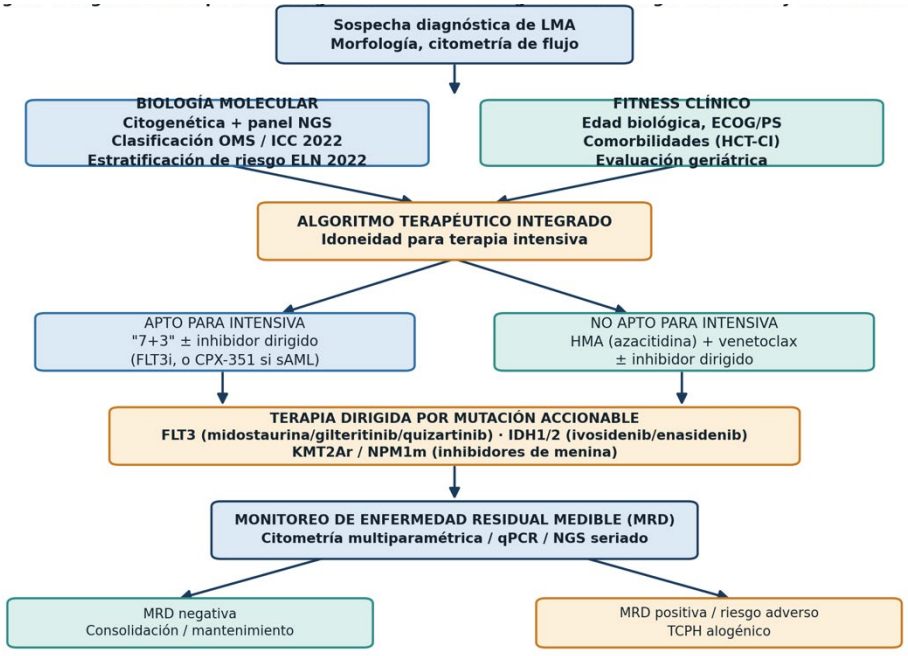
2.2 Terapias dirigidas por mutación accionable

FLT3 (ITD/TKD, ~28% de los casos): midostaurina en inducción/consolidación (estudio RATIFY[8]), quizartinib incorporado a quimioterapia intensiva en enfermedad FLT3-ITD de novo (QuANTUM-First[9]) y gilteritinib como estándar en recaída/refractariedad (ADMIRAL[10]). Persisten interrogantes sobre la secuenciación óptima entre inhibidores de primera y segunda generación[11].

IDH1/IDH2 (~8% y ~12% respectivamente): ivosidenib y enasidenib inducen diferenciación mieloide con tasas de remisión completa relevantes en enfermedad recaída/refractaria. Ivosidenib combinado con azacitidina ya está aprobado y mostró beneficio significativo en supervivencia global como primera línea en LMA IDH1 mutada no candidata a terapia intensiva (estudio AGILE[12]), y ambos agentes se investigan activamente en combinaciones triples con HMA/venetoclax o con quimioterapia intensiva en pacientes fit.

KMT2A reordenado (~8%) y NPM1 mutado (~27-

Figura 1. Algoritmo terapéutico integrado en LMA: convergencia de biología molecular y fitness clínico



30%): los inhibidores de menina son la incorporación más reciente al arsenal dirigido. Hay dos aprobados por la FDA para recaída/refractariedad: revumenib (2024 en KMT2Ar[13], ampliado en 2025 a NPM1m[14]) y ziftomenib (noviembre de 2025, para NPM1m, según el estudio KOMET-001[15]). Bleximenib y enzomenib siguen en desarrollo, incluyendo triples con quimioterapia intensiva o venetoclax/HMA en primera línea. Sumando otros subtipos HOXA9/MEIS1-dependientes, se proyecta que hasta 40-50% de la LMA podría ser biológicamente sensible a esta clase[16,17] —una estimación mecanística, no una indicación aprobada, que hoy se limita a NPM1m y KMT2Ar en recaída/refractariedad.

Figura 2. Panorama de mutaciones recurrentes en LMA de novo y disponibilidad de terapia dirigida aprobada o en desarrollo avanzado. Frecuencias aproximadas basadas en cohortes de perfilado genómico publicadas.

3. El eje clínico: fitness como variable de decisión, no de exclusión

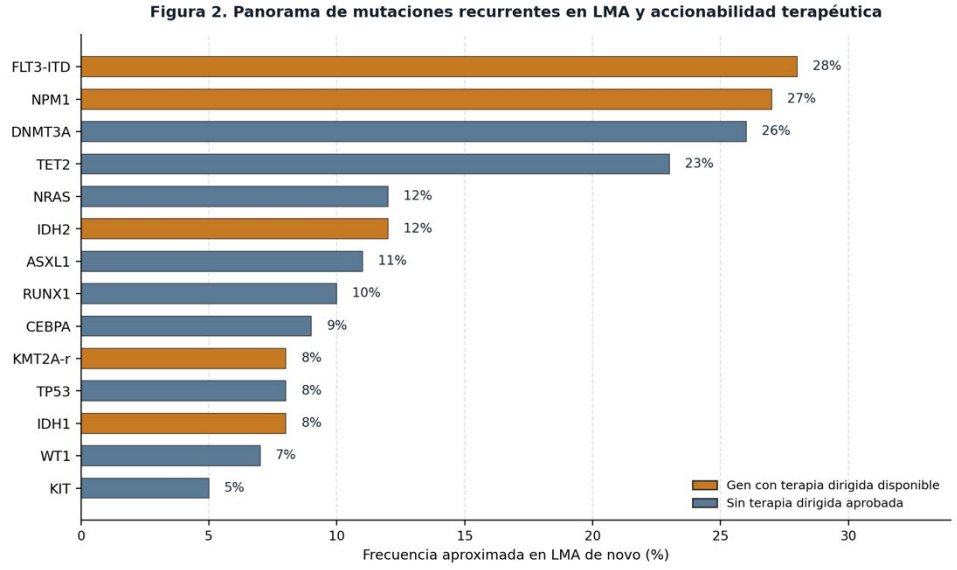
La dicotomía histórica "apto/no apto" para quimioterapia intensiva basada exclusivamente en la edad cronológica ha sido sustituida por evaluaciones multidimensionales de fitness: performance status, índice de comorbilidad específico para trasplante (HCT-CI), evaluación geriátrica integral y, cada vez más, biomarcadores de fragilidad. Esta evaluación no compite con la estratificación molecular, sino que la complementa: determina la intensidad del andamiaje terapéutico sobre el cual se aplica la terapia dirigida por mutación.

La combinación de venetoclax con azacitidina (VIALE-A[18]) transformó el pronóstico de los pacientes no aptos para terapia intensiva, con tasas de remisión compuesta superiores al 60% y, de forma crucial, con capacidad de negativizar la MRD en una proporción relevante de pacientes —incluyendo aquellos con mutaciones consideradas de riesgo adverso en el contexto de quimioterapia intensiva clásica—. Esto ha difuminado aún más la frontera entre "intensivo" y "no intensivo", y ha posicionado a los esquemas basados en venetoclax como plataforma para triples combinaciones con inhibidores de FLT3, IDH o menina.

4. La MRD: el dato que va corrigiendo el rumbo

Todo lo anterior —genética, fitness, droga elegida— define el punto de partida. Pero, el seguimiento de la enfermedad residual medible (MRD) es lo que nos permite saber, ciclo a ciclo, si vamos por buen camino o si hay que cambiar de estrategia antes de que el paciente recaiga clínicamente. Se mide con citometría de flujo multiparamétrica, con PCR cuantitativa cuando hay un transcrito específico como NPM1, o con NGS de alta sensibilidad, y la actualización 2025 de la guía de consenso de MRD —alineada con ELN 2022— le da a esto un marco bastante más claro que

Figura 2. Panorama de mutaciones recurrentes en LMA y accionabilidad terapéutica



el que teníamos hace pocos años[19,20].

En la práctica, esto ya cambia conductas. En un paciente con NPM1 mutado que recibe venetoclax-HMA, negativizar la MRD para el cuarto ciclo se asocia con mejor sobrevida. En pacientes con LMA NPM1 mutada que recibieron quimioterapia intensiva con antraciclinas en primera línea y después tuvieron fallo molecular (persistencia, progresión o recaída molecular, es decir, MRD positiva o en ascenso sin recaída hematológica franca), un tratamiento de baja intensidad basado en venetoclax es una estrategia de rescate eficaz. Con ese rescate, el 84% de los 79 pacientes logró respuesta molecular (reducción de al menos 1 log) y el 71% llegó a MRD negativa. El beneficio fue mayor cuando se intervino en la recaída molecular (79% de MRD negativa), y menor ante persistencia (63%) o progresión molecular (56%). Por eso se propone actuar sobre la MRD en ascenso antes de la recaída clínica, sin esperar a la recaída morfológica. Una limitación importante es que casi todos los pacientes eran venetoclax-naïve: solo 3 tenían exposición previa, así que el estudio no permite concluir qué hacer cuando el fallo molecular ocurre bajo venetoclax-HMA21 (en esos casos lo razonable sería sumar o cambiar a un inhibidor dirigido, o adelantar el trasplante alogénico).

Puntos clave para la práctica clínica

La clasificación OMS/ICC 2022 y ELN 2022 deben aplicarse conjuntamente desde el diagnóstico; no son intercambiables.

El fitness clínico determina la plataforma (intensiva vs. venetoclax-HMA) sobre la que se monta la terapia dirigida, no si esta última se administra.

Los inhibidores de menina amplían la accionabilidad terapéutica a NPM1m y KMT2Ar, y la población elegible —incluyendo otros subtipos HOXA9/MEIS1-dependientes— podría alcanzar hasta 40-50% de la LMA.

Conviene medir la MRD de forma seriada y actuar sobre ella —no esperar a la recaída morfológica para recién ahí intervenir.

El trasplante alogénico continúa siendo la única modalidad consolidativa curativa en riesgo adverso o MRD persistente, independientemente de la disponibilidad de terapias dirigidas.

5. Perspectivas y desafíos

Los desafíos pendientes incluyen la secuenciación óptima de agentes dirigidos ante mecanismos de resistencia adquirida (mutaciones puntuales de FLT3, activación de vías alternas como AXL/STAT5), la incorporación de MRD como criterio regulatorio formal para aprobaciones aceleradas, la extensión de la terapia triple (HMA/venetoclax + inhibidor dirigido) a primera línea en pacientes fit[22], y la necesidad de ensayos que comparen prospectivamente estrategias de intervención temprana guiada por MRD frente al manejo expectante. La convergencia de biología molecular, fitness clínico y monitoreo dinámico de enfermedad residual define ya el estándar de cuidado y constituye el marco sobre el cual deberán integrarse las próximas generaciones de terapias —incluyendo inmunoterapia dirigida a antígenos mieloides— en el algoritmo de la LMA.

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

Bibliografía

1. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016;374:2209-2221.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36:1703-1719.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
4. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 2022;140(12):1345-1377.
5. Rausch C, Rothenberg-Thurley M, Dufour A, et al. Validation and refinement of the 2022 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. Leukemia. 2023;37(6):1234-1244.
6. Song GY, Kim HJ, Kim T, et al. Validation of the 2022 European LeukemiaNet risk stratification for acute myeloid leukemia. Sci Rep. 2024;14:8517.
7. Döhner H, et al. Genetic risk classification for adults with AML receiving less-intensive therapies: the 2024

ELN recommendations. Blood. 2024;144(21):2169-2173.

8. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation (RATIFY). N Engl J Med. 2017;377:454-464.
9. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed FLT3-ITD-positive AML (QuANTUM-First). Lancet. 2023;401:1571-1583.
10. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML (ADMIRAL). N Engl J Med. 2019;381:1728-1740.
11. Bruzzese A, et al. Advances and Challenges in Quizartinib-Based FLT3 Inhibition for AML. Eur J Haematol. 2025.
12. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AGILE). N Engl J Med. 2022;386(16):1519-1531.
13. Issa GC, Aldoss I, DiPersio J, et al. The menin inhibitor revumenib in KMT2A-rearranged or NPM1-mutant leukaemia (AUGMENT-101). Nature. 2023;615(7954):920-924.
14. Arellano ML, Thirman MJ, DiPersio JF, et al. Menin inhibition with revumenib for NPM1-mutated relapsed or refractory acute myeloid leukemia: the AUGMENT-101 study. Blood. 2025;146(9):1065-1077.
15. U.S. Food and Drug Administration / Kura Oncology. FDA approves ziftomenib (Komzifti) for relapsed or refractory NPM1-mutated AML. 13 de noviembre de 2025, en base al estudio KOMET-001 (NCT04067336).
16. Candoni A, Coppola G. A 2024 Update on Menin Inhibitors: A New Class of Target Agents against KMT2A-Rearranged and NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. Hematol Rep. 2024;16(2):244-254.
17. Sun J, Yu W, Zhang X. MENIN inhibitor-based therapy in acute leukemia: latest updates from the 2024 ASH annual meeting. Exp Hematol Oncol. 2025;14:78.
18. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated AML (VIALE-A). N Engl J Med. 2020;383(7):617-629.
19. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 update on MRD in AML: a consensus document from the ELN MRD Working Party. Blood. 2021;138:2753-2767.
20. Cloos J, et al. 2025 Update on MRD in Acute Myeloid Leukemia: A Consensus Document from the ELN-DAVID MRD Working Party. Blood. 2026;147(11):1147-1167.
21. Jimenez-Chillon C, Othman J, Taussig D, et al. Venetoclax-based low intensity therapy in molecular failure of NPM1-mutated AML. Blood Adv. 2024;8(2):343-352.
22. Targeted triplet therapies incorporating FLT3 or IDH inhibitors: ready for prime time? Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2025;2025(1):592-598.

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.

MDS/MPN. Cuando el diagnóstico no entra en una sola casilla

Myelodysplactic-Mieloproliferative Syndrome: When the diagnosis doesn´t fit into a box

Mariana Siccardi.

Hospital Español de Rosario, Santa Fe, Argentina

marianasiccard@gmail.com

SINDROMES MIELODISPLÁSICOS ¿Pensaste en superposición?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 81-86, 2026

Palabras claves: Síndrome Mielodisplásico- Mieloproliferativo;
Diagnóstico;
Biología Molecular;
Secuenciación de nueva generación.

Keywords: Myelodysplactic-Mieloproliferative Syndrome;
Diagnosis;
Molecular Biology;
Next generation sequencing.

Resumen

El Resumen:

Los síndromes de superposición (SMD/SMP) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias mieloides clonales que combinan características displásicas y proliferativas. Las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS 5ta edición) y del Consenso Internacional (ICC), ambas de 2022, redefinieron las entidades, ajustaron sus umbrales diagnósticos e incorporaron de manera explícita criterios genéticos.

1- INTRODUCCION:

Las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (SMD/SMP) son neoplasias mieloides clonales que muestran de forma simultánea rasgos de displasia, con citopenias o hematopoyesis ineficaz, y rasgos proliferativos, como leucocitosis, monocitosis, trombocitosis, esplenomegalia o médula ósea hipercelular, sin que el cuadro pueda asignarse con certeza ni a un síndrome mielodisplásico (SMD) ni a una neoplasia mieloproliferativa (NMP) clásica. El concepto deriva del trabajo del grupo franco-americano-británico (FAB), que delimitó la leucemia mielomonocítica crónica (LMMC) y la leucemia mieloide crónica atípica (LMCa) de la leucemia mieloide crónica BCR::ABL 1 positiva[1]. La OMS reconoció la categoría como entidad propia en 2008[2] y la revisó en 2016[3]. En 2022 se publicaron dos clasificaciones: la 5ta edición de la OMS[4] y la del ICC[5], que coinciden en lo esencial pero difieren en nomenclatura y en algunos criterios.

Ambas clasificaciones dejaron afuera a la leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ) ya que se encuentra dentro de la presentación pediátrica[6]. Un punto común a todas es que el diagnóstico es integrador, exige morfología, parámetros clínicos y de laboratorio y, cada vez más, datos genéticos; y requiere

excluir previamente una LMC BCR::ABL 1 positiva y las neoplasias mieloides/linfoides con reordenamientos de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1o PCM1::-JAK2[4].

La OMS 2022 reconoce:
- Leucemia mielomonocítica crónica
- SMD/SMP con mutación SF3B1 y trombocitosis
- SMD/SMP con neutrofilia
- SMD/SMP no especificada (NOS)

La ICC 2022 reconoce:
- Leucemia mielomonocítica crónica
- SMD/SMP con mutación SF3B1 y trombocitosis
- LMC atípica
- SMDYSMP no especificada
- Monocitosis monoclonal de significado incierto

2- EPIDEMIOLOGIA Y PRESENTACION CLINICA:

La LMMC es la entidad más frecuente del grupo. Predomina en adultos mayores, con una mediana de edad cercana a los 70-75 años y una relación hombre:mujer superior a 1, y su presentación es muy variable[7]. Se distinguen un fenotipo displásico, dominado por citopenias, y un fenotipo proliferativo con leucocitosis (más de 13000 leucocitos/ml), esplenomegalia y síntomas constitucionales[7,8]. Son frecuentes la astenia por anemia, las infecciones, el sangrado y, en las formas proliferativas, la hepatoesplenomegalia, la infiltración cutánea y los derrames serosos. También se describen manifestaciones inflamatorias y autoinmunes asociadas[7].

La LMCa (SMD/SMP con neutrofilia) es poco frecuente y de curso agresivo, se presenta con leucocitosis a expensas de neutrófilos y precursores, anemia, trombocitopenia y esplenomegalia, y se distingue clínicamente de los SMD/SMP NOS por su peor evolución[9].

El SMD/SMP con mutación de SF3B1 y trombocitosis se manifiesta con anemia, frecuentemente macrocítica, y trombocitosis, con un curso generalmente más indolente y un riesgo trombótico a considerar[10,11].

Los SMD/SMP NOS son heterogéneos, con diagnóstico de exclusión, por loque el mismo depende del cumplimiento estricto de los criterios y de la ausencia de antecedentes que expliquen el cuadro[12].

En todo paciente con sospecha de SMD/SMP debe interrogarse sobre exposición previa a quimioterapia o radioterapia, antecedentes de SMD o SMP, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes e inflamatorias y fármacos, ya que múltiples causas reactivas pueden generar monocitosis o leucocitosis con displasia.

3- DIAGNOSTICO:

3.1 Laboratorio y frotis de sangre periférica:

La evaluación inicial incluye hemograma con fórmula leucocitaria manual y recuento absoluto de monocitos, repetido en el tiempo para documentar la persistencia (habitualmente 3 meses) además de LDH, ferritina, vitamina B12 y folato, pruebas de función hepática y tiroidea y estudios para descartar causas reactivas de monocitosis[8].

El frotis es una herramienta de bajo costo con alto rendimiento diagnóstico y debe ser revisado por alguien experimentado. En la LMMC se observa monocitosis con monocitos maduros, y con fecuencia, formas anormales (núcleos inmaduros, ciitoplasma anormal o hipogranular) y promonocitos, junto con displasia granulocítica (hipogranulación, seudo Pelger-Huet) y, a veces, escasos precursores mieloides; la presencia de blastos o promonocitos obliga a cuantificarlos con precisión[4,8]. En el SMD/SMP con neutrofilia predominan la leucocitosis con desviación a la izquierda y la displasia granulocítica marcada, con más de 10% de precursores, basofilia mínima y monocitos menos del 10%[5,9]. En el SMD/SMP con SF3B1 y trombocitosis se aprecian dimorfismo eritrocitario, macrocitos y plaquetas aumentadas, a veces de tamaño anormal[10]. El frotis también orienta hacia causas reactivas (granulaciones tóxicas, linfocitos reactivos) y hacia otras entidades, como la LMC con basofilia.

3.2 Estudio de médula ósea:

La evaluación morfológica de la médula ósea continúa siendo fundamental. Debe incluir recuento diferencial, grado y patrón de displasia, proliferación granulocítica, características megacariocíticas, coloración de hierro (Perls) para cuantificar sideroblastos en anillo y evaluar presencia de blastos. La biopsia permite además valorar la celularidad, displasia megacariocítica y los agregados de monocitos o precursores, y descartar otras neoplasias y evaluar fibrosis.

3.3 Citometría de flujo:

La citometría de flujo no establece por sí sola el diagnóstico en la mayoría de los SMD/SMP, pero constituye una herramienta complementaria de utilidad. Contribuye a la cuantificación de blastos, identificación de poblaciones mieloides aberrantes, evaluación de maduración granulocítica, caracterización de monocitos y establecimiento de una línea basal para seguimiento.

Ha ganado un lugar central en el diagnóstico de la LMMC. El análisis de las subpoblaciones de monocitos de sangre periférica resulta esencialmente útil en el diagnóstico diferencial. La expansión de monocitos clásicos CD14+/CD16- por encima del 94% de los monocitos circulantes ha demostrado utilidad para distinguir LMMC de monocitosis reactivas y otras neoplasias hematológicas[13,14].

Sus resultados deben interpretarse siempre junto con la morfología y los estudios genéticos, y no reemplaza a éstos.

3.4 Citogenética:

El cariotipo convencional en médula ósea (idealmente con al menos 20 metafases) es una herramienta fundamental en el estudio de los SMD/SMP. Permite mostrar alteraciones clonales, aportar información pronóstica, contribuir al diagnóstico diferencia y excluir determinadas entidades definidas genéticamente. Sin embargo una proporción de pacientes presenta cariotipo normal, por lo que un estudio citogenético sin alteraciones no excluye un SMD/SMP.

Se encuentra alterado en cerca del 30% de los pacientes con LMMC, con anomalías recurrentes como la trisomía 8, la pérdida del cromosoma Y, las alteraciones del cromosoma 7 y los cariotipos complejos, con valor pronóstico demostrado[15,16]. En el SMD/SMP con neutrofilia se describen con frecuencia trisomía 8, del (20q) e isocromosoma 17q[9]. Es imprescindible descartar BCR::ABL1 mediante FISH o RT-PCR y, ante eosinofilia o cariotipo sugestivo (por ejemplo t(5;12) con ETV6::PDGFRB, la fusión que originalmente se describió en un cuadro tipo LMMC), investigar reordenamientos de PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 y PMC::JAK2, ya que modifican la categoría diagnóstica y el tratamiento[17,18].

3.5 Biología Molecular:

La incorporación de la secuenciación de nueva generación (NGS) ha modificado sustancialmente al abordaje diagnóstico de los SMD/SMP y permitió demostrar que éstos presentan una arquitectura genómica compleja pero no aleatoria.

Los estudios genómicos de grandes cohortes han demostrado que los SMD/SMP comparten múltiples alteraciones moleculares, pero presentan patrones característicos para cada entidad[3,19].

El estudio de Palomo y colaboradores, realizado en 367 pacientes con SMD/SMP, demostró que diferentes combinaciones mutacionales se asociaban con subtipos morfológicos específicos[20]. Entre las asociaciones más características se encuentran TET2/SRSF2 en LMMC, ASXL1/SETBP1 en LMCa-SMD/SMP y SF3B1/JAK2 en SMD/SMP con mutación SF3B1 y trombocitosis. Estos resultados demostraron que la morfología puede reflejar determinadas configuraciones genómicas pero , sin embargo, la presencia de una mutación asociada con una neoplasia mieloide no equivale necesariamente a una neoplasia.

Genes como TET2, DNMT3A, ASXL1 y algunos genes del splicing pueden encontrarse en hematopoyesis clonal sin que exista una neoplasia mieloide manifiesta. Por eso la interpretación debe ser siempre dentro del contexto clínico y morfológico.

Los genes mutados pueden agruparse funcionalmente dentro de 3 categorías:

I. Genes de regulación epigenética: entre los más frecuentemente alterados se encuentran TET2, DNMT3A, ASXL1, IDH1, IDH2, EZH2. Estas alteraciones pueden participar en etapas tempranas de la evolución clonal y se encuentran en diferentes neoplasias mieloides por lo que presentan limitada especificidad diagnóstica cuando se presentan indvidualmente[20].
II. Genes del splicing: las alteraciones de DSRSF2, SF3B1, U2AF1, ZRSR2 son frecuentes en las neoplasias mieloides. Dentro de los SMD/SMP, SF3B1 posee particular importancia por su asociación en la entidad SMD/SMP con mutación SF3B1 y trombocitosis.
III. Genes de señalización: entre ellos se incluyen JAK2, CALR, MPL, NRAS, KRAS, CBL, CSF3R. Estas alteraciones pueden contribuir al fenotipo proliferativo, aunque su presencia debe interpretarse dentro del contexto de la entidad clínica y morfológica correspondiente.

Leucemia mielomonocítica crónica. Más del 90 % de los pacientes presenta al menos una muta-

ción somática detectable cuando se emplean paneles amplios[21]. Las más frecuentes son TET2, SRSF2 y ASXL1, seguidas por mutaciones de la vía RAS (NRAS, KRAS, CBL), RUNX1, SETBP1 y EZH2[22-25]. La coexistencia de mutaciones de TET2 y SRSF2 es particularmente característica de esta entidad y, en el contexto clínico y morfológico adecuados, apoya el diagnóstico[22,24]. JAK2 V617F se observa ocasionalmente[27]. Las mutaciones de la vía de señalización se enriquecen en el fenotipo proliferativo, y el impacto pronóstico de cada gen difiere entre las formas displásicas y proliferativas[28].

SMD/SMP con neutrofilia. Es una neoplasia mieloide poco frecuente en la que predominan la proliferación granulocítica y la disgranulopoyesis. Ausencia de BCR::ABL1 y búsqueda de mutaciones recurrentes de SETBP1, presentes en una proporción sustancial de los casos[29,30], y de ETNK1[31]. Concurren con frecuencia mutaciones de ASXL1, SRSF2, TET2 y genes de la vía RAS[32]. La presencia de determinadas combinaciones, especialmente ASXL1 y SETBP1, puede apoyar el diagnóstico cuando el fenotipo hematológico y morfológico es concordante, pero no debe usarse de manera aislada. Las mutaciones de CSF3R, características de la leucemia neutrofílica crónica, son infrecuentes en la LMCa, de modo que su presencia resulta particularmente útil en el diagnóstico diferencial entre ambas.

SMD/SMP con SF3B1 y trombocitosis. Se caracteriza por la mutación de SF3B1, asociada a la presencia de sideroblastos en anillo, y por la coexistencia frecuente de JAK2 V617F, a veces con mutaciones de ASXL1 u otros genes de empalme[10,33,34]. La mutación de SF3B1 define un subgrupo de SMD con sideroblastos en anillo con un comportamiento clínico propio[35], de modo que la combinación con trombocitosis y mutación de JAK2 u otro marcador de la vía de señalización respalda el rasgo proliferativo de la entidad.

SMD/SMP, NOS. Continúa siendo la categoría de mayor heterogeneidad. Su diagnóstico requiere demostrar la coexistencia de características mielodisplásicas y mieloproliferativas y excluir las entidades definidas dentro del grupo[5,36]. Series con NGS amplia muestran un panorama mutacional diverso, con alta frecuencia de mutaciones en genes epigenéticos, de empalme y de señalización, que se solapa con el de las otras entidades del grupo[20]. Por ese motivo, el perfil molecular rara vez permite una asignación inequívoca, y el diagnóstico debe seguir basándose en la integración con la morfología y los criterios clínicos.

4- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Deben considerarse la monocitosis reactiva (infecciones, enfermedades autoinmunes, neoplasias sólidas, recuperación posquimioterapia), la LMC BCR::ABL1 positiva, las NMP clásicas con displasia o fibrosis, el SMD con leucocitosis, las neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento de tirosina quinasas, la leucemia neutrofílica crónica y la leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica cuando se alcanza o supera el 20 % de blastos y equivalentes[4,5]. Además, la CCUS y la CHIP, y las formas incipientes (LMMC oligomonocítica o pre-LMMC), requieren seguimiento evolutivo[13,37].

Conclusión:

Las SMD/SMP representan uno de los grupos de neoplasias mieloides más complejos, en los que la coexistencia de características displásicas y proliferativas dificulta la clasificación diagnóstica.

La OMS y la ICC en 2022 introdujeron modificaciones y consolidaron un modelo diagnóstico basado en la integración de datos clínicos, morfológicos, inmnofenotípicos, citogenéticos y moleculares.

La morfología continúa siendo indispensable, pero ya no resulta suficiente en la mayoría de los casos.

La citometría de flujo constituye una herramienta útil, particularmente para la evaluación de blastos, poblaciones aberrantes y subpoblaciones monocíticas en LMMC.

La ctogenética mantiene un papel fundamental para demostrar clonalidad, identificar alteraciones cromosómicas y excluir entidades definidas por determinadas anomalías genéticas.

La identificación de mutaciones en genes específicos puede contribuir a resolver diagnósticos complejos, apoyar la clasificación, integrar subgrupos biológicamente diferenciados y aportar información pronóstica.

El desafío actual consiste en integrar todas éstas para un diagnóstico oportuno y adecuada selección de tratamiento.

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

Bibliografía

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. Br J Haematol. 1994;87(4):746-754.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009;114(5):937-951.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391-2405.
4. Khoury JD, Solary E, Abla O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. 2022;36(7):1703-1719.
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood. 2022;140(11):1200-1228.
6. Locatelli F, Niemeyer CM. How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood. 2015;125(7):1083-1090.
7. Patnaik MM, Tefferi A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2022;97(3):352-372.
8. Itzykson R, Fenaux P, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of chronic myelomonocytic leukemias in adults: recommendations from the European Hematology Association and the European LeukemiaNet. Hemasphere. 2018;2(6):e150.
9. Wang SA, Hasserjian RP, Fox PS, et al. Atypical chronic myeloid leukemia is clinically distinct from unclassifiable myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2014;123(17):2645-2651.
10. Szpurka H, Tiu R, Murugesan G, et al. Refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis (RARS-T), another myeloproliferative condition characterized by JAK2 V617F mutation. Blood. 2006;108(7):2173-2181.
11. Broseus J, Florensa L, Zipperer E, et al. Clinical features and course of refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis. Haematologica. 2012;97(7):1036-1041.
12. Mughal TI, Cross NCP, Padron E, et al. An International MDS/MPN Working Group's perspective and recommendations on molecular pathogenesis, diagnosis and clinical characterization of myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Haematologica. 2015;100(9):1117-1130.
13. Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O, Saada V, et al. Characteristic repartition of monocyte subsets as a diagnostic signature of chronic myelomonocyticleukemia. Blood. 2015;125(23):-3626.
14. Matarraz S, Almeida J, Flores-Montero J, et al. Introduction to the diagnosis and classification of monocytic-lineage leukemias by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom. 2017;92(3):218-227.
15. Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica. 2011;96(3):375-383.
16. Wassie E, Itzykson R, Lasho TL, et al. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: a Mayo Clinic-French Consortium Study. Am J Hematol. 2014;89(12):1111-1115.
17. Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. Cell. 1994;77(2):307-316.
18. Apperley JF, Gardembas M, Melo JV, et al. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. N Engl J Med. 2002;347(7):481-487
19. Tarfi S, Kern W, Goulas E, Selimoglu-Buet D, Wagner-Ballon O. Technical, gating and interpretation recommendations for the partitioning of circulating-monocyte subsets assessed by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom.2024;106(3):203-215. doi:10.1002/cyto.b.22176..
20. Palomo L, Meggendorfer M, Hutter S, et al. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2020;136(16):1851-1862.
21. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. Blood. 2013;121(12):2186-2198.
22. 22. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, et al. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2022;140(21):2228-2247.
23. 23. Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Clonal architecture of chronic myelomonocytic leukemias. Blood. 2013;121(12):2186-2198.

24. Kohlmann A, Grossmann V, Klein HU, et al. Next-generation sequencing technology reveals a characteristic pattern of molecular mutations in 72.8% of chronic myelomonocytic leukemia by detecting frequent alterations in TET2, CBL, RAS, and RUNX1. J Clin Oncol. 2010;28(24):3858-3865.

25. Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, et al. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). Blood. 2012;120(15):3080-3088.

26. Gelsi-Boyer V, Trouplin V, Adélaïde J, et al. Mutations of polycomb-associated gene ASXL1 in myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukaemia. Br J Haematol. 2009;145(6):788-800.

27. Levine RL, Loriaux M, Huntly BJP, et al. The JAK2V617F activating mutation occurs in chronic myelomonocytic leukemia and acute myeloid leukemia, but not in acute lymphoblastic leukemia or chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2005;106(10):3377-3379

28. Cervera N, Itzykson R, Coppin E, et al. Gene mutations differently impact the prognosis of the myelodysplastic and myeloproliferative classes of chronic myelomonocytic leukemia. Am J Hematol. 2014;89(6):604-609.

29. Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. Nat Genet. 2013;45(1):18-24.

30. Meggendorfer M, Haferlach T, Alpermann T, et al. SETBP1 mutations occur in 9% of MDS/MPN and in 4% of MPN cases and are strongly associated with atypical CML, monosomy 7, isochromosome i(17)(q10), ASXL1 and CBL mutations. Leukemia. 2013;27(9):1852-1860.

31. Gambacorti-Passerini CB, Donadoni C, Parmiani A, et al. Recurrent ETNK1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. Blood. 2015;125(3):499-503.

32. Fontana D, Ramazzotti D, Aroldi A, et al. Integrated genomic, functional, and prognostic characterization of atypical chronic myeloid leukemia. Hemasphere. 2020;4(6):e497.

33. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, et al. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. N Engl J Med. 2013;368(19):1781-1790.

34. Malcovati L, Papaemmanuil E, Bowen DT, et al. Clinical significance of SF3B1 mutations in myelodysplastic syndromes and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood. 2011;118(24):6239-6246.

35. Jeromin S, Haferlach T, Weissmann S, et al. Refractory anemia with ring sideroblasts and marked thrombocytosis cases harbor mutations in SF3B1 or other spliceosome genes accompanied by JAK2V617F and ASXL1 mutations. Haematologica. 2015;100(4):e125-e127.

36. Fontana D, Elli EM, Pagni F, Piazza R. MyelodysplasticSyndromes/Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in theWHO and ICC 2022 Era: A Focused Review. Cancers (Basel). 2023;15(12):3175. doi:10.3390/cancers15123175.

37. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. Blood. 2015;126(1):9-16.

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.

Patologías de frontera, decisiones terapéuticas complejas

Borderline pathologies, complex therapeutic decisions

Jorge Alberto Arbelbide.

Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA. Argentina.

jorge.arbelbide@hospitalitaliano.org.ar

SINDROMES MIELODISPLÁSICOS ¿Pensaste en superposición?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 87-92, 2026

Palabras claves: Síndrome Mielodisplásico-Mieloproliferativo;
Tratamiento;
Trasplante alogénico de medula ósea.

Keywords: Myelodysplastic-Myeloproliferative Syndrome;
Treatment;
allogeneic bone marrow transplantation.

Introducción

Las neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas (SMD/NMP) son enfermedades clonales heterogéneas, poco frecuentes, con una presentación clínica y cambios anatomopatológicos donde se superponen hallazgos proliferativos y displásicos, con un amplio rango pronostico, que presentan desafíos en el manejo clínico y terapéutico[1]. En los últimos años, los avances en las técnicas de secuenciación génica han permitido mejoras en la clasificación y la comprensión de los síndromes de superposición SMD/NMP, evidenciando su compleja biología y anomalías genéticas. En 2022, se publicó la clasificación WHO[2], donde se mantuvo la Leucemia Mielomonocítica Crónica (LMMC), pero se introdujo cambios: se eliminó la LMMC juvenil, la Leucemia Mieloide Crónica atípica (LMCa) pasó a denominarse SMD/NMP con neutrofilia (principalmente para evitar confusiones con la LMC), el SMD/NMP con sideroblastos anillados y trombocitosis (SMD/NMP-RS-T) pasó a denominarse SMD/NMP con trombocitosis y mutación SF3B1 (SMD/NMP-TSF3B1), y el SMD/NMP inclasificable pasó a denominarse SMD/NMP no especificado (SMD/NMP-NOS). Ese mismo año, la Clasificación de Consenso Internacional (CIC) de Neoplasias Mieloides y Leucemias Agudas dividió el SMD/NMP en seis subtipos: LMMC, monocitosis clonal de significado incierto (MCSI), LMC atípica, SMD/NMP con trombocitosis y mutación SF3B1 (SMD/NMP-TSF3B1), SMD/NMP-RS-T no especificado (SMD/NMP-RS-T-NOS) y SMD/NMP-NOS[3]. El perfil genómico de los pacientes con SMD/NMP define la biología de la enfermedad y afecta significativamente el pronóstico de los pacientes. Palomo y col[4] demostraron que las mutaciones en TET2 y SRSF2 son las mutaciones fundadoras más comunes en la LMMC, mientras que las mutaciones en ASXL1/SETBP1 comutan frecuentemente en la LMCa. La presencia de mutación en TP53 define un fenotipo distinto caracterizado por un pronóstico desfavorable. Finalmente, los SMD/NMP NOS constituyen

el grupo más heterogéneo, cuyo perfil molecular define la progresión y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con SMD/NMP con neutrofilia, muestran un enriquecimiento de mutaciones en los genes ASXL1, SETBP1, ETNK1, RUNX1, TET2 y en la vía RAS[5]. Karantanos y col.[6], demostró que los hombres con neoplasias SMD/NMP, tienen un mayor número de mutaciones somáticas y un mayor número de mutaciones de alto riesgo (ASXL1, EZH2, RUNX1, SETBP1, NRAS, STAG2), que se asocian a un mayor riesgo de transformación a LMA y una peor supervivencia. Un estudio de la Clínica Mayo–Consorcio Francés evaluó 409 pacientes con LMMC, encontrando que 30 % de los pacientes presentaban anomalías cromosómicas[7]. Los grupos de alto riesgo (cariotipos complejos y monosómicos), intermedio (anomalías no incluidas en los grupos de alto riesgo ni de bajo riesgo) y de bajo riesgo (normal y con solo anomalías en el cromosoma Y o en el 3q) mostraron una supervivencia media de 3, 20 y 41 meses, respectivamente.

Estratificación del riesgo pronóstico:

La evaluación del riesgo en SMD/NMP se ha estudiado más exhaustivamente en LMMC, y se han propuesto varios sistemas de puntuación pronóstica[8]. Entre ellos, el Sistema de Puntuación Pronóstica Específico para LMMC Clínico/Molecular (CPSS-Mol) y el Modelo Molecular de Mayo (MMM) han obtenido una amplia aceptación[7]. El CPSS-Mol incorpora parámetros clínicos, incluyendo la dependencia de transfusiones de glóbulos rojos, el recuento de glóbulos blancos, el nivel de hemoglobina, el recuento de plaquetas, el porcentaje de blastos en la médula ósea y los grupos de riesgo citogenético, junto con marcadores moleculares como las mutaciones ASXL1, NRAS, RUNX1 y SETBP1[9].

El pronóstico para los pacientes con este tipo de neoplasias mieloproliferativas no clásicas y síndromes mielodisplásicos/neoplasias mieloproliferativas varía ampliamente según el subtipo específico, el perfil molecular y los factores individuales del paciente. La expectativa de vida en el SMD/NMP con neutrofilia en general es corta, mas del 40% se transforma en leucemia aguda entre 12 a 18 meses del diagnóstico con una mediana de sobrevida global entre 12-24 meses[10].

El SMD/NMP con mutación SF3B1 y trombocitosis, afecta con frecuencia a personas mayores, generalmente presenta un buen pronóstico, con un bajo riesgo de transformación leucémica y una supervivencia media superior a 5 años. Solo en aquellos casos que presentan de cariotipo anormal, mutaciones en ASXL1/SETBP1 y/o anemia moderada a grave (hemoglobina <10 g/dL) al momento del diagnóstico o durante el seguimiento se asocian a un peor pronóstico, con una supervivencia global media inferior a 1 año[11].

El pronóstico de los SMD/NMP NOS es muy heterogéneo, puede evolucionar desde una enfermedad indolente hasta otras formas con curso agresivo, asociado a esplenomegalia, síntomas constitucionales y riesgo de evolución a leucemia[11].

La sintomatología clínica en el componente mielodisplásico esta atribuida principalmente a la profundidad de las citopenias, mientras que el componente proliferativo y la mielofibrosis se relacionan con síntomas constitucionales y la esplenomegalia, constituyéndose en criterios de valoración importantes en la práctica clínica, para la decisión terapéutica y posibles indicadores tempranos de supervivencia[12].

La selección del tratamiento requiere una visión general, deben considerarse y evaluarse cuidadosamente, factores relacionados con el paciente, la enfermedad y la posibilidad de tolerar terapias poco o muy intensivas como el trasplante. En la valoración de aptitud para el trasplante se considera necesario tener: • Edad ≤70 años (en casos seleccionados, ≤75 años); • Índice de estado funcional (PS) del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG) <2 o índice de Karnofsky ≥70%; • Índice de comorbilidad para trasplante de células hematopoyéticas (TCH) <3; • Ausencia de comorbilidades que el especialista en trasplantes considere incompatibles con la quimioterapia intensiva[13].

La evaluación de respuesta suele ser compleja en los SMD/NMP, teniendo en cuenta las características displásicas y proliferativas de estas neoplasias, en este contexto un consorcio internacional definió los criterios de respuesta uniformes con el objetivo de ser utilizados en futuros ensayos clínicos para establecer algoritmos de tratamiento adecuados[14].

Estrategias de tratamiento:

En los síndromes de superposición SMD/NMP no existe una guía de tratamiento, por lo que se

recomienda participar en ensayos clínicos siempre que sea posible. Cuando no estén disponibles, se utiliza opciones de tratamiento validadas en otros SMD o NMP, su manejo incluye desde cuidados de soporte, uso de fármacos citorreductores, interferón (IFN), agentes hipometilantes (AHM), inhibidores de JAK solo o en forma combinada, terapias específicas para mutaciones y el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TALLO). Para definir el tratamiento es importante definir el pronóstico esperable para subtipo de SMD/NMP, considerar la aptitud del paciente para recibir tratamientos intensivos y/o trasplante, considerando que el TALLO es la única opción para el control y la curación de la enfermedad. Esto es particularmente importante en las categorías de SMD/NMP, donde la probabilidad de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA) es elevada y los tratamientos convencionales solo ofrecen un alivio temporal de los síntomas y beneficios de supervivencia limitados, sin la posibilidad de curar la enfermedad.

En un análisis de la práctica clínica en la vida real, con datos retrospectivos obtenidos de registros, se documentó que más del 90 % de los pacientes diagnosticados con síndromes de superposición SMD/NMP no reciben ningún tratamiento en la práctica clínica habitual. El tratamiento más utilizado fue hidroxiurea, seguida de los hipometilantes (decitabina y azacitidina). La falta de tratamiento se asoció con una disminución significativa de la supervivencia, con un riesgo de muerte hasta dos veces mayor en los pacientes que no fueron tratados[15].

Si bien no existen algoritmos basados en el riesgo para guiar la elección de la terapia activa, el manejo se enfoca en la observación y espera a la aparición de actividad mieloproliferativa progresiva, esplenomegalia sintomática, síntomas constitucionales relacionados con la enfermedad y anemia o trombocitopenia para iniciar el tratamiento.

El fármaco citorreductor más utilizado es la hidroxiurea, eficaz para inducir remisiones hematológicas completas y parciales, aunque no sostenidas[15,16].

También se han logrado respuestas hematológicas parciales o completas de duración variable con IFN-α convencional en una serie limitada de pacientes con LMC atípica[17].

La quimioterapia de inducción intensiva se ha dirigido típicamente a pacientes con enfermedad agresiva o fase acelerada/blástica, generalmente como un puente hacia el TALLO[18].

Hasta la fecha, el tratamiento de primera línea para SMD/NMP incluye agentes hipometilantes (AHM). Los AHM, como la 5-azacitidina (AZA) y la decitabina (DAC), disminuyen la metilación del ADN relacionada con la oncogénesis al unirse irreversiblemente a la ADN metiltransferasa y también pueden causar daño directo al ADN[19]. Los AHM siguen siendo el único agente quimioterapéutico aprobado por la FDA para la LMMC, cuya aprobación se obtuvo principalmente al incluir pacientes con LMMC en ensayos clínicos centrados en SMD[20].

El tratamiento con AHM en la LMMC, mostro una tasa de respuesta global es del 40 % al 60 % [tasa de respuesta completa < 20 %] con una duración media de la respuesta de 9 a 16 meses [21,22]. El ensayo clínico aleatorizado de fase 3 DACOTA, que comparó la monoterapia con decitabina y la monoterapia con hidroxiurea en la LMMC mieloproliferativa, mostró tasas de respuesta más altas con decitabina, aunque no hubo diferencias en la supervivencia libre de eventos (SLE) ni en la supervivencia global (SG)[23].

Dada su eficacia demostrada en SMD y LMMC, el azacitidina y la decitabina también se han utilizado en LMC atípica como puente al TALLO o en sujetos no aptos para trasplante, no aptos para terapias dirigidas y refractarios o intolerantes a la hidroxiurea y al IFN-α[16,24].

Sin embargo, el reciente estudio AMMO demostró un beneficio tanto en la supervivencia libre de progresión como en la SG con ASTX727 (decitabina/cedazuridina oral) en comparación con la hidroxiurea y mejor cuidado de soporte en los SMD/NMP, incluida la LMMC, lo que subraya la ventaja de supervivencia de la terapia con AHM en esta población[25].

Un metaanálisis de incluyo catorce estudios, analizando 600 pacientes con LMMC, identificó una tasa de respuesta objetiva estimada muy similar entre los grupos de DAC y AZA, pero con tasas de remisión completa ligeramente superiores en los pacientes tratados con DAC (23 % en DAC frente a 10 % en AZA)[26].

También se ha evaluado la adición de venetoclax a los AHM en la LMMC, y si bien los datos retrospectivos indican mayores respuestas con esta combinación, no se ha observado un beneficio en la supervivencia[27].

Un estudio preclínico en LMMC evaluó el efecto del ruxolitinib inhibiendo la vía JAK1/2 que era inducida por el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) en cultivos celulares de LMMC[28].

En una cohorte de LMMC[29] tratada con AZA-RUX, la mediana de supervivencia global fue de tan solo 17,5 meses, similar a la observada en estudios previos que evaluaron la monoterapia con AHM [30,31]. Según los datos del estudio, el régimen AZA-RUX podría ser particularmente beneficioso en pacientes con LMMC con bazo grande y una elevada carga sintomática para la reducción inicial de los síntomas y la enfermedad, con el fin de facilitar la transición a un TALLO.

El ensayo fase II con ruxolitinib en 44 pacientes (Leucemia Neutrofílica Crónica (LNC)=21 / LMC atípica= 23) reportó una tasa de respuesta objetiva del 35%: 11 respuestas parciales (9 en LNC, 2 en LMC atípica) y 4 remisiones completas (todas en LNC). Presentar LNC o la mutación CSF3R (hallada en 6 casos de LMC atípica) se asoció con una mayor respuesta. Ninguna otra variable (cariotipo, número de mutaciones, o alteraciones en ASXL1 y SETBP1) tuvo impacto significativo[32].

Los avances en el conocimiento de la biología molecular de la LMC atípica han impulsado la búsqueda de nuevos agentes dirigidos más allá de los inhibidores de JAK, como los inhibidores de la familia de quinasas SRC (dasatinib), los inhibidores de MEK1/2 (trametinib) y los inhibidores de KIT (avapritinib).

Las mutaciones de CSF3R, que se reportan con frecuencia en pacientes con LMC atípica y generan una desregulación de las quinasas TNK2 de la familia SRC, que han mostrado una notable sensibilidad al inhibidor multiquinasa dasatinib, lo que abre una nueva vía potencial para terapias dirigidas[33].

En cambio, se ha informado que las mutaciones de NRAS y KRAS, identificadas globalmente en más del 20 % de los casos de LMC atípica y responsables de la activación posterior de la vía RAF-MEK-ERK[34], responden al inhibidor de MEK1/2 trametinib[35]. Avapritinib, un inhibidor de la tirosina quinasa tipo 1 altamente potente y selectivo, dirigido a la mutación KITD816V, indujo una mejoría significativa en la leucocitosis en un caso de LMC atípica con esta mutación, lo que finalmente condujo a la extinción clonal de la mutación causante. Sin embargo, tras 17 meses de tratamiento, se registró la transformación a LMA[36].

A pesar del desarrollo de nuevas terapias dirigidas y combinaciones de fármacos, el TALLO sigue siendo la única opción curativa para los síndromes de superposición SMD/NMP, pero solo está disponible para una fracción de pacientes por los riesgos inherentes a la edad avanzada y las comorbilidades[1,37].

La rareza y heterogeneidad de estos trastornos hacen que no exista un enfoque de manejo estandarizado en relación a la indicacion de TALLO, incluyendo la selección óptima de pacientes, las estrategias de tratamiento pre-trasplante y el momento adecuado para el trasplante. Las recomendaciones actuales enfatizan la identificación temprana de posibles candidatos a trasplante, especialmente en casos de LMC atípica, SMD/NMP-NOS y en casos con patrones moleculares específicos presentes en algunas de estas enfermedades[11].

Un estudio de Canadá[37] analizo 75 pacientes sometidos TALLO por SMD/NMP. El seguimiento medio fue de 44,4 meses. Se produjo fallo primario del injerto en tres pacientes (4%). La incidencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda de grado III-IV al día 100 fue del 13% (IC del 95%: 6-22). A los 2 años, la incidencia de EICH crónica moderada-grave, mortalidad no relacionada con la recaída (MNR), recaída, supervivencia libre de EICH/supervivencia libre de recaída y SG fue del 31,7% (IC del 95%: 20,7-43,2), 37,9% (26-49), 17,4% (IC del 95%: 10-27), 24,8% (IC del 95%: 15-36) y 51,6% (IC del 95%: 39-63), respectivamente.

En una población argentina de 204 pacientes con SMD y SMD/NMP, sometidos a TALLO, 30 pacientes tenían SMD/NMP, correspondiendo a LMMC el 80% de los casos, se observó una SG y sobrevida libre de progresión a 3 años del 35% y 26% respectivamente, con una tasa de recaída del 49% a 2 años [38]. Una experiencia de TALLO en Brasil, evaluó 94 pacientes con SMD/NMP, SMD/NMP-U (60.6%), LMMC (29.8%), SMD/NMP con SF3B1 y trombocitosis (3.2%) y LMCa (2.1%). La sobrevida global y sobrevida libre de progresión a los 25 meses fue de 41% y 39 % respectivamente, con una tasa de recaída del 35%[39].

Conclusión

Los síndromes de superposición SMD/NMP son neoplasias heterogéneas, con un pronóstico que varía ampliamente según el subtipo específico, el perfil molecular y los factores individuales del paciente,

no existiendo una guía de tratamiento definida. La selección del tratamiento requiere considerar factores relacionados al paciente, la enfermedad y la aptitud para tolerar terapias poco o muy intensivas como el trasplante. Las opciones de tratamiento validadas incluyen desde el cuidado de soporte, uso de fármacos citorreductores, interferón, agentes hipometilantes, inhibidores de JAK solo o en forma combinada, terapias específicas para mutaciones y el TALLO. Se necesita información de registros y la inclusión de pacientes en protocolos prospectivos que nos ayuden a establecer guías de tratamiento definidas para mejorar la evolución de estas patologías en los diferentes ámbitos de la salud.

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

Bibliografía

1. Tremblay D, Hasserjian RP, Rampal RK. Myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes: a practical guide to diagnosis and management. Leukemia. 2025 Jun;39(6):1311-1324.
2. Khoury, J.D.; Solary, E.; Abla, O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia 2022, 36, 1703–1719.
3. Arber, D.A.; Orazi, A.; Hasserjian, R.P. y col. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022, 140, 1200–1228.
4. Palomo, L.; Meggendorfer, M.; Hutter, S. y col. Molecular landscape and clonal architecture of adult myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms. Blood 2020, 136,1851–1862.
5. Fontana, D.; Elli, E.M.; Pagni, F. y col. Myelodysplastic Syndromes /Myeloproliferative Overlap Neoplasms and Differential Diagnosis in the WHO and ICC 2022 Era: A Focused Review. Cancers 2023, 15, 3175. https://doi.org/10.3390/cancers15123175
6. Karantanos, T.; Gondek, L.P.; Varadhan, R y col. Gender-related differences in the outcomes and genomic landscape of patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm overlap syndromes. Br. J. Haematol. 2021, 193, 1142–1150.
7. Wassie, E.A.; Itzykson, R.; Lasho, T.L y col. Molecular and prognostic correlates of cytogenetic abnormalities in chronic myelomonocytic leukemia: A Mayo Clinic-French Consortium Study. Am. J. Hematol. 2014, 89, 1111–1115.
8. Patnaik, M.M.; Tefferi, A. Chronic myelomonocytic leukemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification and management. Am.J. Hematol. 2024, 99, 1142–1165.
9. Elena, C.; Galli, A.; Such, E.; y col. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2016, 128, 1408–1417.
10. Szuber N, Orazi A, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia: 2024 update on diagnosis, genetics, risk stratification, and management. Am J Hematol. 2024;99:1360–1387.
11. Polverelli N, Hernández-Boluda JC, Onida F y col. Role of allo-HCT in "nonclassical" MPNs and MDS/MPNs: recommendations from the PH&G Committee and the CMWP of the EBMT . Blood (2025) 145 (22): 2561–2573.
12. Verstovsek S, Kantarjian HM, Estrov Z, et al. Long-term outcomes of 107 patients with myelofibrosis receiving JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib: survival advantage in comparison to matched historical controls. Blood. 2012;120(6): 1202-1209.
13. Onida F, Gagelmann N, Chalandon Y, et al. Management of adult patients with CMML undergoing allo-HCT: recommendations from the EBMT PH&G Committee. Blood 2024 May 30;143(22):2227-2244.
14. Savona M.R, Malcovati L., Komrokji R y col. An international consortium proposal of uniform response criteria for myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) in adults. Blood (2015) 125 (12): 1857–1865.
15. Arora K., Grover J., Pandrangi K. y col. Prescribing patterns in MDS/MPN syndromes . Blood (2025) 146 (Supplement 1): 7375.
16. Gotlib J. How I treat atypical chronic myeloid leukemia. Blood (2017) 129 (7): 838–845.
17. Iurlo A., Cattaneo D., Umberto Gianelli U. y col. Atypical chronic myeloid leukemia: From diagnosis to molecular features and therapeutic options. HemaSphere. 2025;9:e70270.
18. Klein SK, Huls GA, Visser O, y col. Characteristics, primary treatment, and survival of MDS/MPN with neutrophilia: a population-based study. Blood Adv. 2023 Dec 26;7(24):7554-7563.
19. Taylor, S.M.; Jones, P.A. Mechanism of action of eukaryotic DNA methyltransferase: Use of 5-azacytosine-containing DNA. J. Mol.Biol. 1982, 162, 679–692.]

20. Fenaux, P.; Mufti, G.J.; Hellstrom-Lindberg, E. y col. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol. 2009, 10, 223–232

21. Coston T, Pophali P, Vallapureddy R, y col. Suboptimal response rates to hypo¬methylating agent therapy in chronic myelomonocytic leukemia; a single institutional study of 121 patients. Am J Hematol. 2019;94(7):767–79.

22. Alfonso A, Montalban-Bravo G, Takahashi K, y col. Natural history of chronic myelomonocytic leukemia treated with hypomethylating agents. Am J Hematol Jul. 2017;92(7):599–606. https:/ /doi.or g/10.10 02/a jh.24735.

23. Itzykson R, Santini V, Thepot S, y col. Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial Within the EMSCO Network. J Clin Oncol. 2023;41(10):1888–97.

24. Kurzrock R, Bueso-Ramos CE, Kantarjian H. y col. BCR rearrangement-negative chronic myelogenous leukemia revisited. J Clin Oncol. 2001;19:2915-2926

25. Wiseman D, Laight J, Boucher R. y col. ASTX727 delivers superior response rates and associated survival benefit versus hydroxycarbamide/best support¬ive care in CMML and other MDS/MPN overlap syndromes: First results from the Phase 2 UK multicenter randomized ammo trial. Blood. 2025;146(Supple¬ment 1):488–488. https:/ /doi.or g/10.11 82/b lood-2025-488.

26. Xu, R.; Li, M.; Wu, P. y col. Hypomethylating agents in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia: A meta-analysis and systematic review. Hematology 2021, 26, 312–320.

27. Tremblay D, Csizmar CM, DiNardo CD, y col. Venetoclax (VEN) Improves Response Rates but Not Survival in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML) Treated with Hypomethylating Agents (HMA): A Multi-center, Propensity Score Analysis. Blood. 2023;142(Supplement 1):321–321. https:/ /doi.or g/10.11 82/b lood-2023-181795.

28. Padron, E.; Painter, J.S.; Kunigal, S.; y col. GM-CSF-dependent pSTAT5 sensitivity is a feature with therapeutic potential in chronic myelomonocytic leukemia. Blood 2013, 121, 5068–5077.

29. Arora, S., Senapati, J., Deshmukh, I. y col. Final analysis of phase 2 clinical trial of ruxolitinib and azacitidine combination therapy in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms. J Hematol Oncol 19, 58 (2026). doi.org/10.1186/s13045-026-01813-7.

30. Itzykson R, Santini V, Thepot S, y col. Decitabine Versus Hydroxyurea for Advanced Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia: Results of a Randomized Phase III Trial Within the EMSCO Network. J Clin Oncol. 2023;41(10):1888–97. https:/ /doi.or g/10.12 00/j co.22.00437.

31. Santini V, Allione B, Zini G, y col. A phase II, multicentre trial of decitabine in higher-risk chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia Feb. 2018;32(2):413–8. https:/ /doi.or g/10.10 38/l eu.2017.186.

32. Dao KHT, Gotlib J, Deininger MMN, y col. Efficacy of ruxolitinib in patients with chronic neutrophilic leukemia and atypical chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2020;38:1006-1018.

33. Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, y col. Oncogenic CSF3R mutations in chronic neutrophilic leukemia and atypical CML. N Engl J Med. 2013;368:1781-1790.

34. Montalban-Bravo G, Kanagal-Shamanna R, Sasaki K, y col. Clinicopathologic correlates and natural history of atypical chronic myeloid leukemia. Cancer. 2021;127:3113-3124

35. Elsayed M, Harry S, Nanua S, y col. Trametinib: could it be a promising drug to treat atypical chronic myeloid leukemia? Cureus. 2022;14:e26619.

36. Sandow L, Heinrich M. Avapritinib treatment of KIT D816V-mutant atypical chronic myeloid leukemia. Leuk Res Rep. 2023;19:100371.

37. Desai N, Rodriguez-Rodriguez S, Chen C, y col. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic/ Myeloproliferative Overlap Neoplasms. Eur J Haematol. 2025 Aug;115(2):142-152. doi: 10.1111/ejh.14430.

38. Arbelbide J, Garcia M, Berro M.y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndrome and myelodysplastic/myeloproliferative overlap neoplasms: results of the argentinean group of bone marrow transplantation and cell therapy [abstract]. 9th Congress on Controversies in Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (COSTEM); 2024 oct 24–27; Berlín, Alemania.

39. Barroso Duarte F, Oliveira Garcia. , Rocha V. y col. Patients with myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms have higher rates of relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to those with MDS: A Brazilian SBTMO/CIBMTR registry analysis Bone Marrow Transplantation (2026) 61:993–995.

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

El enemigo silencioso: Paradigmas en el manejo de la sobrecarga de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

The silent enemy: Paradigms in the management of iron overload in patients with myelodysplastic syndrome and stem cell transplantation.

María Cecilia Sala[1]; María Isabel Reynoso[2]; Moira Bolesina[3]; Vanina Fernández[4]; Belén Manrique[5].

[1] *Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA, Argentina.*
[2] *Hospital D. F. Santojanni , CABA, Argentina.*
[3] *Hospital Central de San Isidro, Buenos Aires, Argentina*
[4] *Hospital A. Posadas, Buenos Aires, Argentina.*
[5] *Hospital Gral. de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, CABA, Argentina*

mariaceciliasala@gmail.com; isareynoso86@gmail.com

ERITROPATÍAS Y BIOQUÍMICA
El enemigo silencioso: paradigmas en el manejo de la sobrecarga de hierro en pacientes con SMD y TAMO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 93-101, 2026

Palabras claves: SMD, hierro, TCPH.

Keywords: MDS, iron, HSCT.

Introducción

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) constituyen un espectro heterogéneo de neoplasias clonales caracterizadas por hematopoyesis ineficaz y citopenias periféricas, asociadas frecuentemente a requerimiento transfusional y riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA)[(1)].

Aproximadamente la mitad de estos pacientes, como consecuencia del soporte transfusional periódico y debido a la ausencia de un mecanismo fisiológico activo de excreción, desarrollan sobrecarga de hierro[(2)].

Cuando el hierro circulante excede la capacidad de unión de la transferrina, emergen especies de hierro no unido a transferrina (NTBI), cuya fracción redox-activa, el hierro plasmático lábil (LPI), cataliza la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). El estrés oxidativo resultante genera daño en órganos vitales y altera el microambiente de la médula ósea[(3)].

Esta toxicidad adquiere particular relevancia en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), donde confluyen, en un período acotado, tres factores: la carga férrica acumulada durante la enfermedad de base; la supresión abrupta de la eritropoyesis inducida por el acondicionamiento, que reduce bruscamente la principal vía de utilización del hierro; y un entorno caracterizado por la respuesta inflamatoria generalizada, procesos infecciosos y toxicidad farmacológica, inherentes al procedimiento. La interacción de estos factores se ha asociado con un impacto clínico desfavorable en los pacientes sometidos a TCPH con sobrecarga de hierro.

La presente revisión aborda la fisiopatología de la toxicidad por hierro y su impacto en la supervivencia global (SG) y en el riesgo de progresión a LMA en pacientes con SMD. Se analiza, además, el papel de los parámetros de laboratorio y de la resonancia

magnética (RM), herramienta no invasiva para la cuantificación de los depósitos de hierro. Por último, se revisa el impacto de la sobrecarga férrica en los resultados del TCPH y las estrategias de quelación en este contexto.

Fisiopatología de la sobrecarga de hierro en el SMD

El equilibrio sistémico del hierro se regula exclusivamente mediante la absorción intestinal y la reutilización, por parte de los macrófagos, del hierro proveniente de eritrocitos senescentes, ya que el organismo carece de una vía activa para su eliminación[3]. En consecuencia, todo aporte que supere las pérdidas fisiológicas se acumula de manera progresiva. En los SMD, este exceso se genera como consecuencia de dos mecanismos: el aumento de la absorción intestinal inducido por la eritropoyesis ineficaz y las transfusiones. Por ello, la sobrecarga de hierro no es solo una complicación iatrogénica del tratamiento, sino también una manifestación propia de la enfermedad[4].

Como primer mecanismo implicado en la sobrecarga de hierro, se describe la alteración del eje eritroferrona-hepcidina. Aun en los estadios sin dependencia transfusional, el clon displásico sostiene una eritropoyesis ineficaz masiva, caracterizada por la apoptosis prematura de los precursores eritroides en la médula ósea[5]. En este contexto, los eritroblastos inmaduros producen y secretan cantidades desproporcionadas de eritroferrona y de otros ligandos de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), como el factor de diferenciación del crecimiento 15 (GDF15)[6,7]. La eritroferrona actúa directamente sobre los hepatocitos e inhibe la vía de señalización BMP/SMAD, lo que suprime la transcripción de hepcidina[7,8]. El descenso de la hepcidina circulante permite que la ferroportina, único exportador celular de hierro conocido, permanezca activa en la membrana basolateral de los enterocitos duodenales y en los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE)[9]. El resultado es una hiperabsorción de hierro dietario y un aporte continuo de hierro reciclado desde los macrófagos a la circulación, estableciendo un balance positivo de hierro desde etapas tempranas de la enfermedad[5,9].

El segundo mecanismo es la carga transfusional, que adquiere protagonismo a medida que progresan las citopenias y se establece la dependencia de concentrados de glóbulos rojos. Cada unidad de concentrado de hematíes aporta entre 200 y 250 mg de hierro elemental, por lo que un paciente con SMD que recibe de 2 a 4 unidades mensuales acumula una carga neta anual de 4.800 a 12.000 mg, aproximadamente 10 a 30 veces la absorción intestinal fisiológica. Esta carga sobrepasa con rapidez la capacidad de almacenamiento seguro del SRE[2,5,10,11], y conduce a la redistribución del hierro hacia las células parenquimatosas[12,13].

En condiciones normales, el hierro circulante viaja unido a la transferrina, que mantiene una saturación de entre el 20 % y el 30 %[3]. Cuando, por la combinación de los mecanismos descritos, el ingreso de hierro supera la capacidad de unión de la transferrina y la saturación de transferrina (ST) alcanza el 70-80%, el hierro excedente circula como hierro no unido a transferrina (NTBI), definido como toda forma de hierro plasmático distinta de la unida a transferrina, ferritina o hemo[3,14]. El NTBI no se trata de una especie única, sino de una mezcla de complejos de bajo peso molecular, entre los que predominan el citrato férrico y el hierro ligado a albúmina, con capacidad potencial de generar daño. Dentro de esta mezcla, el LPI corresponde a la porción más lábil y redox-activa, y se lo considera el principal mediador del estrés oxidativo inducido por el hierro[3]. A diferencia del hierro unido a transferrina, cuya captación está regulada, el NTBI ingresa en distintos tipos celulares, como hepatocitos, cardiomiocitos y células endocrinas, a través de transportadores no regulados por el contenido de hierro intracelular, lo que incrementa el hierro celular lábil, una fracción altamente reactiva[3,14]. El LPI y el hierro celular lábil catalizan la generación de radicales hidroxilo mediante las reacciones de Fenton y Haber-Weiss[2,3,14]. Las ROS resultantes producen peroxidación lipídica, oxidación proteica y daño del ADN, y desencadenan ferroptosis y piroptosis, mecanismos que contribuyen a la falla medular, la mutagénesis y, en última instancia, la disfunción orgánica[2].

Impacto de la sobrecarga de hierro en el SMD: reducción de la supervivencia global y evolución a leucemia mieloide aguda

La sobrecarga de hierro constituye actualmente un factor independiente asociado con una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con SMD[2,5,13,15]. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con SMD y sobrecarga de hierro presentan

una SG significativamente menor que aquellos sin sobrecarga, con independencia del índice IPSS[5,13,15]. Este peor pronóstico se explica por tres mecanismos principales. En primer lugar, el exceso de ROS promueve la inestabilidad genómica de las células madre hematopoyéticas clonales, lo que acelera la adquisición de mutaciones secundarias (por ejemplo, *TP53, RUNX1* y *DNMT3A*) y la progresión hacia LMA[15,16].

En segundo lugar, el hierro se deposita en distintos órganos. El hígado es el principal sitio de depósito: la acumulación de hierro en las células de Kupffer y en los hepatocitos activa las células estrelladas hepáticas, lo que desencadena fibrogénesis y cirrosis y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular[17]. En el corazón, el depósito de hierro produce miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva refractaria y arritmias ventriculares[18,19]. En el sistema endocrino, se manifiesta principalmente como resistencia a la insulina, diabetes mellitus secundaria, hipogonadismo e hipotiroidismo[5,20].

En tercer lugar, la sobrecarga altera el microambiente medular. El LPI daña las células estromales mesenquimales del nicho hematopoyético[21], y las ROS alteran la secreción de factores de mantenimiento celular como CXCL12 y SCF, lo que suprime aún más la hematopoyesis normal de las series no clonales y agrava la anemia y la neutropenia[21].

Por último, el beneficio de reducir el hierro refuerza esta relación: el ensayo TELESTO, aleatorizado y controlado con placebo, mostró que la quelación con deferasirox en pacientes con SMD de riesgo bajo e intermedio-1 prolongó significativamente la supervivencia libre de eventos y redujo las complicaciones vasculares y cardíacas[15].

Evaluación de la sobrecarga de hierro

La decisión de iniciar, ajustar o suspender la quelación depende de una estimación confiable de la carga de hierro, que se basa en la combinación de parámetros de laboratorio y de la cuantificación tisular por RM.

Parámetros de laboratorio

La evaluación bioquímica de la sobrecarga de hierro requiere distinguir entre dos compartimientos que el laboratorio explora por separado: el almacenamiento, reflejado por la ferritina sérica, y el transporte, reflejado por la ST. Ninguno de estos parámetros resulta suficiente por sí solo. Su valor diagnóstico surge de la lectura conjunta y de su evolución en el tiempo.

La ferritina sérica es una prueba simple, utilizada desde hace décadas para estimar y monitorear la carga de hierro[22]. Si bien se correlaciona con el hierro corporal total a nivel poblacional, puede resultar engañosa en el paciente individual: su correlación con la concentración hepática de hierro (LIC) es variable, y en aproximadamente el 23% de los casos sus tendencias van en sentido opuesto[22,23]. Además, presenta una elevada variabilidad entre mediciones sucesivas, por lo que se requieren determinaciones seriadas para identificar tendencias y no basar las decisiones terapéuticas en un valor aislado[22,23]. La imprecisión de la ferritina tiene mayores consecuencias cuando la carga de hierro se aproxima al rango normal. En esta situación, el riesgo de toxicidad del quelante, en particular la toxicidad renal del deferasirox, aumenta, por lo que la dosis debe reducirse progresivamente a medida que disminuye el hierro corporal. Sin embargo, dado que la ferritina refleja de manera imprecisa el hierro total, basarse únicamente en ella puede llevar a sobrestimar la carga residual y mantener dosis excesivas, o a subestimarla y suspender la quelación de forma prematura. Por ello, no es posible llevar el hierro a niveles cercanos a la normalidad de manera segura guiándose solo por la ferritina[22]. Tampoco resulta confiable con cargas elevadas, ya que su respuesta deja de ser lineal y no refleja con exactitud la cantidad de hierro depositado en los tejidos[24].

Otra limitación importante es su condición de reactante de fase aguda: sus niveles aumentan en presencia de inflamación y de daño hepatocelular, por liberación directa de la ferritina intracelular al plasma. En consecuencia, sus valores pueden elevarse independientemente de los depósitos reales de hierro[22,25]. En el SMD se suman, además, factores propios de la enfermedad: la inflamación del microambiente medular y la asociación con enfermedades autoinmunes, que también pueden elevar la ferritina sin relación con la carga de hierro[2]. En pacientes sometidos a TCPH, la evaluación de la sobrecarga de hierro es aún más compleja, ya que el régimen de acondicionamiento, la enfermedad injerto contra huésped, las infecciones y el daño hepático asociados al procedimiento pueden elevar la ferritina independientemente de la carga de hierro[24].

Por otra parte, la ferritina refleja principalmente el hierro depositado en el SRE y el hígado[25], y no predice con precisión el hierro miocárdico[22,23]. Incluso valores superiores a 2.500 µg/L, que se han asociado con toxicidad cardíaca, no permiten estimar con precisión la carga de hierro miocárdica[23]. Esto se explica porque, como se describió, el hierro miocárdico proviene principalmente del NTBI, por lo que su carga depende de la exposición a esta fracción más que de los depósitos corporales totales[22]. Además, el miocardio depura el hierro con mayor lentitud que el hígado: con quelación intensiva, la LIC puede reducirse un 50% en 4 a 6 meses, mientras que eliminar la mitad del hierro cardíaco requiere alrededor de 14 meses[22]. Así, un paciente puede alcanzar un hierro corporal total casi normal y persistir con siderosis cardíaca significativa[22].

A pesar de estas limitaciones, la ferritina conserva un valor fundamental en el seguimiento seriado. En un mismo paciente, medida con el mismo método y en ausencia de procesos inflamatorios intercurrentes, su tendencia refleja la dirección del balance de hierro y la respuesta a la quelación. Tiene además valor pronóstico: en los SMD, cada incremento de 500 µg/L por encima de 1.000 µg/L se asocia con un aumento de la mortalidad de aproximadamente el 40%[2], y en el TCPH una ferritina pretrasplante elevada se asoció con menor SG[26]. El pronóstico, sin embargo, lo marca la exposición sostenida y no los valores puntuales[24].

Por ello, la ferritina debe seguirse en forma seriada, idealmente cada 1 a 3 meses en pacientes con SMD dependientes de transfusiones[2], e interpretarse junto con la ST, los marcadores de inflamación (proteína C reactiva) y de función hepática[25] y, para las decisiones críticas sobre la quelación, con la cuantificación de hierro por RM[22].

La ST, que expresa la relación entre el hierro circulante y la capacidad de transporte de la transferrina, complementa a la ferritina. Es el indicador más sensible del compartimento plasmático y el único parámetro de rutina que permite inferir la presencia de la fracción tóxica del hierro. Cuando la ST está elevada, la transferrina se aproxima a su saturación y el NTBI aumenta marcadamente en el plasma[22,24]. Una ferritina elevada con ST normal o baja es compatible con una hiperferritinemia reactiva[2] o con una sobrecarga de predominio macrofágico, en la que no aparece NTBI[25]. En cambio, una ferritina elevada con ST mayor del 80% en hombres o del 70% en mujeres se asocia con sobrecarga parenquimatosa[2].

Una limitación importante de la ST es su variabilidad: fluctúa con la ingesta reciente, el ciclo transfusional y la administración del quelante[24,25]. Por este motivo, debe interpretarse en el contexto clínico y, en lo posible, sobre muestras obtenidas en condiciones estandarizadas, idealmente en ayunas[25] y a distancia de la última transfusión[24]. Pese a esta limitación, es una determinación económica y fácil de repetir[2,24], por lo que debería solicitarse junto con la ferritina en toda evaluación de sobrecarga de hierro[2,25].

La hepcidina regula la liberación de hierro hacia el plasma y se encuentra suprimida en el SMD. Su cuantificación podría, en teoría, identificar a los pacientes con una supresión inapropiada para la carga de hierro, en los que la absorción continúa pese a los depósitos aumentados. No obstante, aunque existen ensayos comerciales, sus resultados aún varían entre métodos y no hay puntos de corte clínicos establecidos, lo que limita su uso en la práctica[2].

El NTBI y el LPI representan la medición directa del compartimento tóxico del hierro plasmático y constituyen, conceptualmente, los marcadores más cercanos al mecanismo de daño tisular[14]. En condiciones fisiológicas no deberían detectarse en plasma; en la sobrecarga de hierro, en cambio, el NTBI puede aparecer con ST a partir del 35%, aunque ambas fracciones aumentan de manera significativa cuando la ST supera el 70-80%[3]. A diferencia del hierro unido a transferrina, cuya captación está regulada por el receptor de transferrina, el NTBI ingresa a distintos tipos celulares a través de transportadores no regulados, lo que incrementa el hierro celular lábil, una fracción altamente reactiva[3,14].

Desde el punto de vista fisiológico, el NTBI se comporta como un marcador dinámico: aumenta en minutos tras una carga de hierro, tiene una vida media extremadamente corta y sus niveles caen casi de inmediato ante el tratamiento quelante, para volver a elevarse cuando este se elimina[3,14]. Por eso, el resultado depende del momento de la última transfusión y de la última dosis de quelante[3,24]. Estas características, sumadas a la heterogeneidad química de la fracción, determinan importantes desafíos analíticos. Los métodos disponibles son laboriosos, técnicamente complejos y sujetos a interferencias, y no están validados ni estandarizados para uso asistencial[2,14]. Los ensayos internacionales de compa-

ración interlaboratorio mostraron una variabilidad considerable entre métodos, lo que impide comparar valores absolutos entre centros[14]. Por ello, en la actualidad, su determinación queda restringida al ámbito de la investigación[24]. Aun así, la evidencia disponible les otorga relevancia clínica. La presencia de LPI se asoció con peor SG en el SMD dependiente de transfusiones[2] y el NTBI con daño cardíaco en la talasemia[14]. En pacientes con SMD y LMA sometidos a TCPH alogénico, los niveles elevados de LPI antes del trasplante se asociaron con mayor mortalidad no relacionada con recaída[27]. Diversas observaciones sugieren, además, que el blanco terapéutico de la quelación son estas fracciones del compartimiento lábil más que la ferritina del compartimiento de depósito[3,14]. En pacientes con miocardiopatía por hierro se describió la normalización de la fracción de eyección tras 3 meses de quelación continua, aun con hierro cardíaco persistentemente elevado por RM[22]. De manera similar, en el SMD se observó mejoría de la función medular dentro de los 2 meses de iniciada la quelación, antes del descenso de la ferritina[3]. Estos hallazgos son consistentes con la rápida neutralización del hierro lábil por los quelantes, en contraste con la depleción lenta del hierro de depósito[3,22]. A su vez, el LPI se suprime durante la quelación, lo que lo convierte en un posible marcador de respuesta al tratamiento[2,3]. Por todo ello, las fracciones de hierro lábil se perfilan como candidatas a marcadores funcionales de toxicidad.

En síntesis,los parámetros de laboratorio permiten caracterizar y monitorear la sobrecarga de hierro, pero no cuantifican de forma precisa sus depósitos tisulares. En este contexto, la RM se posiciona como el principal método no invasivo para su cuantificación.

Resonancia magnética

La RM hepática toma un rol primordial a la hora de determinar el compromiso real por la sobrecarga férrica. Su utilidad para cuantificar el hierro se basa en las propiedades paramagnéticas de la ferritina y la hemosiderina. Su acumulación altera el campo magnético local, disminuye la señal y acorta los tiempos de relajación T2/T2*. Así, una mayor concentración de hierro se traduce en valores menores de T2/T2* y mayores de R2/R2*, haciendo que los tejidos se vean más oscuros[19,28,29].

La LIC se correlaciona con la carga corporal total de hierro[28,29]. Existen dos técnicas estandarizadas de RM para medirlo: La técnica Gradient-Echo T2*/R2*[29] que mide el decaimiento de la señal en múltiples tiempos de eco en una sola apnea, de forma rápida y precisa; y la técnica Spin-Echo R2 (FerriScan®)[28] que utiliza un software de análisis centralizado validado por la FDA, el cual posee alta reproducibilidad independiente del modelo de resonador magnético.

La evaluación de la LIC por RM tiene un correlato clínico establecido que se describe en la tabla 1[2,20,29] Una LIC superior a 7,0 mg Fe/g de peso seco constituye un umbral crítico, por encima del cual aumenta significativamente el riesgo de fibrosis hepática y de complicaciones sistémicas[20,29].

La técnica T2* también permite evaluar el hierro miocárdico. La medición se realiza habitualmente en el tabique interventricular, que ofrece menos artefactos. Aunque la sobrecarga cardíaca aparece más tarde que la hepática, sus consecuencias son más graves, por lo que su estratificación resulta fundamental[18,19]. Un T2* mayor de 20 ms indica ausencia de sobrecarga miocárdica; entre 10 y 20 ms, sobrecarga leve a moderada; y menor de 10 ms, sobrecarga grave. Por debajo de 10 ms el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias es significativo, dado que más del 50% de los pacientes desarrollan insuficiencia cardía-

Tabla 1: Clasificación de la concentración hepática de hierro (LIC) y su implicancia clínica y terapéutica.

Categoría de LIC (mg Fe/g de peso seco)	Interpretación clínica	Riesgo de complicaciones	Conducta terapéutica
< 1,8 a 3,0	Normal / Normal alto	Mínimo / Fisiológico	Monitoreo
3,0 a 7,0	Sobrecarga leve	Bajo	Evaluar inicio de quelación
7,0 a 15,0	Sobrecarga moderada	Elevado (riesgo de fibrosis)	Inicio o intensificación de quelación
> 15,0	Sobrecarga grave	Muy alto (riesgo de cirrosis y falla cardíaca)	Quelación agresiva urgente

Elaborado a partir de Leitch y Buckstein[2], Mitchell y col.[20] y Wood y col.[29].

ca en el año siguiente, lo que constituye una indicación de quelación intensiva e inmediata[18,19,30].

Otro aspecto relevante de la RM, es la cinética de sobrecarga de hierro de cada órgano y la velocidad de depuración tras el inicio de la terapia quelante. Aunque la velocidad de acumulación guarda una relación lineal con el número de transfusiones, las tasas de acumulación de hierro en hígado, páncreas, hipófisis y corazón son muy diferentes y dependen en gran medida de las diferencias en los transportadores de hierro órgano-específicos y de la actividad de la médula ósea[31]. El hierro hepático presenta una cinética de acumulación y depuración más rápida, con una vida media de eliminación de meses, mientras que el hierro miocárdico se acumula más lentamente y se depura con mayor lentitud, con una vida media de aproximadamente 14 meses[18,19]. Esta cinética diferencial, junto con la limitada correlación entre la ferritina y el hierro miocárdico, explica que la ferritina y la LIC puedan mejorar mientras persiste una carga significativa en el corazón y órganos endocrinos[32].

En la práctica clínica, la ferritina, la ST y la RM se integran para identificar qué sobrecarga es clínicamente relevante y qué pacientes se benefician realmente de la quelación, con el objetivo de modificar la evolución y el pronóstico del SMD[10].

Propuesta de evaluación y seguimiento en el SMD:

1. **Monitoreo de la carga transfusional:** medir ferritina y ST cada 1 a 3 meses en pacientes con SMD dependientes de transfusiones[2,10].
2. **Indicación de RM:** solicitar RM con cuantificación de la LIC y T2* cardíaco al acumular entre 10 y 20 unidades de concentrados de hematíes o ante una ferritina sérica sostenida mayor de 1.000 µg/L[2,10].
3. **Inicio de la quelación:** indicada principalmente en pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio-1 con expectativa de vida prolongada, o candidatos a TCPH, que presentan una LIC mayor de 7 mg Fe/g de peso seco o un T2* cardíaco menor de 20 ms[10,15].

Rol de la sobrecarga de hierro en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El TCPH es una estrategia terapéutica valiosa y potencialmente curativa para determinados pacientes. Sin embargo, según la enfermedad de base e historia transfusional, el trasplante constituye en sí mismo una situación de "crisis de hierro".

Fisiopatología del hierro durante el trasplante

En modelos murinos de SMD, el exceso de ROS derivado del LPI promovió el agotamiento y la apoptosis de las células madre hematopoyéticas, un mecanismo coherente con las observaciones clínicas[33] que podría explicar el impacto de la sobrecarga de hierro sobre la evolución del trasplante. A su vez, un microambiente alterado, incluido el compartimento osteoblástico, podría afectar el crecimiento de las células madre hematopoyéticas al modificar la comunicación entre los componentes del nicho hematopoyético[34].

Incluso en pacientes con una carga de hierro normal, durante la fase inicial del acondicionamiento, sobre todo con regímenes mieloablativos, la muerte masiva de la médula eritroide libera una gran cantidad de hierro (≥1.000 mg)[35]. Mientras no comience la recuperación eritroide, la transferrina no puede ceder ese hierro a la médula, que es su principal destino. Como consecuencia, la transferrina se satura y el excedente de hierro circula como NTBI y LPI[35]. Cuando se inicia la recuperación, la médula eritroide capta rápidamente el hierro unido a la transferrina, y la apotransferrina, que actúa como quelante natural, es nuevamente capaz de recibir hierro del SRE. El NTBI y el LPI desaparecen de circulación por este mecanismo natural en 3 a 4 semanas a menos que exista una sobrecarga de hierro preexistente[24]. En esta última situación, los altos niveles de ROS pueden persistir en los tejidos más allá de la recuperación hematológica.

Impacto en los resultados del TCPH

Dos estudios, de 590[26] y 190 pacientes[36], mostraron que la ferritina pretrasplante elevada, especialmente en SMD y LMA, se asocia con mayor mortalidad relacionada con el trasplante en los primeros 100 días y menor supervivencia global tras el TCPH. Además, se observó un aumento de la incidencia de infecciones y enfermedad venooclusiva hepática.

Estos datos se reprodujeron en pacientes que habían recibido regímenes de acondicionamiento mieloablativos completos pero no en trasplante autólogo o regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida en los cuales los resultados fueron menos consistentes[37].

En cambio, cuando la sobrecarga se evaluó mediante la LIC, los resultados fueron distintos. En un metaa-

nálisis posterior de cuatro estudios (n = 276), Armand y col.[37] no encontraron una asociación entre la LIC elevada y una menor SG, ni con un umbral de 5 mg Fe/g de peso seco (HR=1,0; p=1,0) ni con uno de 7 mg Fe/g (HR= 1,4; p=0,2).

Dado que la LIC no predijo los resultados del trasplante, el interés se desplazó hacia las fracciones tóxicas del hierro. El estudio ALLIVE, observacional, prospectivo y multicéntrico (n = 112), realizado por Wermke y col.[27], evaluó la relación entre el LPI y los resultados del TCPH. El LPI se midió diariamente durante el acondicionamiento, semanalmente durante las 3 semanas posteriores al trasplante y luego a los 3 meses y al año. Sus niveles aumentaron rápidamente durante el acondicionamiento, sin un aumento correspondiente de la LIC. En el análisis exploratorio, un LPI elevado antes del trasplante se asoció con una mortalidad no relacionada con recaída significativamente mayor al día 100 (33% frente a 7%; p=0,0003). Asimismo, los niveles elevados de LPI al inicio y al día 14 postrasplante se asociaron con una mayor mortalidad no relacionada con recaída al año (33% frente a 10%; p=0,003). Los pacientes con LPI elevado presentaron infecciones bacterianas con mayor frecuencia, aunque la diferencia no alcanzó significancia estadística. La incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda al día 100 fue similar entre los grupos (30% frente a 35%; p=0,62)[27].

Evaluación pretrasplante

En resumen, la mayoría de los estudios muestran resultados adversos significativos en los pacientes con sobrecarga de hierro sometidos a TCPH, por lo que su evaluación debería formar parte de la preparación del trasplante. La evaluación pretrasplante debe integrar la historia transfusional con los parámetros de laboratorio y de RM descritos previamente. La RM T2* cardíaca debe considerarse especialmente en pacientes con hemoglobinopatías o con exposición transfusional intensa y prolongada. Cuando existe hepatopatía o una sobrecarga marcada, la evaluación de la fibrosis mediante elastografía u otros métodos puede ayudar a definir el riesgo del acondicionamiento y las medidas de soporte. El objetivo es identificar el daño orgánico capaz de modificar el procedimiento, más que alcanzar una cifra determinada de ferritina[24].

Con estos parámetros, los pacientes pueden estratificarse antes del trasplante. Se consideran de bajo riesgo cuando la ferritina seriada se mantiene por debajo de 1.000 µg/L y la ST por debajo del 50 %. En cambio, se consideran de alto riesgo los pacientes con más de 20 unidades de glóbulos rojos transfundidas o con ferritina y ST por encima de esos umbrales. La anemia aplásica, la anemia drepanocítica y la talasemia dependiente de transfusiones se consideran, por definición, de alto riesgo[24].

¿Cuándo quelar?

Antes del TCPH, la prioridad consiste en cuantificar la sobrecarga de hierro y el daño tisular, y utilizar quelación como puente solo cuando exista una ventana clínica razonable. En las enfermedades malignas de alto riesgo, no corresponde demorar un trasplante potencialmente curativo para normalizar la ferritina o la LIC. En cambio, en las hemoglobinopatías y otras enfermedades no malignas, cuando el tiempo lo permite, reducir la carga de hierro y mejorar el daño hepático o cardíaco con deferoxamina o deferasirox puede tener un papel importante en la preparación del procedimiento[24].

Durante el acondicionamiento y la aplasia, la vigilancia clínica y el soporte de órganos tienen prioridad sobre la quelación rutinaria. En esta fase, su uso se ve limitado por la polifarmacia, las posibles interacciones con inmunosupresores y antimicrobianos, y el riesgo de toxicidad renal, hepática o gastrointestinal acumulada[24]. En el caso del busulfán, la coadministración de deferasirox reduce su depuración, por lo que requiere monitoreo de sus concentraciones séricas[24,38]. No obstante, trabajos recientes mostraron que el deferasirox administrado durante el acondicionamiento fue bien tolerado, sin toxicidades relevantes[24,39]. Por ello, su uso puede considerarse de manera individualizada, aunque se necesitan ensayos controlados antes de incorporarlo a la práctica clínica habitual[24].

Después del injerto, la independencia transfusional no elimina el hierro ya depositado. Cuando el injerto es estable y la recuperación hematológica lo permite, la flebotomía constituye la opción preferida para reducir las reservas. La quelación, habitualmente con deferasirox bajo control de la función renal y hepática, es una alternativa cuando la flebotomía no es posible o no se tolera. El objetivo a largo plazo es normalizar la carga de hierro y vigilar la recuperación de los órganos afectados[38-40].

Conclusiones

La sobrecarga de hierro en los SMD constituye una complicación relevante, relacionada tanto con la eritropoyesis ineficaz como con la dependencia transfusional, y puede contribuir al daño orgánico y a la alteración del microambiente hematopoyético. Su evaluación debe ser multimodal, integrando el dosaje de ferritina de forma seriada, saturación de transferrina y, especialmente, RM para cuantificar el hierro hepático y, cuando corresponda, cardíaco. Las fracciones lábiles del hierro (NTBI y LPI), más cercanas al mecanismo de toxicidad, son candidatas prometedoras como marcadores funcionales, aunque aún no están estandarizadas para uso asistencial. En pacientes candidatos a TCPH, la sobrecarga férrica se ha asociado con peores resultados, particularmente mayor mortalidad no relacionada con recaída, aunque la evidencia disponible es heterogénea y predominantemente retrospectiva. Por ello, la evaluación y el abordaje terapéutico deben adaptarse de forma individualizada al nivel de sobrecarga de hierro, el grado de afectación orgánica, la enfermedad subyacente y el momento en que se realiza el trasplante. Son necesarios estudios prospectivos que permitan definir los umbrales de intervención y establecer el impacto real de la reducción de la sobrecarga de hierro sobre la supervivencia y los resultados del trasplante.

Declaración de conflictos de interés: las autoras declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Hematología. Síndromes mielodisplásicos/neoplasias mielodisplásicas y síndromes mielodisplásicos/mieloproliferativos/neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas. Consenso de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas. Martínez Rolón J (comp.) 2025, p 815-848. 1.ª ed. revisada. Sociedad Argentina de Hematología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
2. Leitch HA, Buckstein R. How I treat iron overload in adult MDS. Blood 2025; 145:383-396.
3. Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med 2014; 72:23-40.
4. Malcovati L. Impact of transfusion dependency and secondary iron overload on the survival of patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Res 2007; 31 Suppl 3:S2-S6.
5. Gattermann N, Rachmilewitz EA. Iron overload in MDS-pathophysiology, diagnosis, and complications. Ann Hematol 2011; 90:1-10.
6. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet 2014; 46:678-684.
7. Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA y col. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. Nat Med 2007; 13:1096-1101.
8. Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta 2012; 1823:1434-1443.
9. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. Haematologica 2020; 105:260-272.
10. Leitch HA, Buckstein R. Management of iron overload in adult myelodysplastic syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2025; 2025:87-95.
11. Gattermann N, Finelli C, Della Porta M y col. Hematologic responses to deferasirox therapy in transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. Haematologica 2012; 97:1364-1371.
12. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. Am J Hematol 2007; 82:1136-1139.
13. Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C y col. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol 2005; 23:7594-7603.
14. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. Biochim Biophys Acta 2012; 1820:403-410.
15. Angelucci E, Li J, Greenberg P y col. Iron chelation in transfusion-dependent patients with low- to intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes: a randomized trial. Ann Intern Med 2020; 172:513-522.
16. Pullarkat V. Objectives of iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: more than meets the eye? Blood 2009; 114:5251-5255.
17. Porter JB, Evangeli M, El-Beshlawy A. Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. Int

J Hematol 2011; 94:453-460.

18. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE y col. Cardiovascular function and treatment in β-thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. Circulation 2013; 128:281-308.
19. Anderson LJ, Holden S, Davis B y col. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. Eur Heart J 2001; 22:2171-2179.
20. Mitchell M, Gore SD, Zeidan AM. Iron chelation therapy in myelodysplastic syndromes: where do we stand? Expert Rev Hematol 2013; 6:453-468.
21. Lu W, Zhao M, Rajbhandary S y col. Free iron catalyzes oxidative damage to hematopoietic cells/mesenchymal stem cells in vitro and suppresses hematopoiesis in iron overload patients. Eur J Haematol 2013; 91:249-261.
22. Coates TD. Iron overload in transfusion-dependent patients. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019; 2019:337-344.
23. oates TD. Management of iron overload: lessons from transfusion-dependent hemoglobinopathies. Blood 2025; 145:359-371.
24. Angelucci E. How I manage iron overload in the hematopoietic cell transplantation setting. Blood 2025; 145:372-382.
25. Cullis JO, Fitzsimons EJ, Griffiths WJ, Tsochatzis E, Thomas DW. Investigation and management of a raised serum ferritin. Br J Haematol 2018; 181:331-340.
26. Armand P, Kim HT, Cutler CS y col. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. Blood 2007; 109:4586-4588.
27. Wermke M, Eckoldt J, Götze KS y col. Enhanced labile plasma iron and outcome in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome after allogeneic haemopoietic cell transplantation (ALLIVE): a prospective, multicentre, observational trial. Lancet Haematol 2018; 5:e201-e210.
28. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W y col. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood 2005; 105:855-861.
29. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N y col. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood 2005; 106:1460-1465.
30. Kirk P, Roughton M, Porter JB y col. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation 2009; 120:1961-1968.
31. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. Blood 2009; 114:4021-4026.
32. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. Blood Rev 2008; 22 Suppl 2:S14-S21.
33. Jensen PD. Iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. Curr Hematol Malig Rep 2007; 2:13-21.
34. Zhang Y, Zhai W, Zhao M y col. Effects of iron overload on the bone marrow microenvironment in mice. PLoS One 2015; 10:e0120219.
35. Naoum FA, Espósito BP, Ruiz LP y col. Assessment of labile plasma iron in patients who undergo hematopoietic stem cell transplantation. Acta Haematol 2014; 131:222-226.
36. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B y col. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2008; 42:799-805.
37. Armand P, Kim HT, Virtanen JM y col. Iron overload in allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome: a meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20:1248-1251.
38. Essmann S, Dadkhah A, Janson D y col. Iron chelation with deferasirox increases busulfan AUC during conditioning chemotherapy prior to allogeneic stem cell transplantation. Transplant Cell Ther 2022; 28:115.e1-115.e5.
39. Essmann S, Heestermans M, Dadkhah A y col. Iron chelation with deferasirox suppresses the appearance of labile plasma iron during conditioning chemotherapy prior to allogeneic stem cell transplantation. Transplant Cell Ther 2023; 29:42.e1-42.e6.
40. Isidori A, Loscocco F, Visani G y col. Iron toxicity and chelation therapy in hematopoietic stem cell transplant. Transplant Cell Ther 2021; 27:371-379.

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.

Novedades en trombocitopenia inmune. Un cambio de paradigma….? De la fisiopatología a las nuevas fronteras terapeuticas.

Advances in Immune Thrombocytopenia. A Paradigm Shift...? From Pathophysiology to New Therapeutic Frontiers.

José Luis Fedele.

Médico Hematólogo. Hospital Privado Rosario. Rosario. Santa Fe. Argentina.

joselfedele@gmail.com

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS
Interrogantes de hemostasia en la práctica diaria

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 102-110, 2026

Palabras claves: Trombocitopenia Inmune, TPI.

Keywords: Inmune Thrombocytopenia, ITP.

IConceptos Generales, Clasificación, Epidemiología y Diagnóstico

La Trombocitopenia Inmune (TPI), es una vieja entidad que ha evolucionado en la conceptualización hematológica e inmunológica moderna, dejando de considerarse una simple citopenia periférica provocada por destrucción mediada inmunológicamente, para entenderse como una entidad autoinmune sistémica y heterogénea[(1)].

En su patogenia, se reconoce hoy en día, una alteración profunda de la tolerancia inmunológica que compromete no solo la supervivencia de las plaquetas en la circulación sistémica, sino también la megacariopoyesis y la trombopoyesis central en la médula ósea.

La mejor comprensión de la génesis en los mecanismos subyacentes de la enfermedad, la precisión diagnóstica, y la correcta delimitación de las fases temporales, establecen el marco estratégico determinante para evaluar el riesgo de sangrado, orientar oportunamente las decisiones terapéuticas y disminuír la morbimortalidad a largo plazo.

La TPI se define formalmente como un trastorno autoinmune adquirido caracterizado por un recuento de plaquetas en sangre periférica menor a 100 x 10^9/L, en ausencia de condiciones infecciosas, inflamatorias, neoplásicas o tóxico-farmacológicas concomitantes que justifiquen la trombocitopenia.

El Grupo de Trabajo Internacional (IWG) y los consensos internacionales clasifican la enfermedad en tres fases temporales: *(Blood Adv 2017; 1 (25): 2414-2420).*

1. ***De reciente diagnóstico:*** Abarca desde el momento del diagnóstico inicial hasta los 3 meses de evolución.
2. ***Persistente:*** Comprende la enfermedad con una duración de 3 a 12 meses desde el diagnóstico. Incluye a pacientes que no alcanzan una remisión espontánea, ni logran mantener respuestas completas tras la suspensión de la terapia de primera línea.
3. ***Crónica:*** Trombocitopenia inmune sostenida con una duración superior a 12 meses.
4. ***Refractaria:*** La **TPI Refractaria** se define clínicamente como la ausencia de respuesta (recuentos de plaquetas mantenidos <20-30 x 10^9/L o presencia de diátesis hemorrágica activa) o la recaída tras la realización de una esplenectomía. Por su parte, la **TPI Multirrefractaria** representa el fenotipo de mayor severidad: identifica a pacientes sintomáticos con TPI crónica que han presentado fallo terapéutico consecutivo a dos o

más líneas de tratamiento dirigidas, incluyendo la esplenectomía (o contraindicación quirúrgica formal), agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA, como romiplostim y eltrombopag) a dosis máximas, e inmunoterapia con rituximab. Estos casos se asocian a una elevada morbimortalidad y se vinculan frecuentemente con autoinmunidad sistémica compleja.

Esta cronología condiciona de forma directa las decisiones terapéuticas de mayor impacto clínico, como por ejemplo la decisión de comenzar una segunda o más líneas de tratamiento, así como la de indicar, por ejemplo, la esplenectomía, que debe posponerse al menos hasta que la enfermedad alcance la fase crónica (>12 meses), dado que existe una pequeña, pero real, probabilidad de remisión espontánea durante el primer año.

La TPI en la población adulta presenta una incidencia global estimada entre 2 y 6 casos por 100.000 personas-año (con cifras informadas en registros europeos de 16 a 27 nuevos casos por millón de habitantes al año). La prevalencia global se sitúa en el rango de 10 a 23 casos por 100.000 personas.

La distribución demográfica según edad y sexo exhibe un patrón bimodal:

- **Primer pico:** Se sitúa en adultos jóvenes (20-45 años), mostrando un claro predominio en el sexo femenino (proporción mujer:hombre aproximada de 2:1), en relación con factores hormonales e inmunológicos.
- **Segundo pico:** Ocurre en individuos mayores de 60 años, donde la incidencia aumenta significativamente y la proporción entre sexos se iguala o muestra un leve predominio en hombres.

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados establecen la eficacia y seguridad de una intervención bajo condiciones controladas, sus rigurosos criterios de inclusión/exclusión, suelen excluir a numerosas poblaciones (ej: edad avanzada, pacientes con comorbilidades o formas secundarias de la enfermedad). Por ello, el análisis de datos procedentes de registros epidemiológicos observacionales del "mundo real" resulta esencial para caracterizar el perfil epidemiológico auténtico, evaluar la heterogeneidad clínica y determinar el grado de adherencia de la práctica médica habitual a las guías internacionales.

Al momento del diagnóstico, la mediana del recuento plaquetario, de acuerdo a un registro Español,[4] fue de 12 x 10^9/L (rango intercuartílico Q1-Q3: 4 a 32 x 10^9/L). El 70% de los pacientes con TPI primaria, con esta media de plaquetas, presenta clínica hemorrágica activa al diagnóstico, predominantemente de localización cutáneo-mucosa:

- Hemorragia cutánea (petequias, equimosis): 60-65%
- Hemorragia en cavidad oral (ampollas hemorrágicas): 25-30%
- Epistaxis: 18-20%
- Hemorragias graves (Gastrointestinal 4%, Intracraneal 1%): Poco frecuentes pero de elevado riesgo vital.

El diagnóstico de la TPI primaria continúa siendo estrictamente de exclusión. Exige una anamnesis detallada, examen físico minucioso, hemograma completo con recuento reticulocitario y la evaluación indispensable del frotis de sangre periférica para descartar pseudotrombocitopenia (agregación plaquetaria inducida por EDTA), microangiopatías trombóticas o displasias hematológicas. Es obligatorio realizar un screening serológico básico, para el virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV), virus de la Hepatitis C (HCV) y virus de la Hepatitis B (HBV), además de la determinación de Anticuerpos anti Helicobacter Pylori y SARS-COv-2. También se debe incluir la búsqueda de Anticuerpos Antinucleares (FAN), así como algunos otros marcadores de patologías inmunes de base, como el Síndrome Antifosfolípidos. El estudio de Médula Osea está formalmente indicado en aquellos pacientes que debutan con el cuadro más allá de los 60 años, con presentación clínica atípica o cuando hay citopenias asociadas, para descartar patologías hematológicas de base (Mielodisplasias, Aplasia Medular, Sindromes Linfoproliferativos, Mielofibrosis, etc).

En cuanto a la identificación de autoanticuerpos antiplaquetarios específicos mediante el ensayo de inmovilización de antígenos plaquetarios con anticuerpos monoclonales (MAIPA), aunque permite la detección de inmunoglobulinas dirigidas contra glucoproteínas (GP) en hasta el 85% de los pacientes en laboratorios de referencia, su uso sigue siendo muy discutido y la mayoría de los expertos en el tema no lo recomiendan de rutina en la evaluación clínica inicial. Esta limitación se debe a su sensibilidad moderada-baja (50-60% en cohortes no seleccionadas), lo que significa que un resultado negativo no excluye en absoluto el diagnóstico de TPI. *(Blood Adv 2017; 1 (25): 2414-2420).*

Fisiopatología y Mecanismos de Escape Inmune

La mejor comprensión en los mecanismos que subyacen a la TPI, ha provocado un cambio de paradigma conceptual. Se ha superado el esquema clásico unidimensional —centrado casi exclusivamente en la destrucción periférica de plaquetas opsonizadas en el sistema reticuloendotelial esplénico— para dar paso a un modelo tridimensional e integrado. Este paradigma contempla de forma simultánea:

1. La destrucción periférica acelerada mediante múltiples vías efectoras (humorales y celulares),
2. La alteración central de la trombopoyesis en la médula ósea mediada por autoanticuerpos y linfocitos T citotóxicos, y
3. La persistencia y protección de nichos inmunes autorreactivos en órganos linfoides secundarios y el microambiente medular.

Mecanismos de Destrucción Plaquetaria Periférica:

La respuesta humoral en la TPI está regulada por autoanticuerpos de isotipo IgG (predominantemente IgG1) que presentan hipermutación somática en sus regiones variables, lo que confirma su origen en los centros germinales[2]. Estos autoanticuerpos están dirigidos contra distintos complejos glicoproteicos de la membrana plaquetaria:

- GPIIb/IIIa (CD41/61, receptor de fibrinógeno): Es la diana inmunológica más frecuente, detectada en el 65-70% de los casos.
- GPIb/IX/V (receptor del factor von Willebrand): Identificado en el 50-60% de los pacientes para GPIb/IX y en el 45-50% para GPV.
- GPIa/IIa (CD49b/CD29, receptor de colágeno): Presente en el 40% de los casos.
- GPIV (p62, CD36): Detectado en el 25% de los casos.

La presencia simultánea de autoanticuerpos contra múltiples glucoproteínas es habitual; de hecho, la combinación de anticuerpos anti-GPIb/IX y anti-GPIIb/IIIa se observa en el 47% de los pacientes. Anticuerpos aislados contra GPIIb/IIIa, GPIb/IX o GPV se presentan únicamente en el 10%, 6.7% y 5% de los casos, respectivamente.

Las vías efectoras de destrucción periférica comprenden los siguientes mecanismos:

- **Fagocitosis Celular Dependiente de Anticuerpos (ADCP):** Las plaquetas opsonizadas por IgG se fijan a los receptores Fc gamma de alta y baja afinidad (*FcγRI y FcγRIII*) en los macrófagos esplénicos. La señalización mediada por la quinasa LYN fosforila los ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*), reclutando a la quinasa SYK (*Spleen Tyrosine Kinase*) y desencadenando la remodelación del citoesqueleto necesaria para la fagocitosis.
- **Citotoxicidad Dependiente del Complemento (CDC):** Los complejos autoanticuerpo-plaqueta activan la vía clásica del complemento a través del complejo C1 (C1s). Esto genera la deposición del fragmento C3b (reconocido por el receptor CR1 en macrófagos) y la posterior formación del complejo de ataque a la membrana (MAC / C5b-9), induciendo lisis plaquetaria directa.
- **Aclaramiento Hepático por Desialización Plaquetaria:** Determinados autoanticuerpos (principalmente anti-GPIb/IX) inducen un cambio conformacional que desencadena la translocación de la enzima Neuraminidasa-1 (Neu-1) desde los gránulos alfa a la superficie plaquetaria. La Neu-1 escinde los residuos de ácido siálico terminales en las cadenas de glucanos de la GPIb. La subsiguiente exposición de residuos de galactosa terminal es reconocida por los Receptores Ashwell-Morell (AMR) en hepatocitos en células de Kupffer, promoviendo un aclaramiento hepático masivo e independiente de los receptores Fcγ. La implicancia clínica de este mecanismo, es que los pacientes con autoanticuerpos anti-GPIb/IX y desialización acelerada muestran frecuente resistencia a las terapias convencionales basadas en el bloqueo de FcγR (como esteroides e Inmunoglobulinas Intravenosas), pero son potencialmente sensibles a la inhibición enzimática de la neuraminidasa mediante fármacos como el Oseltamivir. También este especto explica por que sería muy útil poder contar con la detección más específica de Ac. Antiplaquetarios[2].

Alteraciones en la Trombopoyesis Medular y Dinámica de la TPO

La TPI cursa también con una falla en la producción central de plaquetas. Los autoanticuerpos IgG atraviesan la barrera vascular de la médula ósea y se unen a las glucoproteínas expresadas en la superficie de los megacariocitos. Esta unión induce la apoptosis del megacariocito, suprime la megacariocitopoyesis y altera la formación y liberación de

proplaquetas.
Este defecto central se ve acentuado por la *"paradoja de la Trombopoyetina (TPO)"*. Fisiológicamente, los niveles de TPO en plasma son sintetizados de forma constante por el hígado (proceso estimulado por la unión de plaquetas desializadas al receptor AMR mediante la vía JAK2-STAT3) y es captado y degradado por la masa circulante de plaquetas y megacariocitos a través del receptor c-Mpl. En la TPI, aunque existe trombocitopenia periférica, la masa megacariocítica medular y la masa plaquetaria atrapada en órganos linfoides continúan uniendo e internalizando la TPO libre. En consecuencia, los niveles circulantes de TPO en pacientes con TPI se mantienen dentro de rangos normales o levemente aumentados, resultando en niveles inadecuados para estimular una megacariocitopoyesis compensatoria efectiva. Esto proporciona la justificación biológica para el empleo terapéutico de los TPO-r. *(Mukai, et al. Thromb Haemost 1996.)*

Desregulación Humoral y Celular: El Nicho de Resistencia

La cronicidad y refractariedad en la TPI obedecen a la consolidación de redes celulares autorreactivas y a la preservación de nichos inmunes protegidos:

- **Expansión Folicular y Rol del BAFF:** El bazo constituye un centro primordial de la autoinmunidad. En él se objetiva una intensa expansión de centros germinales impulsada por linfocitos T foliculares colaboradores (Tfh). Este entorno es respaldado por niveles elevados del factor activador de células B (BAFF), el cual previene la apoptosis de clones B autorreactivos y promueve su diferenciación.
- **Células Plasmáticas de Vida Larga (LLPCs) como Nicho de Resistencia:** La causa fundamental de la falla primaria a Rituximab y a la esplenectomía reside en la presencia de células plasmáticas autorreactivas de vida larga (LLPCs), caracterizadas por el fenotipo CD38(+) alto, CD138(+) CD19(-/+). Estas células se asientan en microambientes estromales del bazo y de la médula ósea. Debido a que pierden la expresión de CD20 durante su maduración terminal, las LLPCs son totalmente inmunes a la deplesión B mediada por Rituximab. Su persistencia en la médula ósea secretando autoanticuerpos de alta afinidad explica el fallo post-esplenectomía, mientras que el incremento compensatorio de BAFF tras la deplesión de células B periféricas promueve el establecimiento de nuevas LLPCs esplénicas[5,7].
- **Escape de Células B de Memoria CD20-negativas:** Las recaídas tras una respuesta inicial a Rituximab son mediadas por células B de memoria autorreactivas que pierden la expresión de CD20 en superficie (CD20-). Este fenómeno de pérdida antigénica ocurre mediante internalización del receptor modulada por el receptor inhibidor FcγRIIb y por *trogocitosis* (mecanismo mediante el cual células efectoras que expresan FcγR "afeitan" el complejo rituximab-CD20 de la superficie del linfocito B). Estas células B de memoria quiescentes persisten en los tejidos y, tras el aclaramiento del anticuerpo, se reactivan en los centros germinales reclutando linfocitos B vírgenes para reanudar la producción de autoanticuerpos.
- **Desregulación Celular T e Inmunidad Innata:** Se observa un colapso en la función de los linfocitos T reguladores (Treg), en combinación con una polarización proinflamatoria de los linajes Th1 y Th17 (con aumento de IL-2, IFN-γ e IL-17, y reducción de IL-10 y TGF-β). Los linfocitos T citotóxicos CD8+ ejercen una lisis directa sobre el estroma megacariocítico e inducen la destrucción de plaquetas por mecanismos independientes de anticuerpos. Asimismo, se detecta la activación del inflamasoma NLRP3 y de la Caspasa-1, liberando citocinas proinflamatorias (IL-1β e IL-18) y promoviendo la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), proceso vinculado a la tromboinflamación y al desarrollo de fatiga física crónica. Este último mecanismo explica la frecuente asociación de TPI con síntomas generales, alteración de la calidad de vida y Trombosis.

Tratamientos: De la Terapia Clásica a las Nuevas Fronteras Dirigidas

El abordaje terapéutico de la TPI está experimentando un cambio fundamental.
El modelo tradicional, enfocado en obtener incrementos transitorios en las plaquetas a través de inmunosupresión no selectiva o intervenciones quirúrgicas irreversibles (esplenectomía), y con eso lograr aumentar la cifra de plaquetas y disminuír el riesgo hemorrágico, está siendo sustituido por estrategias inmunológicas dirigidas. La hematología actual utiliza agentes biológicos e inhibidores enzi-

máticos selectivos dirigidos a bloquear vías efectoras específicas. Esto, además de mantener los objetivos terapéuticos antes descriptos, busca preservar la calidad de vida relacionada con la salud, reducir la fatiga crónica y promover respuestas sostenidas libres de tratamiento.

Esquemas Clásicos: Primera y Segunda Línea

• **Primera Línea: Tratamiento de la Fase Aguda**

Consiste en la administración de ciclos cortos de **Corticoides** (Prednisona 1 mg/kg/día por 2-3 semanas con descenso hasta finalizar en no más de 6 semanas, o Dexametasona 40 mg/día por 4 días).

En situaciones de hemorragia grave, necesidad de incremento plaquetario rápido previo a un procedimiento o falta de respuesta esteroidea inicial, se asocia **Inmunoglobulina Intravenosa (IGIV)** (0.8-1 g/kg en dosis única o dividida). Como alternativa de acción rápida en primera línea se puede disponer de la **Inmunoglobulina Anti-D** (en dosis de 50-75 µg/kg IV), cuyo mecanismo se basa en el bloqueo competitivo de los receptores FcγR mediante la opsonización de eritrocitos Rh-positivos; su uso está restringido exclusivamente a pacientes no esplenectomizados, Rh-positivos y que no presenten anemia hemolítica activa. Aunque la tasa de respuesta inicial a la primera línea supera el 80-90%, menos del 20-30% de los adultos mantienen una respuesta sostenida tras la retirada de los corticoides.

• Segunda Línea Clásica

Agonistas del Receptor de TPO (TPO-RA: Romiplostim, Eltrombopag, Avatrombopag): Estimulan la megacariocitopoyesis activando el receptor c-Mpl. Presentan tasas de eficacia del 60-80%, pero requieren administración continuada, observándose un riesgo de recaída tras su suspensión. Poseen efectos secundarios a considerar (trombosis, hepatopatía, ect).

Rituximab (Anti-CD20): Anticuerpo monoclonal quimérico que deplesiona linfocitos B periféricos productores de Ig. Induce respuestas iniciales del 40-50%, pero solo un 20% mantiene la remisión a 5 años debido al escape de células plasmáticas de vida larga (LLPCs) y a la persitencia de linfocitos B de memoria en tejidos.

Fostamatinib: Inhibidor oral de la quinasa SYK. Bloquea la señalización mediada por FcγR en macrófagos y la transmisión del receptor de células B (BCR). En ensayos de Fase 3 demostró respuestas sostenidas en el 18-20% de pacientes fuertemente pretratados (frente al 2% en placebo) y hasta un 78% cuando se empleó como segunda línea precoz[9].

Esplenectomía: Históricamente considerada la principal opción curativa (60-70% de respuesta a largo plazo). En la actualidad se posterga obligatoriamente al menos 12 meses debido a la posibilidad de remisiones tardías y a sus riesgos asociados (sepsis por encapsulados post-esplenectomía y eventos tromboembólicos).

Abordaje en Profundidad de Nuevas Terapias Dirigidas

• Inhibidores de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK)

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) se sitúa en la intersección de dos vías patogénicas centrales: la activación y proliferación de linfocitos B inducida por el BCR, y la fagocitosis de plaquetas opsonizadas mediada por receptores Fcγ en macrófagos.

Rilzabrutinib: es un inhibidor oral, covalente pero reversible, altamente selectivo de BTK (dosis de 400 mg dos veces al día). Posee un mecanismo de acción multimodal:

1. Bloquea la activación B y la producción de autoanticuerpos.
2. Inhibe la señalización FcγR en macrófagos, suprimiendo la fagocitosis de plaquetas.
3. Modula la respuesta inflamatoria mediante la atenuación del inflamasoma NLRP3 y la reducción de citocinas proinflamatorias (IL-1β e IL-18).

A diferencia de los inhibidores de BTK de primera generación empleados en inmuno-oncología, Rilzabrutinib no afecta la agregación plaquetaria ni la función de la glucoproteína VI (GPVI), ni incrementa el riesgo hemorrágico o trombótico.

El fundamento mecanístico de la mitigación de la fatiga física observada con Rilzabrutinib se vincula directamente con la supresión de la vía del inflamasoma NLRP3 y la consiguiente disminución de los niveles de IL-1β e IL-18, factores implicados en la inflamación sistémica y en los síntomas constitucionales, muy comunes en los procesos de autoinmunidad.

Evidencia Clínica

• En el ensayo de Fase 1/2 publicado por Kuter et

al. (2022) en 60 pacientes con TPI crónica refractaria (mediana de 4 líneas previas), Rilzabrutinib alcanzó una tasa de respuesta plaquetaria (≥50 x 10^9/L en dos mediciones consecutivas) del 60%[8].

- Un ensayo clínico de Fase 3 (NCT04562766) Luna 3. Rilzabrutinib en pacientes que habían fallado a múltiples terapias previas, mostraron una respuesta rápida y durable, con menor necesidad de terapia de rescate y sangrado, mejoría de la fatiga física
- Presenta un perfil de tolerabilidad adecuado, caracterizado por eventos adversos de Grado 1-2, principalmente gastrointestinales (diarrea, náuseas) y cefalea[15].

Otros inhibidores de BTK en evaluación clínica para TPI incluyen Orelabrutinib y Zanubrutinib.

• Bloqueadores del Receptor Fc Neonatal (FcRn)

El receptor FcRn previene la degradación lisosomal de las moléculas de IgG dentro del endotelio vascular, reciclándolas a la circulación y prolongando su vida media en plasma.

Efgartigimod: Fragmento Fc humano modificado. En un ensayo de Fase 2 aleatorizado (Newland et al., 2020; n=38 pacientes con TPI), el bloqueo competitivo del FcRn aceleró el catabolismo de las IgG totales y de los autoanticuerpos circulantes, logrando un incremento plaquetario (≥50 x 10^9/L en dos mediciones consecutivas) en el 46% de los pacientes tratados con Efgartigimod frente al 25% en el grupo placebo[10].

Rozanolixizumab: Anticuerpo monoclonal humano anti-FcRn administrado por vía subcutánea. En un estudio de Fase 2 (Robak et al., 2020) mostró respuestas plaquetarias (≥50 x 10^9/L) en el 66.7% de los pacientes tratados[11].

• Terapias Dirigidas a Células Plasmáticas y Células B

Daratumumab (Anti-CD38): Ac-monoclonal dirigido contra la molécula CD38, altamente expresada en células plasmáticas. Empleado en esquemas *off-label* en TPI multirrefractaria, deplesiona directamente las células plasmáticas autorreactivas de vida larga (LLPCs) en el bazo y la médula ósea. En series clínicas (Crickx et al., 2021) ha inducido remisiones completas al eliminar los clones resistentes a rituximab y esplenectomía, asociándose a la negativización de autoanticuerpos anti-GPIIb/IIIa[14].

Estrategia RITUX-PLUS (Belimumab + Rituximab): Combina la deplesión de células B mediada por Rituximab (1000 mg en semanas 0 y 2) con la neutralización del BAFF mediante Belimumab (10 mg/kg en semanas 0, 2, 4, 8 y 12). En el ensayo de Fase 2b (Mahévas et al., 2021; n=15 pacientes no esplenectomizados), esta combinación alcanzó una tasa de respuesta global del 80% (66.7% respuestas completas) a las 52 semanas, previniendo la diferenciación y el establecimiento de LLPCs en el bazo. Se halla en desarrollo el ensayo de Fase 3 (RITUX-PLUS 2, NCT03154385)[6].

Nuevos Anti-CD20 y Terapias Dirigidas a CD19: Anticuerpos anti-CD20 potenciados (como Obinutuzumab) y agentes dirigidos contra el antígeno **CD19** (anticuerpos monoclonales y **células CAR-T anti-CD19**). Debido a que las células B de memoria autorreactivas resistentes a rituximab conservan la expresión de CD19, esta diana permite la deplesión de nichos tisulares profundos.

• Inhibidores del Complemento

Sutimlimab: Anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteasa C1s de la vía clásica del complemento. Inhibe la deposición de C4d y C3b y bloquea la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC). En un ensayo de Fase 1/2 en TPI crónica (Broome et al., 2023), Sutimlimab indujo incrementos plaquetarios rápidos (mediana de 25 a 54 x 10^9/L en 24 horas) y respuestas duraderas en el 42% de los pacientes[12].

• Inhibidores de la Desialización Plaquetaria

Oseltamivir: Inhibidor de la neuraminidasa-1 (Neu-1). En pacientes con TPI multirrefractaria que presentan autoanticuerpos anti-GPIb/IX y desialización plaquetaria acelerada, la adición de Oseltamivir previene el aclaramiento hepático mediado por el receptor AMR, habiéndose reportado respuestas en el 60-67% de esta cohorte (Revilla et al., 2019)[13].

• Bloqueadores receptor BAFF

Ianalumab: Bloquea receptor BAFF. La depleción aguda de células B (Rituximab) provoca aumento de la citoquina BAFF, la cual rescata las células B de memoria (CD20-). Estudio VAYHIT-2 más Eltrombopag, mejora tiempo libre a la próxima recaída vs Eltrombopag + placebo (50 vs 30%). *NEJM Apr 2026.*

Conclusiones finales. Puntos pendientes

El campo de la Trombocitopenia Inmune se en-

Fármaco / Diana	Mecanismo de Acción Principal	Fase de Evidencia Clínica	Eficacia Clave / Impacto en Fatiga	Perfil de Seguridad
Rilzabrutinib *(Inhibidor BTK)*	Bloqueo dual: señalización BCR en células B y fagocitosis FcγR en macrófagos. Modulación de NLRP3.	Ensayo Fase 1/2 concluido (Kuter 2022); Fase 3 (Luna3) (NCT04562766).	60% de respuesta (≥50 x 10^9/L). Respuesta rápida (15 días). Mitigación de la fatiga por vía NLRP3/IL-1β.	Tolerabilidad favorable. Diarrea y cefalea Grado 1-2. No altera agregación plaquetaria.
Efgartigimod *(Bloqueador FcRn)*	Antagonista competitivo de FcRn; incrementa el catabolismo lisosomal y el aclaramiento de IgG/ autoanticuerpos.	Ensayo Fase 2 concluido (Newland 2020); Fase 3 en marcha.	46% de respuesta sostenida vs 25% placebo. Descenso rápido de IgG circulantes.	Seguro y bien tolerado. Infecciones leves de vías respiratorias superiores.
Daratumumab *(Anti-CD38)*	Deplesión directa de células plasmáticas autorreactivas de vida larga (LLPCs) en médula ósea y bazo.	Serie de casos / Fase 2 (Uso fuera de indicación).	Remisiones completas en TPI multirrefractaria tras fallo a esplenectomía y rituximab.	Riesgo de reactivación viral e infecciones por hipogammaglobulinemia.
RITUX-PLUS *(Belimumab + Rituximab)*	Deplesión de B (Rituximab) + neutralización de BAFF (Belimumab) para prevenir asentamiento de LLPCs.	Ensayo Fase 2b concluido (Mahévas 2021); Fase 3 en marcha.	80% de respuesta global a las 52 semanas (66.7% respuestas completas).	Consistente con rituximab en monoterapia; neutropenias transitorias.
Fostamatinib *(Inhibidor SYK)*	Inhibición de la quinasa SYK; bloquea la señalización FcγR en macrófagos y la vía del BCR.	Aprobado en indicación (Ensayos Fase 3 Fit1/Fit2).	18% respuesta sostenida en refractarios; hasta 78% en 2ª línea precoz.	Diarrea, hipertensión arterial transitoria, neutropenia.
Sutimlimab *(Anti-C1s)*	Inhibición selectiva de C1s; bloquea la vía clásica del complemento y la lisis por MAC.	Ensayo Fase 1/2 concluido (Broome 2023).	Incremento plaquetario rápido (24 horas). Respuesta sostenida en el 42%.	Cefalea, nasofaringitis. Requiere inmunización previa contra gérmenes encapsulados.
Oseltamivir *(Inhibidor Neu-1)*	Inhibición de neuraminidasa-1; previene la desialización y el aclaramiento hepático vía AMR.	Ensayo Fase 1/2 en curso (Revilla 2019 / NCT03520049).	66.7% de respuesta en TPI multirrefractaria con anticuerpos anti-GPIb/IX.	Excelente tolerabilidad (perfil antiviral conocido).

Resumen Gráfico de los distintos Targets terapéuticos

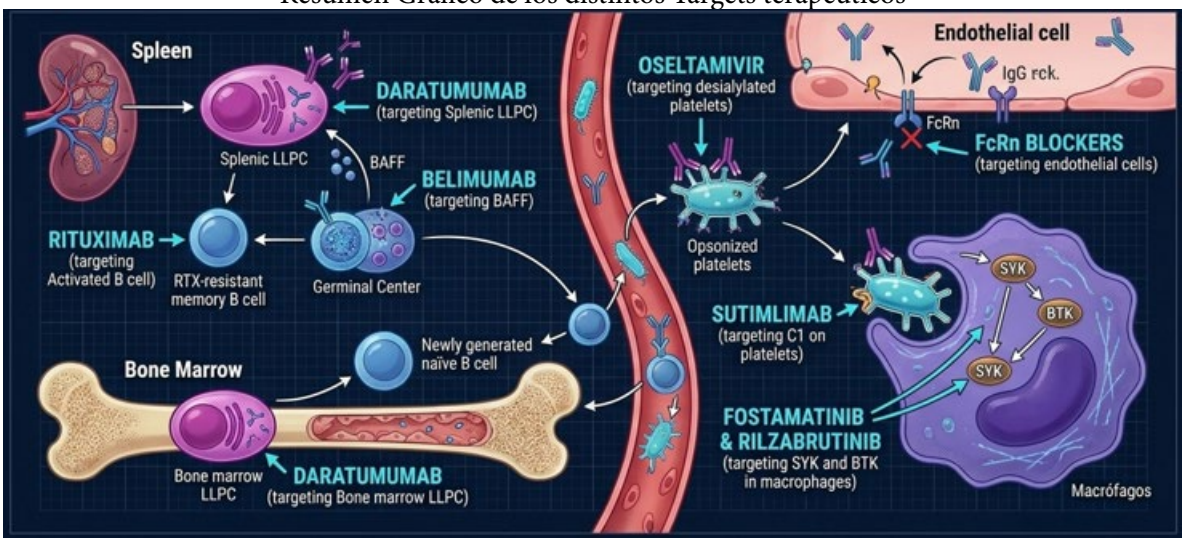


Imagen generada con IA

cuentra en un proceso de redefinición. La práctica médica evoluciona de un modelo puramente reactivo —centrado en el tratamiento episódico de las manifestaciones hemorrágicas mediante inmunosupresión no selectiva— hacia una estrategia proactiva, fundamentada en la fisiopatología molecular y orientada no solo a incrementar el recuento plaquetario y disminuír el riesgo de sangrado, sino también a la preservación de la calidad de vida y a la búsqueda de la remisión sostenida libre de fármacos.

La caracterización de la TPI como un trastorno inmune multifactorial —en el que convergen la destrucción periférica mediada por FcγR/complemento/AMR, la supresión megacariocítica medular y la persistencia de nichos de memoria autorreactivos— respalda el desarrollo de esquemas con terapia target, fármacos combinados o secuenciales adaptados al fenotipo patogénico dominante de cada paciente.

Los inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (BTK), como Rilzabrutinib, junto con los antagonistas de FcRn y las estrategias biológicas combinadas (RITUX-PLUS), son las primeras estrategias terapéuticas que han mostrado algún beneficio, no solo en la elevación del recuento plaquetario y el control del sangrado, sino también en el manejo de síntomas sistémicos mediante la mitigación de la fatiga física crónica, con mejoría de calidad de vida reportada.

Asimismo, la caracterización de los mecanismos de supervivencia de las células plasmáticas de vida larga (LLPCs) y del escape por modulación antigénica (trogocitosis e internalización de CD20) orienta el diseño de ensayos enfocados en la inducción de remisiones inmunológicas duraderas.

Las preguntas aún sin respuesta y que generan hipótesis de futuras investigaciones, para establecer perspectivas futuras en la TPI se centran en tres líneas estratégicas principales:

1. **Identificación de Biomarcadores Predictivos:** Desarrollo e implementación en la práctica clínica de paneles analíticos (perfil de autoanticuerpos anti-GP, grado de desialización plaquetaria, niveles de BAFF y cuantificación de células B de memoria y LLPCs) que permitan seleccionar la terapia biológica óptima para cada individuo desde fases tempranas.
2. **Optimización de Combinaciones Multimodales Precoces:** Introducción de terapias dirigidas (inhibidores de BTK, bloqueadores de FcRn o combinaciones biológicas) en fases precoces de la enfermedad para evitar la consolidación de nichos de LLPCs refractarias en la médula ósea.
3. **Actualización de Guías Clínicas y Reducción del Uso de Corticoides:** Trasladar la evidencia de registros observacionales a los protocolos asistenciales, limitando estrictamente la duración de los cursos de corticoides a un máximo de 6 semanas para erradicar la morbilidad asociada.

Declaración de conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Amgen y Sanofi por conferencias y por parte de Sanofi por consultorías / asesorías.

Bibliografía

1. Harrington WJ, Minnich V, Hollingsworth JW, Moore CV. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med.* 1951;38(1):1–10.
2. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, de Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol.* 2018;182(3):423–426. doi:10.1111/bjh.15212.
3. Roeser A, Lazarus AH, Mahévas M. B cells and antibodies in refractory immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2023;203(1):43–53. doi:10.1111/bjh.18773.
4. Palau J, Sancho E, Herrera M, Sánchez S, Mingot ME, Upegui RI, et al. Characteristics and management of primary and other immune thrombocytopenias: Spanish registry study. *Hematology.* 2017;22(8):484–492. doi :10.1080/10245332.2017.1311442.
5. Mahévas M, Patin P, Huetz F, Descatoire M, Cagnard N, Bole-Feysot C, et al. B cell depletion in immune thrombocytopenia reveals splenic long-lived plasma cells. *J Clin Invest*. 2013;123(1):432–442. doi:10.1172/JCI65689.
6. Mahévas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitrine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial. *Haematologica*. 2021;106(9):2449–2457. doi:10.3324/haematol.2020.259507.
7. Crickx E, Chappert P, Sokal A, Weller S, Azzaoui I, Vandenberghe A, et al. Rituximab-resistant splenic memory B cells and newly engaged naive B cells fuel relapses in patients with immune thrombocytopenia. *Sci Transl Med.* 2021;13(589):eabc3961. doi:10.1126/scitranslmed.abc3961.
8. Kuter DJ, Efraim M, Mayer J, Trněný M, McDonald V, Bird R, et al. Rilzabrutinib, an oral BTK inhibitor, in immune thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1421–1431. doi:10.1056/NEJMoa2118024.
9. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Treliński J, Homenda W, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93(7):921–930. doi:10.1002/ajh.25123.
10. Newland AC, Sánchez-González B, Rejtő L, Egyed M, Romanyuk N, Godar M, et al. Phase 2 study of efgartigimod, a novel FcRn antagonist, in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2020;95(2):178–187. doi:10.1002/ajh.25678.
11. Robak T, Kaźmierczak M, Jarque I, Musteata V, Trelińśki J, Cooper N, et al. Phase 2 multiple-dose study of an FcRn inhibitor, rozanolixizumab, in patients with primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2020;4(17):4136–4146. doi:10.1182/bloodadvances.2020002011.
12. Broome CM, Röth A, Kuter DJ, Scully M, Smith R, Wang J, et al. Safety and efficacy of classical complement pathway inhibition with sutimlimab in chronic immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2023;7(6):987–996. doi:10.1182/bloodadvances.2022008137.
13. Revilla N, Corral J, Miñano A, Mingot-Castellano ME, Campos RM, Velasco F, et al. Multirefractory primary immune thrombocytopenia; targeting the decreased sialic acid content. *Platelets.* 2019;30(6):743–751. doi:10.1080/09537104.2018.1513472.
14. Crickx E, Audia S, Robbins A, Boutboul D, Comont T, Cheminant M, et al. Daratumumab, an original approach for treating multi-refractory autoimmune cytopenia. *Haematologica.* 2021;106(12):3198–3201. doi:10.3324/haematol.2021.278619.
15. David J. Kuter,1 Waleed Ghanima,2 Nichola Cooper, et al. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. https://doi.org/10.1182/blood.2024027336.

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

¿Cómo anticoagulamos a los pacientes obesos o con cirugía bariátrica?

How do we anticoagulate obese patients or those with bariatric surgery?

Fernando Chuliber.

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina.

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

HEMOSTASIA Y TROMBOSIS
Interrogantes de hemostasia en la práctica diaria

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 111-115, 2026

Palabras claves: Obesidad, anticoagulantes, trombosis.

Keywords: Obesity, anticoagulants, thrombosis.

Introducción

En los últimos años se ha observado un incremento sustancial en la prevalencia mundial de la obesidad. En consecuencia, la prescripción de tratamiento anticoagulante en este grupo poblacional se ha vuelto un escenario clínico frecuente, principalmente para la prevención del tromboembolismo en fibrilación auricular (FA) y el manejo de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV).

Se estima que el 20 % de los pacientes con fibrilación auricular presentan obesidad y que el riesgo de desarrollo de FA aumenta conforme se incrementa el índice de masa corporal (IMC)[1]. Los pacientes con obesidad suelen presentar diversas alteraciones metabólicas (como dislipidemia y resistencia a la insulina) e hiperdinámicas, las cuales favorecen el remodelado estructural auricular y conllevan un incremento significativo en el riesgo de arritmias.

Los pacientes con obesidad también están expuestos al desarrollo de ETV. En un meta-análisis conducido por Ageno se detectó que los pacientes con obesidad tenían un riesgo de ETV de 2,33 (IC 95% 1,68-3,24)[2]. Se postula que en los pacientes con obesidad existe un desbalance en la hemostasia con un perfil protrombótico. El incremento de los niveles de factor VIII, factor de von willebrand, de las micropartículas circulantes, la activación endoltelial, la disminución del plasminógeno y de la antitrombina, entre otros disturbios, serían los responsables de ello[3].

A continuación, se discutirá el manejo anticoagulante en los pacientes obesos y en los casos que requieren cirugías bariátricas

Anticoagulación en pacientes obesos

En principal interrogante en este tema es sin los anticoagulantes orales directos (DOACs) son seguros y eficaces. La inquietud emerge de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los DOACs son drogas lipofílicas que, en personas con incremento de la masa grasa, pueden tener un amplio volumen de distribución y, en consecuencia, un menor pico plasmático[4]. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran que los cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos son modestos en los pacientes con apixabán y rivaroxabán[5,6]. Por otro lado, la información con dabigatrán es más limitada

e indicaría que el impacto es más significativo[7].

En el análisis de los resultados clínicos de la anticoagulación requiere considerar el grado de obesidad. La evidencia es contundente a favor del uso de los DOACs en los pacientes con FA no-valvular o ETV y un peso menor a 120 kg o IMC < 40 kg/m2. Sin embargo, aún el tema permanece en debate para los pacientes con un grado de obesidad mayor.

Un meta-análisis de 5 estudios observacionales incluyó a más de 6 mil pacientes con ETV aguda y peso >120 kg o IMC> 40 kg/m2. Los DOACs no fueron inferiores a la warfarina en reducir el riesgo de recurrencia trombótica (OR 1,07, IC 95% 0,93–1,23) y en el riesgo de sangrado mayor (OR 0,80, IC 95% 0,54–1,17)[8]. En otro meta-análisis conducido por Mai y col de pacientes obesos con ETV, se encontraron hallazgos similares respecto al riesgo de recurrencia trombótica en el subgrupo de pacientes con peso >120 kg o IMC> 40 kg/m2 (RR 1.06; IC95 % 0,94-1,19; p = 0.35) y una tendencia a favor de los DOACs para reducir el riesgo de sangrado mayor (RR 0,71;IC 95 % 0,50-1,000;p = 0,05).

Asimismo, meta-análisis recientes han aportado evidencia de alta calidad en pacientes con indicación de anticoagulación por FA no valvular o ETV que presentan un peso mayor a 120 kg o un IMC mayor a 40 kg/m². En el 2022, Wang y colaboradores publicaron un meta-análisis de 77687 pacientes (5 ensayos controlados y 18 estudios observacionales). La incidencia de accidente cerebrovascular/embolia sistémica fue similar entre grupos: 1,16 por 100 personas-año con DOACs vs. 1,18 con warfarina y la incidencia de ETV recurrente fue menor con DOACs (383 por 100 personas-año vs. 6,81). En ambas poblaciones se observó una reducción del riesgo de sangrado mayor con DOACs[9]. Un extenso meta-análisis publicado en 2025, reafirmó la evidencia en seguridad y eficacia de los DOACs en los pacientes con obesidad mórbida y FA-no valvular o ETV, y aportó datos respecto a la mortalidad. Los pacientes tratados con DOACs tuvieron una reducción del 37 % de muerte por todas las causas. Sin embargo, este dato debemos tomarlo con precaución ya que menos de la mitad de los estudios del meta-análisis reportaron esta información (9 de 24) y la heterogeneidad fue moderada (I2= 50%)[10].

La cantidad y calidad de evidencia es dispar entre los distintos tipos de DOACs. Al igual que lo que sucede con los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos, la evidencia clínica es más limitada en dabigatrán o edoxabán. La mayoría de los meta-análisis reportaron los datos en conjunto, sin diferenciar por tipo de DOACs, y el número de estudios incluidos que usaron dabigatrán estuvo subrepresentado. Un estudio retrospectivo comparó a pacientes con FA y obesidad mórbida (peso >120 kg o IMC> 40 kg/m2) tratados con dabigatrán vs warfarina (1:1, 1659 pacientes por lado). El grupo que recibió dabigatrán mostró beneficio en el resultado compuesto trombótico (AIT/ACV/embolia sistémica): HR 0,71 (IC 95% 0,56–0,91) pero incremento del riesgo de sangrado (1,24 IC 95 % 1,07–1,42) a expensas de las hemorragias digestivas[11].

La población de pacientes con un IMC>50 kg/m2 o un peso>150 kg está escasamente representada en los estudios, inclusive en los observacionales de baja calidad. En consecuencia, debemos hacer un abordaje individualizado y un monitoreo estricto.

Otro escenario aún no clarificado es el de la reducción de la dosis en el tratamiento extendido de la ETV. Aún no contamos con evidencia sólida para reducir la dosis de apixabán o rivaroxabán a 2,5 mg cada 12 horas o 10 mg día, respectivamente, en los pacientes con obesidad mórbida. En consecuencia, en este grupo se prefiere utilizar la dosis plena de los DOACs en la medida en que no haya otra indicación de ajuste, como la falla renal severa.

En la tabla 1 se resumen las recomendaciones del

Tabla 1. Recomendaciones de la ISTH y la ACC sobre la indicación de DOACs en pacientes obesos[12,13]

ACC(2026)
En pacientes con obesidad grado III (IMC≥40) apixabán y rivaroxabán son opciones apropiadas
ISTH (2021)
En pacientes con obesidad mórbida (peso >120 kg o IMC> 40 kg/m2), para el tratamiento de ETV, rivaroxabán o apixaban se encuentran entre las opciones anticoagulantes apropiadas, independientemente de un IMC y peso elevados. Existen menos datos de respaldo para apixaban que para rivaroxabán
En pacientes con obesidad mórbida no se recomienda la indicación de dabigatrán o edoxabán

ACC: American College o Cardiology ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

subcomité del control de anticoagulación de la ISTH publicadas en 2021 *(International Society on Thrombosis and Haemostasis)* y de la ACC *(American College o Cardiology)* publicada en 2026[12,13].

La terapia con dicumarínicos también presenta particularidades relevantes en la población con obesidad. Los pacientes con obesidad extrema (grado III o superior) muestran un mayor riesgo de registrar un tiempo en rango terapéutico subóptimo y suelen requerir dosis de mantenimiento más elevadas. Asimismo, esta población demanda un periodo inicial más prolongado para alcanzar las metas de RIN.

El manejo con enoxaparina también amerita consideraciones particulares. En la práctica clínica habitual está extendida la estrategia de no superar las dosis de 100 a 120 mg cada 12 horas para el tratamiento del ETV, junto con el monitoreo de la actividad anti-Xa. Un meta-análisis de 8 estudios (n=682) incorporó a pacientes con peso >100 kg o IMC> 40 kg/m2 tratados con muy bajas dosis de enoxaparina (<0,75 mg/kg), dosis bajas (0,75 a 0,85 mg/kg) o dosis estándar (>0,95 mg/kg). Los pacientes tratados con una dosis de 0,75 a 0,85 tuvieron un mayor porcentaje de controles de anti-Xa en rango comparado con los que recibieron dosis mayores (66 % vs 43%). En los pacientes con dosis estándar más del 50% de los controles estuvieron en un rango supraterapéutico[15]. Estos hallazgos nos sugieren evitar la dosis plena de la enoxaparina en los pacientes con obesidad mórbida para reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas.

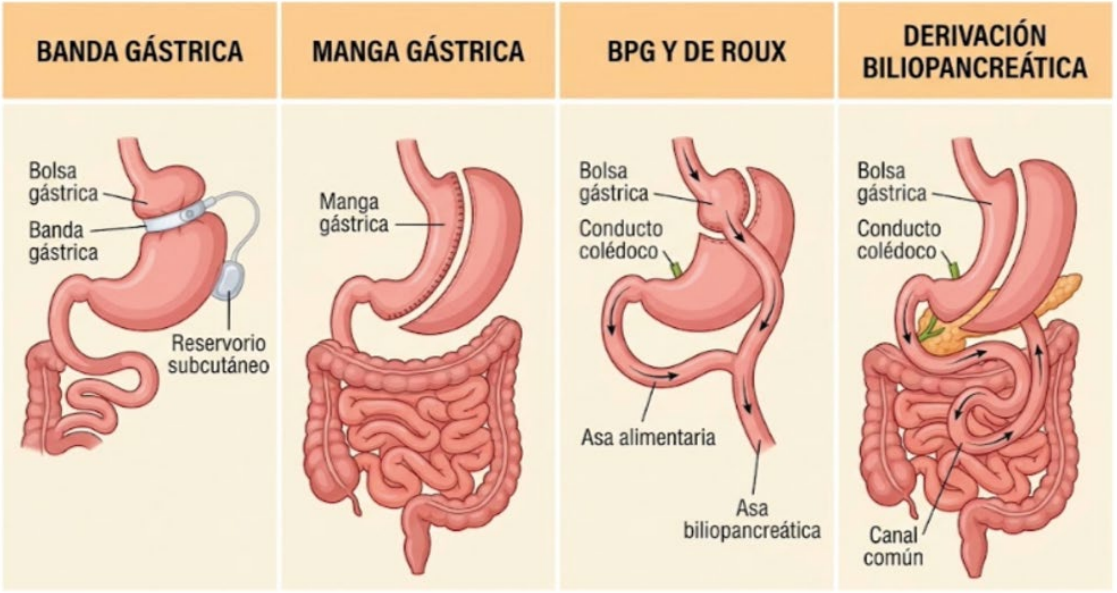
Anticoagulación y cirugía bariátrica

Anticoagular a los pacientes que han sido sometidos a cirugías bariátricas es un verdadero desafío, especialmente cuando la intervención ha ocurrido en los meses previos. Este tipo de cirugías puede alterar la biodisponibilidad de los fármacos por la reducción de la superficie de absorción y de la ingesta de calorías. En la figura 1 se ilustran los principales tipos de cirugías bariátricas.

La evidencia científica destinada a guiar la estrategia de anticoagulación en pacientes con antecedente de cirugía bariátrica es aún limitada, tanto en cantidad como en calidad. En la Tabla 2 (adaptada de las recomendaciones de la ISTH 2021) se resumen los sitios de absorción de los distintos DOAC y el impacto estimado según la técnica quirúrgica empleada[12]. El bypass gástrico en Y de Roux constituye la intervención que altera en mayor medida la absorción de estos fármacos. En términos generales, apixabán presenta el perfil farmacocinético de absorción más favorable en esta población.

Un escenario particularmente complejo se presenta en los casos de ETV aguda. En ellos se recomienda evitar la anticoagulación con DOACs en el primer mes. Tampoco son recomendados para el tratamiento de ETV en los primeros 4 a 6 meses luego de realizada la cirugía bariátrica. Los dicumarínicos también se ven afectados en las primeras semanas luego de una intervención de este tipo. La reducción en volumen y calorías que se presentan luego

Figura 1. Tipos de cirugías bariátricas.



Adaptado de Pories y col. J Clin Endocrinol Metab 200816

Tabla 2. Absorción de los DOACs en las distintas cirugías bariátricas

DOAC	Sitio de absorción en el tracto gastrointestinal	Banda gástrica	Gastrectomía parcial / en manga	BPG Y de Roux (RYGB)
Apixabán	Principalmente tracto GI superior, con posible absorción limitada en el colon; la absorción disminuye cuando se administra en el intestino delgado distal en comparación con la administración oral.	Poco probable que se afecte	Poco probable que se afecte	Posiblemente reducida
Dabigatrán	Porción inferior del estómago e intestino delgado proximal.	Posiblemente reducida	Posiblemente reducida	Posiblemente reducida
Edoxabán	Intestino delgado proximal, dependiente de un entorno ácido.	Posiblemente reducida	Posiblemente reducida	Posiblemente reducida
Rivaroxabán	Principalmente en el estómago, algo en el intestino delgado; la absorción se reduce cuando se libera en una zona distal al estómago.	Posiblemente reducida	Posiblemente reducida	Posiblemente reducida

BPG Y de Roux: Bypass gástrico en Y de Roux
Cuadro adaptado de Martin KA, y col. J Thromb Haemost. 2021

las cirugías bariátricas puede originar inestabilidad en el tiempo de rango terapéutico y reducción de las dosis de los dicumarínicos (hasta en un 30 a 35%) [17,18].

¿Debemos medir los niveles de DOACs en los pacientes obesos o con cirugías bariátricas?

Este es un tema que no está exento de controversias. La ISTH recomienda no hacerlo sistemáticamente en los pacientes obesos[12]. Sin embargo, en los pacientes con obesidad extrema (peso>150 kg o IMC>50 kg/m2) determinar los niveles de DOACs en pico (3 a 4 horas luego de la dosis) puede ser un recurso que nos otorgue mayor seguridad en el manejo. En los casos de cirugía bariátrica este estudio tampoco está recomendado de rutina, aunque su utilización tiene mayor consenso. Ante al hallazgo de un nivel subterapéutico debemos revisar la adherencia, la posología (por ejemplo revisar que el rivaroxabán sea ingerido con los alimentos), la relación temporal toma del fármaco con la extracción de la muestra, entre otros factores. Si no se detectaron fallas de este tipo, se recomienda rotar de DOACs (con posterior determinación de la actividad en sangre) o a dicumarínicos (con estrecho control de RIN) (18). En Argentina, según un estudio realizado por el Grupo de Promoción del Acceso a los Recursos en Hemostasia y Trombosis del grupo CAHT, la disponibilidad de las pruebas de determinación de los DOACs es muy baja[19].

Conclusiones

La obesidad y la cirugía bariátrica son escenarios especiales para el manejo de la anticoagulación. Actualmente contamos con evidencia sólida para la utilización de rivaroxabán y apixabán en pacientes con obesidad mórbida, aunque en niveles de peso extremadamente altos la información es escasa. El manejo de la anticoagulación en pacientes con cirugía bariátrica debe ser individualizado. Se recomienda evitar los DOACs en la ETV aguda y en los primeros 4 a 6 meses de la cirugía bariátrica.

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

Bibliografía

1. Lavie CJ, Pandey A, Lau DH, Alpert MA, Sanders P. Obesity and atrial fibrillation prevalence, pathogenesis, and prognosis: effects of weight loss and exercise. J Am Coll Cardiol. 2017, 70:2022-35.
2. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. Circulation. 2008 ;117:93-102
3. Hunt BJ. Hemostasis at Extremes of Body Weight. Semin Thromb Hemost. 2018 ;44:632-639.
4. Zhao Y, Guo M, Li D, y col. Pharmacokinetics and Dosing Regimens of Direct Oral Anticoagulants in Morbidly Obese Patients: An Updated Literature Review. Clin Appl Thromb Hemost. 2023;29:10760296231153638.
5. Martin AC, Thomas W, Mahir Z, y col. Direct oral anticoagulant concentrations in obese and high body weight patients: a cohort study. Thromb Haemost. 2021;121:224-233.
6. Kubitza D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Body weight has limited influence on the safety, tolerability, pharmacokinetics, or pharmacodynamics of rivaroxaban (BAY 59–7939) in healthy subjects. J Clin Pharmacol. 2007;47:218-226.
7. Piran S, Traquair H, Chan N, Bhagirath V, Schulman S. Peak plasma concentration of direct oral anticoagulants in obese patients weighing over 120 kilograms: A retrospective study. Res Pract Thromb Haemost. 2018;2:684-688.
8. Elshafei MN, Mohamed MFH, El-Bardissy A, y col. Comparative effectiveness and safety of direct oral anticoagulants compared to warfarin in morbidly obese patients with acute venous thromboembolism: systematic review and a meta-analysis. J Thromb Thrombolysis. 2021;51:388-396.
9. Wang TF, Carrier M, Fournier K, Siegal DM, Le Gal G, Delluc A. Oral Anticoagulant Use in Patients with Morbid Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thromb Haemost. 2022;122:830-841.
10. Sagris M, Ktenopoulos N, Pamporis K, y col. Comparative Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin in Morbidly Obese Patients (BMI \>40 kg/m2): A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Vasc Pharmacol. 2025;23:404-414.
11. Huang CW, Duan L, An J, Sim JJ, Lee MS. Effectiveness and Safety of Dabigatran in Atrial Fibrillation Patients with Severe Obesity: a Real-World Retrospective Cohort Study. J Gen Intern Med. 2022;37:2982-2990.
12. Martin KA, Beyer-Westendorf J, Davidson BL, Huisman MV, Sandset PM, Moll S. Use of direct oral anticoagulants in patients with obesity for treatment and prevention of venous thromboembolism: Updated communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation. J Thromb Haemost. 2021; 19:1874-1882
13. Kumbhani DJ, Armbruster AL, Cheng RK, y col. Direct Oral Anticoagulants in Primary and Secondary Prevention of Thrombotic Events: 2026 ACC Scientific Statement: A Report of the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2026; 88:1255-1283
14. Wallace JL, Reaves AB, Tolley EA, y col. Comparison of initial warfarin response in obese patients versus non-obese patients. J Thromb Thrombolysis. 2013 ;36:96-101
15. Chilbert MR, Zammit K, Ahmed U, y col. A systematic review of therapeutic enoxaparin dosing in obesity. J Thromb Thrombolysis. 2024;57:587-597.
16. Pories WJ. Bariatric surgery: risks and rewards. J Clin Endocrinol Metab. 2008 ;93(11 Suppl 1):S89-96.
17. Nasser MF, Jabri A, Gandhi S, Rader F. Oral Anticoagulant Use in Morbid Obesity and Post Bariatric Surgery: A Review. Am J Med. 2021;134:1465-1475.
18. Leong R, Chu DK, Crowther MA, Mithoowani S. Direct oral anticoagulants after bariatric surgery-What is the evidence? J Thromb Haemost. 2022;20:1988-2000.
19. Chuliber F, Gutiérrez A, Kordys E y col. Disponibilidad y distribución de los recursos de hemostasia y trombosis en Argentina en el año 2022. Hematología 2024; 28:5-23

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.

Nuevas estrategias de TFR (treatment-free remission): Segundo intento de discontinuación de inhibidores de tirosina quinasa (ITK) en leucemia mieloide crónica.

New TFR (treatment-free remission) strategies: Second attempt at discontinuing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in chronic myeloid leukemia.

Francisca Rojas.

Hospital de Clínicas José de San Martín. UBA. CABA, Argentina

francarojas@gmail.com

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
Optimizando el tratamiento en LMC: reducción de dosis, segundo intento de remisión libre de tratamiento, vigilancia inmunológica y prevención de toxicidad cardiovascular

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 116-123, 2026

Palabras claves: TFR segundo intento

Keywords: TFR second atemporal

Introducción y contexto clínico

En el manejo actual de la leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica, la obtención de una respuesta molecular profunda (RMP) sostenida ha transformado el paradigma del tratamiento. El objetivo ya no se limita al control a largo plazo de la enfermedad y a la prevención de la progresión a fase acelerada o blástica, sino que incluye mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la interrupción planificada y segura del tratamiento, conocida como remisión libre de tratamiento (RLT; TFR, *treatment-free remission*)[1-6].

Los estudios pivotales de suspensión demostraron que aproximadamente el 40–50% de los pacientes mantiene la remisión tras un primer intento. En el ensayo STIM, el primer estudio prospectivo, alrededor del 40% de los pacientes con transcriptos indetectables durante al menos 2 años permaneció sin tratamiento a largo plazo[1,2]. El EURO-SKI, el mayor estudio de suspensión realizado hasta la fecha, confirmó cifras similares y mostró que cerca del 80% de las recaídas moleculares ocurre en los primeros 6 meses[4]. Por su parte, el A-STIM estableció la pérdida de la respuesta molecular mayor (RMM) como disparador seguro para reiniciar el ITK,[5] criterio luego adoptado por las guías internacionales[7,8]. En Argentina, el Argentina Stop Trial (AST), un estudio multicéntrico abierto de un solo brazo realizado en 7 centros, incluyó 46 pacientes con RMP sostenida y utilizó la pérdida de la RMM como criterio de retratamiento. Con más de 4 años de seguimiento, alrededor del 63–65% de los pacientes se mantuvo en remisión libre de tratamiento, y el tiempo previo en RMP fue el factor asociado con el éxito. Estos resultados confirman que la estrategia es factible y segura también en nuestro medio[9,10].

La otra mitad de los pacientes presenta una recaída molecular que obliga a reiniciar el ITK. Prácticamente todos recuperan la RMM, y la gran mayoría la RMP, en pocos meses, sin evidencia de resistencia adquirida ni de progresión[1,4,11]. Durante años, un primer fracaso de la suspensión se consideró una barrera definitiva que disuadía a los hematólogos de intentar una nueva retirada. Sin embargo, la evidencia acumulada, desde las primeras series francesas hasta los estudios prospectivos y las cohortes de

vida real publicadas entre 2023 y 2026; indica que un segundo intento de suspensión (RLT2 o TFR2) es una estrategia viable, segura y con tasas de éxito nada despreciables en pacientes seleccionados[11-19]. Las recomendaciones de la European Leukemia Net (ELN) 2025 reconocen esta posibilidad, aunque advierten que los datos disponibles aún son limitados[7].

2. Fundamento biológico del segundo intento

La persistencia de enfermedad residual medible sin recaída en muchos pacientes en RLT sugiere que el control de la LMC fuera del tratamiento depende del equilibrio entre el reservorio de células madre leucémicas, quiescentes y poco sensibles a los ITK; y la vigilancia inmunológica, en particular de las células NK y los linfocitos T citotóxicos[6,20]. En este marco, una recaída molecular tras la primera suspensión no implica necesariamente resistencia biológica, sino que el reservorio leucémico excedía en ese momento la capacidad de control. Un período adicional de tratamiento podría reducir aún más ese reservorio y, eventualmente, un ITK más potente podría favorecer respuestas más profundas[11,16]. En línea con esta hipótesis, los estudios traslacionales del AST mostraron que los pacientes que sostienen la remisión presentan niveles plasmáticos más elevados de IL-6 y MCP-1 y un perfil particular de células NK: subpoblaciones CD56dim y PD-1+, y células NK adaptativas asociadas a citomegalovirus con mayor expresión de NKp30 y NKp46 y mayor capacidad de degranulación[9,10].

Modelos matemáticos basados en la dinámica individual de los transcriptos BCR::ABL1 sugieren que la tasa de muerte de las células madre leucémicas bajo tratamiento sería un determinante clave del éxito del segundo intento, y que los predictores clásicos del primer intento (duración del tratamiento, tiempos de duplicación o de reducción a la mitad de los transcriptos) no se trasladan necesariamente al segundo[21]. Es importante diferenciar esta recaída molecular posterior a la suspensión del fracaso terapéutico o la resistencia definidos por los hitos de respuesta de ELN y NCCN (Tabla 1),[7,22,23] ya que el segundo intento solo se plantea en pacientes con enfermedad sensible al ITK.

Evidencia científica sobre el segundo intento (RLT2)

La Tabla 2 resume los principales estudios que evaluaron un segundo intento de suspensión. Su comparación directa debe hacerse con cautela, dado que difieren en diseño, criterios de elegibilidad, ITK utilizado, duración de la consolidación y tiempo de seguimiento[11,19].

3.1. Experiencia francesa: el estudio RE-STIM

El grupo francés comunicó en 2012 una primera serie de 16 pacientes en la que la suspensión del imatinib tras un primer intento fallido resultó factible y no conducía de manera obligada a una nueva recaída[12]. Sobre esa base se diseñó RE-STIM, un estudio observacional multicéntrico que incluyó 70 pacientes adultos en fase crónica que habían fracasado en un primer intento y que, tras reiniciar el ITK, volvieron a alcanzar una RM4.5 con BCR::ABL1 in-

Tabla 1. Hitos de respuesta molecular según las recomendaciones ELN 2025 y NCCN v2.2027.

Tiempo de tratamiento	ELN 2025 (BCR::ABL1 EI)			NCCN v2.2027 (BCR::ABL1 EI)
	Favorable	Advertencia	Desfavorable	Interpretación
3 meses	≤10%	>10%	>10% confirmado en 1–3 meses	≤10%: enfermedad sensible a ITK >10%: posible resistencia a ITK
6 meses	≤1%	>1–10%	>10% (resistencia establecida)	≤10%: enfermedad sensible a ITK >10%: enfermedad resistente a ITK
12 meses	≤0,1%	>0,1–1%	>1%†	≤0,1%: enfermedad sensible a ITK >0,1–1%: enfermedad sensible a ITK >1–10%: posible resistencia a ITK >10%: enfermedad resistente a ITK

EI: escala internacional; ITK: inhibidor de tirosina quinasa. †Entre 1% y 10% a los 12 meses, ELN 2025 recomienda individualizar la conducta. ELN 2025 reemplazó los términos óptima/fracaso de 2020 por favorable/desfavorable, sin cambiar los umbrales. Elaborado a partir de Apperley JF, et al. Leukemia 2025,[7] de las guías NCCN v2.2027[23] y de Soverini S, Castagnetti F. Blood 2026.[22]

detectable (uRM4.5, del inglés *undetectable MR4.5*), es decir, sin transcriptos detectables en una muestra con sensibilidad suficiente (≥32.000 copias de ABL1). Todos volvieron a suspender el tratamiento, cualquiera fuese el ITK utilizado y el motivo del nuevo cese (intolerancia, propuesta médica o deseo del paciente)[13].

Todos los pacientes habían recibido imatinib en primera línea. En el primer intento, la mediana de tratamiento con ITK fue de 59 meses y la de uRM4.5, de 32 meses; la pérdida de uRM4.5 se produjo tras una mediana de 3 meses y la uRM4.5 se recuperó en una mediana de 4,5 meses tras el reinicio. En el segundo intento, el desencadenante de retratamiento fue la pérdida de la RMM en una única determinación. Con una mediana de seguimiento de 38,3 meses, 45 pacientes (64%) perdieron la RMM tras una mediana de 5,3 meses sin tratamiento (rango: 2–42). Las tasas de RLT2 fueron del 66%, 48%, 42% y 35% a los 6, 12, 24 y 36 meses, respectivamente. No hubo progresiones a fase avanzada ni problemas de eficacia al reintroducir el ITK: 34 pacientes recuperaron la uRM4.5 y 8 la RMM. La única pérdida de respuesta hematológica ocurrió en un paciente que rechazó el retratamiento[13].

A diferencia de lo observado en el primer intento, solo el 54% de las recaídas ocurrió durante el primer año, con recaídas tardías distribuidas en el tiempo. Por ello, los autores recomendaron mantener un monitoreo molecular estrecho incluso después de los 24 meses.13 Frente a las tasas de RLT a 24 meses del 52–64% comunicadas en estudios comparables de primer intento, el segundo intento resultó globalmente menos exitoso[13].

En el análisis univariado, los predictores clásicos del primer intento (edad, sexo, puntaje de Sokal, exposición previa a interferón, tipo y duración del ITK, duración de la uRM4.5 antes de cada cese y tipo de recaída previa) no se asociaron con el resultado. El único factor significativo fue la velocidad de la recaída molecular en el primer intento. Los pacientes que perdieron la uRM4.5 después de los 3 meses tuvieron menos recaídas (p = 0,024), y la RLT2 a 24 meses fue del 72% en quienes permanecían en uRM4.5 a los 3 meses del primer cese, frente al 36% en el resto. Estratificando según el nivel de transcriptos a los 3 meses del primer cese, la RLT2 a 36 meses fue del 46% con uRM4.5 persistente, del 31% con pérdida de la uRM4.5 pero RMM conservada y del 0% con pérdida de la RMM (p = 0,002)[13,14]. Los autores postularon que este patrón de recaídas tardías podría explicarse por un agotamiento progresivo del control inmunológico o por alteraciones del microambiente, más que por la carga de células madre leucémicas[13].

3.2. Consolidación con ITK de segunda generación

TRAD (Canadá). Este ensayo prospectivo evaluó si el cambio a dasatinib tras el fracaso del primer intento con imatinib mejoraba la probabilidad de una segunda RLT. De 59 pacientes que perdieron la respuesta molecular tras suspender el imatinib, 55 (93%) recibieron dasatinib y 49 (89%) recuperaron RM4.5 o una respuesta más profunda, con una mediana de apenas 1,85 meses. Sin embargo, el criterio para un nuevo cese era sostener RM4 durante solo 12 meses. De los 35 pacientes que suspendieron el dasatinib, 26 (74%) perdieron la RMM y otros 6 (17%) la RM4. Los autores concluyeron que el dasatinib no aumenta en general la tasa de RLT2, aunque un grupo seleccionado podría beneficiarse. Los factores asociados con el resultado fueron el tiempo de duplicación de los transcriptos BCR::ABL1 tras el primer cese, la rapidez en recuperar la respuesta molecular con dasatinib y la presencia de BCR::ABL1 indetectable antes del segundo intento[15]. La corta duración de la consolidación probablemente explica, al menos en parte, estos resultados desfavorables[11].

Nilo post-STIM (Francia). Estudio prospectivo en el que pacientes que habían fallado la suspensión del imatinib recibieron nilotinib durante 2 años. De los 22 que suspendieron el tratamiento, las tasas de RLT2 fueron del 68%, 59% y 54% a los 12, 24 y 36 meses, y del 42% a los 48 meses. Sin embargo, 7 pacientes (23%) presentaron eventos adversos graves que motivaron la discontinuación, y la mitad de las recaídas ocurrió después de los 12 meses[11,16].

DAstop2 (Europa). Es el estudio prospectivo más grande publicado hasta el momento. Incluyó pacientes de 17 centros de 7 países que habían recaído tras un primer intento según criterios EURO-SKI, fueron retratados con cualquier ITK durante al menos 1 año y luego pasaron a dasatinib durante 2 años más; podían suspender si mantenían RM4 durante ≥1 año. De los 94 incluidos, 62 intentaron la segunda suspensión, con una mediana de 65 meses desde el reinicio del ITK. Con un seguimiento mediano de

27 meses, la RLT2 fue del 61%, 56% y 46% a los 6, 12 y 24 meses, cifras comparables a las de un primer intento. La mediana hasta la recaída fue de 3,2 meses; el 71% y el 84% de las recaídas se produjeron en los primeros 6 y 12 meses, respectivamente, y 2 pacientes recayeron después de los 24 meses. Tras reiniciar el ITK, el 87% recuperó RM4 (mediana de 3 meses) y el 97% la RMM, sin progresiones. Los pacientes cuya primera RLT había durado más de 6 meses tuvieron una RLT2 a 12 meses del 91%, frente al 35% de aquellos con una primera RLT corta; entre quienes habían recaído antes de los 3 meses, la RLT2 a 6 meses fue de apenas el 13%. El dasatinib, a una dosis media de 69 mg antes de la suspensión, fue bien tolerado (derrame pleural en el 3%), y el 16% presentó síndrome de retirada con dolor musculoesquelético[11].

3.3. Evidencia de vida real y literatura reciente (2024–2026)

Las experiencias de vida real son consistentes con los ensayos. En Japón, Ureshino y colaboradores comunicaron su experiencia institucional18 y, en una revisión de 2024 que analizó cinco ensayos y dos estudios de vida real, concluyeron que el segundo intento es factible tras el retratamiento con imatinib, nilotinib o dasatinib, siempre que se alcance una RM4 o más profunda y duradera. Señalaron además que el imatinib resultó mejor tolerado para la consolidación y que las recaídas tardías (más allá de 1 a 2 años) son frecuentes, por lo que se requiere un seguimiento prolongado[19].

El aporte más reciente y de mayor tamaño en la práctica clínica es el estudio multicéntrico italiano de Iurlo y colaboradores (*Cancer*, 2026). Incluyó 90 pacientes que reintentaron la suspensión tras una recaída molecular: el 50% perdió la RMM tras una mediana de 4 meses sin tratamiento, mientras que el otro 50% permanecía libre de tratamiento con una mediana de 18,8 meses. Los factores asociados con el éxito fueron un riesgo ELTS bajo al diagnóstico, un intervalo ≥3 meses hasta la primera recaída y una duración prolongada (≥4 años) del tratamiento y de la RMP.17 En la misma línea, una serie china de 2026 describió RLT2 sostenidas de 21 a 58 meses en 4 de 6 pacientes, en particular en aquellos con retratamiento prolongado (>6 años) y RM4.5 sostenida durante más de 5 años antes de la segunda suspensión[24].

En cuanto a los nuevos inhibidores, el ensayo de fase 2 HJKC3-0003 (NCT04838041) evalúa esquemas basados en asciminib en pacientes que recayeron tras un intento previo de suspensión[25]. Un caso publicado en 2026 describe, sin embargo, una recaída molecular a los 8 meses de suspender el asciminib pese a unos 3 años en RM4.5, lo que ilustra que la mayor potencia del fármaco no garantiza por sí sola el éxito[26]. Las revisiones recientes coinciden en que

Tabla 2. Principales estudios sobre el segundo intento de suspensión de ITK en LMC en fase crónica.

Estudio	Diseño	n (2.º cese)	ITK antes del 2.º cese	RLT2	Hallazgo principal
RE-STIM (Legros, 2017)[13]	Observacional multicéntrico, Francia	70	Variable (mayormente imatinib)	66% (6 m); 48% (12 m); 42% (24 m); 35% (36 m)	uRM4.5 a los 3 m del 1.er cese: 72% vs 36% a 24 m; recaídas tardías
TRAD (Perusini, 2023)[15]	Prospectivo, Canadá	35	Dasatinib (≥12 m en RM4)	74% perdió la RMM (≈26% sin recaída)	Consolidación corta; sin beneficio global
Nilo post-STIM (Dulucq, 2023)[16]	Prospectivo, Francia	22	Nilotinib 2 años	68% (12 m); 59% (24 m); 42% (48 m)	23% eventos adversos graves; recaídas tardías
DAstop2 (Flygt, 2024)[11]	Prospectivo, 7 países europeos	62	Dasatinib 2 años	61% (6 m); 56% (12 m); 46% (24 m)	1.ª RLT >6 m: 91% a 12 m vs 35%
Iurlo, 202617	Retrospectivo multicéntrico, Italia	90	Variable	50% sin tratamiento (mediana 18,8 m)	ELTS bajo, 1.ª recaída ≥3 m, ≥4 años de tratamiento/RMP
Huang, 202624	Serie de casos, China	6	Variable	4/6 (21–58 m)	Retratamiento prolongado con RM4.5

RLT2: remisión libre de tratamiento tras el segundo intento; m: meses; RMP: respuesta molecular profunda.

el segundo intento es una opción razonable en pacientes bien seleccionados, pero subrayan la incertidumbre persistente y la necesidad de biomarcadores —inmunológicos, inflamatorios y genéticos— que permitan predecir mejor el resultado[6,20,27].

4. Factores predictivos y criterios de selección

Para maximizar las probabilidades de éxito, la literatura enfatiza una selección rigurosa de los candidatos: no todos los pacientes que recayeron en el primer intento son aptos para un segundo. Los factores clave son los siguientes.

- **Cinética del primer fallo.** Es el predictor más consistente en todos los estudios. Los pacientes que tardaron más en perder la RMM durante el primer intento (más de 3 a 6 meses) o que presentaron una recaída de pendiente lenta tienen tasas de éxito significativamente superiores. En RE-STIM, la RLT2 a 24 meses fue del 72% en quienes seguían en uRM4.5 a los 3 meses del primer cese, frente al 36% en el resto. Por el contrario, la pérdida de la RMM en los primeros 3 meses se asocia con una probabilidad muy baja de éxito (0% en RE-STIM y 13% a 6 meses en DAstop2), por lo que en estos pacientes las posibilidades de lograr una segunda RLT solo con ITK son despreciables[11,13,14,17].
- **Duración y profundidad de la RMP antes del segundo intento.** Tras el reinicio del ITK, es imprescindible que el paciente recupere una RMP estable (RM4 o, preferentemente, RM4.5) y la mantenga de forma prolongada. El contraste entre TRAD (12 meses en RM4) y DAstop2 (mediana de 59 meses desde la recuperación de RM4) sugiere que una consolidación más larga se traduce en mejores resultados. Parece razonable exigir como mínimo los criterios de un primer intento (RMP ≥2–3 años) y, según la evidencia más reciente, preferir períodos más prolongados (≥4 años)[7,11,17,19]. Cabe señalar que en RE-STIM, que exigía uRM4.5 antes del segundo cese, la duración de la RMP y del tratamiento no se asoció con el resultado[13].
- **Riesgo al diagnóstico.** Un puntaje ELTS bajo se asoció con mayor éxito en la cohorte italiana[17].
- **Elección del ITK para la consolidación.** No existen datos aleatorizados que demuestren que el cambio a un ITK de segunda generación mejore la RLT2. TRAD fue negativo y, en DAstop2, los pacientes tratados con imatinib antes del primer cese fracasaron menos que los tratados con ITK de segunda generación (42% frente a 67%; p = 0,07). El nilotinib mostró buenas tasas de RLT2, pero con toxicidad relevante. La elección debe individualizarse según la tolerancia previa, las comorbilidades y el riesgo cardiovascular y pulmonar[11,15,16,19].
- **Perfil y preferencia del paciente.** Deben evaluarse los motivos para intentar nuevamente la suspensión (toxicidad crónica, calidad de vida, deseo de embarazo), la adherencia al monitoreo y el acceso a un laboratorio de biología molecular estandarizado. El paciente debe comprender que la probabilidad de una segunda recaída es elevada y que puede presentar síndrome de retirada[7,11,28].
- **Contraindicaciones.** No son candidatos los pacientes con antecedente de resistencia o progresión, recaída hematológica tras el primer cese, transcriptos atípicos no cuantificables o imposibilidad de acceder a un monitoreo molecular estricto [7,8,11].

5. Requisitos para el monitoreo y seguimiento

La implementación de un segundo intento exige un protocolo de vigilancia molecular al menos tan estricto como el del primero y, en algunos aspectos, más prolongado.

- **Calidad del laboratorio.** Se requiere la cuantificación de BCR::ABL1 por RT-qPCR expresada en EI, en un laboratorio estandarizado y con sensibilidad suficiente para detectar al menos RM4.5 [7,8].
- **Frecuencia de la PCR.** Se recomienda un control mensual durante los primeros 6 meses, cada 6–8 semanas entre los meses 6 y 12, y luego cada 3 meses (esquema empleado en DAstop2 y concordante con ELN 2025)[7,11]. Las recomendaciones latinoamericanas de LALNET, elaboradas para la práctica clínica fuera de los ensayos, proponen un control mensual durante los primeros 6 meses, cada 2 a 3 meses entre los meses 7 y 12 y luego cada 3 meses de manera indefinida. También recomiendan vigilar el síndrome de retirada, la glucemia y el perfil lipídico, y consideran obligatorio contar con una PCR estandarizada y confiable, aunque no abordan específicamente el segundo intento[28]. En RE-STIM el control fue mensual durante los primeros 12 meses, cada 2 a 3 meses durante el segundo año y cada 3 a 6 meses hasta

los 5 años.13 Dado que en el segundo intento las recaídas tardías son más frecuentes (en RE-STIM y en Nilo post-STIM, cerca de la mitad ocurrió después del primer año), conviene mantener un control estrecho durante más tiempo que tras el primer intento, también después de los 24 meses, y continuar luego el seguimiento de por vida. Idealmente, estos pacientes deberían incluirse en registros o ensayos prospectivos[11,13,19,29].

- **Umbral de intervención.** El ITK debe reiniciarse ante la pérdida de la RMM (BCR::ABL1 >0,1% EI). Las fluctuaciones por debajo de ese umbral (pérdida de RM4 con RMM conservada) no obligan a reiniciar el tratamiento, pero justifican intensificar el monitoreo[5,7].

Aunque la progresión a crisis blástica en RLT es excepcional, se han descrito casos aislados, por lo que la adherencia al seguimiento es imprescindible.30

- **Seguridad del rescate.** El rescate tras una segunda recaída es casi universal: en DAstop2, el 97% recuperó la RMM y el 87% la RM4 en una mediana de 3 meses[11].

6. Conclusiones

- **Viabilidad clínica.** Un primer fracaso de la suspensión no constituye una contraindicación absoluta para un nuevo intento. La evidencia actual, incluidos los datos de vida real de 2026, respalda que la estrategia es segura y factible[11,13,17].
- **Eficacia.** Entre un tercio y la mitad de los pacientes seleccionados logra una RLT2 duradera, En RE-STIM el éxito fue globalmente inferior al de un primer intento, mientras que en los estudios prospectivos más recientes, con consolidación prolongada, las cifras se acercan a las de un primer intento[11,13,16,17].
- **Importancia de la cinética y de la consolidación**. El éxito depende críticamente de la selección basada en el tiempo hasta la recaída previa (≥3–6 meses) y de una consolidación prolongada de la RMP tras el reinicio. El beneficio del cambio a un ITK de segunda generación no está demostrado[11,13,15,17].
- **Monitoreo indispensable.** La seguridad del abordaje descansa en un seguimiento molecular mensual en los primeros meses y prolongado en el tiempo, dada la mayor frecuencia de recaídas tardías, con reintroducción oportuna del ITK ante la pérdida de la RMM[7,11,19].
- **Perspectivas.** Resta definir el papel del asciminib y de otras estrategias (combinaciones o inmunomodulación), así como validar biomarcadores que permitan identificar a los candidatos con mayor probabilidad de éxito[6,25-27].

Conflictos de interés: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010;11(11):1029-35.
2. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-term follow-up of the French Stop Imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2017;35(3):298-305.
3. Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarer AP, Arthur C, Yeung DT, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. Blood. 2013;122(4):515-22.
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol. 2018;19(6):747-57.
5. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. J Clin Oncol. 2014;32(5):424-30.
6. Hughes TP, Yong ASM, Ross DM. The evolution of treatment-free remission. Blood. 2025;145(9):921-30.
7. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European Leukemia Net recommendations for the

management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39:1797-813.

8. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020;34(4):966-84.
9. Pavlovsky C, Vasconcelos Cordoba B, Sanchez MB, Moiraghi B, Varela A, Custidiano R, et al. Elevated plasma levels of IL-6 and MCP-1 selectively identify CML patients who better sustain molecular remission after TKI withdrawal. J Hematol Oncol. 2023;16:43.
10. Sanchez MB, Vasconcelos Cordoba B, Pavlovsky C, Moiraghi B, Varela A, Custidiano R, et al. In-depth characterization of NK cell markers from CML patients who discontinued tyrosine kinase inhibitor therapy. Front Immunol. 2023;14:1241600.
11. Flygt H, Söderlund S, Richter J, Saussele S, Koskenvesa P, Stenke L, et al. Treatment-free remission after a second TKI discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia re-treated with dasatinib – interim results from the DAstop2 trial. Leukemia. 2024;38(4):781-7.
12. Legros L, Rousselot P, Giraudier S, Tulliez M, Huguet F, Nicolini FE, et al. Second attempt to discontinue imatinib in CP-CML patients with a second sustained complete molecular response. Blood. 2012;120:1959-60.
13. Legros L, Nicolini FE, Etienne G, Rousselot P, Rea D, Giraudier S, et al. Second tyrosine kinase inhibitor discontinuation attempt in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer. 2017;123(22):4403-10.
14. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when and for whom? Haematologica. 2020;105(12):2738-45.
15. Perusini MA, Novitzky-Basso I, Atenafu EG, Forrest D, Bence-Bruckler I, Savoie L, et al. Final report of TKI discontinuation trial with dasatinib for the second attempt of treatment-free remission after failing the first attempt with imatinib: Treatment-free Remission Accomplished by Dasatinib (TRAD) study. Br J Haematol. 2023;203(5):781-91.
16. Dulucq S, Rigal-Huguet F, Nicolini FE, Cony-Makhoul P, Escoffre-Barbe M, Gardembas M, et al. Efficacy and safety of nilotinib in chronic myeloid leukaemia patients who failed to achieve a treatment-free remission period after imatinib discontinuation: results of the French Nilo post-STIM study. Br J Haematol. 2023;201(6):1116-24.
17. Iurlo A, Cattaneo D, Fava C, Castagnetti F, Bonifacio M, D'Adda M, et al. Second attempt to discontinue TKI after molecular relapse in patients with chronic myeloid leukemia: a real-life Italian multicenter study. Cancer. 2026;132(3):e70261.
18. Ureshino H, Kamachi K, Nishioka A, Okamoto S, Katsuya H, Yoshimura M, et al. Subsequent attempt tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia; a single institute experience. Hematol Oncol. 2021;39:549-57.
19. Ureshino H, Kamachi K, Kimura S. Second treatment-free remission attempt in patients with chronic myeloid leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2024;24(4):e138-41.
20. Mayer J. Treatment cessation in chronic myeloid leukemia: evidence and uncertainties. Hematol Oncol. 2025;43(6):e70155.
21. Kim E, Hwang EJ, Lee J, Kim DY, Kim JY, Kim DW. Patient-specific molecular response dynamics can predict the possibility of relapse during the second treatment-free remission attempt in chronic myelogenous leukemia. Neoplasia. 2022;32:100817.
22. Soverini S, Castagnetti F. How I evaluate and treat resistance and relapse in CML. Blood. 2026;147(4):337-46.
23. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 2.2027. Plymouth Meeting (PA): NCCN; 10 de julio de 2026.
24. Huang T, Wu Y, Wei Y, et al. [Secondary treatment-free remission in chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a case series and literature review]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2026;47(1):74-8.
25. Treatment free remission after asciminib-based therapy in CP-CML patients who relapsed after a prior attempt at TKI discontinuation (HJKC3-0003). ClinicalTrials.gov: NCT04838041. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04838041
26. Sato N, Yoshimaru R, Guo YM, et al. Molecular relapse after a second treatment-free remission attempt following asciminib in chronic myeloid leukemia: a case report. Case Rep Hematol. 2026;2026:1621284.
27. Bruzzese A, Vigna E, Martino EA, Amodio N, Laban-

ca C, Mendicino F, et al. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia: revisiting the "W" questions. Eur J Haematol. 2025;115(3):218-31.

28. Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, Varela AI, Agudelo C, Bianchini M, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. Blood Adv. 2021;5(23):4855-63.
29. Rousselot P, Loiseau C, Delord M, Cayuela JM, Spentchian M. Late molecular recurrences in patients with chronic myeloid leukemia experiencing treatment-free remission. Blood Adv. 2020;4(13):3034-40.
30. Dulucq S, Hayette S, Cayuela JM, Bauduer F, Chabane K, Chevallier P, et al. Onset of blast crisis in chronic myeloid leukemia patients in treatment-free remission. Haematologica. 2022;107:2944-9.

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.

Reducción de dosis antes de la discontinuación de los inhibidores de tirosina quinasa en la leucemia mieloide crónica: ¿un puente hacia la remisión libre de tratamiento?

Dose de-escalation before discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a bridge to treatment-free remission?

María Elisa Riva.

H.I.G.A. San Martín de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

mariaelisariva@gmail.com

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
Optimizando el tratamiento en LMC: reducción de dosis, segundo intento de remisión libre de tratamiento, vigilancia inmunológica y prevención de toxicidad cardiovascular

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 124-129, 2026

Palabras claves: Leucemia mieloide crónica; Remisión libre de tratamiento; Reducción de dosis.

Keywords: Chronic myeloid leukemia; Treatment-free remission; Dose de-escalation.

Introducción

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) dirigidos contra BCR::ABL1 transformó el pronóstico de la leucemia mieloide crónica (LMC), convirtiéndola en una neoplasia crónica con una expectativa de vida cercana a la de la población general en pacientes con respuestas moleculares profundas (RMP) sostenidas[1,2]. No obstante, el tratamiento indefinido conlleva toxicidad acumulativa, deterioro de la calidad de vida, interacciones farmacológicas y costos económicos significativos, lo que llevó a plantear un nuevo objetivo terapéutico firmemente establecido en la práctica clínica: la remisión libre de tratamiento (RLT)[1,3].

La evidencia actual demuestra que entre el 40% y el 50% de los pacientes cuidadosamente seleccionados pueden permanecer sin tratamiento tras suspender el ITK, siempre que cuenten con una RMP sostenida y una monitorización molecular de alta sensibilidad estandarizada en escala internacional (IS)[1,4,5,6]. La estrategia estándar consiste en la discontinuación directa o suspensión brusca del fármaco. Sin embargo, el estudio DESTINY introdujo la alternativa de reducir la dosis del ITK a la mitad durante un período definido de 12 meses antes de la suspensión completa[7]. Esta pauta plantea si una menor exposición farmacológica progresiva facilita una transición más segura, fisiológica y psicológica hacia el control inmunológico de la enfermedad residual[1,7].

Racional fisiopatológico y clínico de la reducción de dosis

El fundamento de la desescalada previa a la suspensión se apoya en tres observaciones clínicas convergentes. Primero, mitiga el síndrome de retirada de ITK -caracterizado por dolor musculoesquelético y articular de aparición temprana tras el cese total-, atribuido a efectos off-target de los fármacos; una reducción progresiva y controlada de la dosis podría atenuar significativamente su intensidad clínica. Segundo, ofrece una transición psicológica gradual, disminuyendo el temor y la ansiedad que la suspensión abrupta genera con frecuencia en pacientes y hematólogos, lo que puede desalentar el intento de RLT incluso en candidatos idóneos. Tercero, abre una ventana biológica dinámica para evaluar la cinética de BCR::ABL1 con el ITK aún presente en el organismo, aportando un valor predictivo adicional

sobre el riesgo individual de recaída molecular tras la suspensión definitiva.

Mecanismos inmunológicos implicados en el mantenimiento de la TFR

La RLT no puede explicarse ni predecirse exclusivamente por la profundidad cuantitativa de la respuesta molecular. La persistencia demostrada de una pequeña población de células madre leucémicas por debajo del límite de detección del ensayo molecular plantea que el mantenimiento prolongado de la remisión depende de mecanismos activos de vigilancia inmunológica del huésped[8-10]. Al diagnóstico, la LMC induce un estado profundo de disfunción inmunitaria caracterizado por la expansión clonal de células mieloides supresoras (MDSC) y de linfocitos T reguladores (Treg), así como por una expresión aberrante de vías de puntos de control inmunitario (como PD-1/PD-L1), lo que limita la respuesta antileucémica endógena[10]. Los ITK revierten parcialmente esta disfunción biológica.

El mantenimiento de la RLT se asocia con una mayor cantidad y actividad citotóxica de células NK maduras (fenotipo CD56dim y CD57+) con alta expresión de receptores activadores naturales (NCR) y NKG2D en el momento de la suspensión[4,5,8-10]. Recientemente se describió la implicación de un subconjunto distintivo de linfocitos T CD8+ de tipo innato (que coexpresan el factor de transcripción Eomesodermina y receptores KIR/NKG2A), aumentado en pacientes con TFR sostenida por más de 2 años[11]. En contraposición, la disminución de Treg FoxP3+ y MDSC monocíticas se vincula con una RLT exitosa, reforzando que el control de la enfermedad residual depende del equilibrio neto entre ambos brazos del sistema inmunitario[10].

Un estudio de la cohorte japonesa JALSG-STIM213 aportó un matiz temporal relevante: en pacientes con RLT a 3 años, los Treg efectores (eTreg) mostraron un incremento transitorio durante el primer mes tras la suspensión, regresando a valores basales al tercer mes; concentraciones plasmáticas más altas de imatinib previas a la suspensión se correlacionaron negativamente con esta recuperación, sugiriendo que una exposición farmacológica intensa podría limitar la reconstitución inmunitaria temprana[12]. Por último, el agotamiento o senescencia celular, evidenciado por el incremento de linfocitos CD8+PD-1+, se relaciona de manera inversa con la duración del tratamiento y el logro de RMP antes de discontinuar[13]. La desescalada gradual podría favorecer una reconstitución inmunitaria progresiva, hipótesis traslacional que está siendo evaluada de manera prospectiva y aleatorizada en el ensayo fi-LMC[14].

Criterios actualizados de la ELN 2025 para la elegibilidad a TFR

La última versión de las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) 2025 considera la RLT un objetivo terapéutico válido y seguro en pacientes adecuadamente seleccionados[1]. Basada en una revisión de la literatura publicada hasta marzo de 2025, introduce un esquema jerárquico de tres niveles -obligatorio, mínimo y óptimo- para la selección de candidatos a RLT, reemplazando la lista única de criterios de versiones previas[1]. Este formato permite distinguir entre las condiciones sine qua non (obligatorio), el umbral mínimo aceptable (mínimo) y el escenario clínico asociado a la mayor probabilidad de éxito a largo plazo (óptimo) (Tabla 1).

Un punto especialmente relevante de las recomendaciones ELN 2025 es que la desescalada de dosis previa no constituye un requisito obligatorio para intentar la RLT. La ELN reconoce la posibilidad de utilizarla como una estrategia individualizada, particularmente ante problemas de tolerancia, toxicidad acumulativa o preferencias explícitas del paciente, pero enfatiza que aún no existe evidencia suficiente para considerarla formalmente superior a la discontinuación directa estándar[1].

El estudio DESTINY como paradigma de la desescalada

El estudio DESTINY fue un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y no aleatorizado realizado en el Reino Unido, que incluyó a 174 pacientes con LMC en fase crónica que habían recibido tratamiento continuado con imatinib, dasatinib o nilotinib durante al menos 3 años[7]. A diferencia de los estudios clásicos como EURO-SKI, DESTINY incorporó de forma deliberada dos grupos diferenciados según la profundidad de la respuesta molecular previa: el Grupo MR4 (BCR::ABL1 ≤ 0,01% IS) y el Grupo MMR sin MR4 (BCR::ABL1 > 0,01% y ≤ 0,1% IS), una población típicamente excluida de los ensayos convencionales de suspensión.

Durante los primeros 12 meses del protocolo, todos

TABLA 1

Nivel	Criterio	Comentario
Obligatorio	LMC en 1.ª fase crónica; tratamiento de 1.ª línea, o 2.ª línea solo si fue por intolerancia o resistencia a una mutación sensible a otro ITK.	Excluye estrictamente antecedentes de fase acelerada o blástica y fallos de tratamiento previos no vinculados a intolerancia farmacológica.
Obligatorio	Acceso a RT-qPCR cuantitativa estandarizada en escala internacional (IS), con tiempo de respuesta rápido; laboratorio apropiado para transcritos atípicos.	Requiere monitoreo mensual estricto los primeros 6 meses, cada 2 meses entre los meses 6-12, y trimestral de allí en adelante.
Mínimo	Duración total del tratamiento continuado con ITK > 5 años (> 4 años para ITK de 2.ª generación). Paciente motivado con comunicación estructurada.	Umbral de seguridad temporal por debajo del cual el riesgo de recaída molecular inmediata se eleva de manera inaceptable.
Mínimo	Duración demostrada de la respuesta molecular profunda (MR4.0 o mayor) > 2 años sostenidos.	Criterio biológico mínimo requerido antes de autorizar cualquier intento formal de suspensión.
Óptimo	Duración de la RMP > 3 años si es MR4.0, o > 2 años si es MR4.5; presencia documentada de un transcrito típico (e13a2 y/o e14a2).	Escenario clínico asociado estadísticamente con la mayor probabilidad de remisión libre de tratamiento sostenida.

los pacientes recibieron aproximadamente el 50% de la dosis convencional estándar del ITK. Posteriormente, aquellos que mantenían la estabilidad de la respuesta suspendieron por completo el tratamiento farmacológico y fueron seguidos de cerca durante otros 24 meses (completando 36 meses de seguimiento total)[7]. Durante la etapa inicial de reducción de dosis a la mitad, solo 3 de 125 pacientes (2,4%) con MR4 estable presentaron recurrencia molecular, frente a 9 de 49 pacientes (18,4%) del grupo de MMR sin MR4. Tras la fase de suspensión completa, la supervivencia libre de recurrencia (SLR) a los 36 meses totales fue aproximadamente del 72% en los pacientes que iniciaron en el grupo MR4 y del 36% en aquellos del grupo MMR sin MR4 ($p < 0,001$)[7]. De manera relevante, durante el segundo año de suspensión completa (meses 25-36) se observaron solo 5 recaídas nuevas -todas concentradas en el grupo MR4-, lo que sugiere que la desescalada inicial no se limita a retrasar temporalmente la recaída, sino que podría modificar favorablemente su probabilidad a largo plazo, posiblemente por una movilización gradual de las células madre leucémicas hacia el ciclo celular o por una mejora progresiva de la respuesta inmunitaria antileucémica. Un aspecto crítico fue la seguridad: se evidenció una ausencia absoluta de progresión de la enfermedad y una recuperación rápida de la MMR en todos los pacientes que requirieron reiniciar el tratamiento tras una recurrencia[7].

Un análisis derivado de la cohorte DESTINY demostró además que un modelo de regresión lineal que combina la pendiente y el intercepto de los valores seriados de RT-qPCR de BCR::ABL1 en sangre periférica durante los 12 meses de desescalada predice el éxito final de la SLT con un valor predictivo positivo (VPP) del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 85,2%, superando ampliamente la capacidad predictiva de una determinación molecular invasiva aislada en médula ósea[15].

Los estudios clásicos de suspensión brusca

La suspensión brusca o directa constituye el estándar clínico con mayor respaldo. El estudio pionero STIM1 evaluó el cese de imatinib en 100 pacientes con respuesta molecular profunda sostenida, aplicando criterios estrictos de recaída (pérdida de MMR o positividad con incremento de 1 logaritmo)[4]. Su actualización a largo plazo (mediana de seguimiento de 12,8 años, máximo 15 años) demostró una supervivencia libre de recurrencia molecular (SLRM) del 37% a los 10 años y del 35% a los 13 años, con una supervivencia global del 88% a los 20 años y cero progresiones a fases avanzadas[16]. Este estudio evidenció la existencia de recaídas muy tardías (hasta a los 7,5 años), confirmando la persistencia latente del clon original quiescente en nichos de la médula ósea[16].

Por su parte, el ensayo EURO-SKI constituye, hasta la fecha, el estudio de discontinuación de ITK con el mayor número de pacientes incluidos (n = 728,

pertenecientes a 61 centros europeos, de 11 países) y simplificó la definición operativa de recaída molecular, estableciéndola exclusivamente como la pérdida demostrada de la respuesta molecular mayor (BCR::ABL1 > 0,1% IS)[5,6]. El análisis final de la cohorte confirmó una supervivencia libre de pérdida de MMR del 61% a los 6 meses y del 46% a los 36 meses de seguimiento[6]. El análisis multivariado identificó de forma independiente factores pronósticos asociados con el mantenimiento de la MMR: la duración total del tratamiento previo con ITK, la duración de la RMP previa a la suspensión, el porcentaje basal de blastos en sangre periférica al momento del diagnóstico y el tipo específico de transcripto BCR::ABL1 (la presencia del transcripto e14a2 se asoció con un pronóstico mejor en comparación con el e13a2 aislado)[6].

El estudio AFTER-SKI realizó un seguimiento extendido crucial -hasta un máximo de 6 años tras la suspensión inicial- de una subcohorte de 111 pacientes provenientes de EURO-SKI que se encontraban en RLT estable a los 36 meses[17]. Durante este período extendido, se documentaron 12 recaídas tardías (10,8%) entre los meses 36 y 72, evidenciando una cinética de reascenso clonal más lenta y atenuada en comparación con las recaídas moleculares tempranas[17]. El hallazgo más relevante desde el punto de vista práctico es que el estado molecular exacto documentado a los 36 meses predijo fuertemente la evolución clínica posterior: solo 1 de 98 pacientes (1%) que se encontraban en respuesta MR4 de forma estricta al mes 36 perdió la MMR en los 3 años subsiguientes, frente a 11 de 13 pacientes (84,6%) que mostraban fluctuaciones moleculares y no estaban en MR4 en ese corte temporal[17].

Análisis metodológico comparativo

La comparación directa de los resultados reportados entre las estrategias de desescalada previa y suspensión brusca convencional se encuentra limitada por marcadas heterogeneidades metodológicas entre los ensayos clínicos pivotales. Estas diferencias se resumen estructuralmente en la Tabla 2.

Como se evidencia en la matriz comparativa, las de-

TABLA 2

Estudio	Diseño / n	Definición de recaída	Seguimiento	Resultado principal
STIM1	Prospectivo, 1 solo brazo, no aleatorizado; n = 100 (imatinib)[4,16]	Positividad de BCR::ABL1 confirmada por aumento de 1 log en 2 muestras consecutivas, o pérdida de MMR[4]	Mediana 12,8 años (máx. 15 años)[16]	SLRM del 37% a 10 años y 35% a 13 años; SG del 88% a 20 años[16]
EURO-SKI	Prospectivo, 1 solo brazo, no aleatorizado, multicéntrico; n = 728[5,6]	Pérdida demostrada de la MMR (> 0,1% BCR::ABL1 IS)[5,6]	36 meses de seguimiento formal (análisis final)[6]	mSLR del 61% a 6 meses y 46% a 36 meses; factores pronósticos definidos[6]
AFTER-SKI	Seguimiento extendido de 111 pacientes de EURO-SKI en TFR al mes 36[17]	Pérdida documentada de la MMR después del mes 36[17]	Hasta un máximo de 6 años tras la suspensión[17]	10,8% de recaídas tardías (meses 36-72); el nivel molecular al mes 36 es altamente predictivo[17]
DESTINY	Fase II, 1 solo brazo, no aleatorizado; n = 174 (grupos MR4 y MMR)[7]	Dos muestras consecutivas con valores > 0,1% BCR::ABL1 IS[7]	36 meses totales (12 en desescalada + 24 de suspensión)[7]	SLR a 36 meses del 72% (grupo MR4) y 36% (grupo MMR); pocas recaídas tardías[7]
DANTE	Fase II, 1 solo brazo, no aleatorizado; n = 107 (nilotinib)[18]	Pérdida demostrada de la MMR[18]	96 semanas desde el inicio de la desescalada[18]	Tasa de RLT1 del 66,4% a las 96 semanas; alta estabilidad en respondedores[18]
fi-LMC	Fase III, prospectivo, aleatorizado, abierto, cabeza a cabeza; n = 170[14]	Basada en criterios internacionales de la ELN (pérdida de RMP/MMR)[14]	24 meses tras la fase de suspensión completa (objetivo primario)[14]	En curso activo. Primera comparación aleatorizada directa cabeza a cabeza[14]

finiciones operativas de recaída molecular no son homogéneas, generando variaciones intrínsecas en las tasas de éxito reportadas. Asimismo, las poblaciones basales difieren (DESTINY incluyó el grupo MMR) y los estudios de desescalada carecen aún de seguimientos prolongados mayores a una década, limitando la caracterización de eventos tardíos. Finalmente, el diseño de un solo brazo de los estudios históricos impide establecer una causalidad estricta independiente de variables de confusión, sesgo que será resuelto con el ensayo fi-LMC.

El estudio fi-LMC: el primer ensayo aleatorizado comparativo

El estudio cooperativo nacional fi-LMC (NCT05753384) representa el primer ensayo clínico de fase III, prospectivo, aleatorizado, abierto y multicéntrico diseñado específicamente con el objetivo de comparar de manera directa y cabeza a cabeza la eficacia y seguridad de la suspensión brusca frente a la desescalada de dosis previa[14]. Los pacientes candidatos elegibles -todos en fase crónica, con una respuesta molecular profunda MR4 sostenida durante por lo menos un año y una duración de tratamiento previo con ITK de por lo menos 4 años para imatinib o de por lo menos 3 años para ITK de segunda generación- son aleatorizados de forma balanceada a dos brazos: Brazo A (suspensión brusca), con una fase de mantenimiento a dosis completa durante 12 meses seguida de suspensión directa; y Brazo B (desescalada), con una fase de reducción de dosis al 50% durante 12 meses seguida de suspensión completa.

El objetivo primario de eficacia es la tasa de RLT alcanzada a los 24 meses tras completar la fase de suspensión total, con un tamaño muestral calculado en 170 pacientes para detectar una diferencia estimada del 25% entre ambos brazos[14]. Un subestudio secundario de carácter traslacional evaluará la cinética de recuperación clonal de los linfocitos T CD8+ de tipo innato como una posible firma inmunológica predictiva de éxito terapéutico a largo plazo[14]. Al corte del 5 de agosto de 2025, el estudio había completado el 95,8% de su reclutamiento planificado; la publicación de sus resultados finales es entusiastamente esperada para establecer un nivel de evidencia definitivo.

Conclusiones

La remisión libre de tratamiento (RLT) se erige como un objetivo terapéutico mayor y plenamente consolidado en la leucemia mieloide crónica. Los estudios históricos de suspensión brusca convencional, con STIM1 y EURO-SKI a la vanguardia, continúan aportando el cuerpo de evidencia clínica más robusto a largo plazo, respaldado por seguimientos de hasta 15 años que han permitido definir tanto la seguridad del procedimiento como el riesgo persistente de recaídas tardías[4-6,16,17].

Por su parte, el concepto de disminución previa de la dosis (DESTINY) se consolida como una estrategia sólida respaldada por evidencia prospectiva de fase II(7). Esta alternativa ofrece ventajas sustanciales, tales como la mitigación clínica del síndrome de retirada de ITK, la reducción de la ansiedad asociada al cese farmacológico inmediato y la expansión de la elegibilidad hacia pacientes en respuesta MMR sostenida(7). Adicionalmente, la desescalada abre una ventana biológica que permite estudiar la cinética dinámica de la carga leucémica residual bajo una menor presión farmacológica, dotando al clínico de un modelo predictivo personalizado antes de proceder a la suspensión definitiva[15].

A nivel biológico, el mantenimiento de la RLT depende de un equilibrio homeostático entre los brazos efectores de la inmunidad innata (células NK maduras y linfocitos T CD8+ de tipo innato) y los mecanismos celulares de supresión (Treg, MDSC y la vía PD-1/PD-L1)[8-13]. Aunque las heterogeneidades metodológicas impiden dictaminar la superioridad absoluta de un abordaje sobre el otro, los criterios de la ELN 2025 proporcionan un marco jerárquico estructurado[1]. La resolución definitiva de esta disyuntiva dependerá de la publicación de los resultados finales del ensayo prospectivo y aleatorizado de fase III fi-LMC, que aportará el nivel de evidencia estadística requerido para determinar si la desescalada previa debe adoptarse formalmente como un nuevo estándar de cuidado en la práctica hematológica[14].

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

Bibliografía

1. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP, et al. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2025;39:1797-1813.
2. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. J Clin Oncol. 2016;34:2851-2857.
3. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. Blood. 2016;128:17-23.
4. Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. Lancet Oncol. 2010;11:1029-1035.
5. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised trial. Lancet Oncol. 2018;19:747-757.
6. Mahon FX, Pfirrmann M, Dulucq S, et al. European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial (EURO-SKI) in chronic myeloid leukemia: final analysis and novel prognostic factors for treatment-free remission. J Clin Oncol. 2024;42:1875-1880.
7. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. Lancet Haematol. 2019;6:e375-e383.
8. Hughes A, Yong ASM. Immune effector recovery in chronic myeloid leukemia and treatment-free remission. Front Immunol. 2017;8:469.
9. Rea D, Cayuela JM. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. Int J Hematol. 2017 Jul 8. [Epub ahead of print].
10. Irani YD, Hughes A, Clarson J, et al. Successful treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia and its association with reduced immune suppressors and increased natural killer cells. Br J Haematol. 2020;191:433-441.
11. Cayssials E, Jacomet F, Piccirilli N, et al. Sustained treatment-free remission in chronic myeloid leukaemia is associated with an increased frequency of innate CD8+ T-cells. Br J Haematol. 2019;186:54-59.
12. Fujioka Y, Sugiyama D, Matsumura I, et al. Regulatory T cell as a biomarker of treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia. Cancers (Basel). 2021;13:5904.
13. Kwaśnik P, Zaleska J, Link-Lenczowska D, et al. High level of CD8+PD-1+ cells in patients with chronic myeloid leukemia who experienced loss of MMR after imatinib discontinuation. Cells. 2024;13:723.
14. Cayssials E, Torregrosa J, Bauduer F, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. A randomized national fi-LMC comparative trial of two therapeutic strategies. Blood. 2025;146(Suppl 1):5567-5568.
15. Patterson SD, Gottschalk A, Hayden C, et al. Sequential BCR::ABL1 evaluation during dose de-escalation in peripheral blood is more predictive of TFR success than single assessment at dose de-escalation in either peripheral blood or bone marrow. Leukemia. 2026;40:459-463.
16. Mahon FX, Dulucq S, Rea D, et al. Extended long-term follow-up and the survival of Stop Imatinib study. Blood Neoplasia. 2026;3:100177.
17. Richter J, Lübking A, Söderlund S, et al. Molecular status 36 months after TKI discontinuation in CML is highly predictive for subsequent loss of MMR-final report from AFTER-SKI. Leukemia. 2021;35:2416-2418.
18. Iurlo A, Breccia M, Stagno F, et al. Treatment-free remission in chronic phase chronic myeloid leukemia after nilotinib de-escalation: 96-week update of the DANTE study. Hematol Oncol. 2025;43:e70126.

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.

Toxicidad cardiovascular de los inhibidores de tirosina quinasa en leucemia mieloide crónica: bases para un abordaje cardiooncológico

Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: foundations for a cardio-oncology approach

María Fernanda Tosin; Mauro Rossi Prat.

Hospital de Alta Complejidad El Cruce; Florencio Varela, Buenos Aires; Argentina.

mariafernandatosin@gmail.com; drmaurorossiprat@gmail.com

LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA
Optimizando el tratamiento en LMC: reducción de dosis, segundo intento de remisión libre de tratamiento, vigilancia inmunológica y prevención de toxicidad cardiovascular

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 130-138, 2026

Palabras claves: leucemia mieloide crónica; inhibidores de tirosina quinasa; cardiooncología.

Keywords: chronic myeloid leukemia; tyrosine kinase inhibitors; cardio-oncology.

INTRODUCCIÓN

Desde la aprobación del imatinib en 2001, los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) transformaron la leucemia mieloide crónica (LMC) en una enfermedad crónica: la mortalidad anual descendió de 10-20% a 1-2% y la expectativa de vida de los pacientes en fase crónica se aproxima hoy a la de la población general[1-3]. Si bien la remisión libre de tratamiento (RLT) constituye actualmente un objetivo terapéutico en pacientes seleccionados, la mayoría continúa requiriendo tratamiento a largo plazo[1,4]. En este escenario —tratamiento durante décadas en una población de edad media-avanzada— el pronóstico depende en gran medida de las comorbilidades, y la salud cardiovascular (CV) se convierte en un eje central del cuidado[5,6].

Los ITK de segunda y tercera generación aportaron respuestas más rápidas y profundas, pero algunos se asociaron a toxicidades CV que se hicieron evidentes con el seguimiento prolongado: derrames pleuropericárdicos e hipertensión pulmonar con dasatinib, y eventos oclusivos arteriales con nilotinib y ponatinib[1,5,7]. Las guías de cardiooncología de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de 2022 incorporaron recomendaciones específicas para estos pacientes[8]. El objetivo de esta revisión narrativa es integrar la perspectiva hematológica y cardiooncológica en el abordaje de la toxicidad CV asociada a ITK, desde sus bases biológicas y el perfil de cada fármaco hasta la evaluación del riesgo y el manejo cardiovascular.

CONTEXTO

Carga de comorbilidad en el paciente con LMC

La mediana de edad al diagnóstico se ubica entre los 50 y 60 años, y la mitad de los casos se diagnostica en mayores de 60 años[9]. En una cohorte de 1.639 pacientes de los Estados Unidos, la incidencia de

enfermedad CV a 5 años fue del 33% y la de factores de riesgo CV del 77,7%, con tasas anuales de enfermedad CV, ajustadas por edad y sexo, entre 1,3 y 3,5 veces superiores a las de la población general[10]. En el CML Study IV, el índice de comorbilidad de Charlson fue el predictor más fuerte de supervivencia global (93,6% a 8 años con índice de 2 vs. 46,4% con índice ≥7), sin impacto sobre la respuesta ni la progresión de la LMC[11]. Así, en la era de los ITK, las comorbilidades —y en particular la enfermedad CV— se convierten en un determinante principal de la supervivencia[11,12].

Bases biológicas de la toxicidad cardiovascular

La elevada homología del sitio de unión al ATP entre las más de 500 quinasas humanas explica que los ITK que actúan en ese sitio inhiban, con distinta potencia, múltiples quinasas además de ABL1[6]. La toxicidad resultante puede ser «on-target», cuando la quinasa inhibida cumple funciones fisiológicas en cardiomiocitos, endotelio o tejidos metabólicos, u «off-target», cuando el fármaco inhibe quinasas ajenas a la patogenia de la LMC[6]. Los blancos off-target de mayor relevancia CV son: **VEGFR**, cuya inhibición reduce el óxido nítrico y aumenta la endotelina-1, predisponiendo a hipertensión arterial y disfunción endotelial; **PDGFR, FGFR** y **TIE2**, implicados en la homeostasis y reparación vascular; **KIT,** cuya inhibición en mastocitos afectaría la regeneración endotelial; las quinasas de la familia **SRC**, vinculadas a la toxicidad pulmonar y plaquetaria del dasatinib; y el canal **hERG**, cuya inhibición por nilotinib prolonga el intervalo QT[6,9,12]. El espectro de inhibición es heterogéneo: el ponatinib es el de menor selectividad (VEGFR, FGFR, PDGFR, TIE2, SRC), mientras que el asciminib, inhibidor alostérico del bolsillo miristoilo de ABL1 (STAMP), es el más específico[1,6]. Si bien su mecanismo alostérico y su mayor selectividad ofrecen una base biológica potencialmente favorable, la experiencia acumulada y el seguimiento CV a largo plazo son todavía menores que con los ITK de generaciones previas.

Perfil cardiovascular de los ITK aprobados

La Tabla 1 resume el perfil CV y metabólico de cada ITK y los datos clave de los estudios pivotales. En esta revisión, «enfermedad CV» designa la patología cardiovascular establecida; «evento CV», el conjunto de eventos cardiovasculares reportados por cada estudio, que según la definición utilizada puede incluir hipertensión arterial o arritmias; y «evento oclusivo arterial», los eventos isquémicos coronarios, cerebrovasculares y periféricos. Estos términos corresponden a endpoints relacionados, pero no equivalentes.

Como se desprende de la Tabla 1, los ITK no deben considerarse un grupo homogéneo desde el punto de vista CV: cada molécula presenta un fenotipo de toxicidad sustancialmente diferente, por lo que las generalizaciones de clase pueden conducir a errores clínicos.

En este sentido, las guías europeas 2022 de cardiooncología[8] grafican de esta forma, y a modo de resumen, los posibles efectos cardiotóxicos descriptos (figura 1).

Limitaciones de la evidencia y datos de la vida real

Si bien existen señales claras de toxicidad CV diferencial entre los ITK, cuantificar y comparar el riesgo absoluto entre ellos continúa siendo difícil. Los ensayos pivotales no fueron diseñados específicamente para evaluar la seguridad CV y no contaron con un comité independiente de adjudicación de eventos, como es habitual en los ensayos cardiológicos. Además, emplearon definiciones heterogéneas —por ejemplo, «enfermedad arterial oclusiva periférica»— que varían entre estudios y no permiten distinguir si el evento obedece a aterosclerosis, trombosis, vasoespasmo u otras etiologías[5]. Por último, incluyeron pocos pacientes con alta carga de comorbilidad, precisamente los de mayor riesgo en la práctica asistencial[12,19]. En este contexto, los datos de la vida real aportan información complementaria. En la serie del MD Anderson Cancer Center (531 pacientes tratados en primera línea dentro de ensayos prospectivos; mediana de seguimiento de 94 meses), el 45% presentó eventos CV y el 9% eventos oclusivos arteriales (arteriotrombóticos), con la hipertensión arterial como evento más frecuente (33%); el ponatinib se asoció a mayor riesgo que el imatinib, y la edad, la obesidad, la hipertensión previa y el número de factores de riesgo CV basales fueron predictores independientes[20]. En un registro multicéntrico español (n = 210; seguimiento medio de 6 años), todos los pacientes con eventos oclusivos arteriales tenían al menos un factor de riesgo CV al diagnóstico, y solo la puntuación de Framingham se asoció de forma independiente con el riesgo[21]. En 229 pacientes tratados con nilotinib,

Tabla 1. Perfil cardiovascular y metabólico de los ITK BCR::ABL1 aprobados

ITK	Blancos adicionales relevantes	Principales efectos CV y metabólicos	Datos clave
Imatinib (1G)	KIT, PDGFR	Sin señal relevante de aumento de eventos vasculares; descenso de glucemia, LDL y TG en series observacionales; edema; deterioro del filtrado glomerular a largo plazo[9,12]	Sin señales CV graves en el seguimiento prolongado; tasas más bajas de eventos CV en los brazos comparadores[5,6]
Dasatinib (2G)	SRC, KIT, PDGFR	Toxicidad cardiopulmonar no aterotrombótica: derrame pleural (10-28%) y pericárdico, hipertensión pulmonar precapilar; disfunción plaquetaria[1,9]	DASISION 5 años: HTP 5% vs 0,4%. Por separado, eventos oclusivos arteriales 5% vs 2% con imatinib[13]
Nilotinib (2G)	KIT, PDGFRα, hERG	Eventos oclusivos arteriales (coronarios, cerebrovasculares, periféricos); hiperglucemia; dislipemia; HTA; prolongación del QT[5,9]	ENESTnd, eventos CV con 300/400 mg c/12 h vs imatinib: 7,5%/13,4% vs 2,1% a 5 años[14] y 16,5%/23,5% vs 3,6% a 10 años[15]; riesgo dosis-dependiente
Bosutinib (2G)	SRC	Riesgo CV comparable a imatinib; deterioro del filtrado glomerular[9,12]	Sin diferencias significativas en eventos oclusivos arteriales vs imatinib[12]
Ponatinib (3G)	VEGFR, FGFR, PDGFR, TIE2, SRC	HTA; eventos oclusivos arteriales y venosos dosis-dependientes; microangiopatía trombótica[6,9]	PACE: eventos coronarios, cerebrovasculares y periféricos 10%, 7% y 7% a 28 meses[5]; oclusivos arteriales 31% a 5 años[16]. OPTIC: estrategia de dosis adaptada a la respuesta (45 mg con reducción a 15 mg al alcanzar BCR::ABL1 ≤1%) para optimizar la exposición, preservando la eficacia y reduciendo la toxicidad[9]
Asciminib (STAMP)	Alta especificidad (bolsillo miristoilo)	HTA; hipertrigliceridemia; aumento de lipasa/pancreatitis[1]	ASC4FIRST: eventos oclusivos arteriales ~1%[17]; ASCEMBL: HTA 11,5%[18]; seguimiento aún limitado

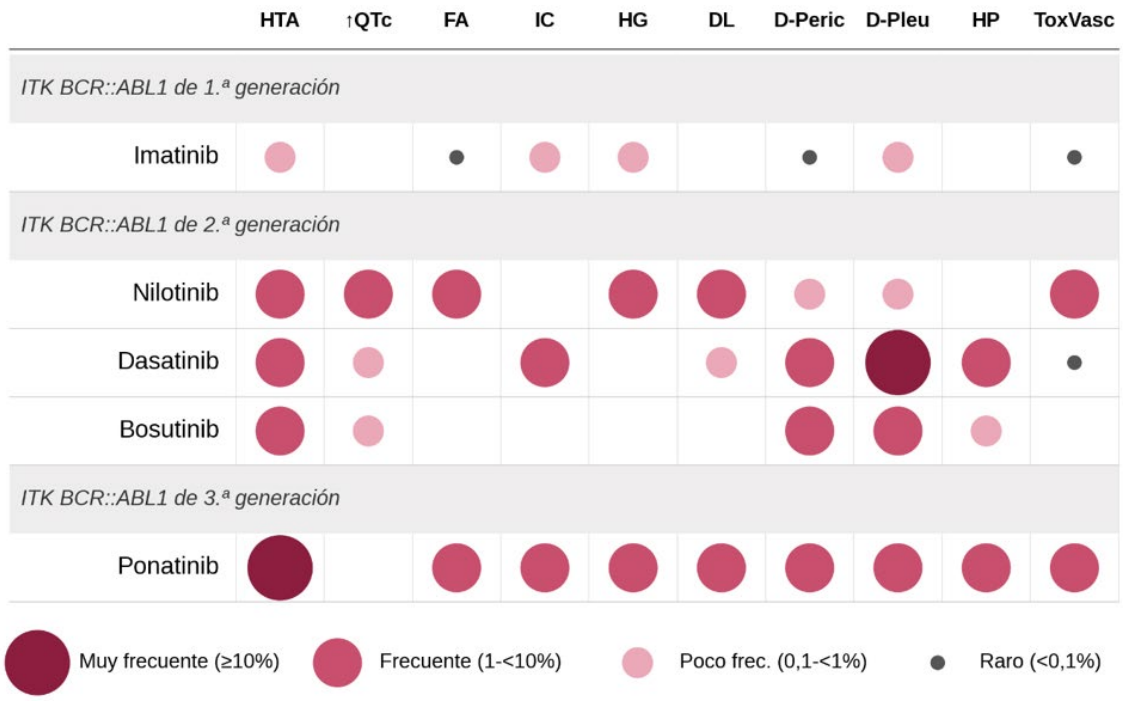
1G, 2G, 3G: primera, segunda y tercera generación; CV: cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; HTP: hipertensión pulmonar; STAMP: specifically targeting the ABL myristoyl pocket; TG: triglicéridos. Las tasas de eventos no deben compararse directamente entre estudios debido a diferencias en población, exposición, duración del seguimiento y definiciones/adjudicación de los eventos CV.

la incidencia de eventos CV fue del 20,9%, con una mediana de 31,7 meses hasta el primer evento; quienes presentaron eventos recibían dosis diarias más altas[19]. La latencia prolongada exige vigilancia CV durante todo el tratamiento, y el riesgo individual surge de la interacción entre el fármaco, la dosis y el riesgo basal del paciente[19,21].

Hacia un abordaje cardiooncológico

Las recomendaciones de la European LeukemiaNet (ELN) 2025 incorporan el perfil CV en la selección del ITK: sugieren considerar alternativas al nilotinib en pacientes con diabetes, riesgo CV alto o muy alto o antecedentes de eventos vaso-oclusivos, y cambiar de ITK ante eventos oclusivos arteriales o venosos o hipertensión pulmonar. Como estudios basales mínimos, recomiendan electrocardiograma y control de la presión arterial con todos los ITK, y agregar perfil lipídico y HbA1c con nilotinib y ponatinib[4]. Por su parte, las guías ESC 2022 establecen la evaluación del riesgo CV basal en pacientes que inician ITK de segunda y tercera generación, mediante las

Figura 1: Toxicidad cardiovascular de los ITK BCR::ABL1. Adaptado de Lyon y col.[8].



HTA: hipertensión arterial; **↑QTc:** prolongación del intervalo QTc; **FA:** fibrilación auricular; **IC:** insuficiencia cardíaca; **HG:** hiperglucemia; **DL:** dislipemia; **D-Peric:** derrame pericárdico; **D-Pleu:** derrame pleural; **HTP:** hipertensión pulmonar; **ToxVasc:** toxicidad vascular (eventos trombóticos arteriales).

herramientas de estratificación propuestas por la Heart Failure Association y la International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS)[8,22]. Estas herramientas, al igual que escalas poblacionales como SCORE o Framingham, han demostrado capacidad para discriminar el riesgo de eventos en cohortes de pacientes con LMC[9,19,21].

La elección del ITK es una decisión integral de riesgo-beneficio que considera la fase de la enfermedad, los objetivos terapéuticos (supervivencia o RLT), las mutaciones de BCR::ABL1, los tratamientos previos, la profundidad y velocidad de respuesta buscadas y el conjunto de las comorbilidades; el perfil CV es un componente importante de esa evaluación, pero no la reemplaza[1,4]. Desde la hematología, las herramientas disponibles para reducir la exposición acumulada incluyen la selección del ITK según el perfil de comorbilidades, la optimización o reducción de dosis en pacientes con respuesta estable y la RLT en los pacientes elegibles[1,4]. En la sección siguiente se desarrollan la evaluación del riesgo CV basal, las estrategias de prevención y el manejo de las complicaciones CV desde la perspectiva de la cardiooncología.

EVALUACIÓN DEL RIESGO Y MANEJO CARDIOVASCULAR

Riesgo cardiovascular y riesgo de toxicidad

El momento óptimo para la evaluación del riesgo cardiovascular del paciente es el momento del diagnóstico de la enfermedad oncológica[8]. A su vez, es importante diferenciar entre el riesgo de cardiotoxicidad y el riesgo cardiovascular.

La evolución del tratamiento oncológico y onco-hematológico (como es el caso de los ITK) ha obligado a redefinir el modo en que se entiende la cardiotoxicidad. Históricamente, el concepto de cardiotoxicidad se ha tomado como sinónimo de la disfunción ventricular asociada al tratamiento del cáncer (DVATC), y esto está en vías de reformularse. El problema no se restringe únicamente al histórico ejemplo de la insuficiencia cardíaca secundaria a antracíclicos y la práctica contemporánea exige una definición más amplia de toxicidad asociada al tratamiento del cáncer (T-ATC) que incluya: manifestaciones cardíacas subclínicas, inflamatorias, arrítmicas, vasculares y metabólicas. En consonancia con lo expuesto, la T-ATC en la actualidad inclu-

ye a la DVATC, miocarditis, arritmias, hipertensión arterial, toxicidad vascular, enfermedad pericárdica, alteraciones metabólicas y eventos trombóticos arteriales y venosos[23,24].

Realizada esta aclaración, y desde el punto de vista práctico, la estratificación de riesgo de un paciente oncológico u oncohematológico no solo incluye valorar su riesgo de T-ATC sino también intentar aproximarnos a una estimación de su riesgo de sufrir eventos cardiovasculares. En patologías como la LMC, esto toma particular relevancia, ya que el pronóstico del paciente dependerá en muchas oportunidades tanto o más de su riesgo cardiovascular que del riesgo de la propia LMC o de la toxicidad de sus tratamientos con ITK. En una cohorte retrospectiva estadounidense[10] cerca del 44% de los pacientes sin enfermedad CV conocida presentaba un riesgo de Framingham a 10 años superior al 10% (riesgo intermedio a alto). Este hallazgo no sorprende, dada la edad promedio de diagnóstico de la LMC, la prevalencia elevada de factores de riesgo CV y de un riesgo CV alto, no es motivo de sorpresa.

Es en este sentido donde toma particular relevancia la anamnesis rigurosa y la identificación de factores de riesgo y comorbilidades preexistentes que pueden estar acompañando al diagnóstico de la LMC y que tampoco estén recibiendo su adecuado tratamiento (por ejemplo; un tercio de los pacientes hipertensos desconoce la existencia de esta condición[25]). El énfasis puesto en la evaluación cardiovascular intenta de esta forma no desperdiciar oportunidades de mejora en los diagnósticos y tratamientos de condiciones cardiovasculares asociadas.

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de mortalidad en el mundo, y gran parte de los fracasos en su control deriva de la falta de detección de estos factores de riesgo (muchas veces asintomáticos), en las consultas médicas[26].

Por lo tanto, la evaluación cardiovascular integral de un paciente en la consulta partirá necesariamente del cálculo de su riesgo cardiovascular.

Una vez analizado dicho riesgo, se establecerán estrategias preventivas uniformes para todos los pacientes:

- Control de peso y manejo de la obesidad
- Actividad física
- Cesación tabáquica
- Control agresivo de los factores de riesgo cardiovasculares preexistentes

En forma complementaria, como se mencionó, existen escalas particulares diseñadas para valorar el riesgo de T-ATC en distintos grupos farmacológicos, como la escala HFA-ICOS. Esta escala clasifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto. Esta estratificación no sustituye al juicio clínico, pero permitirá ordenar la valoración basal y traducirla en una estrategia de vigilancia proporcional al riesgo para cada paciente[27]:

- Riesgo bajo: Pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida, escasa carga de factores de riesgo en quienes puede iniciarse un tratamiento oncohematológico sin necesidad de intensificación adicional más allá del seguimiento protocolizado.
- Riesgo moderado o intermedio: Se incluyen pacientes sin enfermedad cardiovascular mayor establecida, pero con una combinación de variables que incrementan la posibilidad de T-ATC (edad, hipertensión, diabetes, tabaquismo, obesidad, enfermedad renal crónica, exposición previa a tratamientos cardiotóxicos, radioterapia torácica, o fracción de eyección limítrofe con elevación basal de biomarcadores). En estos pacientes se considera apropiado optimizar los factores de riesgo antes del inicio del tratamiento y planificar una vigilancia más estrecha que la estándar.
- Riesgo alto: Se trata de pacientes con enfermedad cardiovascular establecida o con una acumulación importante de factores de riesgo y hallazgos basales anormales que aumentan la probabilidad de complicaciones. Se prioriza la optimización activa e inmediata de la situación cardiovascular junto con un esquema de vigilancia individualizado.
- Riesgo muy alto: Identifica a los pacientes de máxima vulnerabilidad y comprende a aquellos que presenten insuficiencia cardíaca, miocardiopatías, enfermedad cardiovascular grave o descompensada, alteraciones relevantes en la evaluación basal o una combinación de factores que condicionen una reserva cardiovascular marcadamente reducida frente al tratamiento planificado. En estos casos, es necesaria la discusión multidisciplinaria del balance entre el riesgo oncológico y el riesgo cardiovascular, pudiéndose necesitar muchas veces considerar esquemas de tratamiento oncohematológicos alternativos con menor riesgo de toxicidad.

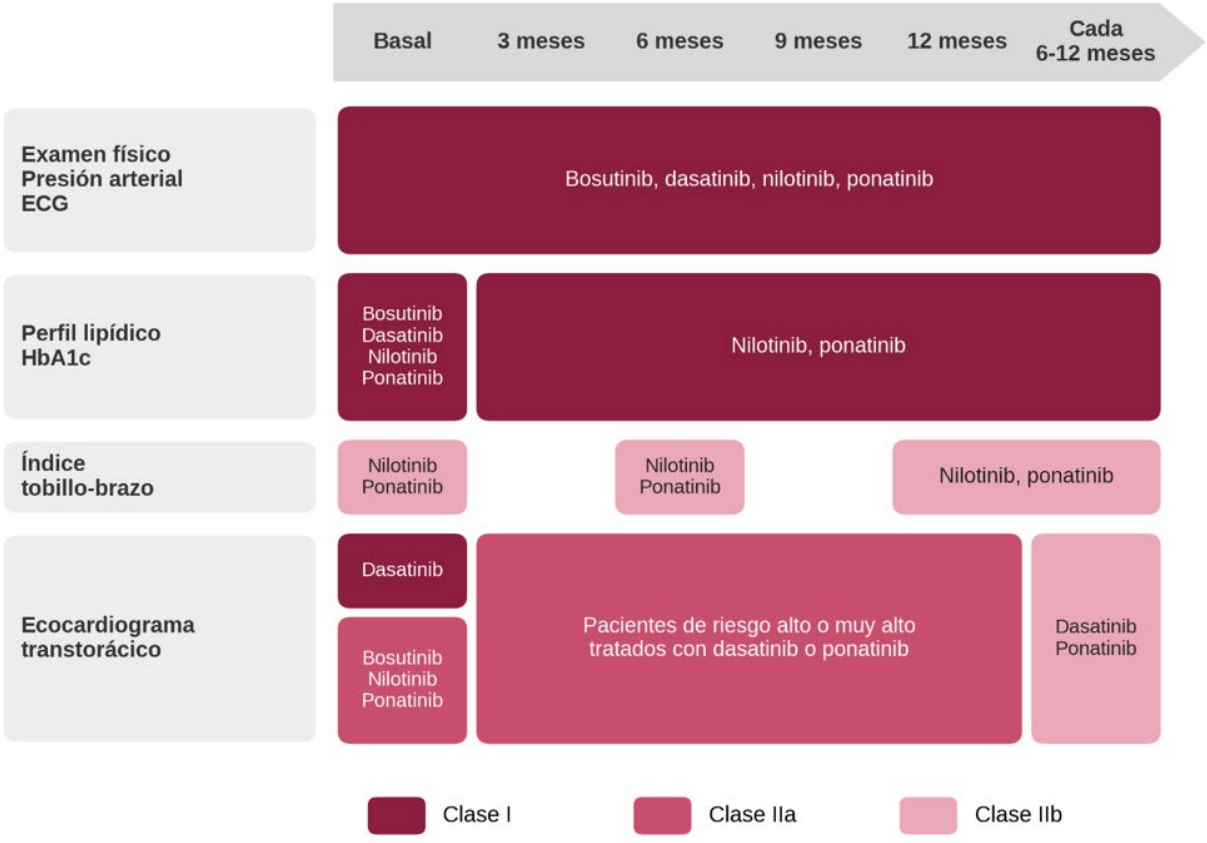
En la actualidad y hasta el momento de la confección de esta revisión, las guías ESC de cardiooncología

2022 continúan siendo el único aporte formal que estandariza la valoración del riesgo cardiovascular, el riesgo de T-ATC y las estrategias de vigilancia cardiooncológica para cada grupo farmacológico.
El SCORE2 se destaca como la herramienta elegida para valorar el riesgo cardiovascular, siendo un score representativo de población únicamente europea (recientemente se ha publicado el SCORE2-LAC para población latinoamericana). No obstante, otros scores de uso expandido como el PREVENT (actualmente muy recomendado por su capacidad de cálculo de riesgo en paciente joven), o el HEARTS pueden utilizarse[28-30].
Para valorar el riesgo de T-ATC, como se mencionó, la escala HFA-ICOS es la recomendada.
En base a la integración del riesgo cardiovascular y del riesgo de T-ATC se categoriza al paciente en una escala de riesgo individualizada y se planifica su estrategia de seguimiento. La misma varía, como se mencionó, entre paciente y paciente (por su riesgo basal) y entre las distintas drogas utilizadas para la LMC.
El algoritmo propuesto de seguimiento por las guías europeas se grafica a continuación. El algoritmo de seguimiento propuesto por las guías europeas se grafica en la Figura 2.
Un aspecto relevante de la valoración de riesgo, es que esta no se trata de un evento o acción aislada, sino que debe someterse a reevaluaciones y reclasificaciones periódicas.

Manejo de las complicaciones cardiovasculares

Como se expuso previamente, la amplia gama de presentaciones de la T-ATC con los ITK requiere de una estricta vigilancia para la detección precoz y oportuna de las mismas.
Aquellos efectos de toxicidad vinculados a la formación de placa aterosclerótica (génesis o empeoramiento de los factores de riesgo cardiovasculares)

Figura 2: Protocolo de vigilancia CV para ITK BCR::ABL1 de segunda y tercera generación. Adaptado de Lyon y col.[8].



ECG: electrocardiograma; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **Clase I, IIa, IIb:** clase de recomendación según las guías ESC 2022.

como hipertensión, diabetes o dislipemia requieren de medidas farmacológicas y no farmacológicas con estrategias terapéuticas similares a las ejercidas en la población no oncológica. De esta forma, las estatinas, el ezetimibe, el ácido bempedoico, las gliflozinas y los antihipertensivos pueden utilizarse durante el tratamiento onco-hematológico y los valores objetivos son los mismos que los empleados en la población general, acorde a su riesgo cardiovascular calculado.

Existen artículos que sugieren para el caso específico de la dislipemia en pacientes tratados con nilotinib y ponatinib, un valor de LDL objetivo menor a 70 mg/dl. No obstante, dada la baja incidencia de la LMC como entidad específica, es poco probable que puedan ejecutarse estudios de gran escala para evaluar la eficacia real del control agresivo de los lípidos en esta población, por lo que el nivel de evidencia continuará siendo del grado de recomendación de expertos[31].

En el caso específico de la hipertensión arterial con valores mayores a 180/110 mmHg (más frecuente con ponatinib) la medicación con ITK debe suspenderse hasta lograr controlar los valores tensionales hasta cifras menores a 160/100 mmHg[8]. Posteriormente al control de los valores de presión arterial, puede reiniciarse el tratamiento con otro ITK, o con el anteriormente utilizado reforzando criterios de vigilancia con controles cercanos. Es en este tipo de casos fundamental la continua comunicación interdisciplinaria entre Hematología y Cardiooncología para determinar la estrategia más eficaz para el paciente, con un enfoque individualizado.

No obstante, dada la alta prevalencia de factores de riesgo CV en la población, es a menudo difícil adjudicarle un determinado evento CV al ITK o a su comorbilidad cardiológica previa. En aquellos casos donde el evento ocurra en un paciente de alto riesgo recibiendo nilotinib o ponatinib, se recomienda la suspensión se recomienda la suspensión de estos[31].

La hipertensión pulmonar precapilar asociada al dasatinib es otro de los escenarios donde se requiere la suspensión del fármaco y su reemplazo por otro ITK, dada la reversibilidad de la presión pulmonar en un amplio porcentaje de los pacientes afectados. Adicionalmente, se ha descripto que el bosutinib puede exacerbar la hipertensión pulmonar inducida por el dasatinib, por lo que el ITK de reemplazo debe seleccionarse cuidadosamente[32,33].

La DVATC constituye un evento serio aunque muy amplio desde el punto de vista de su definición. Aquellos casos leves o moderados sin síntomas pueden no requerir la suspensión del fármaco (cardiotoxicidad permisiva) y aquellos que cursan con síntomas o con un porcentaje importante de pérdida de la función ventricular deberán suspender el tratamiento[8]. Nuevamente adquiere relevancia la interacción permanente entre los equipos tratantes para estrategias coordinadas a futuro en estos casos.

A modo de cierre de este apartado, el abordaje oportuno y riguroso de cada una de las complicaciones cardiovasculares constituye un pilar obligatorio para asegurar que el beneficio de la terapia con ITK no se traduzca en un costo cardiovascular inaceptable. No se trata de limitar o interrumpir la terapia dirigida a la LMC, sino de optimizar el perfil del paciente para garantizar la continuidad del tratamiento y a su vez, minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares serios y su contribución a la mortalidad del paciente.

CONCLUSIÓN

Los ITK cambiaron la historia natural de la LMC y desplazaron el eje del cuidado hacia la supervivencia a largo plazo. El riesgo CV basal y la toxicidad CV asociada al tratamiento constituyen factores relevantes en la selección y el seguimiento del ITK y contribuyen a la morbimortalidad no relacionada con la LMC. La estratificación del riesgo CV al diagnóstico, el control activo de los factores de riesgo durante todo el tratamiento y el trabajo conjunto entre hematología y cardiooncología permiten sostener la eficacia terapéutica minimizando sus complicaciones.

Declaración de conflictos de interés: María Fernanda Tosin declara haber recibido honorarios por parte de de Novartis por concepto de conferencias. Mauro Rossi Prat declara no tener conflictos.

Bibliografía

1. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: a review. JAMA 2025; 333:1618-1629.
2. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F y col. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2017; 376:917-927.
3. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. J Clin Oncol 2016; 34:2851-2857.
4. Apperley JF, Milojkovic D, Cross NCP y col. 2025 European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia. Leukemia 2025; 39:1797-1813.
5. Barber MC, Mauro MJ, Moslehi J. Cardiovascular care of patients with chronic myeloid leukemia (CML) on tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017; 2017:110-114.
6. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, Aday AW, Lindner JR, Moslehi J. Tyrosine kinase inhibitors in leukemia and cardiovascular events: from mechanism to patient care. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2020; 40:301-308.
7. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2015; 33:4210-4218.
8. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS y col. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J 2022; 43:4229-4361.
9. Costa A, Pittorru R, Caocci G y col. The direct and indirect effects of tyrosine kinase inhibitors on the cardiovascular system in chronic myeloid leukemia. Hemato 2023; 4:207-226.
10. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E y col. Elevated cardiovascular disease risk in patients with chronic myelogenous leukemia seen in community-based oncology practices in the United States. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17:676-683.
11. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R y col. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. Blood 2015; 126:42-49.
12. Ahmed K, Kaddoura R, Yassin MA. A practical guide to managing hypertension, hyperlipidemia, and hyperglycemia in patients with chronic myeloid leukemia. Front Med (Lausanne) 2022; 9:1025392.
13. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM y col. Final 5-year study results of DASISION: the Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients trial. J Clin Oncol 2016; 34:2333-2340.
14. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP y col. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. Leukemia 2016; 30:1044-1054.
15. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA y col. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia 2021; 35:440-453.
16. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J y col. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood 2018; 132:393-404.
17. Hochhaus A, Wang J, Kim DW y col. Asciminib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2024; 391:885-898.
18. Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C y col. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. Leukemia 2023; 37:617-626.
19. Fernando F, Andres MS, Claudiani S y col. Cardiovascular events in CML patients treated with nilotinib: validation of the HFA-ICOS baseline risk score. Cardiooncology 2024; 10:42.
20. Jain P, Kantarjian H, Boddu PC y col. Analysis of cardiovascular and arteriothrombotic adverse events in chronic-phase CML patients after frontline TKIs. Blood Adv 2019; 3:851-861.
21. Saez Perdomo MN, Stuckey R, González-Pérez E y col. The cardiovascular event risk associated with tyrosine kinase inhibitors and the lipid profile in patients with chronic myeloid leukemia. Hematol Rep 2024; 16:140-150.
22. Lyon AR, Dent S, Stanway S y col. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail 2020; 22:1945-1960.

23. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S y col. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. Eur Heart J 2022; 43:280-299.

24. Toste JC. Cardio-oncology: understanding the different mechanisms of cardiovascular toxicity. Rev Port Cardiol 2022; 41:587-597.

25. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Rev Argent Cardiol 2025; 93(Supl 10):1-70.

26. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades no transmisibles. Nota descriptiva, 25 de septiembre de 2025. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases (acceso: abril de 2026).

27. Santos D, Chacón C, Chacón R. Cardio-oncología. En: Evidencias en Cardiología. 11.ª edición. 2026 (en prensa).

28. SCORE2 Latin America and the Caribbean writing group. Development and external validation of the SCORE2 models in Latin America and the Caribbean (SCORE2-LAC) to estimate 10-year cardiovascular disease risk. Eur Heart J 2026; doi:10.1093/eurheartj/ehag698.

29. Khan SS, Matsushita K, Sang Y y col. Development and validation of the American Heart Association's PREVENT equations. Circulation 2024; 149:430-449.

30. Ordunez P, Tajer C, Gaziano T, Rodriguez YA, Rosende A, Jaffe MG. The HEARTS app: a clinical tool for cardiovascular risk and hypertension management in primary health care. Rev Panam Salud Publica 2022; 46:e12.

31. Aghel N, Lipton JH. Cardiovascular disease in patients with chronic myeloid leukemia. JACC CardioOncol 2025; 7:668-682.

32. Yo S, Thenganatt J, Lipton J, Granton J. Incident pulmonary arterial hypertension associated with bosutinib. Pulm Circ 2020; 10:2045894020936913.

33. Hickey PM, Thompson AA, Charalampopoulos A y col. Bosutinib therapy resulting in severe deterioration of pre-existing pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2016; 48:1514-1516.

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

Leucemia linfática crónica (LLC): del diagnóstico a la decisión terapéutica.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL): from diagnosis to treatment decision.

M. Silvana Cugliari[1]; M. Augusto Miroli[2]; Clarisa Pagano Vilar[3]; R. Khalil Tannuri[4].

[1] *Instituto de Oncología Ángel H. Roffo - Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. CABA, Argentina*
[2] *Hospital Churruca - Visca, CABA, Argentina*
[3] *Hospital Pirovano, CABA, Argentina*
[4] *Hemocentro San Fernando. Resistencia, Chaco, Argentina*

silvanacugliari@gmail.com; augustomiroli@hotmail.com; clarisapaganovilar@gmail.com; rktannuri@gmail.com

LLC
Del diagnóstico a la decisión terapéutica

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 139-152, 2026

Palabras claves: Leucemia linfática crónica, Tratamiento, Secuenciación.

Keywords: Chronic Lymphocytic Leukemia, Treatment, Sequencing.

CASO CLINICO

Nos consulta una mujer de 51 años que presenta como antecedentes, endometriosis y miomas. En 2019 tuvo una convulsión aislada, con estudios no concluyentes. Tiene G5P5, sin hábitos tóxicos. En el año 2014 consulta por linfocitosis persistente. GB 12.700/mm^3 con 85% de linfocitos. La citometría de flujo periférica fue compatible con LLC, sin anemia ni plaquetopenia. Presentaba adenopatías pequeñas cervicales, axilares e inguinales, sin síntomas B, estadio Rai I / Binet B. Por lo que se decide mantenerla en vigilancia activa.

REVISIÓN

La Leucemia Linfática Crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos en el hemisferio occidental con una incidencia ajustada por edad de 4,6 por cada 100.000 habitantes por año según última actualización SEER[(1)].

Tiene una mediana de edad al diagnóstico de 70 años, la mayoría son hombres (1,9:1), y su curso clínico es heterogéneo[(2)].

Múltiples factores intentan predecir este comportamiento, entre ellos los sistemas de estadificación como el de Rai[(3)] y Binet[(4)], que no requieren de imágenes. Además de estas escalas clásicas en las últimas décadas se han ido identificando múltiples marcadores pronósticos que, independientemente del estadio clínico en el que se ubique el paciente, se asocian con una mayor o menor sobrevida libre de progresión o supervivencia global. Entre los marcadores más difundidos y utilizados asociados a un peor pronóstico principalmente con quimioterapia, se encuentran las alteraciones cromosómicas (deleción 17p, deleción 11q), mutación del gen TP53, niveles elevados de β2-microglobulina y el estatus no mutado de los genes de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (IGHV) (alta similitud respecto a la línea germinal)[(5,6)].

De acuerdo a los consensos internacionales actuales la decisión de comenzar o no tratamiento debería basarse únicamente en la presencia de enfermedad sintomática o activa[(7,8)].

Diagnóstico y estadificación:
Presentación clínica
El abordaje diagnóstico de la LLC requiere definir con precisión la entidad clínica mediante citometría de flujo en sangre periférica a través de la identificación de linfocitos B clonales en sangre periférica mantenidos por al menos 3 meses. El inmunofenotipo característico muestra coexpresión de CD19, CD5 y CD23, junto con expresión débil de CD20, CD79b e inmunoglobulina de superficie con restricción de cadenas ligeras (kappa o lambda).
Para superar las limitaciones de los sistemas de estadificación anatómica (Rai y Binet), se han desarrollado y validado múltiples modelos pronósticos orientados a predecir el tiempo hasta el primer tratamiento, siendo los más aceptados:
IPS-E (International Prognostic Score for Early-stage CLL): diseñado específicamente para pacientes asintomáticos en estadios tempranos. Este índice utiliza tres variables de fácil acceso: el estado no mutado de IGHV (uIGHV), un recuento absoluto de linfocitos $\geq 15 \times 10^9$/L y la presencia de adenopatías palpables[9].
CLL-IPI (Chronic Lymphocytic Leukemia International Prognostic Index): integra la edad (> 65 años), el estadio clínico, los niveles de β_2-microglobulina (> 3,5 mg/L), el estado mutacional de IGHV y las alteraciones en TP53 (deleción 17p o mutación puntual)[10].

Uso de imágenes como examen complementario:
La Tomografía Computada (TC) no se recomienda de rutina para el diagnóstico, la estadificación clínica ni el seguimiento periódico durante la vigilancia activa fuera de ensayos clínicos. Solo se indica cuando se planifica tratamiento con venetoclax (para estratificar el riesgo de síndrome de lisis tumoral) o ante la sospecha de transformación de Richter[11,12].

Biomarcadores:
El estudio de biomarcadores en pacientes asintomáticos no está recomendado. Los estudios genéticos e inmunogenéticos se deben realizar únicamente antes de iniciar cada línea de tratamiento para seleccionar la terapia adecuada[11,12].

¿De qué hablamos cuando hablamos de vigilancia activa?
Para todos los pacientes en estadios tempranos asintomáticos (Binet A o B / Rai 0, I o II), la recomendación estándar e inequívoca es la vigilancia activa ya que múltiples ensayos clínicos aleatorizados (incluyendo quimioinmunoterapia precoz con FCR[13] o terapias dirigidas como ibrutinib (vs placebo) en el estudio CLL12[14], venetoclax + obinutuzumab (vs observación) en el estudio EVOLVE[15] o acalabrutinib + venetoclax en pauta corta de 12 semanas en el estudio PreVent-ACaLL[16] han demostrado que iniciar tratamiento de forma temprana en pacientes asintomáticos no ofrece ningún beneficio en la supervivencia global (OS), incluso en presencia de características biológicas de alto riesgo.
Durante la fase de observación se recomienda un seguimiento clínico periódico que incluya: anamnesis y examen físico dirigido (palpación de cadenas ganglionares, hígado y bazo). Hemograma completo con fórmula leucocitaria. Perfil bioquímico renal, hepático, LDH, ácido úrico, beta-2-microglobulina e inmunoglobulinas. Pruebas de Coombs directa, reticulocitos y haptoglobina si se sospecha citopenia autoinmune.
Se recomienda además la vacunación de los pacientes idealmente en este periodo ya que la respuesta inmune se deteriora progresivamente con el avance de la enfermedad y el inicio de tratamientos antineoplásicos. Aunque la tasa de seroconversión y la respuesta humoral pueden ser subóptimas o reducidas en estos pacientes, la vacunación sigue estando fuertemente indicada[11,12].
Entre las vacunas recomendadas se encuentran:

- Herpes Zóster (VZV): vacuna recombinante, recomendada para todos los pacientes y especialmente indicada en aquellos tratados con inhibidores de BTK (BTKi).
- Neumococo: Se aconseja la vacunación antineumocócica (utilizando vacunas conjugadas/proteicas) según las guías nacionales.
- Hepatitis B: Se recomienda la vacunación con vacunas recombinantes contra la hepatitis B, en los pacientes seronegativos.
- Gripe (Influenza): vacunación anual obligatoria con vacuna inactivada.
- SARS-CoV-2 / COVID-19: Vacunación estacional y dosis de refuerzo periódicas. Dado que los pacientes con LLC presentan menores tasas de seroconversión, se aconseja mantener precauciones físicas adicionales (como uso de mascarilla e higiene de manos).

- Virus Sincicial Respiratorio (VSR / RSV): Vacunación de dosis única recomendada para todos los pacientes con LLC/SLL, incluyendo a aquellos menores de 60 años.

Además en este período no debe olvidarse el cribado de segundas neoplasias.

La vigilancia activa finaliza y se debe indicar tratamiento solo cuando el paciente cumple al menos uno de los criterios de enfermedad activa definidos por el *International Workshop on CLL* (iwCLL)[7].

CASO CLINICO (continuación)

En abril de 2025 la paciente consulta por astenia y sudoración nocturna. Tiene Hb 9,9 g/dL con VCM 85, GB 115000/mm³ (L90%) plaquetas 129.000/mm³.

El estudio de la anemia descartó otras causas: reticulocitos bajos, LDH, bilirrubina y haptoglobina normales. Prueba de Coombs directa negativa. Perfil férrico, B12 y folato normales.

La médula ósea mostró una infiltración difusa del 80%. Insuficiencia medular: Rai III / Binet C, con indicación de tratamiento según iwCLL. La TC mostró una adenopatía retroperitoneal de 6 cm.

Biomarcadores: FISH con del(11q) y sin del(17p). TP53 mutado por NGS. IGHV no mutado. β2-microglobulina de 4,2 mg/L.

Con eso, el CLL-IPI es de 9 puntos: riesgo muy alto.

REVISIÓN DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA:

El tratamiento de primera línea de la LLC se ha transformado radicalmente, consolidando a las terapias dirigidas como la estrategia terapéutica predominante. Las guías internacionales han relegado la inmunoquimioterapia (FCR, bendamustina-rituximab [BR], clorambucilo-obinutuzumab) a un papel cada vez más limitado, debido a la superioridad en supervivencia libre de progresión (PFS) y, en algunos casos, supervivencia global (OS) observada con los inhibidores de BTK (BTKi) y los inhibidores de BCL-2 (venetoclax).

Inhibidores covalentes de BTK (cBTKi) en monoterapia continua:

La inhibición continua de BTK bloquea la señalización del receptor de células B, la adhesión estromal y el tráfico tisular, induciendo respuestas duraderas incluso en presencia de factores de alto riesgo genómico:

Ibrutinib: con un seguimiento de hasta 10 años en el ensayo pivotal RESONATE-2, ibrutinib demostró una mediana de PFS de 8,9 años en primera línea. Sin embargo, acalabrutinib y zanubrutinib han ganado preferencia frente a ibrutinib debido a su menor tasa de eventos adversos cardiovasculares[17].

Acalabrutinib: en el ensayo de fase III ELEVATE-TN, acalabrutinib (con o sin obinutuzumab) mostró una PFS a 6 años significativamente superior frente a clorambucilo-obinutuzumab (78,0% con acalabrutinib-obinutuzumab; 61,5% con acalabrutinib en monoterapia vs. 17,2%)[18].

Zanubrutinib: en el ensayo de fase III SEQUOIA, zanubrutinib demostró una PFS superior a los 6 años frente a BR en pacientes sin del(17p) (75,8% vs. 40,1%). En la cohorte no aleatorizada con del(17p)/mutación en TP53 (Cohorte C), zanubrutinib alcanzó una PFS del 64,0% a los 6 años[19].

Esquemas de Duración Fija Basados en Venetoclax (BCL2i)

Los regímenes de duración fija combinan venetoclax con anticuerpos anti-CD20 o BTKi para inducir remisiones profundas con altas tasas de enfermedad residual mínima medible indetectable (uMRD), permitiendo la suspensión del tratamiento y periodos libres de fármaco:

Venetoclax + Obinutuzumab (VenO): administrado durante 12 ciclos (1 año). En el ensayo CLL14, VenO demostró una mediana de PFS de 76,2 meses y una PFS a 5 años del 62,6% frente al 27,0% con clorambucilo-obinutuzumab, alcanzando un 74,5% de uMRD en sangre periférica[20]. En el ensayo GAIA/CLL13, VenO alcanzó una tasa de uMRD del 86,5% y una PFS a 3 años del 87,7%, demostrando además que obinutuzumab es un anticuerpo más potente que rituximab en esta patología[21].

Ibrutinib + Venetoclax (IV): régimen oral de duración fija (15 ciclos, 3 con ibrutinib y 12 combinado con venetoclax). En el ensayo GLOW, IV logró una PFS superior frente a clorambucilo-obinutuzumab, con un 54,7% de uMRD[22]. En el ensayo CAPTIVATE, de fase II, la cohorte de duración fija alcanzó una PFS a 5,5 años del 66,0% y OS del 97,0%[23]. En el ensayo FLAIR, IV guiado por MRD demostró una PFS a 3 años del 97,2%. Sin embargo, el tratamiento guiado por MRD no se encuentra actualmente aprobado[24].

Acalabrutinib + Venetoclax (± Obinutuzumab): evaluado en el ensayo AMPLIFY, el doblete acala-

brutinib-venetoclax (AV) y el triplete con obinutuzumab (AVO) mostraron tasas de PFS a los 36 meses del 76,5% y 83,1%, respectivamente, con un perfil de seguridad cardiovascular favorable[25].

Algoritmo de selección individualizada del tratamiento

Dado que no existe una única terapia universal superior para todos los pacientes, y a la luz de los resultados del estudio CLL17, que realizó una comparación directa entre ibrutinib, VenO e IV con un seguimiento de 3 años, la elección en primera línea debe individualizarse evaluando otras variables[8,26,27].

Edad y estado general: a los fines de equilibrar la tolerancia a episodios transitorios de toxicidad (asociados al ramp-up de venetoclax) frente a los riesgos de la exposición crónica prolongada a BTKi. En pacientes ancianos frágiles debe evaluarse la funcionalidad y el apoyo social.

Biología de la enfermedad: en presencia de alteración en TP53, ya sea por del(17p) o mutación en TP53, los BTKi continuos en monoterapia o combinaciones orales potentes son la estrategia habitualmente considerada. En pacientes con uIGHV, ambas clases (BTKi y venetoclax) son altamente efectivas. En IGHV mutado (mIGHV), los esquemas de duración fija (VenO) ofrecen remisiones duraderas[20].

Presentación clínica y carga tumoral: pacientes con alta carga tumoral (adenopatías bulky ≥ 5-10 cm o linfocitosis marcada) presentan un riesgo elevado de síndrome de lisis tumoral durante el inicio de venetoclax. En este contexto, la terapia continua con BTKi o el debulking previo con BTKi ofrecen una alternativa más segura.

Fármacos concomitantes y comorbilidades: en pacientes con antecedentes cardiovasculares (fibrilación auricular, hipertensión), deben priorizarse cBTKi de 2.ª generación (acalabrutinib, zanubrutinib) o esquemas con venetoclax. En pacientes anticoagulados, venetoclax evita el riesgo de sangrado asociado a los BTKi. Asimismo, deben ajustarse las interacciones con el CYP3A4.

Expectativas del paciente y logística: elección entre una terapia de duración fija con un periodo libre de fármacos frente a la comodidad de un tratamiento oral continuo. En estudios de evidencia en vida real, la residencia a > 100 km de un centro oncológico terciario fue un predictor independiente significativo para la selección de BTKi continuos orales (70,0% vs. 30,0%), debido a la menor carga de traslados [28].

Por lo tanto, el tratamiento de elección en primera línea es una situación que debe individualizarse según las características biológicas y clínicas del paciente, sus comorbilidades, los tratamientos concomitantes y sus preferencias[27].

CASO CLINICO (continuación)

Se discute en ateneo el caso y, por la preferencia de la paciente de un tratamiento con duración finita, se elige ibrutinib + venetoclax.

Realiza su primera línea en mayo de 2025. Empieza con ibrutinib 420 mg/día en monoterapia durante 3 ciclos. El riesgo de lisis tumoral es intermedio previo al inicio de venetoclax. La escalada de dosis se realiza como está establecido en 5 semanas, sin presentar lisis tumoral bioquímica.

En diciembre de 2025, en su octavo ciclo de tratamiento presenta fibrilación auricular de alta respuesta e hipertensión arterial. Se suspende el ibrutinib en forma definitiva, se controla la frecuencia y se anticoagula con apixabán. Continúa con venetoclax solo hasta completar el plan en julio de 2026.

REVISIÓN DE TOXICIDAD CARDIOVASCULAR CON BTKI

Los avances en el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) han prolongado la sobrevida de los pacientes y, con ello, han reforzado la importancia de prevenir y manejar la toxicidad de los tratamientos crónicos. Los iBTK se asocian a un espectro de eventos cardiovasculares que incluye fibrilación auricular (FA), hipertensión arterial (HTA), arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca y sangrado[29,30].

La mayor parte de la evidencia proviene de estudios con ibrutinib, por ser el primer fármaco aprobado de su clase. Los iBTK de segunda generación (acalabrutinib, zanubrutinib) son más selectivos y tienen menos efectos off-target, por lo que su uso es cada vez más frecuente en la práctica[29-31].

Si bien la recomendación general es referir al paciente a un cardio-oncólogo previo al inicio del tratamiento y ante la aparición de toxicidades cardiovasculares, en la mayoría de los casos en nuestro país la disponibilidad de dichos subespecialistas es limitada. Por tal motivo, la derivación suele ser hacia un cardiólogo general, por lo que nos toca como hematólogos conocer el manejo cardiovascular de estas drogas y muchas veces darlas a conocer a los cardiólogos.

Incidencia reportada de eventos adversos cardiovasculares según iBTK

Ibrutinib. La FA de novo se presenta en 3 a 16% de los pacientes[32]. La HTA es la toxicidad más frecuente: 71,6% de los pacientes normotensos desarrolló HTA durante el tratamiento, con HTA de alto grado (>160/100 mmHg) en hasta 18%, y 82,4% de los hipertensos previos presentó empeoramiento.

Acalabrutinib. La incidencia de FA de novo es de 5 a 9% y la de insuficiencia cardíaca sintomática es menor a 1%[33]. La incidencia de arritmia ventricular fue de 394 por 100.000 personas-año, frente a 48,1 en sujetos de edad similar no tratados con iBTK.

Zanubrutinib. La FA de novo se reporta en 3 a 6% de los pacientes[34], la HTA en 5 a 11% y el sangrado en 28%.

Pirtobrutinib. La incidencia de FA de novo es de 3,2%. La HTA relacionada al tratamiento es menor a 1%, sin casos de grado ≥3.

Factores predisponentes

Los factores asociados a mayor riesgo de toxicidad cardiovascular son la edad avanzada, el sexo masculino, la enfermedad valvular, la HTA, la enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular o portadores de marcapasos o cardiodesfibrilador) y los signos de anomalía auricular izquierda en el electrocardiograma (ECG). Estos factores fueron identificados en pacientes tratados con ibrutinib y se asociaron principalmente al desarrollo de FA.

Evaluación cardíaca inicial

Antes de iniciar un iBTK se recomienda una evaluación cardiovascular, con optimización de los factores de riesgo y tratamiento de la enfermedad cardiovascular preexistente.

La evaluación basal de todos los pacientes debe incluir:

- Historia clínica completa, con antecedentes de arritmias, insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular, cardiopatía isquémica y enfermedad valvular, en especial mitral.
- Factores de riesgo cardiovascular: diabetes, obesidad, HTA, dislipemia y enfermedad renal crónica.
- Medición de la presión arterial y ECG.
- Revisión de la medicación concomitante y su potencial interacción con iBTK.
- Ecocardiograma transtorácico. Recomendado en pacientes de alto riesgo cardiovascular (múltiples factores) o enfermedad cardíaca establecida.

Elección del tratamiento

Los pacientes menores de 70 años sin factores de riesgo cardiovascular pueden recibir ibrutinib o un iBTK de segunda generación. En quienes tienen enfermedad cardiovascular establecida, como FA bien controlada, HTA, insuficiencia cardíaca o valvulopatía, se prefieren acalabrutinib o zanubrutinib por sobre ibrutinib. También considerar en estos casos los inhibidores de BCL-2 combinados con Anti-CD20.

El consenso internacional no recomienda los iBTK en pacientes con antecedente de arritmia ventricular, antecedente familiar de muerte súbita, HTA severa no controlada o insuficiencia cardíaca severa o no controlada (fracción de eyección <30%). La insuficiencia cardíaca activa es una contraindicación relativa: si está bien controlada, puede indicarse un iBTK de segunda generación con seguimiento conjunto con cardiología[30].

Monitoreo durante el tratamiento

La presión arterial debe medirse en cada visita. Se sugiere además el control domiciliario, por la alta incidencia de HTA de novo, con controles frecuentes durante los primeros 3 a 6 meses. El ECG se repite cada 3 meses durante el primer año y luego cada 3 a 6 meses o según síntomas. Puede recomendarse el tamizaje oportunista de arritmias mediante palpación del pulso o dispositivos portátiles como los relojes inteligentes. En los pacientes con palpitaciones o síncope sin FA documentada considerar realizar un Holter.

Ante la detección de una arritmia se solicita ecocardiograma, se deriva a cardio-oncología si está disponible, de lo contrario a cardiología general, y se considera el cambio a un iBTK de segunda generación. En los pacientes con insuficiencia cardíaca se recomienda ecocardiograma, ECG y Holter basales, un nuevo ECG a los 3 meses, control de la presión arterial dos veces por semana y evaluación periódica de la fracción de eyección cada 6 a 12 meses.

Interacciones farmacológicas y enfermedad cardiovascular preexistente

En los pacientes que inician ibrutinib puede utilizarse en general toda la medicación cardiovascular, con dos excepciones principales: los bloqueantes

cálcicos no dihidropiridínicos y los inhibidores directos de la trombina. Diltiazem y verapamilo inhiben el citocromo P450 3A4 y elevan entre 6 y 9 veces los niveles plasmáticos de ibrutinib; los bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos (amlodipina), en cambio, son relativamente seguros. Ibrutinib inhibe la glicoproteína P intestinal, lo que reduce la eliminación de dabigatrán y aumenta su concentración, por lo que este anticoagulante no se recomienda. También aumenta los niveles de los inhibidores del factor Xa, aunque sin eventos adversos significativos, y son la opción anticoagulante con menor interacción, y la que se prefiere en pacientes con iBTK y FA.
La amiodarona también debería evitarse en estos pacientes ya que presenta una interacción mayor, aumentado el nivel de Ibrutinib en sangre entre 3 a 6 veces. La digoxina tiene una interacción moderada, por lo que el ibrutinib debería usarse con cautela en estos casos.
En la HTA preexistente pueden emplearse betabloqueantes, inhibidores del sistema renina-angiotensina y bloqueantes cálcicos dihidropiridínicos, junto con un control intensivo de los factores de riesgo.

Fibrilación auricular durante el tratamiento
En un paciente sin antecedentes de FA ni de síntomas previos que inició recientemente un iBTK, lo más probable es que el fármaco sea el factor precipitante. El primer paso es evaluar la estabilidad hemodinámica:

- **Paciente inestable:** se prefiere el control del ritmo, con cardioversión o antiarrítmicos, evitando amiodarona y dronedarona por su interacción con ibrutinib.
- **Paciente estable:** Son los que veremos los hematólogos. Se prefiere el control de la frecuencia, dado el alto riesgo de recurrencia mientras continúa el iBTK. Se recomienda tratamiento con betabloqueantes.

Si no se logra controlar la frecuencia con betabloqueantes y se requiere diltiazem o verapamilo, las opciones son reducir la dosis de ibrutinib o reemplazarlo por inhibidores más selectivos.
La indicación de anticoagulación se define con un puntaje validado de riesgo tromboembólico, como CHA_2DS_2-VASc, que no fue estudiado en oncología. En este caso se prefieren los inhibidores del factor Xa. La warfarina fue excluida de la mayoría de los ensayos clínicos con iBTK y es una opción menos preferida. El dabigatrán debe evitarse. Si la anticoagulación está contraindicada o el paciente presenta sangrado, puede considerarse el cierre de la orejuela izquierda en casos seleccionados, teniendo en cuenta que los antiagregantes que suelen indicarse después del procedimiento aumentan el riesgo de sangrado con ibrutinib.
La aparición de FA no obliga por sí misma a suspender el iBTK. Los pacientes con pocos factores de riesgo, incluidos aquellos con CHA_2DS_2-VASc de 0 o 1, suelen poder continuarlo, y la anticoagulación habitualmente no requiere interrumpir el tratamiento. La decisión debe tomarse en un equipo multidisciplinario que pondere el beneficio oncológico frente al riesgo de sangrado y de accidente cerebrovascular.

Hipertensión arterial
La HTA de reciente aparición o el empeoramiento de una HTA preexistente es la toxicidad cardiovascular más frecuente con ibrutinib. Su manejo es el mismo que en el resto de los pacientes, con la salvedad de evitar diltiazem y verapamilo por su interacción con ibrutinib. Si la HTA está bien controlada puede indicarse un iBTK, manteniendo un umbral bajo para iniciar o intensificar el tratamiento antihipertensivo. Si la hipertensión es de difícil manejo se recomienda rotar a un inhibidor de segunda generación.

Sangrado
Ibrutinib aumenta el riesgo de sangrado por su efecto sobre la función plaquetaria, mediado por la inhibición off-target de otras quinasas. La mayoría de los eventos son de bajo grado y el riesgo es mayor cuando se combina con antiagregantes. La doble antiagregación está contraindicada con ibrutinib: si se requiere un antiagregante, debe utilizarse uno solo, preferentemente un inhibidor de P2Y12. El riesgo también existe con los iBTK de segunda generación, aunque en general es menor, por su mayor selectividad.
Ante procedimientos con riesgo de sangrado, ibrutinib debe suspenderse 3 días antes y después de los procedimientos menores y 7 días antes y después de los mayores. Si el paciente presenta sangrado, el iBTK se suspende hasta su resolución. En el sangrado menor, la suspensión suele resolver los síntomas en 2 a 3 días; el sangrado severo puede requerir transfusión de plaquetas independientemente del recuento.

Duración del tratamiento y alternativas

El tratamiento con ibrutinib habitualmente se continúa hasta la progresión o hasta una toxicidad inaceptable. En los pacientes que desarrollan toxicidad cardiovascular se recomienda considerar el cambio a un iBTK de segunda generación; continuar con ibrutinib en estos casos suele ser consecuencia de la falta de acceso a esos fármacos.

Frente a una toxicidad difícil de tolerar puede ser razonable o necesario suspender el iBTK, al menos temporalmente. Si las opciones terapéuticas son limitadas y el cuadro cardiovascular está controlado, puede considerarse la reexposición. En cambio, ante FA de difícil manejo, síndrome coronario agudo reciente o insuficiencia cardíaca de difícil control deben considerarse alternativas a los iBTK, como venetoclax.

En conclusión, la toxicidad cardiovascular de los iBTK es frecuente pero en la mayoría de los casos manejable sin resignar el beneficio oncológico. Sus pilares son la evaluación basal, la elección del fármaco según el riesgo de cada paciente, el monitoreo sistemático de la presión arterial y del ritmo, la atención a las interacciones farmacológicas y el trabajo conjunto con cardiología o cardio-oncología.

CASO CLINICO (Continuación)

Dos meses después de terminar (septiembre 2026), aumentan la linfocitosis y las adenopatías y la Hb baja a 9,5 g/dL.

PET-TC sin evidencia de transformación de Richter. Nuevo FISH muestra del(17p).

Es una recaída temprana después de venetoclax (menos de 24 meses). Se indica zanubrutinib en forma continua. Se ajusta el control cardiológico y se monitorea presencia de sangrado por recibir apixabán.

REVISION ESTRATEGIAS FRENTE A LA RECAÍDA Y LA REFRACTARIEDAD

La aprobación de nuevas terapias dirigidas ha cambiado radicalmente el tratamiento de la LLC en recaída o refractaria (LLC R/R) en la última década. Estos agentes han transformado el tratamiento tanto de la enfermedad en recaída como en pacientes no tratados previamente[35]. Sin embargo, la terapia convencional para la LLC no es curativa y la mayoría de los pacientes experimentan una recaída. Además, una proporción de pacientes requerirá un cambio de tratamiento debido a intolerancia. En este contexto, se analizará la elección del tratamiento posterior para los pacientes con enfermedad progresiva o intolerancia al tratamiento inicial, considerando los tres escenarios clínicos posibles:

1. Pacientes con LLC R/R a tratamiento inmunoquimioterápico.
2. Pacientes con LLC R/R a tratamientos basados en venetoclax.
3. Pacientes con LLC R/R a tratamiento con cBTKi.

Es importante destacar que la recaída o refractariedad de la enfermedad no constituye necesariamente una indicación de tratamiento, ya que muchos pacientes en esta situación son asintomáticos y pueden ser objeto de seguimiento sin intervención durante un largo periodo de tiempo. El tratamiento debe iniciarse únicamente cuando se cumplan los criterios del International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), es decir, en presencia de signos o síntomas de actividad de la enfermedad, al igual que en los pacientes recién diagnosticados[7].

Además de la terapia inicial o previa, para la elección del tratamiento de la LLC R/R es importante tener en consideración diversos aspectos relacionados con el paciente, la enfermedad, el tratamiento previo y los factores socioeconómicos[36]. La edad del paciente, su estado físico o comorbilidades y las características genéticas/moleculares de la enfermedad al momento de la progresión, deben ser considerados en la decisión terapéutica, tanto como las características de la primera línea (1L) de tratamiento realizada: duración continua o fija, calidad, profundidad y duración de la respuesta, tolerancia/toxicidad experimentada, preferencia del paciente y experiencia del médico tratante[11].

Dado que actualmente contamos con un mayor número de opciones terapéuticas en LLC, el desafío fundamental lo constituye la selección individualizada y "a medida" para cada paciente, al igual que la elección de la secuencia óptima de terapias, con el objetivo de lograr una sobrevida más prolongada manteniendo una mejor calidad de vida. Sin embargo, a la fecha no contamos con estudios prospectivos y randomizados que hayan analizado todas las posibles secuencias de tratamiento disponibles, ni datos sistemáticos de retratamientos. Por lo tanto la evidencia actualmente disponible se basa mayoritariamente en estudios retrospectivos y/u observacionales.

1) Pacientes con LLC R/R a tratamiento inmunoquimioterápico (IQT)

Los pacientes con LLC en recaída tras QT/IQT no debería ser tratados nuevamente con QT/IQT si se

cuenta con terapias dirigidas eficaces, disponibles y accesibles[11].

Opción: tratamiento con iBTKc:

El **ibrutinib** fue aprobado en 2014 como tratamiento para pacientes con LLC que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa, basándose en los resultados iniciales del estudio de fase Ib/II PCYC-1102, posteriormente confirmados por el estudio multicéntrico aleatorizado RESONATE en pacientes con LLC previamente tratada. Los datos de seguimiento a largo plazo de ambos ensayos demostraron que el ibrutinib, administrado en monoterapia, proporcionaba un beneficio significativo en la LLC R/R; la sobrevida libre de progresión (SLP) y la sobrevida global (SG) estimadas a los 7 años fueron del 34 % y el 55 %, respectivamente, en el estudio de fase I-IIb, mientras que en el estudio RESONATE a los 5 años fueron del 40 % y el 60 %, respectivamente. El beneficio del ibrutinib se observó en todos los grupos de riesgo, aunque los pacientes con alteraciones en TP53 y cariotipo complejo presentaron una SLP y una SG más cortas.

Tanto **acalabrutinib** como **zanubrutinib**, iBTKc de segunda generación, también han demostrado eficacia en pacientes con LLC R/R: el acalabrutinib administrado en monoterapia demostró un beneficio significativo en SLP en comparación con la rama de control (bendamustina con rituximab o idelalisib con rituximab) en el estudio ASCEND. Con un seguimiento de 36 meses, la SLP fue del 63% para acalabrutinib, frente al 21% para el control y no se observaron diferencias en la SLP entre los distintos grupos de riesgo. Ambos iBTKc de segunda generación han demostrado una eficacia no inferior para acalabrutinib y superior para zanubrutinib, así como un perfil de seguridad más favorable cuando fueron comparados con ibrutinib. En el estudio ELEVATE R/R, pacientes previamente tratados y con características genéticas de alto riesgo, fueron aleatorizados a recibir acalabrutinib o ibrutinib. Acalabrutinib demostró una SLP no inferior a la de ibrutinib, junto con un perfil de seguridad más favorable y una menor toxicidad cardiovascular. Respecto de zanubrutinib, también se ha demostrado superioridad frente a ibrutinib: con una mediana de seguimiento de 42,5 meses, se mantuvo el beneficio en SLP para zanubrutinib (HR: 0,68) con una tasa de SLP a los 36 meses del 65,4% en el brazo de tratamiento con zanubrutinib y del 54,4% en el brazo con ibrutinib[37]. Por lo expuesto, los iBTKc de segunda generación constituyen una opción preferida frente a ibrutinib para el tratamiento en monoterapia continua, de acuerdo con las recientes guías publicadas por la Asociación Europea de Hematología[11].

Opción tratamiento con regimen basado en venetoclax:

Otra opción efectiva en pacientes con LLC RR a IQT es la combinación de **venetoclax más rituximab** (VenR), evaluada en el estudio Murano y cuyos datos finales fueron publicados con una mediana de seguimiento de 7 años. Con un tratamiento de duración fija (2 años) y en comparación con bendamustina más rituximab (BendaR) por 6 ciclos, la SLP a los 7 años fue del 23% con VenR mientras que la SG a 7 años fue de 69% para VenR y 51%, para BendaR, demostrando una superioridad estadísticamente significativa de VenR tanto en SLP como en SG[38].

A la fecha, la información prospectiva más actualizada sobre pacientes con LLC en recaída o progresión posterior a un tratamiento con IQT, proviene del estudio CLL13/GAIA, a partir del análisis de la evolución de los pacientes con indicación de tratamiento, luego de un período de observación de 65 meses. De los 229 pacientes inicialmente asignados al brazo IQT en este estudio, 65 pacientes requirieron una segunda línea (2L) de tratamiento de acuerdo con la decisión del medico tratante: 34 pacientes recibieron un tratamiento basado en iBTK, 22 recibieron un tratamiento basado en venetoclax y 5 recibieron venetoclax e iBTK en combinación. La sobrevida libre de tratamiento 2 (SLT2), definida como el tiempo desde el inicio de la 2L hasta la necesidad de un tratamiento posterior, fue del 95%, 75% y 40% respectivamente, para los pacientes que recibieron tratamientos basados en iBTK, venetoclax o la combinación de venetoclax e iBTK (con una mediana de 2 años de seguimiento)[39].

2) Pacientes con LLC R/R a tratamientos basados en Venetoclax.

Para los pacientes que han sido tratados con venetoclax, el **retratamiento** con un régimen basado **en venetoclax** (especialmente la combinación de venetoclax y rituximab) es una opción viable en pacientes seleccionados que han logrado una respuesta previa duradera.

- En el análisis final del estudio Murano citado previamente, se reportó una SLP a 7 años del 23% y una SG del 70% para los pacientes del brazo Ven+R. En un subestudio, 25 pacientes recibieron retratamiento con VenR, ya sea por progresión de la enfermedad o como consecuencia del entrecruzamiento del brazo Benda+R, y se reportaron los siguientes resultados: la mediana de SLP fue de 23 meses, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 72 % y el 32 % alcanzó EMR indetectable (uMRD) en la evaluación al finalizar el retratamiento[38].
- La Dra Harrup y colaboradores, reúne la información de este subestudio del ensayo Murano y de otros pacientes retratados con VenR fuera del contexto del subestudio, como así también de pacientes tratados con iBTKc en la recaída, observando resultados concordantes: los pacientes recaídos a un tratamiento previo con VenR demostraron altas TRG, ya sea con terapias con iBTK como frente a la reexposición a regímenes basados en venetoclax[40].
- Con una mediana de seguimiento de 65 meses, en el estudio CLL13/GAIA se reportaron 177 pacientes con progresión de enfermedad e indicación de tratamiento, de los cuales 112 pacientes habían recibido un tratamiento de 1L basado en venetoclax. Para estos pacientes, la SLT2 a 2 años -según el tratamiento utilizado en la 2L: IQT, iBTK, venetoclax o la combinación de venetoclax e iBTK- fue del 27,8%, 77,9%, 81,4% y 100 %, respectivamente. Hasta el momento, este análisis constituye probablemente la mayor cohorte publicada de pacientes que recibieron tratamiento de 2L tras un tratamiento de 1L basado en venetoclax. Considerando que la elección del tratamiento de 2L quedó a criterio del médico tratante y que el análisis se centró en pacientes que presentaron recaída de enfermedad durante los primeros años posteriores a la 1L, el retratamiento con venetoclax en pacientes con LLC y TP53 wild-type parece constituir una estrategia factible luego de una 1L basada en venetoclax, con tasas de SLT2 a los 2 años superiores al 80%[39].
- La combinación de venetoclax y obinutuzumab no está aprobada en Argentina para el tratamiento de la LLC recaída; no obstante, obinutuzumab ha demostrado ser superior a rituximab cuando se utiliza junto con venetoclax como tratamiento de 1L, de acuerdo a los datos del estudio GAIA/CLL13.

Los **iBTKc** constituyen otra alternativa para los pacientes que previamente tratados con esquemas basados en venetoclax en 1L.

Diversos ensayos clínicos y estudios de la práctica clínica real, que han demostrado TRG elevadas y sostenidas con iBTKc en este contexto[41-43].

El tratamiento con iBTKc constituye una alternativa aceptable en pacientes que presentan recaída a un tratamiento de duración fija con venetoclax siempre que no hayan recibido previamente iBTKc. En pacientes con exposición previa a iBTKc, la posibilidad de reutilizar esta clase terapéutica debe evaluarse individualmente, considerando fundamentalmente el motivo de su discontinuación y la eventual presencia de resistencia al tratamiento. En un estudio de cohorte retrospectivo de gran tamaño que evaluó los resultados del tratamiento subsiguiente al uso de venetoclax, se observó que los iBTK producían respuestas duraderas en pacientes sin evidencia de resistencia previa a esta clase terapéutica. En cambio, ante progresión o resistencia previa a un iBTKc, los iBTK no covalentes (iBTKnc), particularmente pirtobrutinib, constituyen la alternativa terapéutica preferida[44].

3) Pacientes con LLC R/R a tratamiento con iBTK

Las recomendaciones actuales para pacientes con LLC tratada con un iBTKc (ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib en tratamiento continuo) son:

- Los pacientes con progresión de la enfermedad tras el tratamiento con un iBTKc, no deberían recibir un segundo iBTKc como estrategia de secuenciación, sino cambiar a un régimen basado en venetoclax o al iBTK no covalente pirtobrutinib (aprobado recientemente en Argentina para este contexto)[45-47].
- Los pacientes que interrumpen el tratamiento con iBTKc debido a eventos adversos y posteriormente recaen tras un periodo de observación, pueden ser candidatos a un nuevo tratamiento con un iBTK, ya sea el mismo u otro iBTK covalente o un iBTK no covalente.

Los estudios ELEVATE-RR y ALPINE han evaluado la eficacia y seguridad de los iBTK de 2o generación frente a ibrutinib en pacientes con LLC R/R. Si bien la población estudiada difirió entre ambos ensayos, ambos estudios demostraron un perfil de seguridad mas favorable para el iBTK de 2o generación. Acalabrutinib demostró una eficacia no inferior a ibrutinib (de acuerdo con el diseño de no inferioridad del

estudio ELEVATE RR) mientras que zanubrutinib demostró una mayor eficacia frente a ibrutinib en el estudio ALPINE. Así mismo se han comunicado datos que demuestran una baja tasa de recurrencia y menor severidad de los eventos adversos en pacientes que discontinuaron ibrutinib o acalabrutinib por intolerancia y posteriormente fueron tratados con zanubrutinib[42].

Otra alternativa luego de la interrupción del iBTKc por intolerancia, es venetoclax-rituximab. Diversos estudios han comunicado TRG del 70%- 80% con venetoclax tras el fracaso del tratamiento con iBTK. Estos datos se sustentan, entre otros, de una evaluación multicéntrica, retrospectiva y de la práctica clínica real que incluyó 683 pacientes con LLC, en la que el tratamiento con venetoclax tras el fracaso de ibrutinib se asocio con resultados superiores a los observados con idelalisib o IQT.[45] La combinación de **venetoclax y rituximab** ofrece la ventaja de un tratamiento de duración limitada y por ello puede preferirse en pacientes con comorbilidades o intolerancia a los iBTKc.

Pirtobrutinib puede ser considerado una alternativa terapéutica en pacientes con progresión o intolerancia tras el tratamiento con un iBTKc, particularmente en aquellos con enfermedad previamente expuesta a múltiples líneas terapéuticas. La evidencia disponible, derivada principalmente del estudio BRUIN CLL-321, demuestra actividad clínica relevante en esta población. Entre los pacientes previamente tratados con iBTKc, la TRG fue del 73%, alcanzando el 82% al incluir las respuestas parciales con linfocitosis, con una mediana de SLP de 19,6 meses. En pacientes con exposición previa tanto a iBTK como de BCL2, la TRG fue del 70%, con una mediana de SLP de 16,8 meses. Su mecanismo de inhibición no covalente y reversible de la BTK, independiente del residuo C481, constituye una base biológica para su actividad en pacientes con resistencia asociada a mutaciones como BTK C481S. El perfil de seguridad resulta, en términos generales, manejable. La discontinuación del tratamiento por eventos adversos relacionados con el fármaco fue infrecuente (2,8%)[48].

Recientemente, se ha publicado el estudio BRUIN CLL-322 que evaluó pirtobrutinib en combinación con venetoclax y rituximab (PVR) frente a la estrategia del estudio Murano VenR, ambas terapias de duración fija. Los datos demuestran una superioridad significativa del triplete (PVR) frente al doblete (VenR) en pacientes con LLC RR. PVR demuestra beneficio en todos los subrupos y lo mantiene de forma consistente en subgrupos de mal pronóstico, incluyendo aquellos pacientes con mutaciones de TP53 o deleción 17p, y en aquellos que ya habían progresado previamente a un iBTKc (como ibrutinib o acalabrutinib).

Respecto de la toxicidad de pirtobrutinib, su perfil cardiovascular favorable se preservó en la combinación, mostrando tasas bajas de fibrilación auricular (~3%) en ambos brazos. Llamativamente, el síndrome de lisis tumoral grado ≥3 fue menor en el brazo PVR (1%) que en el VR (4%). [49]

En la tabla 1, se detallan algunos datos de la eficacia comparada entre ambas ramas del estudio.

Con la información disponible, la combinación PVR (no aprobada en nuestro medio) podría convertirse en un nuevo estándar de tratamiento de duración fija en el escenario de la LLC RR, superando la eficacia del esquema tradicional VR sin comprometer la seguridad del paciente. Esto se confirmará con mayor seguimiento del estudio.

También se han informado los datos en comparación cabeza a cabeza de pirtobrutinib con ibrutinib. Si bien este estudio (BRUIN CLL-314) incluyó pa-

TABLA 1. Estudio BRUIN CLL-322: Pirtobrutinib, Venetoclax y Rituximab vs Venetoclax y Rituximab.

Objetivo	PVR	VR	Impacto Clínico
SLP a 24 meses	86.9%	71.8%	El triplete reduce el riesgo de progresión o muerte en un 45.3% (HR: 0.547).
Mediana de SLP	N/A	39.7 m	PVR prolonga de forma estadísticamente significativa el tiempo sin progresión.
Tasa de RC	31.8%	23.3%	Respuestas más profundas con el esquema de tres fármacos.
uMRD	86%	61%	Mayor tasa de erradicación de la enfermedad a nivel molecular al final del tratamiento.
EA grado ≥ 3	78.8%	73.0%	Perfil de toxicidad muy similar; la adición de pirtobrutinib no sumó toxicidad desproporcionada.

cientes con LLC no previamente tratados y pacientes recaídos, todos eran virgenes de tratamiento con iBTK y marca un hito al ser el primer ensayo de fase 3, que compara cabeza a cabeza, un iBTK covalente y uno no covalente. Los datos respaldan el uso de pirtobrutinib en 1L como monoterapia continua, debido a que demuestra una eficacia al menos equivalente a ibrutinib (diseño del estudio de no inferioridad) reduciendo los efectos secundarios cardíacos y la necesidad de interrumpir o disminuir las dosis del tratamiento. Algunos de los datos relevantes se muestran en la tabla 2[50].

En la medida que se disponga de un seguimiento mas prolongado, sería importante desarrollar en paralelo más estudios en condiciones de práctica clínica real que evalúen las diferentes secuencias de tratamiento y de esta forma determinar si el pirtobrutinib en primera línea será preferible a ibrutinib o a un iBTKc de segunda generación, o si es mejor reservar el pirtobrutinib para la situación de enfermedad recaída o refractaria.

En conjunto, la evidencia derivada de los estudios analizados en esta revisión pone de manifiesto la necesidad de llevar a cabo estudios prospectivos que evalúen de manera sistemática las diferentes estrategias de secuenciación terapéutica, con el objetivo de optimizar la selección del tratamiento y el abordaje de los pacientes con LLC R/R.

LLC RR: pacientes doble expuestos y pacientes doble refractarios.

El término «*doble exposición*» se refiere a pacientes que han recibido tanto iBTK como iBCL-2, pero que han interrumpido el tratamiento con alguno de ellos, ya sea según lo previsto o debido a eventos adversos. En este subgrupo de pacientes, la interrupción no se debe a la progresión de la enfermedad y es posible volver a exponerlos a cualquiera de las dos clases de fármacos.

El término «*doble refractariedad*» se refiere a pacientes que presentan progresión de la enfermedad tras el tratamiento con ambas clases (ya sea tras un tratamiento continuo con iBTK covalentes y otro continuo con venetoclax, o poco después de un tratamiento de duración limitada basado en venetoclax); este grupo es de alto riesgo y tiene como opción de tratamiento preferencial al pirtobrutinib.

El término «*doble exposición con refractariedad única*» se refiere a pacientes que han recibido tanto iBTK como de BCL-2, pero que presentan progresión de la enfermedad tras el tratamiento con una sola de estas clases. Estos pacientes pueden volver a recibir la clase de fármaco a la que no son refractarios o cambiar a pirtobrutinib[11].

Otros tratamientos a considerar en pacientes con doble refractariedad son:

- Trasplante alogénico de células madre (alloSCT), utilizando pirtobrutinib o la combinación de idelalisib y rituximab como tratamiento puente al trasplante en aquellos pacientes candidatos que tengan la enfermedad controlada, con el objetivo de lograr la máxima respuesta antes del procedimiento. Los datos de eficacia son insuficientes en este escenario.
- Inclusión en ensayos clínicos (degradadores de BTK, anticuerpos biespecíficos, terapia CART, todas estrategias con resultados preliminares satisfactorios)[11].

TABLA 2. Datos relevantes del estudio BRUIN CLL-314 que compara Pirtobrutinib e Ibrutinib en LLC 1L monoterapia (diseño de no inferioridad).

Objetivo	Pirto-brutinib	Ibrutinib	Impacto clínico
TRG	92.9%	85.8%	Demuestra la no inferioridad (objetivo principal del estudio) y una tendencia de superioridad numérica.
SLP	N/a	Menor a los 24 m	El análisis preliminar muestra una reducción del riesgo de progresión o muerte (HR de 0.24), a favor de pirtobrutinib en 1L.
FA / Flutter	2.4%	13.5%	Pirtobrutinib presenta incidencia menor.
HTA	10.6%	15.1%	Pirtobrutinib presenta incidencia menor.
Reducción de dosis por EA	7.9%	18.2%	Pirtobrutinib es significativamente mejor tolerado, requiriendo menos ajustes de dosis durante el tratamiento.

Declaración de conflictos de interés: Augusto Miroli declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie, Astrazeneca, BeOne y Janssen por conferencias y actividades educativas. Silvana Cugliari declara haber recibido honorarios por parte de AbbVie; Adium; AstraZeneca; BeOne; Elea; Janssen; Lilly y Takeda por conferencias y actividades educativas.

Bibliografía

1. The surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute, Cancer Stat Facts: Leukemia – Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) (2024).
2. Hallek M. Chronic Lymphocytic Leukemia: 2025 Update on the Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. American Journal of Hematology. 2025; 100:450-480
3. Rai KR, Han T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. Hematol Oncol Clin North Am. 1990 Apr;4(2):447-56.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1981 Jul 1;48(1):198-206.
5. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. American journal of hematology. 2021 Dec 1;96(12):1679-705.
6. Cohen JA, Bomben R, Pozzo F, Tissino E, Harzschel A, Hartmann TN, et al. An Updated Perspective on Current Prognostic and Predictive Biomarkers in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Context of Chemoimmunotherapy and Novel Targeted Therapy. Cancers. 2020 Apr 7;12
7. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018 Jun 21;131(25):2745-60.
8. Martino EA, Caserta S, Vigna E y col. To treat or not to treat: Navigating early-stage CLL in the era of targeted therapy. Eur J Haematol 2026; 116:102–118.
9. Condoluci A, Terzi di Bergamo L, Langerbeins P y col. International Prognostic Score for Asymptomatic Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia. Blood 2020; 135:1859–1869
10. International CLL IPI Working Group. An International Prognostic Index for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL-IPI): A meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncology 1 (2016): 779-790.
11. Eichhorst B, Ghia P, Bosch F, Clifford R, Gregor M, Guieze R, Kater AP, Niemann CU, Pospisilova S, Robak T, Schuh A, Stamatopoulos K, Tadmor T, York N. EHA Guidelines on management of chronic lymphocytic leukemia and Richter transformation. HemaSphere. 2026; DOI: 10.1002/hem3.70403
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Chronic Lymphocytic Leukemia / Small Lymphocytic Lymphoma. Version 2.2027, 2026
13. Herling CD, Cymbalista F, Groß-Ophoff-Müller C y col. Early treatment with FCR versus watch and wait in patients with stage Binet A high-risk chronic lymphocytic leukemia (CLL): A randomized phase 3 trial. Leukemia 2020; 34:2038–2050.
14. Langerbeins P, Robrecht S, Nieper P y col. Ibrutinib in early-stage chronic lymphocytic leukemia: The randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III CLL12 trial. J Clin Oncol 2025; 43:392–402.
15. Stephens DM, Moseley A, Hill BT y col. Randomized, phase III study of early intervention with venetoclax and obinutuzumab versus delayed therapy in newly diagnosed asymptomatic high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): EVOLVE CLL/SLL study (SWOG S1925). Blood 2021; 138:2630.
16. Da Cunha-Bang C, Agius R, Kater AP y col. Pre-Vent-ACaLL short-term combined acalabrutinib and venetoclax treatment of newly diagnosed patients with CLL at high risk of infection and/or early treatment. Blood 2019; 134:4304.
17. Burger JA, Barr PM, Robak T y col. Final analysis of the RESONATE-2 study: Up to 10 years of follow-up of first-line ibrutinib treatment for CLL/SLL. Blood 2025; 146:2168–2176.
18. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W y col. Acalabrutinib-obinutuzumab improves survival vs chemoimmunotherapy in treatment-naive CLL in the 6-year follow-up of ELEVATE-TN. Blood 2025; 146:1276–1285.
19. Shadman M, Munir T, Robak T y col. Zanubrutinib versus bendamustine and rituximab in patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small

lymphocytic lymphoma: Median 5-year follow-up of SEQUOIA. J Clin Oncol 2025; 43:780–787.

20. Al-Sawaf O, Robrecht S, Zhang C y col. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized phase 3 CLL14 study. Blood 2024; 144:1924–1935.
21. Fürstenau M, Kater AP, Robrecht S y col. First-line venetoclax combinations versus chemoimmunotherapy in fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (GAIA/CLL13): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2024; 25:744–759.
22. Niemann CU, Munir T, Moreno C y col. Fixed-duration ibrutinib–venetoclax versus chlorambucil–obinutuzumab in previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (GLOW): 4-year follow-up from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24:1423–1433.
23. Tam CS, Allan JN, Siddiqi T y col. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: Primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. Blood 2022; 139:3278–3289.
24. Hillmen P, Pitchford A, Bloor A y col. Ibrutinib and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (FLAIR): Interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023; 24:535–552.
25. Brown JR, Seymour JF, Jurczak W y col. Fixed-duration acalabrutinib combinations in untreated chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2025; 392:748–762.
26. Al-Sawaf O, Stumpf J, Zhang C y col. Fixed-duration versus continuous treatment for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2026; 394:1084–1096.
27. Frustaci AM, Tedeschi A, vom Stein AF. Chronic Lymphocytic Leukemia Through the Spectrum: Frontline Therapy, Sequencing With Subsequent Therapy, and Treatment of Double-Refractory Patients. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2026 Jun;46(3):e517476.
28. Tidswell R, Owen C, Shafey M y col. Real-world selection of venetoclax-obinutuzumab versus BTK inhibitor therapy for treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Eur J Haematol 2026; 116:845–852.
29. Ganatra, S., Barac, A., Armenian, S., et al. Diagnosis and management of cardiovascular adverse effects of targeted oncology therapies: bruton's tyrosine kinase, immune checkpoint, and vascular endothelial growth factor inhibitors: 2025 ACC concise clinical guidance: a report of the american college of cardiology solution set oversight committee. Journal of the American College of Cardiology, 87(5), 654-682.
30. Awan FT, Addison D, Alfraih F, et al. International consensus statement on the management of cardiovascular risk of Bruton's tyrosine kinase inhibitors in CLL. Blood Adv. 2022;6(18):5516-5525.
31. Quartermaine C, Ghazi SM, Yasin A, et al. Cardiovascular toxicities of BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2023;5(5):570-590.
32. Dickerson T, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. Blood. 2019;134:1919-1928.
33. Byrd JC, Hillmen P, Ghia P, et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2021;39:3441-3452.
34. Brown JR, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or ibrutinib in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;388(4):319-332.
35. Woyach JA. Management of relapsed/refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. Am J Hematol. 2022 Nov;97 Suppl 2(Suppl 2):S11-S18. doi: 10.1002/ajh.26683.
36. Moreno C. Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):33-40. doi: 10.1182/hematology.2020000086
37. Brown, J et al. Sustained benefit of zanubrutinib vs ibrutinib in patients with R/R CLL/SLL: final comparative analysis of ALPINE. Blood 2024; 144 (26): 2706–2717. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2024024667
38. Kater AP et al, The MURANO study: final analysis and retreatment/crossover substudy results of VenR for patients with relapsed/refractory CLL. Blood. 2025 Jun 5;145(23):2733-2745. doi: 10.1182/blood.2024025525
39. Niemann, C et al Efficacy of 2nd-line treatment in CLL after venetoclax-based 1st-line treatment: Results from the GAIA/CLL13 trial. Blood 2025; 146 (Supplement 1): 795.
40. Harrup R, et al ASH 2020 Poster 3139 Efficacy of subsequent novel targeted therapies, including repeated Venetoclax-Rituximab (VenR), in patients with R/R CLL previously treated with fixed-duration VenR in the Murano study.

41. Lin VS, et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. Blood. 2020 Jun 18;135(25):2266-2270.

42. Shadman M, et al. Zanubrutinib is well tolerated and effective in patients with CLL/SLL intolerant of ibrutinib/acalabrutinib: updated results. Blood Adv. 2025 Aug 26;9(16):4100-4110. doi: 10.1182/bloodadvances.2024015493.

43. Jennifer R. Brown, et al. Outcomes of Ibrutinib Therapy Given after Prior Venetoclax Therapy in Ibrutinib-Naïve Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). Blood 2018; 132 (Supplement 1): 5556.

44. Mato AR, et al. Assessment of the Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL Reveals BTK Inhibition as an Effective Strategy. Clin Cancer Res. 2020 Jul 15;26(14):3589-3596.

45. Mato A, et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. Annals of Oncology, 28, 1050-1056.

46. Mato AR, et al Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. Haematologica. 2018 Sep;103(9):1511-1517.

47. Mato AR, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a covalent BTK inhibitor in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2023;389(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa2300696

48. Sharman JP, Munir T, Grosicki S, et al. Phase III trial of pirtobrutinib versus idelalisib/rituximab or bendamustine/rituximab in covalent bruton tyrosine kinase inhibitor-pretreated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-321). J Clin Oncol. 2025;43(22):2538-2549. doi:10.1200/JCO-25-00166

49. Davids, M et al. Fixed-duration pirtobrutinib plus venetoclax–rituximab versus venetoclax–rituximab for patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (BRUIN CLL-322): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. The Lancet, Volume 408, Issue 10553, 2026,Pages 453-470.

50. Woyach JA, Qiu L, Grosicki S, et al. Pirtobrutinib versus ibrutinib in treatment-naive and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. J Clin Oncol. 2025;44: 476-485. doi:10.1200/JCO-25-02477

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.

Indicaciones de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en la era de la inmunoterapia

Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of immunotherapy

Marcela Soria.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez; CABA; Argentina.

marcela.e.soria@gmail.com

PEDIATRÍA
Los desafíos de la inmunoterapia como puente al trasplante

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 153-163, 2026

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda; trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; enfermedad mínima residual.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia; hematopoietic stem cell transplantation; minimal residual disease.

Resumen

La mayoría de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se cura con quimioterapia, y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico queda reservado para una minoría con alto riesgo de recaída. En las últimas dos décadas, sus indicaciones cambiaron por la estratificación basada en la enfermedad mínima residual (EMR), las mejoras del procedimiento y la llegada de la inmunoterapia. En esta revisión se analizan las indicaciones actuales en primera remisión completa y en recaída. En primera remisión, la EMR persistente al final de la consolidación es hoy la principal indicación. En LLA Philadelphia positiva, en hipodiploidía y en el reordenamiento de KMT2A en mayores de 1 año, el TCPH dejó de ser una indicación firme y depende de la respuesta al tratamiento. En los lactantes con reordenamiento de KMT2A, el beneficio se limita a un subgrupo de muy alto riesgo. En la recaída, el tiempo desde el diagnóstico, el sitio y la EMR después de la reinducción definen la indicación, y llegar al TCPH con EMR negativa es uno de los factores pronósticos más importantes. Blinatumomab mejoró los resultados en primera línea y en recaída, con menos toxicidad que la quimioterapia. Inotuzumab amplió las opciones de reinducción. Se describen además las indicaciones del protocolo ALLIC-BFM 2022 y la incorporación de blinatumomab en primera remisión completa. La inmunoterapia está redefiniendo qué pacientes necesitan TCPH, aunque todavía no lo reemplaza.

Abstract

Most children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) are cured with chemotherapy alone, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is reserved for a minority of patients at high risk of relapse. Over the last two decades, its

indications have changed because of risk stratification based on minimal residual disease (MRD), improvements in the procedure, and the arrival of immunotherapy. This review analyzes current indications in first complete remission and in relapse. In first remission, persistent MRD at the end of consolidation is now the main indication, whereas in Philadelphia chromosome-positive ALL, hypodiploidy, and KMT2A rearrangement in children older than 1 year, HSCT is no longer a firm indication and depends on treatment response. In infants with KMT2A rearrangement, the benefit is limited to a very-high-risk subgroup. In relapse, time from diagnosis, site of relapse, and MRD after reinduction define the indication, and reaching HSCT with negative MRD is one of the strongest prognostic factors. Blinatumomab has improved outcomes in first-line treatment and in relapse, with less toxicity than chemotherapy, and inotuzumab has expanded reinduction options. The indications of the ALLIC-BFM 2022 protocol and the incorporation of blinatumomab in first complete remission are also described. Immunotherapy is redefining which patients need HSCT, although it does not yet replace it.

Introducción

Con protocolos actuales, la mayoría de los niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) se cura con quimioterapia; el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico queda reservado para una minoría de pacientes con muy alto riesgo de recaída[1]. El TCPH aporta el efecto injerto contra leucemia, pero tiene mortalidad relacionada con el procedimiento y toxicidad tardía (endocrina, fertilidad, crecimiento, segundas neoplasias). Por eso, la indicación surge siempre de un balance entre el riesgo de recaída que tiene el paciente con quimioterapia y cuánto riesgo agrega el procedimiento[2,3].

Ese balance cambió en las últimas dos décadas por tres motivos: la estratificación por enfermedad mínima residual (EMR), las mejoras del propio TCPH y la llegada de la inmunoterapia[3,4]. La inmunoterapia es el cambio más reciente: el blinatumomab comenzó a usarse en la recaída y actualmente se incorporó a la primera línea, y el inotuzumab amplió las opciones en las recaídas de muy alto riesgo. Esto modifica dos aspectos del TCPH: a quién trasplantar, porque más pacientes logran una EMR negativa sin necesidad del procedimiento, y cómo llegan a él, con menos toxicidad acumulada y mejor control de la enfermedad (ver sección 4). Los objetivos de esta revisión son analizar las indicaciones actuales de TCPH en primera remisión completa (RC1) y en recaída, conocer cómo la EMR redefinió las indicaciones de TCPH, y discutir el lugar del TCPH frente a la inmunoterapia.

1. Enfermedad mínima residual e indicaciones de TCPH

1.1 De los factores de riesgo clínicos a la respuesta al tratamiento

Hasta fines de los años noventa, el riesgo se definía con datos del diagnóstico (edad, leucocitos, genética) y con la respuesta temprana: mala respuesta a la prednisona (PRP) o falta de remisión en el día 33, los cuales indicaban TCPH en RC1[2,5].

La medición de la EMR cambió ese enfoque. En el estudio AIEOP-BFM ALL 2000, la EMR medida por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en los días 33 y 78 separó a los pacientes en tres grupos con pronósticos diferentes. Los que tenían EMR negativa en ambos momentos casi no recayeron, con una sobrevida libre de eventos (SLE) a 5 años superior al 90%. En cambio, los que mantenían una EMR $\geq 10^{-3}$ en el día 78, el 6% de los pacientes, tuvieron una SLE de solo el 50%. La EMR resultó más potente que cualquier factor pronóstico clásico, incluidos la edad, los leucocitos y la genética[6].

Esto trae dos consecuencias importantes. La primera es que muchos pacientes con factores clásicos adversos, si negativizan rápido la EMR, ya no necesitan un TCPH. La segunda es que la EMR persistente en el día 78 se convirtió en la principal indicación de TCPH en RC1[6]. En el protocolo ALLIC-BFM 2022, la EMR del día 78 se mide por citometría de flujo (positiva si es ≥ 0,05%) y es obligatoria para indicar TCPH; los resultados positivos deben revisarse en forma centralizada, porque las hematogonias en la reconstitución pueden confundirse con blastos.

1.2 Mejoras del TCPH

Al mismo tiempo, el TCPH fue teniendo mejores resultados y fue más accesible. El donante no emparentado compatible ofrece hoy resultados equivalentes a los del hermano compatible[7], y el TCPH haploidéntico con depleción de linfocitos T αβ lo-

gró resultados comparables, con poca enfermedad injerto contra huésped (EICH) grave, lo que amplía el acceso a un donante[8].

En el acondicionamiento, el ensayo FORUM comparó la irradiación corporal total (TBI) con la quimioterapia en niños mayores de 4 años. El estudio se detuvo antes porque la quimioterapia fue claramente inferior: la sobrevida global (SG) a 2 años fue del 91% con TBI + etopósido y del 75% sin TBI, principalmente por más recaídas[9]. Por eso, la TBI + etopósido es el estándar en mayores de 4 años, mientras que en los más pequeños se prefiere la quimioterapia para evitar sus secuelas[9,10]. Entre los 2 y los 4 años, la elección debe consensuarse con la familia.

2. Indicaciones en primera remisión completa (RC1)

En RC1, el TCPH se indica solo cuando el riesgo de recaída con quimioterapia supera el riesgo del procedimiento. Hoy el riesgo se define según la respuesta al tratamiento más que a las características de la enfermedad al diagnóstico. La evidencia más sólida a favor del TCPH proviene de la randomización genética, que compara a los pacientes que tienen donante con los que no lo tienen[11].

2.1 Falla de inducción

Se define falla de inducción como la persistencia de blastos en la médula ósea o en otro sitio al final de la inducción, entre las 4 y las 6 semanas de tratamiento. Es poco frecuente, pero grave. El estudio más grande reunió a más de 1.000 niños de 14 grupos cooperativos, solo el 2% de todos los pacientes tratados, y solo un tercio de ellos sobrevivió a largo plazo[12].

Sin embargo, no todos los pacientes con falla de inducción tienen el mismo pronóstico. Tuvieron peor pronóstico los mayores de 10 años, los que tenían LLA de células T (LLA-T) o reordenamiento de KMT2A y los que terminaban la inducción con mayor porcentaje de blastos. En cambio, los menores de 6 años con LLA de precursores B y sin alteraciones genéticas adversas tuvieron buenos resultados solo con quimioterapia: 7 de cada 10 seguían vivos a 10 años[12].

Por lo tanto, la falla de inducción no implica trasplantar a todos los pacientes. El TCPH de hermano compatible mostró beneficio en la LLA-T, mientras que en la LLA de precursores B sin otros factores adversos la quimioterapia dio mejores resultados[12]. En el protocolo ALLIC-BFM 2022, estos pacientes se consideran de alto riesgo, y el TCPH se indica si la EMR sigue positiva en el día 78.

2.2 EMR persistente al final de la consolidación

Es la indicación más frecuente de TCPH en RC1[3,6]. La persistencia de EMR después de la consolidación indica una enfermedad resistente a la quimioterapia, con riesgo de recaída muy alto aun en pacientes sin factores adversos al diagnóstico[6].

El beneficio del TCPH en este grupo se demostró con la randomización genética. Los pacientes que tenían un hermano compatible recibieron TCPH, y los que no lo tenían siguieron con quimioterapia. Como tener o no un hermano compatible no depende de la enfermedad, los dos grupos se pueden comparar. Con TCPH, casi 6 de cada 10 niños de muy alto riesgo seguían libres de enfermedad a los 5 años, frente a 4 de cada 10 con quimioterapia, y cuanto mayor era el riesgo, mayor fue el beneficio[11]. Este estudio es anterior a la EMR, pero sus conclusiones siguen vigentes: el TCPH beneficia a los pacientes con muy alto riesgo de recaída, y hoy la EMR persistente es la mejor herramienta para identificarlos.

En ALLIC-BFM 2022, una EMR ≥ 0,05% en el día 78 indica el TCPH en RC1, con donante compatible o no compatible, después del tercer bloque de alto riesgo.

2.3 LLA-T de alto riesgo

La LLA-T de alto riesgo, definida en esos años por la mala respuesta al tratamiento inicial, fue una de las primeras situaciones en las que el TCPH demostró beneficio.

En los estudios ALL-BFM 90 y 95, los pacientes con LLA-T de alto riesgo trasplantados en RC1 tuvieron una SLE a 5 años del 67%, frente al 42% con quimioterapia sola. El análisis por tipo de donante mostró el equilibrio que define al TCPH: con hermano idéntico, las fallas se debieron a recaídas; con donante no relacionado o no idéntico no hubo recaídas, pero sí más muertes por toxicidad[5].

Con la incorporación de la EMR, la indicación cambió. En el estudio AIEOP-BFM ALL 2000, la EMR del día 78 fue el principal factor pronóstico en la LLA-T: los pacientes que la negativizaban tuvieron un pronóstico excelente aun con mala respuesta inicial, mientras que la mitad de los que mantenían una EMR ≥ 10^{-3} recayó[13]. Al mismo tiempo, la qui-

mioterapia mejoró: con el agregado de nelarabina, casi 9 de cada 10 pacientes con LLA-T siguen libres de enfermedad a los 5 años[14]. Por eso, la mala respuesta inicial dejó de ser por sí sola una indicación de TCPH, y hoy se reserva para LLA-T con EMR persistente.
En el ALLIC-BFM 2022, la LLA-T de alto riesgo solo se trasplanta si la EMR sigue positiva en el día 78.

2.4 LLA con cromosoma Philadelphia (Ph+)
La LLA Ph+ demostró cómo un tratamiento dirigido puede reducir la necesidad de TCPH. Antes de los inhibidores de tirosina quinasa, el pronóstico era malo y casi todos los pacientes se trasplantaban en RC1.
La incorporación del imatinib cambió ese escenario. En el estudio AALL0031 del Children's Oncology Group (COG), el agregado de imatinib continuo a la quimioterapia duplicó la SLE en comparación con los controles históricos. A largo plazo, los resultados con quimioterapia más imatinib fueron similares a los del TCPH, tanto de hermano como de donante no emparentado[15,16].
Los estudios posteriores confirmaron que el TCPH puede reservarse para los pacientes con mala respuesta. En el EsPhALL, con imatinib desde el comienzo del tratamiento, solo 4 de cada 10 pacientes se trasplantaron en RC1, sin peores resultados, aunque la quimioterapia intensiva causó mucha toxicidad[17,18]. Con dasatinib, un inhibidor más potente, solo el 14% de los pacientes se trasplantó, con resultados similares a los obtenidos con imatinib[19].
En la era de la inmunoterapia, el blinatumomab abre la posibilidad de tratar la LLA Ph+ con menos quimioterapia. En adultos, el estudio italiano D-ALBA combinó dasatinib con blinatumomab, sin quimioterapia en la inducción ni en la consolidación. Después de dos ciclos de blinatumomab, 6 de cada 10 pacientes alcanzaron una respuesta molecular[20]. A más de 4 años, 3 de cada 4 seguían libres de enfermedad, casi la mitad nunca recibió quimioterapia ni TCPH, y el TCPH quedó reservado sobre todo para los pacientes con EMR persistente[21]. En pediatría todavía no hay resultados publicados con esta estrategia.
En el ALLIC-BFM 2022, la LLA BCR::ABL1 tiene indicación de TCPH solo si la EMR persiste en el día 78.

2.5 Hipodiploidía
La hipodiploidía (menos de 44 cromosomas o índice de ADN < 0,8) es poco frecuente, ya que representa alrededor del 1,5% de las LLA de precursores B (LLA-B), y tiene mal pronóstico. Por eso fue durante mucho tiempo una indicación de TCPH en RC1.
Dos grandes estudios, publicados en forma simultánea, cuestionaron esa indicación. En la serie del COG, la SLE a 5 años fue del 52%, y los resultados no fueron significativamente distintos con TCPH (57%) o con quimioterapia (48%). Los que tenían EMR ≥ 0,01% por citometría de flujo al final de la inducción tuvieron muy mal pronóstico, con una SLE a 5 años del 27%, pero tampoco se beneficiaron con el TCPH[22]. En la serie del grupo Ponte di Legno, la SLE a 5 años fue del 55%. Los pacientes con EMR negativa al final de la inducción tuvieron mejores resultados, con una SLE del 75%, y el TCPH tampoco mejoró la sobrevida libre de enfermedad[23].
Una vez más, la EMR resultó el mejor marcador pronóstico, mientras que el TCPH no mostró beneficio, ni siquiera en los pacientes de peor pronóstico.
En el ALLIC-BFM 2022, la hipodiploidía no tiene indicación de TCPH si la EMR es negativa en el día 33. Si la EMR es positiva en el día 78 (≥ 0,05%), el TCPH sí está indicado, siguiendo la regla general del protocolo para los pacientes de alto riesgo con EMR persistente.

2.6 Reordenamiento de KMT2A
El reordenamiento de KMT2A (antes llamado MLL) se comporta de forma muy distinta según la edad, por lo que se analizará en dos grupos por separado.

2.6.1 Lactantes (menores de 1 año)
En los lactantes es una alteración frecuente y de muy mal pronóstico. Aun así, el beneficio del TCPH se limita a un subgrupo de muy alto riesgo: los menores de 6 meses con leucocitos muy elevados o con mala respuesta a la prednisona[24]. Además, muchos lactantes no llegan a trasplantarse por eventos tempranos: en el Interfant-06, menos de la mitad de los candidatos llegó al TCPH[25]. En la experiencia japonesa, lo que mejor predijo la evolución fue la EMR al final de la consolidación[26]. El agregado de blinatumomab a la quimioterapia mejoró mucho los resultados en este grupo y podría reducir la necesidad de TCPH (ver 4.1)[27].

2.6.2 Niños mayores de 1 año

En los niños mayores de 1 año, el reordenamiento de KMT2A es raro y el pronóstico es mucho mejor. Tres estudios coinciden en que el TCPH no aporta beneficio: los pacientes trasplantados no evolucionaron mejor que los tratados con quimioterapia[28,29], y en una serie japonesa la mortalidad del procedimiento llevó a los autores a recomendar restringir la indicación[30]. Lo que sí predice la evolución es la respuesta al tratamiento[29].

Por eso, en el ALLIC-BFM 2022, KMT2A::AFF1 clasifica al paciente como de alto riesgo a cualquier edad, pero el TCPH se indica solo si la EMR sigue positiva en el día 78.

2.6.3 LLA TCF3::HLF [t(17;19)] positivo

Es el único grupo con indicación de TCPH aun con EMR negativa. Se presenta en menos del 1% de las LLA-B y con el tratamiento con quimioterapia y TCPH, era un subgrupo con pobre sobrevida debido a recaídas tempranas[49]. En una cohorte de 19 pacientes el uso de blinatumomab en RC1 previo al TCPH logró SG a 2 años de 63%, aunque presentaron recaídas postrasplante y muertes por infección[50]. Las terapia CAR-T también es eficaz en este subgrupo[51], y venetoclax mostró una actividad preclínica importante[49].

2.7 Indicaciones en el protocolo ALLIC-BFM 2022

La tabla resume las indicaciones de TCPH del protocolo que utilizamos actualmente en pediatría en nuestro medio:

3. Indicaciones en recaída

3.1 Clasificación del riesgo de la recaída

El pronóstico de la recaída depende de tres factores:

- El tiempo desde el diagnóstico. La recaída es muy temprana si ocurre antes de los 18 meses del diagnóstico; temprana, si ocurre después de los 18 meses pero antes de los 6 meses del fin del tratamiento, y tardía, si ocurre 6 meses o más después del fin del tratamiento.
- El sitio: medular, extramedular aislada o combinada.
- El inmunofenotipo.

Con estos criterios, los grupos cooperativos clasifican la recaída en riesgo estándar, intermedio y alto[31]; en las recaídas tardías, la respuesta a la reinducción y la genética permiten complementar esa clasificación[32].

Situación	EMR (–) día 33	EMR (+) día 78	Sin datos de EMR
TCF3::HLF	**DC/DNC**	**DC/DNC**	**DC/DNC**
Sin RC en día 33 (EMR ≥ 1%)	**No***	**DC/DNC**	**DC/DNC**
KMT2A::AFF1	**No**	**DC/DNC**	**DC**
Hipodiploidía < 44 cromosomas o índice de ADN < 0,8	**No**	**DC/DNC**	**DC**
IKZF1plus	**No**	**DC/DNC**	**DC**
LLA-T con PRP y/o EMR > 10% en día 15	**No**	**DC/DNC**	**DC**
LLA-Bcp con EMR > 10% en día 15	**No**	**DC/DNC**	**DC**
BCR::ABL1 con EMR > 10% en día 15	**No**	**DC/DNC**	**DC**
Lactantes con KMT2Ar sin RC en día 33 (EMR ≥ 1%)	–	**DC/DNC**	**DC**
Lactantes < 6 meses con KMT2Ar y leucocitos > 300.000/mm³	**DC**	**DC/DNC**	**DC**
Lactantes < 6 meses con KMT2Ar y PRP	**DC**	**DC/DNC**	**DC**
Cualquier LLA-Bcp o LLA-T con EMR < 10% en día 15	**No**	**DC/DNC**	**DC**

No: TCPH alogénico no indicado.
DC: donante compatible permitido (hermano HLA idéntico o donante no hermano compatible).
DC/DNC: se permite donante HLA compatible o no compatible.
PRP: pobre respuesta a la prednisona. **RC:** remisión completa.
(*) Situación inusual: EMR < 1% con compromiso extramedular; discutir con el coordinador nacional.
Punto de corte de EMR (citometría de flujo): negativa < 0,05%; positiva ≥ 0,05%. **Momento del TCPH:** después del 3.er bloque de alto riesgo (a más tardar, después del 6.º).
Protocolo ALLIC-BFM 2022, Tabla 6.

3.2 Recaída medular temprana o muy temprana

Es la situación en la que la indicación de TCPH es más clara. Cuanto más cerca del diagnóstico ocurre la recaída, más resistente a la quimioterapia es la enfermedad. En un análisis del COG sobre casi 2.000 recaídas, el tiempo hasta la recaída fue el factor pronóstico más importante: cuando ocurría antes de los 18 meses del diagnóstico, solo 2 de cada 10 pacientes seguían vivos a los 5 años[33].

El estudio ALL-REZ BFM 90 confirmó ese mal pronóstico y mostró el beneficio del TCPH. En las recaídas medulares tempranas y en las recaídas de LLA-T, la SLE a 10 años fue del 33% con TCPH, frente al 20% con quimioterapia sola. Por eso, los autores recomendaron indicar un TCPH alogénico a todos los pacientes de este grupo que alcanzaran la segunda remisión completa[34]. Esta indicación se mantiene en los ensayos y guías actuales[31,35].

Sin embargo, el TCPH solo es eficaz si el paciente llega en remisión y con poca enfermedad. El principal desafío es lograr la segunda remisión con EMR baja y sin una toxicidad excesiva. Es ahí donde la inmunoterapia está cambiando la práctica: en la LLA-B, el blinatumomab y el inotuzumab permiten llegar al TCPH en mejores condiciones que la quimioterapia intensiva (ver 3.4 y 4.1.2). El blinatumomab es el puente preferido en la LLA-B CD19 positiva que responde a la reinducción; si la enfermedad es CD19 negativa o no responde, el inotuzumab es una alternativa. El TCPH, en cambio, está indicado en todos los pacientes que alcanzan la segunda remisión completa. En la LLA-T, la inmunoterapia actual no es una opción, y la recaída temprana sigue teniendo un pronóstico muy desfavorable.

3.3 Recaída medular tardía de riesgo intermedio

En este grupo, la decisión de trasplantar depende de la EMR al final de la reinducción. El grupo BFM mostró que, sin TCPH, los pacientes con EMR ≥ 10^{-3} casi siempre recaían (SLE del 18%), mientras que los que tenían EMR más baja evolucionaban bien con quimioterapia[36]. Al indicar el TCPH solo a los de EMR alta, su SLE llegó al 64%[37]. La excepción es la recaída temprana combinada, que necesita un tratamiento más intenso aunque la EMR sea baja[37]. Estudios posteriores mostraron que la respuesta muy pobre a la reinducción y las alteraciones de TP53 identifican a los pacientes de peor pronóstico[32].

El punto de corte de EMR varía según el grupo cooperativo: 10^{-3} en BFM y 10^{-4} en el ensayo británico ALL R3[31,37].

3.4 EMR antes y después del TCPH

Llegar al TCPH con la menor carga de enfermedad posible es uno de los factores que más influye en el resultado. Los niños que llegaron con EMR ≥ 10^{-4} tuvieron una SLE del 27%, frente al 60% de los que llegaron con EMR más baja[38]. Las técnicas más sensibles, como la secuenciación de nueva generación (NGS), permiten identificar mejor a los pacientes de muy buen y de muy mal pronóstico[39].

Después del TCPH, el monitoreo seriado de la EMR permite anticipar la recaída antes de que sea clínica y, así, indicar un tratamiento precoz[40]. También en este contexto la NGS fue más precisa que la citometría de flujo[39].

4. Inmunoterapia y TCPH: ¿puente o alternativa?

La inmunoterapia está cambiando quién podría necesitar un TCPH y en qué condiciones llegan al procedimiento.

4.1 Blinatumomab

4.1.1 En primera remisión completa

Lactantes. En el estudio Interfant-21, agregar un curso de blinatumomab a la quimioterapia de los lactantes con reordenamiento de KMT2A fue bien tolerado y aumentó la sobrevida libre de enfermedad a 2 años al 82%, frente al 49% de los controles históricos. Aunque es un estudio pequeño y sin grupo control aleatorizado, abre la posibilidad de trasplantar a menos lactantes[27].

Mayores de 1 año. En la LLA-B de riesgo estándar, agregar blinatumomab a la quimioterapia mejoró la SLE[41].

En el alto riesgo, el ensayo AIEOP-BFM ALL 2017 fue el primer estudio aleatorizado que usó el blinatumomab para reemplazar quimioterapia intensiva en primera línea. Los bloques de alto riesgo son eficaces, pero muy tóxicos: alrededor del 2% de los pacientes muere por sus complicaciones, y la mayoría ya tiene EMR negativa después del primer bloque. Por eso, en este estudio, 709 niños con LLA-B de alto riesgo recibieron, después del primer bloque, dos ciclos de blinatumomab en lugar del segundo y el tercer bloque de alto riesgo (Figura 1). Con blinatumomab, la SLE a 4 años fue del 83%, frente al 70% con quimioterapia, y las recaídas se redujeron casi

a la mitad (12% frente a 21%). Entre los pacientes con EMR positiva, un solo ciclo de blinatumomab la negativizó en 7 de cada 10, frente a 3 de cada 10 con un bloque de quimioterapia. La SG a 4 años fue similar con blinatumomab y con quimioterapia (94% y 91%), probablemente porque las recaídas pudieron rescatarse con otros tratamientos[42].

La toxicidad también fue muy distinta. Hubo infecciones en el 24% de los pacientes con blinatumomab y en el 69% con quimioterapia, y eventos con riesgo de vida en el 0,5% frente al 4,7%. La neurotoxicidad, en cambio, fue más frecuente con blinatumomab (12% frente a 3%), sobre todo en los mayores de 10 años[42].

Para el TCPH, el hallazgo más importante fue la mortalidad relacionada con el procedimiento: 2,5% en los pacientes que llegaron al TCPH después de recibir blinatumomab, frente al 16,4% en los que habían recibido quimioterapia. Llegar al TCPH con un tratamiento previo menos tóxico parece reducir sus complicaciones. Además, el beneficio del blinatumomab también se observó en los pacientes sin indicación de TCPH[42].

Protocolo ALLIC-BFM 2022. En diciembre de 2025, una adenda al protocolo incorporó el blinatumomab a la primera línea en tres situaciones[43]:

- Alto riesgo, con o sin síndrome de Down: dos ciclos de blinatumomab reemplazan tres de los seis bloques de alto riesgo (bloques HR) (Figura 1).
- Riesgo estándar o intermedio con toxicidad grave (grado III-IV) por la quimioterapia: uno o dos ciclos de blinatumomab.
- Síndrome de Down de riesgo estándar o intermedio: dos ciclos de blinatumomab, uno antes y otro después del protocolo M.

En el alto riesgo, la respuesta se controla con EMR por citometría de flujo. Si la EMR es negativa después del primer ciclo, se completa el esquema con el segundo ciclo; si es positiva o aumenta, se vuelve a los seis bloques de quimioterapia. La indicación de TCPH no cambia y sigue los criterios del protocolo[43].

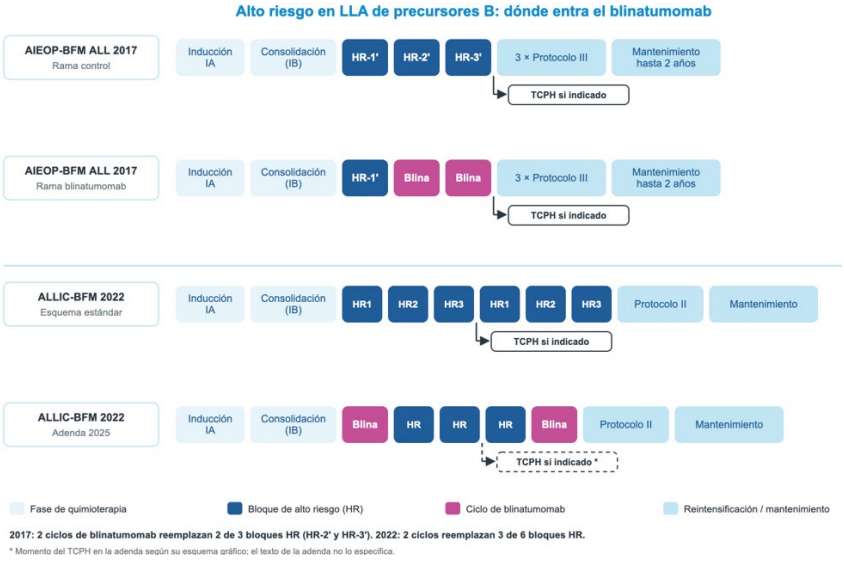
4.1.2 En primera recaída

En la primera recaída, el blinatumomab se estudió como puente al TCPH, en reemplazo de la quimioterapia de consolidación.

En el ensayo europeo, niños con recaída de alto riesgo recibieron, antes del TCPH, un ciclo de blinatumomab o un tercer bloque de quimioterapia. El estudio se cerró antes de lo previsto por el beneficio del blinatumomab: los eventos se redujeron casi a la mitad (31% frente a 57%) y 9 de cada 10 pacientes llegaron al TCPH con EMR negativa, frente a algo más de la mitad con quimioterapia[44].

En el ensayo del COG, pacientes con recaída de riesgo alto o intermedio recibieron, después de la reinducción, dos ciclos de blinatumomab o dos bloques de quimioterapia, y luego el TCPH. Con blinatumo-

Figura 1. Ubicación del blinatumomab en el tratamiento de la LLA de precursores B de alto riesgo en el AIEOP-BFM ALL 2017 y en el ALLIC-BFM 2022 (adenda 2025). Elaborada a partir de los protocolos(42, 43). HR: bloque de alto riesgo. (*) Momento del TCPH en la adenda según su esquema gráfico.



mab, la SG a 2 años fue mayor (71% frente a 58%) y las infecciones graves fueron mucho menos frecuentes[45].

En la recaída de bajo riesgo, que en general no requiere TCPH, agregar blinatumomab a la quimioterapia mejoró los resultados de las recaídas medulares, pero no los de las extramedulares aisladas[46].

En resumen, en la recaída de alto riesgo blinatumomab permite llegar al TCPH con mejor control de la enfermedad y con menos toxicidad[44,45], y en la de bajo riesgo permite intensificar el tratamiento sin trasplantar[46].

4.2 Inotuzumab ozogamicina

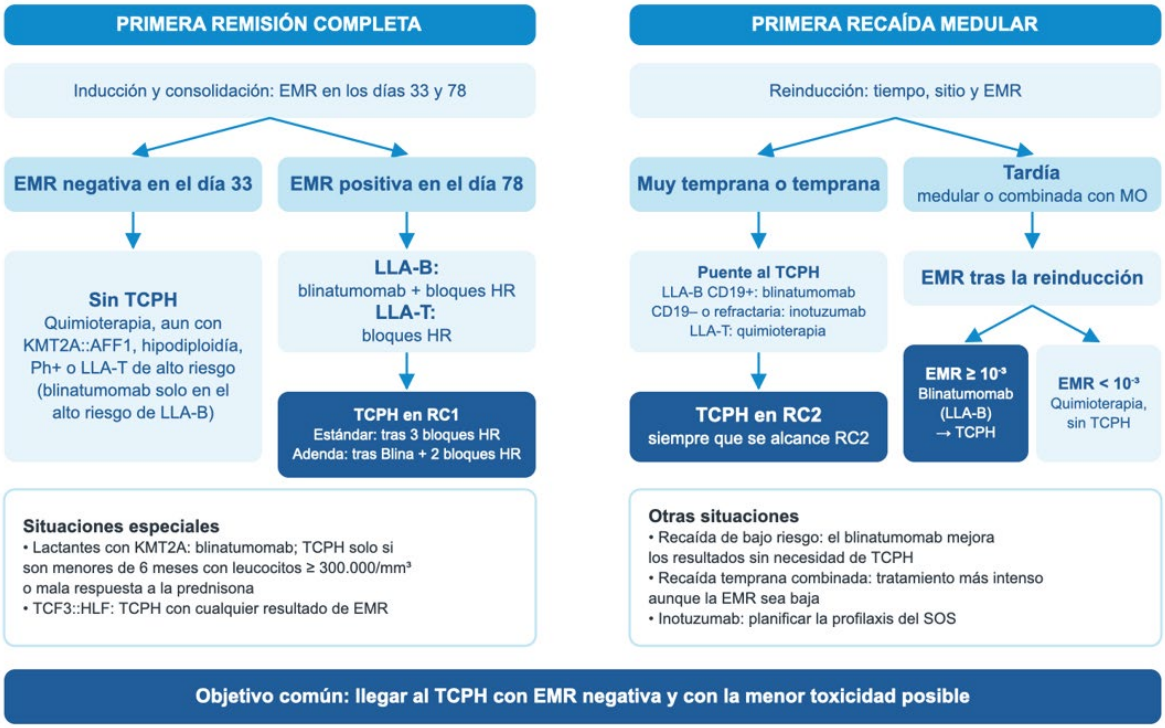
Inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo dirigido contra CD22, otro antígeno de los linfoblastos B, unido a una toxina (calicheamicina) que, al ingresar en la célula, la destruye. Es una alternativa con un mecanismo distinto a blinatumomab, que actúa sobre CD19.

En el ensayo ITCC-059, 37 niños con primera recaída de muy alto riesgo recibieron inotuzumab como única droga de reinducción. Se consideró de muy alto riesgo la recaída medular ocurrida antes de los 18 meses del diagnóstico o con genética desfavorable. Logró respuesta en 7 de cada 10 pacientes, sin muertes por el tratamiento. Como fue un estudio de un solo grupo, sin comparación con quimioterapia, estos resultados todavía deben confirmarse[47].

Su principal riesgo ocurre en el TCPH: el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), una complicación hepática grave. En el ITCC-059 se presentó en el 17% de los pacientes trasplantados, y todos los casos se resolvieron con defibrotide[47]. En una serie retrospectiva de Boston, la mayoría de los niños recibió el inotuzumab como último tratamiento antes del TCPH. Con profilaxis con defibrotide, la incidencia de SOS fue similar a la de los pacientes que no habían recibido inotuzumab, y la mortalidad no relacionada con la recaída no aumentó[48].

Por lo tanto, inotuzumab es una opción de reinducción en la recaída de muy alto riesgo, y si el paciente va a TCPH conviene planificar la prevención del SOS.

Figura 2. Indicaciones de TCPH en la LLA pediátrica en la era de la inmunoterapia, según el protocolo ALLIC-BFM 2022 y la revisión. EMR: enfermedad mínima residual; HR: bloque de alto riesgo; LLA-B y LLA-T: LLA de precursores B y de células T; RC1 y RC2: primera y segunda remisión completa; SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal.



4.3 Resumen de las indicaciones

La Figura 2 resume las indicaciones de TCPH revisadas en este trabajo, en primera remisión completa y en la primera recaída, y el lugar de la inmunoterapia en cada situación, diferenciando la LLA-B de la LLA-T.

4.4 Preguntas aún sin responder

- ¿Qué pacientes pueden evitar el TCPH en la era de la inmunoterapia?
- ¿Cómo se adapta esto al acceso real a la inmunoterapia en nuestro medio?

5. Conclusiones

La mayoría de los niños con LLA no necesita un TCPH: la indicación queda reservada para un grupo minoritario con alto riesgo de recaída. La EMR es hoy el eje de la decisión, tanto en RC1 como en recaída, y permitió que el TCPH dejara de ser una indicación en todos los pacientes con LLA Ph+, en hipodiploidías y en el reordenamiento de KMT2A en mayores de 1 año.

En la recaída, el tiempo desde el diagnóstico, el sitio y la EMR después de la reinducción definen la indicación. Llegar al TCPH con la EMR más baja posible mejora los resultados, y el blinatumomab es hoy el mejor puente, con menos toxicidad que la quimioterapia intensiva. La inmunoterapia está redefiniendo qué pacientes necesitan TCPH, pero todavía no lo reemplaza, y su lugar en nuestro medio dependerá también del acceso real a estos tratamientos.

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

Bibliografía

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 2015; 373:1541-1552.
2. Pulsipher MA, Peters C, Pui CH. High-risk pediatric acute lymphoblastic leukemia: to transplant or not to transplant? Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(1 Suppl):S137-S148.
3. Merli P, Algeri M, Del Bufalo F, Locatelli F. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Curr Hematol Malig Rep 2019; 14:94-105.
4. Truong TH, Jinca C, Mann G y col. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia: shifting indications in the era of immunotherapy. Front Pediatr 2021; 9:782785.
5. Schrauder A, Reiter A, Gadner H y col. Superiority of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation compared with chemotherapy alone in high-risk childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results from ALL-BFM 90 and 95. J Clin Oncol 2006; 24:5742-5749.
6. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG y col. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood 2010; 115:3206-3214.
7. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A y col. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – the ALL-SCT-BFM-2003 trial. J Clin Oncol 2015; 33:1265-1274.
8. Locatelli F, Merli P, Pagliara D y col. Outcome of children with acute leukemia given HLA-haploidentical HSCT after αβ T-cell and B-cell depletion. Blood 2017; 130:677-685.
9. Peters C, Dalle JH, Locatelli F y col. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol 2021; 39:295-307.
10. Willasch AM, Peters C, Sedláček P y col. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy? – A multicenter EBMT-PDWP study. Bone Marrow Transplant 2020; 55:1540-1551.
11. Balduzzi A, Valsecchi MG, Uderzo C y col. Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomisation in an international prospective study. Lancet 2005; 366:635-642.
12. Schrappe M, Hunger SP, Pui CH y col. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2012; 366:1371-1381.
13. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR y col. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. Blood 2011; 118:2077-2084.
14. Dunsmore KP, Winter SS, Devidas M y col. Children's Oncology Group AALL0434: a phase III randomized clinical trial testing nelarabine in newly diagnosed T-cell acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2020; 38:3282-3293.
15. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A y col. Improved

early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27:5175-5181.

16. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA y col. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. Leukemia 2014; 28:1467-1471.
17. Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P y col. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. Lancet Oncol 2012; 13:936-945.
18. Biondi A, Gandemer V, De Lorenzo P y col. Imatinib treatment of paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL2010): a prospective, intergroup, open-label, single-arm clinical trial. Lancet Haematol 2018; 5:e641-e652.
19. Hunger SP, Tran TH, Saha V y col. Dasatinib with intensive chemotherapy in de novo paediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (CA180-372/COG AALL1122): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Haematol 2023; 10:e510-e520.
20. Foà R, Bassan R, Vitale A y col. Dasatinib-blinatumomab for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in adults. N Engl J Med 2020; 383:1613-1623.
21. Foà R, Bassan R, Elia L y col. Long-term results of the dasatinib-blinatumomab protocol for adult Philadelphia-positive ALL. J Clin Oncol 2024; 42:881-885.
22. McNeer JL, Devidas M, Dai Y y col. Hematopoietic stem-cell transplantation does not improve the poor outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a report from Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2019; 37:780-789.
23. Pui CH, Rebora P, Schrappe M y col. Outcome of children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia: a retrospective multinational study. J Clin Oncol 2019; 37:770-779.
24. Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M y col. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: results from the Interfant-99 Study. Blood 2010; 116:2644-2650.
25. Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P y col. Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study. J Clin Oncol 2019; 37:2246-2256.
26. Takachi T, Watanabe T, Miyamura T y col. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk KMT2A gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv 2021; 5:3891-3899.
27. van der Sluis IM, de Lorenzo P, Kotecha RS y col. Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2023; 388:1572-1581.
28. Pui CH, Gaynon PS, Boyett JM y col. Outcome of treatment in childhood acute lymphoblastic leukaemia with rearrangements of the 11q23 chromosomal region. Lancet 2002; 359:1909-1915.
29. Attarbaschi A, Möricke A, Harrison CJ y col. Outcomes of childhood noninfant acute lymphoblastic leukemia with 11q23/KMT2A rearrangements in a modern therapy era: a retrospective international study. J Clin Oncol 2023; 41:1404-1422.
30. Tomizawa D, Kato M, Takahashi H y col. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. Int J Hematol 2015; 102:602-610.
31. Parker C, Waters R, Leighton C y col. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. Lancet 2010; 376:2009-2017.
32. Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R y col. Improving stratification for children with late bone marrow B-cell acute lymphoblastic leukemia relapses with refined response classification and integration of genetics. J Clin Oncol 2019; 37:3493-3506.
33. Nguyen K, Devidas M, Cheng SC y col. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. Leukemia 2008; 22:2142-2150.
34. Tallen G, Ratei R, Mann G y col. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. J Clin Oncol 2010; 28:2339-2347.
35. Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S y col. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant 2022; 57:1217-1239.
36. Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K y col. Minimal residual disease after induction is the strongest predic-

tor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia – long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. Eur J Cancer 2013; 49:1346-1355.

37. Eckert C, Henze G, Seeger K y col. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. J Clin Oncol 2013; 31:2736-2742.
38. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH y col. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group. J Clin Oncol 2009; 27:377-384.
39. Pulsipher MA, Carlson C, Langholz B y col. IgH-V(D)J NGS-MRD measurement pre- and early post-allotransplant defines very low- and very high-risk ALL patients. Blood 2015; 125:3501-3508.
40. Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A y col. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. J Clin Oncol 2015; 33:1275-1284.
41. Gupta S, Rau RE, Kairalla JA y col. Blinatumomab in standard-risk B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. N Engl J Med 2025; 392:875-891.
42. Schrappe M, Locatelli F, Valsecchi MG y col. Blinatumomab for replacing chemotherapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2026; 395:1075-1089.
43. Grupo ALLIC-BFM 2022. Adenda al protocolo ALLIC-BFM 2022: modificación del capítulo 2.6.4, inmunoterapia con blinatumomab. 18 de diciembre de 2025. Documento interno.
44. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C y col. Effect of blinatumomab vs chemotherapy on event-free survival among children with high-risk first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. JAMA 2021; 325:843-854.
45. Brown PA, Ji L, Xu X y col. Effect of postreinduction therapy consolidation with blinatumomab vs chemotherapy on disease-free survival in children, adolescents, and young adults with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia: a randomized clinical trial. JAMA 2021; 325:833-842.
46. Hogan LE, Brown PA, Ji L y col. Children's Oncology Group AALL1331: phase III trial of blinatumomab in children, adolescents, and young adults with low-risk B-cell ALL in first relapse. J Clin Oncol 2023; 41:4118-4129.
47. Peccatori N, Locatelli F, Ammerlaan ACJ y col. Inotuzumab ozogamicin in paediatric very high risk first B-cell acute lymphoblastic leukaemia relapse (ITCC-059): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Haematol 2026; 13:e449-e459.
48. Paolino JD, Hebert K, Yang J y col. Allogeneic HSCT outcomes and impact of defibrotide prophylaxis on SOS after inotuzumab in pediatric B-ALL. Blood Adv 2026; 10:6395-6406.
49. Fischer U, Forster M, Rinaldi A y col. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. Nat Genet 2015; 47(9):1020-1029.
50. Zeckanovic A, Mouttet B, Vinti L y col. Update on long-term outcomes of a cohort of patients with TCF3::HLF-positive acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab and stem cell transplantation. Haematologica 2025; 110(6):1373-1378.
51. Leahy AB, Devine KJ, Li Y y col. Impact of high-risk cytogenetics on outcomes for children and young adults receiving CD19-directed CAR T-cell therapy. Blood 2022; 139(14):2173-2185.

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.

Blinatumomab y TCPH en Pediatría Puente pretrasplante, mantenimiento postrasplante y reconstitución inmunológica en la leucemia linfoblástica aguda B pediátrica

Blinatumomab and HSCT in Pediatrics Pre-Transplant Bridging, Post-Transplant Maintenance, and Immune Reconstitution in Pediatric B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)

Agustín González Correas.

Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, CABA. Argentina

agonzalezcorreas@gmail.com

PEDIATRÍA
Los desafíos de la inmunoterapia como puente al trasplante

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 164-173, 2026

Palabras claves: blinatumomab;
leucemia linfoblástica aguda pediátrica;
trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Keywords: Blinatumomab,
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia,
hematopoietic stem cell transplantation.

Resumen

El blinatumomab, un anticuerpo biespecífico CD19/CD3 (BiTE, bispecific T-cell engager), ha transformado el manejo de la leucemia linfoblástica aguda de precursores B (LLA-B) en recaída o refractaria, y su rol continúa expandiéndose hacia el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TCPH) en la población pediátrica. Esta revisión sintetiza la evidencia disponible sobre el uso de blinatumomab como puente a la remisión pretrasplante, como estrategia de mantenimiento postrasplante, y su impacto sobre la reconstitución inmunológica, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el riesgo infeccioso —particularmente la reactivación del virus de Epstein-Barr (VEB)— en niños sometidos a TCPH. Se revisan los dos ensayos aleatorizados fase 3 publicados en 2021 que evaluaron blinatumomab como consolidación pretrasplante en la primera recaída de LLA-B pediátrica, la evidencia aportada por otros estudios, la experiencia con mantenimiento postrasplante y los predictores inmunológicos de respuesta. La evidencia actual sugiere que blinatumomab mejora la tasa de negativización de la enfermedad mínima residual (EMR) y el acceso al TCPH, sin incrementar significativamente la EICH, aunque exige una vigilancia atenta de la reactivación viral postrasplante.

1. Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer pediátrico más frecuente: representa aproximadamente el 25% de todas las neoplasias malignas y el 80% de las leucemias agudas en la infancia, constituyendo una causa importante de morbilidad y mortalidad por cáncer en niños de todo el mundo[1]. En la República Argentina, la tasa de incidencia media

anual de las leucemias es de 48,3 casos por 1.000.000 de niños menores de 15 años, con aproximadamente 490 casos nuevos por año (Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino, ROHA, período 2000-2016). La LLA de precursores B (LLA-B) representa cerca del 85% de los casos pediátricos, mientras que la LLA de linaje T constituye el 15% restante. En las últimas décadas, los avances en la estratificación del riesgo, los cuidados de soporte y la quimioterapia con múltiples fármacos han mejorado significativamente el pronóstico de la LLA pediátrica, alcanzando tasas de supervivencia a largo plazo superiores al 85% en países de ingresos altos[2]. Sin embargo, aproximadamente un 15-20% de los pacientes presentará una recaída luego de la primera línea de tratamiento.

La supervivencia histórica de niños, adolescentes y adultos jóvenes con primera recaída de LLA-B es baja, con una supervivencia global a 5 años de aproximadamente 35-50%[1]. Los predictores más importantes del pronóstico en la primera recaída son el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, el sitio de la recaída y la persistencia de enfermedad mínima residual (EMR) tras la reinducción, factores que permiten clasificar a los pacientes en riesgo estándar o alto riesgo; determinadas alteraciones genéticas/moleculares del clon leucémico también modifican el pronóstico. Los pacientes con primera recaída de alto riesgo son candidatos a TCPH alogénico una vez lograda una segunda remisión completa, estrategia eficaz para prevenir nuevas recurrencias. No obstante, muchos pacientes no logran llegar al trasplante debido a toxicidad de la quimioterapia, infecciones graves o la imposibilidad de alcanzar una segunda remisión completa; la EMR negativa previa al TCPH se asocia consistentemente con mejor pronóstico de supervivencia[1].

El blinatumomab, un anticuerpo biespecífico reclutador de células T (BiTE), surgió inicialmente como agente inmunoterapéutico en la LLA-B en recaída o refractaria (aprobación FDA 2016), luego se extendió a la EMR positiva, y actualmente se está definiendo su rol en grupos especiales de pacientes —síndrome de Down, lactantes con reordenamiento de KMT2A, LLA-B Filadelfia positiva, pacientes con toxicidad severa a la quimioterapia— y en la primera línea de tratamiento del resto de los pacientes, incluido el riesgo estándar, como estrategia para disminuir la exposición a la quimioterapia convencional y su toxicidad asociada[2]. En septiembre de 2025, la Organización Mundial de la Salud incorporó al blinatumomab en su Lista de Medicamentos Esenciales para el tratamiento de niños con LLA-B CD19 positiva[3], reflejo del creciente consenso sobre su valor terapéutico.

La presente revisión se centra específicamente en el uso de blinatumomab en el escenario del TCPH pediátrico: como puente pretrasplante, como mantenimiento postrasplante, y en su impacto sobre la reconstitución inmunológica, la EICH y el riesgo infeccioso postrasplante.

2. Mecanismo de acción y farmacocinética

El blinatumomab actúa uniéndose simultáneamente al antígeno CD19 de las células B leucémicas y al CD3 de las células T, redirigiendo así la citotoxicidad de las células T hacia las células B malignas mediante la formación de una sinapsis inmunológica artificial[12]. Este mecanismo de acción, independiente de la especificidad del receptor de células T y del complejo mayor de histocompatibilidad, ofrece un enfoque dirigido con toxicidad fuera del objetivo (off-target) mínima[26].

Desde el punto de vista farmacocinético, el blinatumomab tiene una semivida sérica corta (media: 1,25 horas), lo que exige una perfusión intravenosa continua para mantener una concentración media estable. Desde el punto de vista farmacodinámico, induce una depleción sostenida de linfocitos B mediante apoptosis en un plazo medio de 2,18 días tras su administración. El pico de activación máxima de los linfocitos T CD4+ y CD8+ se produce dentro de las 48 horas, y las citocinas (interleucina(IL) 2, IL-6, IL-10, interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa) aumentan durante la perfusión y disminuyen al cabo de 2 días; esta respuesta de citocinas no se correlaciona con la respuesta clínica, pero sí se asocia con el síndrome de liberación de citocinas (SLC) durante el primer ciclo. Por su alto peso molecular e hidrofilicidad, el blinatumomab atraviesa con dificultad la barrera hematoencefálica, lo que condiciona su capacidad de control de la enfermedad a nivel del sistema nervioso central.

3. Blinatumomab como puente al TCPH en 1er recaída (estudios pivotales)

3.1 Evidencia de los ensayos aleatorizados fase 3

En 2021, la revista JAMA publicó de forma simultánea dos ensayos clínicos aleatorizados fase 3 que

evaluaron blinatumomab como consolidación pretrasplante en la primera recaída de LLA-B pediátrica: uno liderado por Locatelli *et al.*[4], de carácter internacional (47 centros, 13 países, NCT02393859), y otro liderado por Brown *et al.*[5] en representación del Children's Oncology Group, correspondiente al protocolo AALL1331 (NCT02101853). Ambos compararon blinatumomab frente a quimioterapia de consolidación intensiva antes del TCPH alogénico, aunque con diferencias relevantes de diseño y de población que explican, en parte, sus resultados discordantes en el punto final primario (Tabla 1).

El ensayo de Locatelli *et al.* incluyó exclusivamente pacientes de alto riesgo (n=108) y administró un único ciclo de blinatumomab como tercera consolidación, frente a un bloque de quimioterapia intensiva. El estudio se cerró de forma anticipada al cumplirse la regla estadística de beneficio (p<0,001 frente a un umbral de 0,004), con una supervivencia libre de eventos significativamente superior en el grupo de blinatumomab (66,2% vs 27,1% a 24 meses; HR 0,33; IC95% 0,18-0,61) y una mayor proporción de pacientes que alcanzaron el TCPH en segunda remisión completa (88,9% vs 70,4%).

El ensayo AALL1331, de Brown *et al.*, incluyó una población más amplia y heterogénea (riesgo alto e intermedio, n=208) y administró dos ciclos de tratamiento aleatorizado. Su punto final primario, la supervivencia libre de enfermedad a 2 años, no alcanzó significación estadística (54,4% vs 39,0%; HR 0,70; IC95% 0,47-1,03; p=0,03), resultado limitado por el cierre anticipado de la randomización —decidido por pérdida de equilibrio clínico más que por el cumplimiento formal de una regla de eficacia— y la consiguiente infrapotencia del estudio. No obstante, la supervivencia global, punto final secundario clave, sí mostró una mejoría estadísticamente significativa con blinatumomab (71,3% vs 58,4% a 2 años; HR 0,62; IC95% 0,39-0,98; p=0,02), al igual que la tasa de negativización de EMR y la proporción de pacientes que llegaron al TCPH (70% vs 43%).

A pesar de diferencias en población, número de ciclos y significancia estadística del punto final primario, ambos ensayos fase 3 coinciden en que blinatumomab, frente a la quimioterapia de consolidación, logra mayor tasa de EMR negativa, mayor proporción de pacientes que llegan al TCPH en remisión, y menor toxicidad grave — apoyando su rol como consolidación estándar antes del trasplante en la recaída pediátrica de LLA-B.

Un análisis con seguimiento extendido del ensayo internacional, publicado posteriormente por Locatelli *et al.*, confirmó la mejoría en supervivencia libre de eventos y en remisión de EMR con blinatumomab frente a quimioterapia, con beneficio consistente en los distintos subgrupos analizados

Tabla 1. Comparación de diseño y resultados principales de los dos ensayos aleatorizados fase 3 que evaluaron blinatumomab como consolidación pretrasplante en la primera recaída de LLA-B pediátrica.

Característica	Locatelli *et al.* (JAMA 2021)	Brown *et al.* — COG AALL1331 (JAMA 2021)
Riesgo de recaída incluido	Solo alto riesgo	Alto riesgo + riesgo intermedio
N total (blinatumomab / quimioterapia)	108 (54 / 54)	208 (105 / 103)
Ciclos de tratamiento aleatorizado	1 ciclo (4 semanas), 3.ª consolidación	2 ciclos (4 semanas c/u), postreinducción
Punto final primario	Supervivencia libre de eventos (SLE)	Supervivencia libre de enfermedad (SLE/DFS)
Resultado del punto final primario	66,2% vs 27,1% a 24 meses; HR 0,33 (IC95% 0,18–0,61); p<0,001	54,4% vs 39,0% a 2 años; HR 0,70 (IC95% 0,47–1,03); p=0,03 (no significativo)
Supervivencia global	HR 0,43 (IC95% 0,18–1,01); muertes 14,8% vs 29,6%	71,3% vs 58,4% a 2 años; HR 0,62 (IC95% 0,39–0,98); p=0,02
Negatividad de EMR	90% vs 54% (diferencia +35,6 puntos)	75% vs 32% (ciclo 1); 66% vs 32% (ciclo 2)
Pacientes que llegaron al TCPH	88,9% vs 70,4%	70% vs 43% (diferencia +27 puntos)
Eventos adversos graves ≥ grado 3	57,4% vs 82,4%	Infección 15% vs 65%; sepsis 2% vs 27%; neutropenia febril 5% vs 58%

—incluyendo enfermedad extramedular y recaída muy temprana— y mostró que el beneficio en supervivencia global, no evidente en el análisis inicial, se hizo estadísticamente evidente con un seguimiento más prolongado HR de 0.34 (95% CI: 0.17–0.69, stratified log-rank p = 0.002, 4-años Kaplan–Meier: 77% vs. 49%). Ocurrieron segundas recaídas en 17 de 54 (31 %) pacientes tratados con blinatumomab y en 35 de 57 (61 %) pacientes tratados con quimioterapia. De las cuales fueron extramedulares para 6/54 (11%) pacientes tratados con blinatumomab y 9/57 (16%) pacientes tratados con quimioterapia. Las tasas de recaída CD19-negativa fueron bajas tanto con blinatumomab (2/54; 4%) como con quimioterapia (1/57; 2%). Se notificó el uso de terapia con células CAR-T tras la recaída posterior al tratamiento del estudio en 4 de los 54 pacientes tratados con blinatumomab y en 12 de los 57 tratados con quimioterapia; 5 de estos 12 pacientes del grupo de quimioterapia recibieron blinatumomab tras desarrollar enfermedad recidivante/refractaria y antes de recibir células CAR-T. En reducido número de pacientes, no observaron indicios que sugirieran un efecto adverso del blinatumomab sobre el tratamiento posterior con células CAR-T[9].

En adultos, Kantajian *et al*, también demostró una supervivencia global significativamente mayor en los pacientes que recibieron blinatumomab frente quimioterapia en pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria en un estudio fase 3, multicéntrico y randomizado[13].

3.2 Evidencia adicional y experiencia pediátrica específica

En el estudio de Fase 3 AALL1331 del COG para pacientes con primer recaída de bajo riesgo aleatorizando luego de la reinducción Blinatumomab Vs quimioterapia, se desprende que el análisis global de los 255 pacientes de bajo riesgo, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) a 4 años no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos (SLE 61.2% ± 5.0% con blinatumomab frente a 49.5% ± 5.2% con quimioterapia, p=0.089; SG 90.4% ± 3.0% frente a 79.6% ± 4.3%, p=0.11). Sin embargo, al analizar por subgrupos según el sitio de recaída, los resultados fueron marcadamente distintos: en los 174 pacientes con recaída medular con o sin compromiso extramedular, el blinatumomab mejoró de forma significativa tanto la SLE (72.7% ± 5.8% frente a 53.7% ± 6.7%, p=0.015) como la SG a 4 años (97.1% ± 2.1% frente a 84.8% ± 4.8%, p=0.020), estableciendo un nuevo estándar de tratamiento para esta población, que representa dos tercios de los pacientes de bajo riesgo. En contraste, en los 81 pacientes con recaída extramedular aislada no se observó beneficio del blinatumomab, con SLE similarmente pobre en ambos brazos (36.6% ± 8.2% frente a 38.8% ± 8.0%, p=0.62) y SG comparable (76.5% ± 7.5% frente a 68.8% ± 8.6%, p=0.53), lo que evidencia una limitación de esta inmunoterapia para controlar la enfermedad extramedular[6].

En población estrictamente pediátrica, un estudio unicéntrico retrospectivo (Llaurador *et al.*) mostró que blinatumomab pretrasplante indujo remisión EMR-negativa en el 100% de los pacientes, frente a persistencia de EMR en el 12,2% de quienes recibieron quimioterapia sola. El uso de blinatumomab se asoció a mayor supervivencia libre de leucemia y no incrementó la EICH aguda o crónica, el retraso del injerto, ni el fallo o rechazo del injerto, con un tiempo similar hasta la independencia de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) respecto de los controles[7].

Una revisión sistemática de blinatumomab en LLA pediátrica confirmó su papel como puente eficaz al TCPH, con tasas de respuesta del 34-66% en pacientes muy pretratados, y señaló que existían ensayos en curso evaluando su uso en primera línea y como consolidación postrasplante[8].

En el estudio RIALTO, multicentrico, abierto, de un solo brazo, se evaluó la seguridad y eficacia del blinatumomab en 110 niños mayores de 28 días y menores de 18 años con leucemia linfoblástica aguda de precursores B recidivante (2da o 3ra recaída y recaída pos TCPH) o refractaria (R/R B-ALL), CD19 positivo. Los pacientes recibieron hasta cinco ciclos de blinatumomab en infusión continua, con un esquema de cuatro semanas de tratamiento seguidas de dos semanas de descanso por ciclo. En cuanto a seguridad, el objetivo primario del estudio, se documentó una baja incidencia de síndrome de liberación de citocinas de grado 3 o 4, presente en apenas 1.8% de los pacientes (probablemente relacionado a una menor carga tumoral), y de eventos neurológicos de grado 3 o 4, en 3.6% de los casos, sin que se registraran eventos adversos fatales relacionados con el fármaco. En términos de eficacia, la probabilidad de respuesta no se vio afectada por la presen-

cia de anomalías citogenéticas o moleculares de mal pronóstico, lo cual resulta relevante dado el perfil de alto riesgo de esta población. La supervivencia global mediana fue de 14.6 meses, y fue significativamente superior en los pacientes que lograron respuesta de enfermedad mínima residual (MRD) negativa en comparación con quienes no la alcanzaron. De los pacientes que alcanzaron remisión completa tras los primeros dos ciclos, el 73.5% pudo proceder a un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alloHSCT), confirmando el rol del blinatumomab como puente eficaz hacia el trasplante. Además, la probabilidad de supervivencia global al año fue notablemente mayor en quienes recibieron alloHSCT después del blinatumomab en comparación con quienes no lo recibieron, con cifras de 87% frente a 29% respectivamente, lo que evidencia el beneficio clínico sustancial de completar la secuencia terapéutica con trasplante tras lograr respuesta con blinatumomab. La incidencia acumulada de mortalidad relacionada con el trasplante en estos niños fue particularmente baja, y la probabilidad de supervivencia global fue similar en los pacientes trasplantados a partir de un donante HLA-idéntico o de un familiar HLA-haploidéntico, lo que confirma que, hoy en día, el desenlace de los pacientes sometidos a alo-TPH está mucho más influido por el estado de remisión molecular (es decir, RC con EMR negativa) que por el tipo de donante[27]. En el estudio de Olaya-Vargas *et al*, se vio una mejor sobrevida en los receptores de donante relacionado idéntico (100%) frente a los receptores de trasplante haploidéntico (58%), aunque el n de pacientes entre ambos grupos era desigual[32].

El estudio aleatorizado fase 3 AIEOP-BFM ALL 2017 (Blinatumomab en 1era linea en pacientes de alto riesgo) recientemente publicado, demostró una supervivencia libre de eventos a 4 años significativamente superior con blinatumomab (83,0% frente a 70,3%; HR 0,51; IC95% 0,35-0,73; p=0,0002), impulsada tanto por una menor incidencia de recaída (11,8% vs 21,4%) como por una menor mortalidad durante la primera remisión completa (2,9% vs 5,9%), esta última explicada en gran medida por una mortalidad relacionada con el trasplante alogénico notablemente menor en el grupo de blinatumomab (2,5% vs 16,4%), lo que sugiere que recibir un tratamiento previo menos tóxico mejora el perfil de seguridad del TCPH posterior. Por otro lado, llamativamente reportan una baja tasa de recaída aislada en SNC en los pacientes que recibieron blinatumomab (lo que podría relacionarse al uso adicional de metotrexato intratecal)[29].

En la evaluación post hoc que realizó Peters C,*et al*, del estudio multicéntrico, randomizado FORUM, se desprende que el blinatumomab mejoró tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de eventos tras el TCPH en pacientes pediátricos con LLA-B de alto riesgo en primera recaída, independientemente del régimen de acondicionamiento empleado (irradiación corporal total o quimioterapia) antes del trasplante. Además, el uso de blinatumomab antes del TCPH puede reducir el riesgo de colonización bacteriana o fúngica y de toxicidad tisular previas al trasplante, factores que pueden conllevar un mayor riesgo de acontecimientos potencialmente fatales tras el trasplante[33].

4. Blinatumomab como mantenimiento postrasplante

4.1 Diseño y resultados del estudio de Gaballa *et al.*

No existe, hasta la fecha, un esquema estandarizado ni aprobado por la FDA o EMA específicamente para el mantenimiento postrasplante con blinatumomab. La evidencia disponible proviene fundamentalmente del estudio fase 2 unicéntrico de Gaballa *et al*. (NCT02807883), que estableció el régimen más utilizado en este contexto; los esquemas de tratamiento descriptos en la ficha técnica del fármaco (usados en EMR positiva o enfermedad refractaria) no fueron diseñados para el escenario postrasplante alogénico[10].

En el diseño de Gaballa *et al*., pacientes con LLA-B de alto riesgo recibieron 4 ciclos de blinatumomab administrados cada 3 meses durante el primer año postrasplante. La mediana de tiempo desde el TCPH hasta el primer ciclo fue de 78 días (rango 44-105), es decir, el tratamiento se inició una vez resuelta la fase aguda del injerto y descartada toxicidad temprana relevante. Solo el 57% de los pacientes completó los 4 ciclos planificados, lo que refleja la dificultad de tolerar el esquema completo en el contexto postrasplante. Con este esquema, la supervivencia libre de progresión al año fue del 71%, con una mortalidad no relacionada con recaída del 0%[10]. En un análisis apareado con una cohorte contemporánea sin mantenimiento, no se observaron diferencias significativas en eficacia, lo que sugiere que el beneficio

depende más del perfil inmunológico del paciente que del esquema de dosificación en sí.

Otro estudio de mantenimiento postrasplante, de Huang *et al*., mostró supervivencia global, supervivencia libre de eventos y supervivencia libre de EICH y recaída (GRFS) superiores al 80% al año, con una incidencia acumulada de recaída notablemente baja, resultados que respaldan de forma independiente la factibilidad de esta estrategia[11].

Está en curso un estudio Japonés SCT-ALL-BLIN21 (JPLSG) multicéntrico, abierto, no controlado, de fases I-II, que incluye la participación de ochenta y cinco instituciones pediátricas en Japón, con un período de reclutamiento planificado de dos años y tres meses para incorporar a cuarenta y un pacientes, y un seguimiento posterior de un año. La población elegible corresponde a pacientes CAYA (de veinticinco años o menos) con R/R-B-ALL CD19-positiva que hayan recibido allo-HCT más allá de la primera remisión completa (CR) y que se encuentren en remisión completa con recuperación hematológica entre los días 30 y 100 posteriores al trasplante, ventana en la cual se administraría la terapia de mantenimiento con blinatumomab (2 cursos de blinatumomab de 28 días cada uno, separado por 2 semanas). Los objetivos primarios del estudio son la tasa de finalización del tratamiento para la fase I y la tasa de sobrevida libre de enfermedad de injerto contra huésped y libre de recaída (GVHD-free/relapse-free survival) a un año para la fase II, respectivamente. Al momento los resultados parciales de la fase I evidencia un perfil de seguridad comparable con otras publicaciones[31].

4.2 Predictores inmunológicos de respuesta

El factor predictor más consistente identificado en el contexto de mantenimiento postrasplante es el perfil de linfocitos T al inicio del tratamiento, según el análisis correlativo del propio estudio de Gaballa *et al*.: los pacientes "respondedores" mostraron una mayor proporción de linfocitos T CD8 de memoria efectora, mientras que los "no respondedores" presentaban linfopenia T y mayor expresión de moléculas de punto de control inhibitorias, como TIM3[10]. Esto sugiere que la eficacia del blinatumomab postrasplante depende críticamente del estado de reconstitución inmune del receptor al momento de iniciar la terapia, más que de la dosis o el esquema empleado.

El papel de las células T reguladoras (Treg) como biomarcador predictivo es motivo de controversia. Un estudio de Duell *et al*. en LLA en recaída o refractaria (fuera del contexto postrasplante) identificó el porcentaje de Treg circulantes como predictor robusto, con un punto de corte cercano al 8,5% y una precisión de clasificación superior al 80%[15]. Sin embargo, un análisis conjunto más reciente de múltiples ensayos clínicos con blinatumomab (325 pacientes) no confirmó este hallazgo: los niveles basales de Treg no se asociaron con la respuesta, y se observó una recuperación temprana del recuento de linfocitos T periféricos durante la administración, incluso antes del intervalo libre de fármaco[16].

En el ensayo TOWER (fase 3, LLA en recaída/refractaria en adultos), un mayor porcentaje basal de linfocitos T CD8 citotóxicos se asoció específicamente con mayor probabilidad de remisión hematológica con blinatumomab, pero no con quimioterapia estándar, consistente con su mecanismo de acción dependiente de la actividad de células T efectoras; un mayor porcentaje de células T CD3+ totales fue predictivo de respuesta molecular (EMR negativa) independientemente del brazo de tratamiento[14]. Estudios traslacionales del grupo Campus ALL muestran, además, que el blinatumomab modula de forma diferencial el repertorio inmunológico en sangre periférica y médula ósea, con aumento de células T de memoria efectora CD8 y reducción de células T reguladoras, aunque estos datos provienen mayormente de contextos no pediátricos[17].

En síntesis, la evidencia actual apunta a que un compartimento de células T CD8 efectoras de memoria más robusto y menos agotado predice mejor respuesta, mientras que la linfopenia T postrasplante y un fenotipo de agotamiento inmune predicen fallo terapéutico. El valor predictivo de las Treg permanece controvertido y no debería usarse aún como criterio de selección clínica fuera del ámbito de la investigación.

5. Reconstitución inmunológica postrasplante

5.1 Reconstitución de linfocitos T y B

Los modelos preclínicos sugieren que el tratamiento con BiTE puede ocasionar agotamiento de linfocitos T y depleción de linfocitos B con hipogammaglobulinemia, lo que podría repercutir sobre el control de infecciones tras el trasplante. Un estudio de cohorte retrospectivo chino (Sun *et al.*), analizó a 97

pacientes con LLA-B tratados con blinatumomab pretrasplante frente a 194 controles sin exposición previa, y mostró que la reconstitución de células T (CD3+/CD4+/CD8+) y de células B (CD19+) no difirió entre ambos grupos a los dos meses postrasplante[19]. Esto sugiere que, a pesar de la profunda depleción de células B mediada por CD19 durante el tratamiento, el injerto del donante logra reconstituir adecuadamente ambos compartimentos linfocitarios tras el trasplante. En este mismo estudio, el riesgo de reactivación de citomegalovirus (CMV) fue igual entre ambos grupos, aunque cabe aclarar que los pacientes recibieron letermovir como profilaxis.
En la cohorte pediátrica del MD Anderson (estudio de Llaurador *et al.*), el tiempo hasta la independencia de inmunoglobulina intravenosa postrasplante fue similar entre los pacientes tratados con blinatumomab pretrasplante y los controles con quimioterapia sola, sin diferencias en el injerto de neutrófilos o plaquetas, ni en el fallo o rechazo del injerto[7].
En el estudio estudio retrospectivo unicéntrico de 78 pacientes pediátricos de Algeri *et al*, el 90 % de los pacientes prescindieron de la terapia de sustitución con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) a los 48 meses del trasplante, con un intervalo mediano hasta la independencia de dicha terapia de 4,03 meses (IC del 95 %: 2,43-5,83)[30].

5.2 Déficit selectivo de IgA y reactivación del virus de Epstein-Barr

El hallazgo más relevante para la seguridad postrasplante es que, pese a la reconstitución celular equivalente descrita en el apartado anterior, los niveles de IgA fueron marcadamente más bajos en el grupo expuesto a blinatumomab (0,298 vs 0,544 g/L; p<0,001), mientras que los niveles de IgG no mostraron diferencias significativas[19]. Este déficit humoral selectivo de IgA se correlacionó con una incidencia significativamente mayor de viremia por virus de Epstein-Barr (VEB) al día +100 (41,5% vs 26,4%; p=0,009), siendo el blinatumomab un factor de riesgo independiente para la reactivación de VEB (HR 1,792; IC95% 1,206-2,661; p=0,004)[19].
La supervivencia global y la mortalidad no relacionada con recaída al año fueron comparables entre los grupos, por lo que este efecto parece limitarse a un mayor riesgo infeccioso, sin traducirse —al menos en este estudio— en peor supervivencia[19]. No obstante, dado el mayor riesgo de reactivación viral observado, se recomienda una monitorización reforzada de VEB (y considerar la de CMV) en los pacientes pediátricos que reciben blinatumomab antes del TCPH.

6. Enfermedad injerto contra huésped

La evidencia disponible es, en conjunto, tranquilizadora respecto al riesgo de EICH asociado al uso de blinatumomab en el entorno del TCPH. En el estudio de mantenimiento postrasplante de Gaballa *et al*., la incidencia acumulada de EICH aguda grados 2-4 fue del 33%, y de grados 3-4 solo del 5%, con EICH crónica leve en el 10% y moderada en el 5% de los pacientes[10]. En la cohorte pediátrica que comparó blinatumomab pretrasplante frente a quimioterapia sola, no hubo diferencias en la incidencia de EICH aguda o crónica, en el retraso del injerto, ni en el rechazo o fallo del injerto[7].
Datos multiinstitucionales de vida real en adultos confirman que la incidencia de EICH aguda y crónica tras el TCPH posterior a blinatumomab fue comparable a los datos históricos de trasplante, sin asociación entre el número de ciclos recibidos o el intervalo hasta el trasplante y el desarrollo de EICH[20].
En la combinación de blinatumomab con infusión de linfocitos del donante (DLI) para la recaída postrasplante, se observó EICH aguda en el 6% (grupo blinatumomab) y el 9% (blinatumomab-DLI) de los pacientes, y EICH crónica en el 12% y el 14% respectivamente, mayormente en sus formas extensas[21].
Sin embargo en el estudio de Algeri *et al*, los pacientes que recibieron dos o más ciclos de blinatumomab presentaron una incidencia acumulada de aEICH significativamente mayor y una tendencia hacia una mayor incidencia acumulada de cEICH en comparación con aquellos que recibieron un solo ciclo. La incidencia acumulada de aEICH fue del 11,0 % (IC del 95 %: 4,4-20,9) en quienes recibieron un ciclo y del 47,8 % (IC del 95 %: 26,2-66,6) en quienes recibieron dos ciclos (P < 0,01). Para la cEICH, la incidencia acumulada fue del 8,0 % (IC del 95 %: 2,5-17,7) y del 25,6 % (IC del 95 %: 8,4-47,4) en los pacientes que recibieron uno o dos ciclos de blinatumomab, respectivamente (P = 0,06). El análisis multivariante confirmó una asociación significativa entre el número de ciclos de blinatumomab y el desarrollo de aEICH (cociente de riesgos instantáneos(HR) = 3,5(IC del 95 %: 1,6-7,64); P = 0,001), pero no de cEICH[30]

7. Infecciones y perfil de toxicidad

El perfil de eventos adversos relacionados con infección es, en general, manejable, aunque la exposición a blinatumomab antes del TCPH se asocia a una mayor incidencia de reactivación de VEB al día +100, vinculada a niveles de IgA significativamente más bajos en el grupo expuesto, sin diferencias en la reconstitución de linfocitos T o B[19]. En la serie de blinatumomab/blinatumomab-DLI para recaída postrasplante, se registró infección documentada en el 10% de los pacientes, además de síndrome de liberación de citocinas en el 7%[21].

La literatura hematológica local destaca la importancia de un reconocimiento y manejo sistemático de los efectos adversos severos asociados a la inmunoterapia en la LLA pediátrica —síndrome de liberación de citocinas, neurotoxicidad e infecciones—, subrayando la necesidad de protocolos de monitorización estructurados en los centros pediátricos que emplean estos agentes[23].

8. Blinatumomab combinado con infusión de linfocitos del donante

En la recaída postrasplante, la combinación de blinatumomab con infusión de linfocitos del donante (DLI) se ha estudiado por el grupo SFGM-TC, como estrategia para potenciar el efecto injerto contra leucemia. En este trabajo se compara el uso de blinatumomab con blinatumomab + DLI y no se encontró diferencias significativas en términos de eficacia entre un grupo y otro, manteniendo un buen perfil de seguridad[21]. Se han reportado también casos pediátricos de blinatumomab combinado con DLI profiláctica postrasplante para prevenir la recaída en niños de alto riesgo, con toxicidad limitada a síndrome de liberación de citocinas grado 1, sin neurotoxicidad ni otros eventos graves[22].

La revisión de Gökbuget *et al*. destaca explícitamente que los datos sobre el papel del recuento y la expansión de células T en pacientes con LLA en recaída tras el TCPH son de gran interés y aún insuficientes, señalando el racional potencial de combinar blinatumomab con infusiones de linfocitos del donante en futuros ensayos clínicos[18].

9. Perspectivas futuras

El rol del blinatumomab continúa expandiéndose hacia grupos especiales de pacientes pediátricos —síndrome de Down, lactantes con reordenamiento de KMT2A, LLA-B Filadelfia positiva, pacientes con toxicidad severa a la quimioterapia— y hacia la primera línea de tratamiento tanto en alto riesgo como en riesgo estándar, como estrategia para reducir la exposición a la quimioterapia convencional[2].

Los mecanismos de resistencia al blinatumomab (pérdida o disminución de la expresión de CD19, cambio de linaje, disfunción o agotamiento de las células T efectoras, y recaída extramedular) y las estrategias en desarrollo para superarla —combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario (pembrolizumab, nivolumab), modificación del esquema de infusión con intervalos libres de fármaco para prevenir el agotamiento de células T, y secuenciación racional con otras terapias dirigidas (Inotuzumab) o celulares (CART)— constituyen un área de investigación activa, estudiada hasta el momento mayormente en cohortes de adultos[24,25]. La administración subcutánea de blinatumomab, actualmente en investigación, podría mitigar los desafíos logísticos de la infusión continua y reducir el riesgo de infecciones asociadas al catéter.

La incorporación reciente del blinatumomab a la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud[3] señala un impulso hacia la ampliación del acceso global; será fundamental una colaboración internacional coordinada para mejorar la equidad de acceso y facilitar una implementación sostenible en diversos entornos sanitarios. Un estudio reciente de vida real concluye que el blinatumomab puede administrarse de forma segura y eficaz en países de ingresos medios-bajos, y que el acceso limitado al TCPH destaca la posible ventaja relativa de la inmunoterapia en el tratamiento de primera línea[28].

10. Conclusiones

La inmunoterapia ha revolucionado el panorama de tratamiento de la LLA-B pediátrica, y el blinatumomab ocupa un lugar central en esa transformación. En el escenario específico del TCPH, la evidencia disponible respalda su uso como puente pretrasplante —mejorando la tasa de negativización de la EMR y la proporción de pacientes que logran llegar al trasplante en remisión, sin incrementar de forma consistente la EICH ni comprometer el injerto— y sugiere que el mantenimiento postrasplante es factible y razonablemente tolerado, aunque sin un esquema estandarizado, con una eficacia aún por demostrarse y que parece depender más del perfil inmunológico del receptor

que del régimen de dosificación empleado.
La principal observación con relación a la seguridad infectológica es el mayor riesgo que habría de reactivación de VEB, vinculado a un déficit humoral selectivo de IgA, lo que justifica una vigilancia virológica reforzada en los pacientes pediátricos expuestos a blinatumomab.
De cara al futuro, el blinatumomab se está consolidando como un componente integral de la terapia en primera línea, con el objetivo de reducir la exposición a la quimioterapia convencional mediante su combinación racional con otras inmunoterapias y/o agentes dirigidos a dianas moleculares. Queda por determinar si la incorporación del blinatumomab en primera línea de tratamiento podría permitir prescindir del TCPH en un subgrupo de pacientes de alto riesgo.
Será necesario extender estas estrategias a escala mundial, y una colaboración internacional coordinada resultará clave para mejorar la equidad en el acceso global y facilitar una implementación sostenible en diversos entornos sanitarios, mejorando así los resultados de los pacientes con LLA-B pediátrica en todo el mundo.

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

Bibliografía

1. Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. Blood. 2020;136(16):1803-1812.
2. Lertvivatpong N, Inaba H. Blinatumomab in pediatric acute lymphoblastic leukemia: current and future use. Leukemia. 2026;40(7):1352-1363. doi:10.1038/s41375-026-02962-x.
3. Burki T. WHO updates Lists of Essential Medicines. The Lancet Oncology. 2025;26(10):1282. doi:10.1016/S1470-2045(25)00549-2.
4. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(9):843-854. doi:10.1001/jama.2021.0987.
5. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;325(9):833-842. doi:10.1001/jama.2021.0669.
6. Hogan L, Brown P, Ji L, et al. Children's Oncology Group AALL1331: Phase III Trial of Blinatumomab in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Risk B-Cell ALL in First Relapse. J Clin Oncol 2023; 41:4118-4129. doi:10.1200/JCO.22.02200
7. Llaurador G, Shaver K, Wu M, et al. Blinatumomab Therapy Is Associated With Favorable Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Pediatric Patients With B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Transplantation and Cellular Therapy. 2023. doi:10.1016/j.jtct.2023.10.024.
8. Queudeville M, Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). Journal of Clinical Medicine. 2021;10(12):2544. doi:10.3390/jcm10122544.
9. Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, et al. Improved survival and MRD remission with blinatumomab vs. chemotherapy in children with first high-risk relapse B-ALL. Leukemia. 2023;37(1):222-225. doi:10.1038/s41375-022-01770-3.
10. Gaballa MR, Banerjee P, Milton DR, et al. Blinatumomab Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood. 2022;139(12):1908-1919. doi:10.1182/blood.2021013290.
11. Huang J, Shi B, Yu S, et al. Efficacy of blinatumomab as maintenance therapy for B-lineage acute lymphoblastic leukemia/lymphoma following allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Cancer Journal. 2024;14(1):109. doi:10.1038/s41408-024-01092-w.
12. BLINCYTO [prescribing information]. DailyMed, Food and Drug Administration. Updated 2026-04-14.
13. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. The New England Journal of Medicine. 2017;376(9):836-847. doi:10.1056/NEJMoa1609783.
14. Wei AH, Ribera JM, Larson RA, et al. Biomarkers associated with blinatumomab outcomes in acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 2021;35(8):2220-2231. doi:10.1038/s41375-020-01089-x.
15. Duell J, Dittrich M, Bedke T, et al. Frequency of regulatory T cells determines the outcome of the T-cell-engaging antibody blinatumomab in patients with B-precursor ALL. Leukemia. 2017;31(10):2181-2190. doi:10.1038/leu.2017.41.
16. Katlinskaya Y, Panwar B, Zeng Y, et al. Pooled Biomarker Analysis of the Association of Baseline T Reg-

ulatory Cells With Response and T-Cell Recovery Profiles With Blinatumomab Treatment. The Oncologist. 2025;30(6):oyaf137. doi:10.1093/oncolo/oyaf137.

17. Ocadlikova D, Lussana F, Fracchiolla N, et al. Blinatumomab differentially modulates peripheral blood and bone marrow immune cell repertoire: A Campus ALL study. British Journal of Haematology. 2023;203(4):637-650. doi:10.1111/bjh.19104.
18. Gökbuget N, Canaani J, Nagler A, et al. Prevention and treatment of relapse after stem cell transplantation with immunotherapy. Bone Marrow Transplantation. 2018;53(6):664-672. doi:10.1038/s41409-018-0232-3.
19. Sun HL, Zhao ZF, Yin XY, et al. Blinatumomab exposure prior to allogeneic stem cell transplantation is associated with increased Epstein-Barr virus reactivation. Annals of Hematology. 2026;105(2):43. doi:10.1007/s00277-026-06738-2.
20. Badar T, Szabo A, Litzow M, et al. Multi-institutional study evaluating clinical outcome with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after blinatumomab in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia: real-world data. Bone Marrow Transplantation. 2021;56(8):1998-2004. doi:10.1038/s41409-021-01279-w.
21. Chauvet P, Paviglianiti A, Labopin M, et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study of the SFGM-TC. Bone Marrow Transplantation. 2023;58(1):72-79. doi:10.1038/s41409-022-01846-9.
22. Li YT, Li Y, Wang LN, Huang LB. Case Report: Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Donor Lymphocyte Infusion for the Prophylaxis of Relapse Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Pediatric Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia. Frontiers in Immunology. 2026;17:1825841. doi:10.3389/fimmu.2026.1825841.
23. Gimenez VG. Inmunoterapia en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: reconocimiento y manejo de efectos adversos severos. Hematología. 2024;28(Número Extraordinario), 5tas Jornadas Latinoamericanas de la SAH.
24. Wilke AC, Gökbuget N. The role of blinatumomab in adult acute B lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology. 2025;207(1):27-42. doi:10.1111/bjh.20134.
25. Philipp N, Kazerani M, Nicholls A, et al. T-Cell Exhaustion Induced by Continuous Bispecific Molecule Exposure Is Ameliorated by Treatment-Free Intervals. Blood. 2022;140(10):1104-1118. doi:10.1182/blood.2022015956.
26. Viardot A, Locatelli F, Stieglmaier J, Zaman F, Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. Annals of Hematology. 2020;99(10):2215-2229. doi:10.1007/s00277-020-04221-0.
27. Locatelli F, Gerhard Z, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. Blood Advances. 2022;6(3):1004-1014. doi 10.1182/bloodadvances.2021005579.
28. Duffy C, Fadoo Z, Ghara N, et al. Real-World Implementation, Feasibility, and Early Clinical Effectiveness of Blinatumomab for Children with B-ALL in Lower Middle-Income Countries. Blood Advances. 2026 Sep 10:bloodadvances.2026020529. doi: 10.1182/bloodadvances.2026020529.
29. Schrappe M, Locatelli F, Valsecchi MG, et al. Blinatumomab for Replacing Chemotherapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med. 2026;395(11):1075-1089. doi: 10.1056/NEJMoa2604166
30. Algeri M, Massa M, Locatelli F, et al. Outcomes of children and young adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia given blinatumomab as last consolidation treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Haematologica. 2025. 110(3), 596-607. Doi 10.3324/haematol.2024.286350.
31. 31. Sakaguchi H, et al. Posttransplant maintenance with blinatumomab for children, adolescents, and young adults with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of phase I in SCT-ALL-BLIN21. Haematologica. 111(1) 2026, 329-334. Doi 10.3324/haematol.2024.286719
32. Olaya-Vargas A, et al. Blinatumomab-induced remission followed by haploidentical transplantation in pediatric relapsed/refractory pre-B ALL: a multicenter study in Mexico. Front. Oncol.Volume 15 – 2025. Doi 10.3389/fonc.2025.1653329
33. Peters C, et al. Blinatumomab is associated with better post-transplant outcome than chemotherapy in children with high-risk, first-relapse B-cell acute lymphoblastic leukemia irrespective of the conditioning regimen. Haematologica. Vol. 110 No. 1 (2025): January, 2025 doi:10.3324/haematol.2024.285837

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.

Inotuzumab ozogamicin y trasplante de progenitores hematopoyéticos en leucemia linfoblástica aguda B

Inotuzumab Ozogamicin and Hematopoietic Stem Cell Transplantation in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia

Wilberger Silvina A.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, CABA, Argentina.

wilbergersilvina@gmail.com

PEDIATRÍA
Los desafíos de la inmunoterapia como puente al trasplante

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 174-178, 2026

Palabras claves: inotuzumab ozogamicin;
trasplante de progenitores hematopoyéticos;
síndrome de obstrucción sinusoidal.

Keywords: inotuzumab ozogamicin;
hematopoietic stem cell transplantation;
sinusoidal obstruction syndrome.

Resumen

Inotuzumab ozogamicin (InO) es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD22 conjugado a caliqueamicina mediante un enlazador ácido-lábil (ADC), aprobado para leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) en recaída o refractaria en adultos desde 2017 (ensayo INO-VATE) y en pediatría desde marzo de 2024 (programa ITCC-059). CD22 se expresa en la mayoría de los blastos de LLA-B, con la excepción relevante de los reordenamientos de KMT2A (11q23).

InO logra tasas de remisión y de negativización de la enfermedad mínima residual (EMR) superiores a la quimioterapia estándar tanto en adultos (80,7% vs. 29,4% de RC/RCi) como en niños, facilitando el acceso al trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH). Sin embargo, su uso como puente al trasplante se asocia a un riesgo relevante de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS/enfermedad veno-oclusiva), con incidencias de 14-29% en adultos y 13-15% en niños (que se eleva a 20-23% si el TCPH ocurre dentro de los 6 meses post-InO), y con mortalidad que puede superar el 50-80% en las formas graves. El acondicionamiento con doble agente alquilante es el principal factor de riesgo modificable, aunque su magnitud varía según el fármaco específico, lo que matiza la recomendación de evitarlo de forma absoluta, particularmente cuando no existe una alternativa de eficacia comparable. A esto se suman otras toxicidades con implicancia pre-trasplante mortalidad no relacionada a recaída, infecciones asociadas a mielosupresión y aplasia B, hepatotoxicidad no-SOS, junto con una depleción de células B de recuperación lenta y variable cuyo impacto específico sobre la reconstitución inmune post-TCPH no ha sido sistemáticamente caracterizado.

En el candidato a TCPH, la toxicidad de InO debe evaluarse en términos acumulativo (mielosupresión, aplasia B, hipogammaglobulinemia, infecciones y hepatotoxicidad interactúan y condicionan el estado clínico del paciente), y el riesgo de SOS exige una valoración individualizada.

Introducción

Inotuzumab ozogamicin (InO) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD22, conjugado a caliqueamicina mediante un enlazador ácido-lábil. Demostró superioridad frente a la quimioterapia estándar en el ensayo fase 3 INO-VATE en adultos[1] y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en 2017; en pediatría, la evidencia del estudio ITCC-059[2,3] sustentó su aprobación en marzo de 2024 para pacientes mayores de un año[4].

Entre las toxicidades más destacables se incluyen el síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), mielosupresión y aplasia de células B, que confieren un mayor riesgo de infección, especialmente en combinación con quimioterapia citotóxica[5].

El uso de InO como puente al TCPH se asocia en estos pacientes a un riesgo aumentado de síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), con mortalidad que supera el 80% en sus formas graves; a lo que se suman otras toxicidades relevantes —mortalidad no relacionada a recaída, infecciones, síndrome de lisis tumoral en pediatría— y un impacto directo sobre la reconstitución del compartimento de células B post-trasplante, dado que CD22 se expresa también en linfocitos B normales[6].

Mecanismo de acción

CD22 es una proteína de superficie celular perteneciente a la familia de las lectinas tipo inmunoglobulina que reconocen ácido siálico (Siglec) y a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Se encuentra expresada en la superficie de los linfocitos B normales durante prácticamente todas las etapas de su desarrollo, con excepción de las células plasmáticas[2]. En cambio, no se expresa en las células madre hematopoyéticas ni en otros tejidos. En la LLA-B, CD22 está presente en la superficie celular de la mayoría de los blastos leucémicos. Una excepción relevante se observa en pacientes con reordenamientos de 11q23 (KMT2A), en los que el porcentaje de células CD22 positivas que varía entre 20% y 82%.

InO combina un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD22 acoplado con un antibiótico antitumoral citotóxico caliqueamicina mediante un enlace ácido-lábil (conjugado anticuerpo-fármaco o ADC) [5]. Tras la unión al antígeno e internalización, la hidrólisis lisosomal del enlazador libera la caliqueamicina, que produce rupturas de doble cadena de ADN y apoptosis[1].

Evidencia de eficacia: de adultos a pediatría

En el ensayo fase 3 INO-VATE, InO logró una tasa de remisión completa/remisión completa con recuperación incompleta significativamente mayor que la quimioterapia intensiva estándar en adultos con LLA-B en recaída o refractaria (80,7% frente a 29,4%), con un aumento sustancial en la negativización de EMR y una mayor proporción de pacientes que accedieron a TCPH (41% frente a 11%). La enfermedad veno-oclusiva hepática fue la principal toxicidad no hematológica del estudio, presente en el 11% de los pacientes tratados con InO frente al 1% del grupo control[1].

En pediatría, el programa ITCC-059 estableció la dosis de fase 2 (1,8 mg/m² por ciclo, igual que en adultos) en su componente de fase 1[2], y demostró una tasa de respuesta global del orden del 80% con una alta proporción de negativización de EMR entre los respondedores en su componente de fase 2 de monoterapia[3]. Esta evidencia sustentó la aprobación de InO en pacientes pediátricos mayores de un año en marzo de 2024[4].

Toxicidad principal: síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS)

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), también denominado enfermedad venooclusiva hepática (VOD), es una complicación potencialmente grave del TPH, caracterizada por lesión del endotelio sinusoidal hepático y de los hepatocitos, seguida de obstrucción sinusoidal, hipertensión portal y alteración progresiva de la función hepática. Clínicamente se manifiesta principalmente por aumento de peso y retención de líquidos, hepatomegalia y/o dolor en hipocondrio derecho, ascitis e hiperbilirrubinemia. En los casos graves puede evolucionar a disfunción multiorgánica y presenta una elevada mortalidad. El riesgo de SOS está determinado por factores relacionados con el paciente, la enfermedad, el acondicionamiento y exposiciones hepatotóxicas previas[7]. En pediatría, los criterios EBMT de 2018 incorporan particularidades diagnósticas y de gravedad adaptadas a esta población[8]. En cohortes de adultos que recibieron InO previo a un TCPH alogénico, la incidencia de SOS se ha reportado entre 14% y 29%, con mortalidad asociada de hasta 53% [5,7]. En población pediátrica, el ensayo ITCC-059 reportó una incidencia global de SOS del orden de 13-15%, que se eleva a 20-23% cuando el TCPH se realiza dentro de los

6 meses posteriores a la última dosis de InO[11]. En la experiencia pediátrica inicial con InO, Bhojwani et al. describieron una elevada incidencia de toxicidad relacionada con el TPH: entre los 21 pacientes que posteriormente fueron sometidos a trasplante, 11 (52%) desarrollaron síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS), incluyendo cinco casos graves y dos fatales[12].

Los factores de riesgo descriptos incluyen el acondicionamiento con doble agente alquilante, el antecedente de TCPH previo, la ferritina y el INR pretrasplante elevados, y el intervalo corto entre la última dosis de InO y el trasplante[1,5,9].

El acondicionamiento con doble agente alquilante: matices según el fármaco específico

Los paneles de expertos que han abordado el manejo del riesgo de SOS asociado a InO recomiendan limitar el número de ciclos de InO pretrasplante, evitar el acondicionamiento con agentes alquilantes duales, y mantener una vigilancia clínica estrecha en el período peritrasplante[11]. Esta recomendación es especialmente relevante a considerar en escenarios de un segundo TCPH.

Una serie con estrategia de mitigación activa (intervalo prolongado desde la última dosis de InO —mediana de 52,5 días—, profilaxis con ácido ursodesoxicólico y acondicionamiento basado en TBI o tiotepa, busulfán y fludarabina —TBF—) reportó SOS en solo 1 de 12 pacientes (8,3%), aunque el único caso ocurrió precisamente en un paciente acondicionado con TBF[11]. En contraste, una serie sin estrategia de mitigación específica, con acondicionamiento de tiotepa-treosulfán-fludarabina, reportó SOS grave en 3 de 4 pacientes, con desenlace fatal en todos los casos pese a la profilaxis con defibrotide[13].

Por su parte, el análisis de SOS en la cohorte pediátrica de ITCC-059, desglosado por agente de acondicionamiento específico, mostró una incidencia de SOS de 40% con busulfán, 9% con treosulfán, y ningún caso con el esquema fludarabina-melfalán-tiotepa[10], lo que infiere —con la cautela que impone el pequeño tamaño muestral— que el busulfán podría contribuir de forma más determinante al riesgo que el tiotepa aislado dentro de las combinaciones de doble alquilante.

En conjunto, esta evidencia sugiere que la recomendación de evitar el acondicionamiento con doble alquilante debe interpretarse como un principio de jerarquización del riesgo y no como una contraindicación absoluta aplicable de igual manera a todo paciente y todo esquema. Cuando no existe una alternativa de acondicionamiento con eficacia comparable —como puede ocurrir en un segundo retrasplante o en otros escenarios de alto riesgo—, la decisión de proceder con un régimen de doble alquilante debiera acompañarse de medidas activas de mitigación: intervalo lo más prolongado posible desde la última dosis de InO, profilaxis con ácido ursodesoxicólico, consideración individualizada de defibrotide profiláctico y vigilancia clínica diaria de criterios de SOS.

Depleción de células B

Dado que CD22 se expresa en los linfocitos B durante prácticamente todas las etapas de su diferenciación (excepto en células plasmáticas), InO produce una depleción marcada de los linfocitos B periféricos. Esta aplasia B se caracteriza por una recuperación lenta y variable y puede contribuir a alteraciones de la inmunidad humoral y a un mayor riesgo de infecciones, particularmente cuando se combina con quimioterapia inmunosupresora[2,5]. La reconstitución de la inmunidad B y humoral constituye un proceso prolongado después del TPH alogénico, pero el impacto específico de InO sobre la reconstitución B post-TPH aún no ha sido caracterizado de manera sistemática[2,14].

Otras toxicidades

InO se asocia a un aumento de la mortalidad no relacionada a recaída (NRM) post-TCPH —39% en el grupo InO frente a 23% en el grupo control de INO-VATE, constituyendo una advertencia ("boxed warning") de la FDA—, impulsada principalmente por SOS e infecciones[1].

La mielosupresión junto con la aplasia de células B están directamente relacionadas al riesgo de infecciones (tanto bacterianas, virales y fúngicas) que pueden ser graves.

Se han descrito también hepatotoxicidad no asociada a SOS, representada principalmente por elevación de transaminasas, GGT y bilirrubina. Estas alteraciones adquieren relevancia en pacientes candidatos a TPH, en quienes la función hepática basal constituye un componente crítico de la tolerancia al acondicionamiento.

Otras mencionadas son reacciones relacionadas a la

infusión que requieren premedicación obligatoria y prolongación de QT que si bien es poco frecuente implica monitorización[15].

En población pediátrica, el análisis de seguridad de ITCC-059 (n=53) reportó eventos adversos grado ≥3 de anemia (38%), neutropenia febril (28%), infección (23%), SOS (13%) y síndrome de lisis tumoral (11%); el 62% de los pacientes presentó al menos un evento adverso serio, el 21% discontinuó el tratamiento por eventos adversos (más frecuentemente por elevación de GOT y descenso de plaquetas), y el 8% presentó un evento adverso fatal[3]. El síndrome de lisis tumoral merece destacarse como una toxicidad clínicamente relevante en la población pediátrica tratada con InO. Como se describió, se observó SLT grado ≥3 en el 11% de los pacientes, una frecuencia superior a la descrita en el estudio INO-VATE en adultos (3% para SLT de cualquier grado). El riesgo parece particularmente relevante en pacientes con elevada carga tumoral, por lo que en algunos estudios se recomienda una adecuada estratificación del riesgo y medidas preventivas antes y durante la administración de InO[15]. En la tabla 1 se resumen las toxicidades que tiene mayor implicancia en el pre-TCPH.

Entre sus principales limitaciones se encuentra la necesidad de tres tomas diarias, lo que puede representar una mayor exigencia para la adherencia. por el momento no existe evidencia de sus efectos a muy largo plazo dado su corto tiempo de aprobación[30,32].

En pacientes candidatos a TPH, la toxicidad de InO debe considerarse en términos acumulativos. La mielosupresión, la depleción de células B, la hipogammaglobulinemia, las infecciones y la hepatotoxicidad pueden determinar la condición clínica con la que el paciente llega al acondicionamiento y, potencialmente, modificar la tolerancia al procedimiento. Por ello, la evaluación pre-TPH integra no solo la respuesta a InO y el intervalo desde la última dosis, sino también la recuperación hematológica y el status clínico general.

Conclusión

Inotuzumab ozogamicin constituye una herramienta terapéutica valiosa como puente al TCPH en LLA-B en recaída o refractaria, tanto en adultos como en población pediátrica. La toxicidad de InO en el candidato a TCPH debe evaluarse en términos acumulativos y no como eventos aislados: mielosupresión, depleción de células B, hipogammaglobulinemia, infecciones y hepatotoxicidad interactúan entre sí y condicionan el estado clínico con el que el paciente llega al acondicionamiento, pudiendo modificar su tolerancia al procedimiento. En consecuencia, la evaluación pre-TCPH no debe limitarse a constatar la respuesta a InO y el intervalo desde la última dosis, sino incorporar la recuperación hematológica y el estado clínico global del paciente. El SOS continúa siendo la complicación de mayor impacto, y su riesgo exige una valoración individualizada —considerando el agente alquilante específico, los antecedentes de trasplante previo, y los parámetros de función hepática y coagulación— más que la aplicación mecánica de contraindicaciones genéricas. La adopción de los criterios EBMT adaptados a pediatría facilita un diagnóstico más preciso y oportuno en esta población. Persisten, sin embargo, brechas relevantes de conocimiento —en particular, la falta de caracterización sistemática del impacto de InO sobre la reconstitución del compartimento B post-TCPH—, que subrayan la necesidad de estudios prospectivos dirigidos específicamente a definir estrategias de mitigación de riesgo y de seguimiento inmunológico en el paciente pediátrico que recibe InO como puente al trasplante.

Tabla 1. Toxicidades con mayor implicancia en el pre-TCPH

Toxicidad	Consecuencia pre-TPH
Mielosupresión	Citopenias, infecciones, recuperación hematológica lenta
Aplasia B/hipogammaglobulinemia	Inmunidad humoral comprometida, infecciones
Hepatotoxicidad	Menor reserva hepática
Infecciones	Puede retrasar/condicionar el TPH

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

Bibliografía

1. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, y col. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016;375:740-753.
2. Brivio E, Locatelli F, Lopez-Yurda M, y col. A phase 1 study of inotuzumab ozogamicin in pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (ITCC-059 study). Blood. 2021;137:1582-1590.
3. Pennesi E, Michels N, Brivio E, y col. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. Leukemia. 2022;36:1516-1524.
4. Dhillon S. Inotuzumab ozogamicin: first pediatric approval. Paediatr Drugs. 2024;26:459-467.
5. Rubinstein JD, O'Brien MM. Inotuzumab ozogamicin in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: efficacy, toxicity, and practical considerations. Front Immunol. 2023;14:1237738.
6. Kayser S, Sartor C, Giglio F, y col. Impact of inotuzumab ozogamicin on outcome in relapsed or refractory acute B-cell lymphoblastic leukemia patients prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and risk of sinusoidal obstruction syndrome/venous occlusive disease. Haematologica. 2024;109:1385-1392.
7. Mohty M, Malard F, Abecassis M, y col. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2015;50:781-789.
8. Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, y col. Criterios de diagnóstico y gravedad del síndrome de obstrucción sinusoidal/enfermedad venooclusiva en pacientes pediátricos: una nueva clasificación de la Sociedad Europea de Trasplante de Sangre y Médula Ósea. Bone Marrow Transplant. 2018;53:138-145.
9. Agrawal V, Pourhassan H, Tsai NC, y col. Post-Transplantation Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients with B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Pretransplantation Inotuzumab. Transplant Cell Ther. 2023;29:314-320.
10. Brivio E, Pennesi E, Jang Y, y col. Sinusoidal Obstruction Syndrome in Children with CD22+ B-Cell Precursors Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) Treated with Inotuzumab Ozogamicin in Trial ITCC-059: Risk Factors and Outcomes [resumen]. Blood. 2024;144.
11. Alahmadi A, Nasiri A, Samarkandi S, y col. Incidence of Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease in Patients Receiving Inotuzumab Ozogamicin Followed By Total Body Irradiation-Based Conditioning for Stem Cell Transplantation: A Risk Mitigation Strategy [resumen]. Blood. 2024;144.
12. Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, y col. Inotuzumab ozogamicina en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda recidivante/refractaria. Leukemia. 2019;33:884-892.
13. Giglio F, Xue E, Greco R, y col. Defibrotide Prophylaxis of Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adults Treated With Inotuzumab Ozogamicin Prior to Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Front Oncol. 2022;12:933317.
14. Hammoudi T, Nucera S, Troullioud Lucas AG, y col. Harmonized immune recovery monitoring after HCT: evidence and practical guidance from the Westhafen Intercontinental Group. Blood Adv. 2025;9:6141-6157.
15. Kebriaei P, Cutler C, de Lima M, y col. Management of important adverse events associated with inotuzumab ozogamicin: expert panel review. Bone Marrow Transplant. 2018;53:449-456.

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.

Evolución del modelo terapéutico en la enfermedad de células falciformes: pautas para maximizar el tratamiento de soporte como puente a la terapia curativa

Evolution of the therapeutic model in sickle cell disease: guidelines to maximize supportive treatment as a bridge to curative therapy

Marcela Alejandra Aznar .

Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Buenos Aires, Argentina.

aznaraquino@hotmail.com

PEDIATRÍA
¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de las enfermedades hematológicas benignas?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 179-189, 2026

Palabras claves: Drepanocitosis, Tratamiento de soporte, Terapia modificadora, Terapia curativa.

Keywords: Sickle cell disease, Supportive treatment, Disease-modifying therapy, Curative therapy.

RESUMEN

La drepanocitosis o anemia de células falciformes está pasando de un enfoque puramente sintomático y paliativo hacia una era moderna signada por tratamientos modificadores de la enfermedad y terapias curativas definitivas. El objetivo de esta revisión no es solo mostrar la espectacularidad de la edición génica ex vivo, sino analizar rigurosamente cómo podemos aplicar la vanguardia científica actual y optimizar nuestras herramientas terapéuticas reales para cambiar de forma sustancial el pronóstico y la calidad de vida de los niños con drepanocitosis en nuestros hospitales. Se estructuran tres pilares asistenciales esenciales: el pilar de sostén y profilaxis activa (penicilina oral, suplementación con ácido fólico e inmunización especial contra gérmenes capsulados en asplenia funcional), el pilar modificador de la enfermedad (hidroxiurea ajustada a Dosis Máxima Tolerada, L-Glutamina y la evaluación crítica de nuevos agentes en investigación) y el pilar curativo definitivo (trasplante alogénico haploidéntico bajo protocolo BBMT 2019 con Abatacept y terapias génicas autólogas).

ABSTRACT

Sickle cell disease is transitioning from a purely symptomatic and palliative approach toward a modern era characterized by disease-modifying treatments and definitive curative therapies. The objective of this review is not merely to showcase the breakthrough nature of ex vivo gene editing, but to rigorously analyze how we can translate cutting-edge scientific advances into daily clinical practice and optimize our real-world therapeutic tools to substantially transform the prognosis and quality of life of pediatric patients with sickle cell anemia in our hospitals. Three essential care pillars are structured: active supportive and prophylactic care (penicillin prophylaxis, folic acid supplementation, and specialized immunizations for functional asplenia), disease-modifying therapy (hydroxyurea optimized to Maximum Tolerated Dose, L-Glutamine, and critical evaluation of emerging targeted agents), and definitive curative therapy (haploidentical allogeneic transplantation using the BBMT 2019 protocol with Abatacept, and autologous gene editing).

1. Introducción y Fisiopatología de la Drepanocitosis

La drepanocitosis o anemia de células falciformes (SCD, por sus siglas en inglés) es una hemoglobinopatía hereditaria autosómica recesiva causada por una mutación puntual en el gen HBB (GAG -> GTG), lo que resulta en la sustitución de ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena de β-globina y la formación de hemoglobina S (HbS) [1,2]. Bajo condiciones de desoxigenación, la HbS sufre un proceso de polimerización estérica, formando fibrillas rígidas que distorsionan el eritrocito en forma de hoz.

Realidad Epidemiológica Local en Argentina — Subregistro y Pesquisa Neonatal: En la República Argentina, el abordaje de la drepanocitosis enfrenta un desafío diagnóstico mayúsculo signado por un sustancial subregistro de pacientes y la ausencia de un programa nacional obligatorio de pesquisa (screening) neonatal sistemático para hemoglobinopatías. Esta falencia epidemiológica condiciona un diagnóstico tardío —frecuentemente ante la presentación de una primera crisis vaso oclusiva grave, síndrome torácico agudo o sepsis neumocócica fulminante por asplenia funcional no detectada—, retrasando la instauración oportuna de la profilaxis antibiótica continua con penicilina, la vacunación especial y la optimización precoz con Hidroxiurea[11,29].

La consecuencia fisiopatológica central es una triada patogénica caracterizada por hemólisis intrínseca intravascular y extravascular, rigidez celular y vaso oclusión microvascular. La rigidez eritroide desencadena activación endotelial, adhesión de leucocitos y plaquetas, depleción de óxido nítrico e inflamación vascular crónica, culminando en crisis vaso oclusivas (CVO), síndrome torácico agudo (STA), vasculopatía cerebral, asplenia funcional precoz por auto esplenectomía y daño progresivo a órganos blanco[1,3].

Para abordar de manera integral y sistemática el cuidado del paciente pediátrico, el modelo asistencial moderno se estructura rigurosamente en tres pilares terapéuticos complementarios: 1) Terapia de Sostén y Soporte Profiláctico (orientada a la prevención de infecciones fulminantes por asplenia y manejo de dolor e hidratación); 2) Terapia Modificadora de la Enfermedad (farmacoterapia orientada a interrumpir la polimerización de la HbS y terapia transfusional con monitoreo de sobrecarga de hierro); y 3) Terapia Curativa Definitiva (trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y plataformas de terapia génica ex vivo)[3,11,23].

2. Pilar 1: Terapia de Sostén y Soporte Profiláctico Pediátrico

El tratamiento de soporte no debe entenderse como una terapéutica paliativa pasiva, sino como un pilar proactivo y fundamental de preservación endotelial, inmune y orgánica. La instauración temprana de medidas profilácticas en los primeros meses de vida reduce de manera drástica la morbimortalidad infantil y constituye el puente biológico indispensable para que el paciente alcance la edad adecuada para recibir terapias modificadoras avanzadas o curativas sin un daño multiorgánico irreversible[3,11,23].

2.1. Profilaxis Antibiótica Oral Continua contra la Sepsis Neumocócica

Debido a los micro infartos esplénicos repetidos, los pacientes con drepanocitosis desarrollan asplenia funcional precoz antes de los 6 meses de vida, perdiendo la capacidad de filtración reticuloendotelial y la opsonización de bacterias capsuladas. Esto condiciona un riesgo elevado de sepsis fulminante por Streptococcus pneumoniae, con tasas de mortalidad histórica elevadas en la primera infancia[3,23].

La profilaxis antibiótica continua con Penicilina oral debe iniciarse de manera obligatoria a partir de los 2 meses de vida en todo lactante diagnosticado por pesquisa neonatal[23,24]:

- Lactantes y niños menores de 3 años: 125 mg por vía oral cada 12 horas (2 veces al día)[23,24].
- Niños de 3 a 5 años de edad: 250 mg por vía oral cada 12 horas (2 veces al día)[23,24].

Duración e Indicación Extendida: La profilaxis se mantiene de forma continua hasta cumplir los 5 años de edad. En pacientes que hayan sufrido esplenectomía quirúrgica, sepsis neumocócica previa o que mantengan un fenotipo grave con asplenia documentada, se recomienda extender la profilaxis antibiótica de manera indefinida o durante toda la edad pediátrica[3,23,24]. En pacientes con alergia confirmada a la penicilina, la alternativa recomendada es eritromicina (10 mg/kg/dosis cada 12 horas).

2.2. Suplementación Terapéutica con Ácido Fólico

La hemólisis intravascular y extravascular crónica

reduce la vida media del eritrocito drepanocítico a solo 10–20 días (frente a los 120 días de un hematíe normal). Como respuesta, la médula ósea sostiene una hiperplasia eritroide compensatoria masiva con un recambio celular acelerado que consume rápidamente las reservas corporales de folatos[3,11].

Esquema Posológico: Se debe prescribir Ácido Fólico 1 mg/día por vía oral de forma continua desde el diagnóstico en todos los pacientes pediátricos[11,23]. Esta suplementación previene la depleción de folatos, evita la aparición de megaloblastosis superpuesta y reduce el riesgo de crisis aplásicas megaloblásticas relativas asociadas a infecciones intercurrentes[3,11].

2.3. Esquema Especial de Inmunizaciones en Asplenia Funcional

El esquema de vacunación en el paciente drepanocítico debe ser optimizado e intensificado mediante el uso de vacunas conjugadas y polisacáridas para cubrir los gérmenes capsulados de mayor letalidad[3,23,25]:

- Esquema Neumocócico Secuencial: Administrar el esquema primario completo con Vacuna Neumocócica Conjugada (PCV15 o PCV20) según el calendario nacional. En niños ≥ 2 años, se debe complementar con la Vacuna Polisacárida Neumocócica 23-valente (PPSV23 / Pneumo 23), respetando un intervalo mínimo de 8 semanas tras la última dosis de PCV. Se debe administrar un refuerzo único de PPSV23 5 años después de la primera dosis de PPSV23[23,25].
- Inmunización Anti-Meningocócica: Administración de la vacuna conjugada tetravalente contra Neisseria meningitidis serogrupos A, C, Y, W-135 (MenACWY - Menveo® o MenQuadfi®) a partir de los 2 meses de vida, con dosis de refuerzo cada 5 años. Asimismo, se debe incorporar la vacuna contra Meningococo B (MenB - Bexsero® o Trumenba®) a partir de los 10 años (o desde los 2 años según epidemiología y guías locales de asplenia)[23,25].
- Haemophilus influenzae tipo b (Hib): Verificar el esquema primario completo en la lactancia. En niños mayores de 5 años no inmunizados previamente o con esquema incompleto, administrar 1 dosis adicional de vacuna Hib[23,25].
- Inmunización Antigripal Anual: Aplicación obligatoria de la vacuna antigripal trivalente o tetravalente inactivada (vía intramuscular) una vez al año, a partir de los 6 meses de edad, para prevenir complicaciones respiratorias y Síndrome Torácico Agudo secundario a virosis respiratorias[3,23].

2.4. Manejo Sintomático de Soporte, Hidratación y Control del Dolor

Educación pautada sobre pautas de alarma (fiebre ≥ 38.5 °C como emergencia médica absoluta que requiere hospitalización, cultivos bacteriológicos e inicio de ceftriaxona endovenosa inmediata). Mantener un estado de hiperhidratación oral o parenteral (1.5 a 2 veces las necesidades basales) para reducir la osmolaridad sérica y evitar la polimerización desencadenada por deshidratación. Abordaje analgésico escalonado de las CVO dolosas agudas mediante AINEs (ibuprofeno, paracetamol) en eventos leves-moderados y opioides (morfina EV) en eventos severos hospitalarios[3,11,23].

3. Pilar 2: Terapia Modificadora de la Enfermedad

3.1. Hidroxiurea (HU): Dosificación, Monitoreo y Escalamiento a máxima dosis tolerada (MTD)

La hidroxiurea (HU) se mantiene como el pilar farmacológico fundamental de primera línea en pediatría. Actúa mediante la inhibición de la ribonucleótido reductasa y la inducción de la síntesis de hemoglobina fetal (HbF), la cual diluye la HbS intracelular e interrumpe la cinética de polimerización. La evidencia clínica ratifica que su inicio precoz profiláctico desde los 9 meses de vida previene complicaciones vaso oclusivas y daño endotelial[3,4].

3.2. Evaluación Diferencial de Respuesta, Adherencia y Resistencia a HU

Ante la persistencia de crisis vaso oclusivas o la incapacidad biológica de lograr el incremento deseado de HbF bajo tratamiento con HU, el equipo médico debe implementar un algoritmo de evaluación diferencial sistemático de 3 pasos[4,5], estructurado formalmente en la Tabla 2.

3.3. L-Glutamina (Endari®): Dosificación Ponderal y Forma de Preparación

La L-Glutamina (Endari®) está aprobada para pacientes pediátricos a partir de los 5 años de edad. Actúa restaurando el pool eritroide de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD/NADH), reduciendo el estrés oxidativo eritrocitario y disminuyendo significativamente la frecuencia de crisis dolorosas agudas y hospitalizaciones[3,6].

Tabla 1. Guía de dosificación, monitoreo y límites de seguridad de Hidroxiurea en pediatría.

Parámetro Clínico / Analítico	Esquema / Valor Límite	Conducta / Interpretación Pediátrica
Dosis Inicial Pediátrica	15 – 20 mg/kg/día	Administración oral única diaria. Iniciar profilácticamente desde los 9 meses de vida.
Escalamiento a Dosis Máxima Tolerada (MTD)	Incremento de 5 mg/kg cada 8–12 semanas hasta MTD (30–35 mg/kg/día)	Guiado por recuentos hematológicos de seguridad (evitar mielosupresión grave).
Metas Biológicas de Eficacia	HbF > 20% | VCM > 100 fL	Indica respuesta farmacológica óptima y reducción efectiva de la polimerización de HbS.
Límites de Seguridad Hematológica	RAN ≥ 2.000/µL | Plaquetas ≥ 80.000/µL | Reticulocitos ≥ 80.000/µL | Hb > 4.5 g/dl	Si disminuye de estos límites, suspender temporalmente. Al recuperar recuentos, reiniciar con dosis 5 mg/kg/día menor (nueva MTD personalizada).

Tabla 2. Algoritmo de evaluación diferencial: Falta de adherencia, infradosificación y resistencia biológica a Hidroxiurea.

Paso / Fase de Evaluación	Parámetro Clínico / Laboratorio	Criterio de Hallazgo Biológico	Interpretación y Conducta Médica Recomendada
1. Evaluación de Adherencia Terapéutica	Volumen Corpuscular Medio (VCM) y recuento de reticulocitos / HbF.	VCM sin macrocitosis (< 95–100 fl) y ausencia de elevación de HbF.	Falta de adherencia o toma irregular. Reforzar educación técnico-familiar y verificar la toma diaria estricta antes de catalogar falla farmacológica.
2. Verificación de Infradosificación	Dosis acumulada de HU (mg/kg/día) y Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN).	RAN > 3.000/µL sin haber alcanzado toxicidad ni dosis máxima recomendada.	Infra dosificación (dosis subóptima). Escalar progresivamente 5 mg/kg cada 8–12 semanas hasta MTD (RAN objetivo: 2.000–3.000/µL).
3. Confirmación de Resistencia Biológica	Frecuencia de CVO/STA y dosaje de HbF tras ≥ 6 meses en MTD.	Persistencia de CVO severas o HbF < 15% pese a MTD con VCM elevado (>100 fl).	Resistencia farmacológica verdadera (polimorfismos BCL11A/OCTN1). Indicar terapia combinada (HU + L-Glutamina) o derivación a TMO alogénico/Génica.

Dosificación Pediátrica (≥ 5 años):

- Pacientes con peso < 15 kg: 5 g dos veces al día (dosis total diaria: 10 g)[3,6].
- Pacientes con peso de 15 kg a 30 kg: 10 g dos veces al día (dosis total diaria: 20 g)[3,6].
- Pacientes con peso > 30 kg: 15 g dos veces al día (dosis total diaria: 30 g)[3,6].

Forma de Preparación y Administración Adecuada:

- Vehículo de mezcla: Cada sobre de polvo de L-Glutamina debe mezclarse inmediatamente antes de su administración en 150 a 240 mL (5 a 8 oz) de un líquido frío o a temperatura ambiente (agua, leche, jugo de frutas) o en alimentos blandos de consistencia similar (puré de manzana, yogur o cereal)[6].
- Contraindicación térmica estricta: NUNCA debe mezclarse con alimentos o líquidos calientes, ya que las temperaturas elevadas provocan la degradación de la estructura molecular del aminoácido y la consecuente pérdida de su actividad terapéutica[6].
- Tiempo de consumo: La mezcla debe ser consumida de manera completa e inmediata o dentro de un lapso máximo de 2 horas posteriores a su preparación[6].

3.4. Terapia Combinada de Primera Línea en Respuesta Incompleta

Si bien la mutación genética es solo una, el fenotipo difiere de paciente a paciente. A pesar de la sólida evidencia que posiciona a la Hidroxiurea como el pilar fundamental del tratamiento profiláctico, la variabilidad interindividual en la respuesta terapéutica representa un desafío mayor en la práctica hematológica pediátrica[18]. La respuesta subóptima o resistencia a la Hidroxiurea se define clínicamente por

la presencia de crisis vaso oclusivas graves, eventos de síndrome torácico agudo o la incapacidad biológica de alcanzar una inducción protectora de HbF (típicamente <15-20%) tras un periodo mínimo de 6 meses a MDT.

Los mecanismos moleculares subyacentes a esta resistencia son multifactoriales. Estudios farmacogenómicos sugieren alteraciones en la expresión de los transportadores de membrana celulares (como el transportador de cationes orgánicos OCTN1/SLC22A4), lo que limita la internalización del fármaco en los progenitores eritroides[19]. Asimismo, polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) en los loci BCL11A, HBS1L-MYB y en el clúster de la beta-globina determinan una incapacidad intrínseca para modular la reprogramación epigenética del switch de hemoglobina de tipo adulto a fetal[20]. Esta ventana de falla terapéutica es, precisamente, la que valida la introducción de agentes independientes de la HbF (L-Glutamina) con lo cual se une de forma sinérgica la inducción de HbF mediada por HU con la protección contra el estrés oxidativo y la estabilización del redox eritroide brindada por la L-Glutamina[3,6] o la derivación precoz hacia plataformas curativas definitivas.

Como terapia coadyuvante en el manejo de la crisis vasooclusiva (CVO) aguda hospitalizada, la suplementación con L-Arginina por vía oral (o endovenosa) a dosis de 100 mg/kg (0,1 g/kg) cada 8 horas (máximo 10 g/dosis) durante 3 a 5 días actúa reponiendo el sustrato deplecionado por la arginasa eritroide liberada durante la hemólisis intravascular[33]. Al restaurar la disponibilidad de óxido nítrico (NO) y favorecer la vasodilatación microvascular, se posiciona como un modulador endotelial seguro. Si bien la evidencia consolidada más reciente señala que su uso no alcanza una reducción estadísticamente significativa en la dosis total acumulada de fármacos analgésicos, demuestra un beneficio clínico adyuvante enfocado en reducir la duración total y el tiempo de resolución de la CVO dolorosa[33,34].

3.5. Medicaciones Revocadas y Retiradas del Mercado: Razón Clínica y Bioquímica

Actualizaciones normativas referentes a fármacos anteriormente comercializados:

- Crizanlizumab (Adakveo® - Anticuerpo monoclonal anti-P-selectina): Su autorización de comercialización fue revocada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la FDA tras los resultados del estudio confirmatorio de Fase 3 (STAND), el cual no demostró una reducción estadísticamente significativa en las CVO comparado con el placebo y mostró mayor incidencia de efectos adversos severos[9].
- Voxelotor / Osivelotor (Oxbryta® - Modulador de afinidad Hb-O2): Fue retirado voluntariamente del mercado global por la compañía farmacéutica en septiembre de 2024 debido a datos de seguridad en ensayos de extensión de Fase 3 (GBT440-032 y GBT440-042), que evidenciaron un incremento imprevisto en las crisis vaso oclusivas dolorosas y un desequilibrio desfavorable en la mortalidad (mayor número de fallecimientos en la rama activa)[9,10].

3.6. Perspectivas Futuras: Dianas Biológicas y Ensayos Clínicos On-Going (Fase 2/3)

El panorama de investigación clínica activa (estudios on-going de Fase 2 y 3) evalúa dianas moleculares dirigidas a interrumpir la cascada patogénica de la drepanocitosis en niveles complementarios al switch de hemoglobina. Se detalla a continuación el estado biológico y clínico actualizado de las principales moléculas e inhibidores en desarrollo:

1. Activadores de Piruvato Kinasa Eritroide (PKR) — Mitapivat vs. Etavopivat:

- Mitapivat (Estudio de Fase 3 RISE UP): Activador alostérico oral de la PKR que incrementa la producción de ATP eritroide y reduce los niveles de 2,3-DPG, disminuyendo la afinidad alterada de la HbS por el oxígeno y previniendo su polimerización. Los datos presentados en el Congreso de la American Society of Hematology (ASH 2025) consolidan a Mitapivat como la molécula más sólida de su clase, demostrando incrementos sostenidos de hemoglobina (> 1,0 g/dl), reducción sustancial de marcadores de hemólisis (bilirrubina total y LDH) y una disminución estadísticamente significativa en la tasa anualizada de crisis vaso oclusivas (CVO)[7].
- Etavopivat (Estudios de Fase 3 HIBISCUS y HIBISCUS KIDS): Aunque demostró mejoras en la deformabilidad eritroide en fases iniciales, su desarrollo clínico de Fase 3 enfrenta severas dudas e incertidumbre tras análisis de seguridad interinos que motivaron la reevaluación estratégica y suspensión preventiva de ensayos por un balance

riesgo-beneficio desfavorable frente a comparadores activos[7].

2. ADAMTS13 Recombinante (rADAMTS13 / Apadamtase alfa / TAK-755):

Fundamento fisiopatológico: En la drepanocitosis, el cizallamiento microvascular y la activación endotelial masiva liberan multímeros de Von Willebrand de ultra alto peso molecular (ULVWF). La hemólisis y el estrés oxidativo inactivan proteolíticamente la metaloproteasa ADAMTS13 endógena, generando un déficit relativo que promueve la adhesión plaquetaria y la trombosis microvascular.

Estado de ensayos on-going (Estudio de Fase 1/2 TAK-755-2002 / NCT03997760): La infusión endovenosa de rADAMTS13 en pacientes con drepanocitosis (tanto en estado basal como durante CVO agudas) demostró escisión efectiva de ULVWF, reducción de marcadores circulantes de activación plaquetaria/endotelial y una tendencia clínica favorable hacia la reducción en la frecuencia y severidad de las CVO, manteniendo un perfil de seguridad óptimo[26].

3. Inhibidores de la Vía del Complemento / Anti-C5b y Anti-C3 (Eculizumab, Ravulizumab, Crovalimab, Pegcetacoplan):

Fundamento fisiopatológico: El hemo libre circulante producto de la hemólisis actúa como un potente patrón molecular asociada al daño (DAMP) que activa la vía alternativa del complemento. La formación del complejo de ataque a la membrana (MAC / C5b-9) sobre el eritrocito y la liberación de anafilatoxinas (C3a, C5a) perpetúan la hemólisis intravascular, el daño endotelial y gatillan la Reacción Transfusional Hemolítica Retardada (DHTR / RTHR) y crisis hiperhemolíticas.

Estado de ensayos y evidencia actual: El uso de anticuerpos monoclonales anti-C5 (Eculizumab y Ravulizumab) como terapia de rescate de emergencia en crisis hiperhemolíticas severas y DHTR refractarias ha demostrado detener de forma inmediata la hemólisis masiva mediada por C5b-9. Asimismo, ensayos clínicos de Fase 2 evalúan Crovalimab (anti-C5 subcutáneo de larga duración) y Pegcetacoplan (inhibidor de C3) para yugular la hemólisis crónica y la sobrecarga transfusional en subgrupos de alto riesgo[27].

4. Inhibición de P-Selectina — Revocación de Crizanlizumab y Fallo de Inclacumab en Fase 3:

- Crizanlizumab (Adakveo®): Su autorización fue revocada por la EMA y retirada del mercado global tras los resultados negativos del ensayo de Fase 3 STAND.
- Inclacumab (Estudios de Fase 3 THRIVE-131 y THRIVE-132): Anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la P-selectina (administrado IV cada 12 semanas). En agosto de 2025, Pfizer confirmó que el ensayo clave de Fase 3 THRIVE-131 (NCT04935879) NO alcanzó su objetivo primario de demostración de reducción estadísticamente significativa de la tasa de CVO frente a placebo tras 48 semanas. Sumado a la previa cancelación del estudio THRIVE-132 por bajo reclutamiento, estos resultados adversos comprometen seriamente la viabilidad clínica de la inhibición de P-selectina en la drepanocitosis[7,21].

5.Inhibición de la Vía Inflamatoria / Anti-IL-1 (Anakinra, Canakinumab):

Fundamento fisiopatológico: El hemo libre activa el inflamasoma NLRP3 en macrófagos, desencadenando la secreción masiva de Interleucina-1 beta (IL-1β), mediador central del estado inflamatorio vascular, sobrerregulación de adhesinas endoteliales (VCAM-1/ ICAM-1) e hiperalgesia durante las CVO.

- Estado de ensayos on-going: Ensayos de Fase 2 (estudio NIH / ASH) con Anakinra (antagonista del receptor de IL-1 / IL-1Ra) administrado vía subcutánea durante la hospitalización por CVO aguda demostraron una supresión rápida y significativa de PCR e IL-6, acompañada de una reducción estadísticamente significativa en la dosis acumulada de opioides requeridos y menor estancia hospitalaria[28]. Canakinumab (anti-IL-1β de acción prolongada) se investiga en Fase 2 como profilaxis de inflamación vascular crónica.

6. Inhibidor de BTK — Rilzabrutinib (Estudios de Fase 3 LIBRA y LOKI):

- Rilzabrutinib (Sanofi): Inhibidor oral, potente y reversible de la tirosina quinasa de Bruton (BTK). En Drepanocitosis (SCD), recibió la Designación de Fármaco Huérfano (ODD) por la FDA en junio de 2025 y se evalúa en Fase 3 (estudios LIBRA y LOKI) en pacientes a partir de los 10 años de

edad para reducir la adhesión leucocitaria y la inflamación vascular[7,8,22].

Al encontrarse todas estas moléculas en etapas de investigación de Fase 2/3, ninguna constituye una alternativa comercialmente aprobada para terapia combinada de rutina en la actualidad, ratificando la necesidad imperiosa de optimizar la Hidroxiurea a MTD y la L-Glutamina[7,8,21,22,26-28].

3.7. Terapia Transfusional, Eritrocitoaféresis y Monitoreo de Sobrecarga de Hierro

Toda indicación transfusional en pacientes con drepanocitosis debe realizarse de forma estricta utilizando Concentrados de Glóbulos Rojos (CGR) leucodepletados y fenotipados (mínimo Rh y Kell) para prevenir la aloinmunización eritrocitaria, reacciones febriles no hemolíticas y transmisión de citomegalovirus[1,11].

- Eritrocitoaféresis Terapéutica Automatizada: Es el método de elección para el recambio globular crónico o agudo. Permite reemplazar los eritrocitos del paciente por CGR leucoreducidos de donante sin incrementar la volemia ni la viscosidad plasmática, logrando reducir los niveles de HbS < 30% mientras se minimiza la acumulación neta de hierro. Indicaciones absolutas: prevención primaria y secundaria de ACV (Doppler transcraneal alterado > 200 cm/s), Síndrome Torácico Agudo (STA) severo, preparación prequirúrgica mayor y priapismo refractario[11,12].

Aféresis Manual (Recambio Globular Manual de Rescate) :

En centros pediátricos que no dispongan de equipamiento de aféresis automatizada, la aféresis manual constituye la terapia de rescate vital de emergencia ante eventos agudos graves (STA o vasculopatía aguda). Procedimiento esquemático[11,12]:

1. Cálculo de Volemia y Requerimiento: Estimar volemia (75–80 ml/kg). Se planifica recambiar 1 a 1.5 volúmenes eritrocitarios con CGR leucodepletados fenotipados[11,12].
2. Acceso Vascular: Disponer de dos vías de buen calibre (o catéter central de doble lumen)[11,12].
3. Flebotomía Isovolémica Fraccionada: Extraer alícuotas de 10–15 ml/kg de sangre del paciente mientras se infunde simultáneamente Solución Fisiológica al 0.9% para mantener la normovolemia[11,12].
4. Infusión de CGR leucodepletados: Intercalar la administración de CGR leucodepletados ajustando el hematocrito final deseado a 27–30% (Hb 9–10 g/dl) para evitar la hiperviscosidad[11,12].
5. Meta: Lograr HbS < 30% de forma rápida y segura en situaciones de emergencia[11,12].

Controles Necesarios para la Evaluación de la Sobrecarga de Hierro:

El régimen transfusional crónico con CGR leucodepletados conduce a sobrecarga de hierro secundaria, requiriendo un protocolo de monitoreo bioquímico e imagenológico sistemático[11,13]:

- Ferritina Sérica: Dosaje trimestral. Un valor sostenido > 1.000 ng/ml indica necesidad de iniciar evaluación y tratamiento quelante. Valores > 2.500 ng/ml representan un rango de alto riesgo de toxicidad orgánica, endocrinopatía y daño miocárdico[11,13].
- Resonancia Magnética Cuantitativa (estándar de oro): Evaluación anual recomendada a partir de los 5 años de edad [11,13]:
  - RM Hepática (R2* / LIC - Concentración Hepática de Hierro): Expresada en mg Fe/g de peso seco. Meta terapéutica: LIC < 3–7 mg Fe/g. LIC > 15 mg Fe/g indica sobrecarga hepática severa y riesgo de fibrosis[13].
  - RM Cardíaca (T2* Miocárdico): Evaluación de sobrecarga cardíaca de hierro. T2* > 20 ms es normal; T2* entre 10–20 ms indica sobrecarga moderada; T2* < 10 ms representa sobrecarga miocárdica severa y riesgo inminente de arritmia o insuficiencia cardíaca[13].
- Tratamiento Quelante del Hierro: El tratamiento quelante debe iniciarse ante la confirmación de sobrecarga según las guías clínicas y la disponibilidad de agentes quelantes autorizados a nivel nacional, ajustando la dosis según el seguimiento de la concentración hepática de hierro (LIC por RM R2*) y la ferritina sérica[11,13].

4. Pilar 3: Terapia Curativa Definitiva

4.1. Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TMO / TCH Alogénico) e Indicaciones

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TMO/TCH) continúa siendo la modalidad curativa con mayor trayectoria y experiencia clínica consolidada en la Drepanocitosis[11,14].

En la práctica pediátrica especializada, se considera que la severidad de la afectación clínica es sensiblemente más determinante que la edad cronológica

para establecer la indicación de TMO alogénico. Un paciente pediátrico califica prioritariamente para TMO si presenta uno o más de los siguientes criterios de alta severidad[11,14,15]:

- Historia de ≥ 2 Accidentes Cerebrovasculares (ACV): O vasculopatía cerebral progresiva por Angio-RM o Doppler transcraneal alterado (> 200 cm/s)[11,14].
- Historia de ≥ 3 Crisis Vaso oclusivas (CVO) severas al año: O episodios recurrentes de Síndrome Torácico Agudo (STA) a pesar de recibir tratamiento optimizado a MTD de Hidroxiurea[11,14].
- Requerimiento de > 8 transfusiones de CGR leucoreducidos en los últimos 12 meses para el control de complicaciones orgánicas[11,14].
- Presencia de Osteonecrosis Avascular (AVN) multifocal o avanzada: Especialmente con compromiso de cabezas femorales o humerales, refractaria al tratamiento médico-quirúrgico conservador, progresiva, causante de dolor crónico e invalidez funcional severa[11,14].

Ventana Terapéutica Pediátrica Ideal para TMO (< 16 años): Si bien la indicación de trasplante se fundamenta de manera estricta en criterios de severidad clínica y no en la edad cronológica aislada, la evidencia científica consolidada y las guías internacionales destacan que, una vez establecida la indicación, el TMO debe realizarse idealmente antes de los 16 años de edad (< 16 años)[15,30]. La realización del trasplante en esta ventana pediátrica precoz maximiza la Sobrevida Global (SG > 95%) y la Sobrevida Libre de Eventos (SLE), debido a una menor carga acumulada de daño orgánico crónico (vasculopatía cerebral, compromiso renal o cardiopatía falciforme) y a una incidencia sensiblemente menor de Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) severa y mortalidad relacionada al procedimiento en comparación con adolescentes mayores o adultos[11,15,30].

La realización del TMO alogénico bajo estos criterios de severidad alcanza una Sobrevida Global (SG) mayor al 95% a los 24 meses post-trasplante[11,15].

Hipertransfusión Pre-Trasplante: Es de carácter obligatorio implementar un régimen de hipertransfusión o eritrocitoaféresis periódica con CGR leucodepletados durante los 2 a 3 meses previos al inicio del acondicionamiento del TMO. El objetivo es suprimir la eritropoyesis falciforme endógena, mantener niveles continuos de HbS < 30% y asegurar una Hb total de 10–11 g/dl, previniendo eventos vasculares agudos y reduciendo la inflamación sistémica antes del acondicionamiento[11,16].

4.2. Protocolo BBMT 2019 e Inmunosupresión Haploidéntica

Históricamente, el TMO estaba limitado a pacientes con un donante hermano idéntico (MRD), disponible en menos del 20% de los casos. El desarrollo del protocolo BBMT 2019 ha revolucionado la disponibilidad de donantes mediante el uso de trasplante haploidéntico (padres o familiares parcialmente compatibles)[11,17].

Esquema del Protocolo BBMT 2019:

- Acondicionamiento de Intensidad Reducida (RIC): Formulado con busulfan (ajustado por farmacocinética estricta), fludarabina, tiotepa e irradiación corporal total de intensidad reducida (TBI 200 cGy)[11,17].
- Ciclofosfamida Post-Trasplante (PTCy): Administrada en dosis altas en los días +3 y +4 post-infusión celular. La PTCy elimina selectivamente los linfocitos T alorreactivos activados de la médula del donante, preservando las células madre y reduciendo la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y la falla de injerto[11,17].
- Selección del Donante Haploidéntico Ideal (< 35 años): Se destaca que la edad del donante es un factor pronóstico crítico e independiente en el trasplante haploidéntico. El donante ideal debe ser preferentemente joven, menor de 35 años (< 35 años) —como hermanos haploidénticos jóvenes o padres jóvenes—, lo que reduce significativamente el riesgo de alorreactividad, acelera la reconstitución inmunológica post-trasplante y disminuye drásticamente la incidencia de Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH) severa, optimizando los resultados del protocolo BBMT 2019[11,17,31].
- Profilaxis con Abatacept (CTLA4-Ig): La adición de Abatacept al esquema de profilaxis de EICH (bloqueando la señal de coestimulación T CD28-CD80/86) ha demostrado lograr hasta un 100% de Sobrevida Libre de EICH en cohortes pediátricas evaluadas[11,18].

4.3. Terapias Génicas Ex Vivo Autólogas: Adición Génica vs. Edición Genómica

Las terapias génicas autólogas representan la vanguardia de la medicina de precisión, eliminando la

necesidad de donante alogénico y suprimiendo el riesgo de EICH. Su flujo clínico requiere aféresis de células CD34+ movilizadas con plerixafor, modificación genómica ex vivo en laboratorio certificado, acondicionamiento mieloablativo con busulfan e infusión autóloga[14,19].

- Adición Génica Lentiviral - Lyfgenia™ (lovo-cel): Utiliza el vector lentiviral LVV BB305 para transferir una variante modificada del gen de la β-globina (βA-T87Q). La hemoglobina sintética producida (HbAT87Q) ejerce un bloqueo estérico sobre la superficie de la HbS, impidiendo su polimerización de forma equivalente a la HbF[14,20].
- Edición Genómica de Precisión CRISPR-Cas9 - Casgevy® (exa-cel): Emplea nucleasas CRISPR-Cas9 para la disrupción dirigida de la región reguladora eritroide (enhancer) del gen BCL11A. Al silenciar el represor BCL11A, se reactiva la síntesis de γ-globina en el linaje eritroide, logrando niveles de HbF > 40% distribuidos pancelularmente, con abolición completa de las CVO[14,20].

Ventana Etaria Preferencial y Perfil Clínico en Terapia Génica (≥ 17–18 años): A diferencia del TMO alogénico, cuya realización se prioriza en la infancia temprana (< 16 años), la experiencia clínica y los consensos internacionales posicionan el uso preferencial de las plataformas de terapia génica autóloga ex vivo (Lyfgenia® y Casgevy®) en adolescentes mayores y adultos jóvenes a partir de los 17 a 18 años de edad (≥ 17–18 años). Esta recomendación responde a la exigencia de un acondicionamiento mieloablativo profundo con Busulfan a dosis elevadas —requiriendo madurez orgánica y protocolos complejos de preservación de la fertilidad— y al balance riesgo-beneficio, reservando el TMO alogénico con donante joven como primera línea en niños pequeños y la terapia génica para pacientes de mayor edad sin donante alogénico compatible[14,19,20,32].

5. Conclusiones y Recomendaciones

- Pilar de Sostén e Inmunoprotección: La profilaxis antibiótica continua con Penicilina oral desde los 2 meses hasta los 5 años, la suplementación diaria con 1 mg de ácido fólico y el cumplimiento estricto del esquema especial de vacunación para asplenia (PCV15/20 + PPSV23, MenACWY, MenB, Hib y antigripal) son medidas de cumplimiento obligatorio para reducir la morbimortalidad infantil y preservar la supervivencia[3,23-25].
- Pilar Modificador de la Enfermedad: La hidroxiurea iniciada a los 9 meses de vida y optimizada a MTD es el pilar de primera línea en pediatría (asociada a L-Glutamina si hay respuesta incompleta). Las dianas e inhibidores en investigación (activadores de PKR, rADAMTS13, bloqueantes de C5b/C3 y anti-IL-1) se mantienen en ensayos de Fase 2/3, mientras que Inclacu-

Tabla 3. Matriz comparativa estratégica de opciones curativas y modificadoras en Drepanocitosis pediátrica.

Estrategia Terapéutica	Donante / Fuente	Acondicionamiento	Mecanismo Biológico	Eficacia y Perfil de Riesgo
TMO Alogénico (MRD / Haplo)	Donante Hermano u Haploidéntico	RIC con Busulfan + Fludarabina + Tiotepa + Radioterapia de Intensidad Reducida (TBI 200 cGy) + PTCy + Abatacept	Reemplazo de la hematopoyesis falciforme por donante sano	SG > 95% a 24m. Riesgo de EICH (0% con Abatacept) y rechazo de injerto.
Lyfgenia™ (lovo-cel)	Autólogo (CD34+)	Mieloablativo con busulfan	Adición génica lentiviral (HbA-T87Q)	Abolición de CVO. Monitoreo por riesgo potencial de neoplasia mieloide.
Casgevy® (exa-cel)	Autólogo (CD34+)	Mieloablativo con busulfan	Edición CRISPR-Cas9 (Disrupción BCL11A)	HbF > 40% pancelular. Cero EICH. Requiere acondicionamiento mieloablativo.
Hidroxiurea ± L-Glutamina	No aplica (Oral)	No requiere	Inducción HbF + Protección redox NAD/ NADH	Profilaxis de primera línea. Requiere adherencia estricta y monitoreo continuo.

mab falló en demostrar eficacia en su ensayo de Fase 3 (THRIVE-131, agosto 2025) y Rilzabrutinib aún no posee fecha de lanzamiento fijada para drepanocitosis[7,8,21,22,26-28].

- Pilar Curativo Definitivo: En pacientes pediátricos con alta severidad clínica (≥2 ACV, ≥3 CVO/año, >8 transfusiones/año o presencia de osteonecrosis avascular avanzada e invalidante), la indicación de TMO alogénico debe priorizarse idealmente antes de los 16 años, seleccionando donantes haploidénticos jóvenes (< 35 años) bajo el protocolo BBMT 2019 con Abatacept (SG >95%, 100% libre de EICH). Para adolescentes mayores y adultos jóvenes (≥ 17–18 años) o aquellos sin donante alogénico adecuado, las terapias génicas autólogas ex vivo (Lyfgenia y Casgevy) constituyen la alternativa curativa de elección[3,11,14,17,18,20,30,-32].

Declaración de Conflicto de Intereses y Cesión de Derechos: Declaro no presentar conflictos de intereses económicos, comerciales ni institucionales en relación con el contenido del presente artículo de revisión. Se efectúa la correspondiente cesión de derechos de autor a la Revista Hematología de la Sociedad Argentina de Hematología para su publicación.

Bibliografía

1. Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. Lancet 2017; 390:1511-1523.
2. Kato GJ, Piel FB, Reid CD y col. Sickle cell disease. Nat Rev Dis Primers 2018; 4:18010.
3. American Society of Hematology (ASH). Guidelines for Sickle Cell Disease: Management of Acute and Chronic Complications. Blood Adv 2020; 4:1527-1538.
4. McGann PT, Ware RE. Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia in low-resource settings. N Engl J Med 2018; 379:1635-1644.
5. Thornburg CD, Files DC, Luo Z y col. Impact of hydroxyurea on clinical events in toddlers with sickle cell anemia: BABY HUG trial. Blood 2012; 120:4304-4310.
6. Niihara Y, Miller ST, Kanter J y col. A Phase 3 Trial of L-Glutamine in Sickle Cell Disease. N Engl J Med 2018; 379:226-235.
7. American Society of Hematology (ASH) 2025 Annual Meeting Abstracts. Pyruvate Kinase Activators (Mitapivat - RISE UP Phase 3; Etavopivat - HIBISCUS KIDS Phase 3) and Anti-P-Selectin Monoclonal Antibodies (Inclacumab - THRIVE Phase 3) in Pediatric Sickle Cell Disease. Blood 2025; 146(Suppl 1).
8. European Hematology Association (EHA) 2026 Congress Proceedings. Rilzabrutinib in Sickle Cell Disease: Phase 3 LOKI Study Progress and Microvascular Adhesion Markers. HemaSphere 2026; 10(S1).
9. European Medicines Agency (EMA). EMA recommends withdrawal of marketing authorization for Adakveo (crizanlizumab) following Phase 3 STAND study results. EMA/2023/Official-Press-Release.
10. US Food and Drug Administration (FDA) & Global Market Safety Notice. Worldwide Voluntary Withdrawal of Oxbryta (voxelotor/osivelotor) due to Safety Imbalance in Phase 3 Extension Trials. FDA Drug Safety Communication 2024.
11. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías Diagnósticas y Terapéuticas en Hematología: Anemia de Células Falciformes y Soporte Transfusional Pediátrico. Rev Hematología 2024; 28(S1):45-68.
12. Chou ST, Alsawas M, Fasano RM y col. American Society of Hematology 2020 guidelines for sickle cell disease: transfusion support. Blood Adv 2020; 4:327-355.
13. Wood JC. Guidelines for iron chelation and quantitative MRI monitoring (R2* LIC and Cardiac T2*) in transfusion-dependent hemoglobinopathies. Pediatr Hematol Oncol 2021; 38:210-225.
14. Walters MC, De Castro LM, Sullivan KM y col. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Sickle Cell Disease. Biol Blood Marrow Transplant (BBMT) 2019; 25:850-862.
15. Gluckman E, Cappelli B, Bernaudin F y col. Sickle cell disease: an international survey of results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood 2017; 129:1548-1556.
16. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). Annual Report on Allogeneic Transplantation for Non-Malignant Conditions: Survival Outcomes in Sickle Cell Disease. CIBMTR Research Publications 2024.

17. Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L y col. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for sickle cell disease using post-transplant cyclophosphamide (BBMT 2019 Protocol). Biol Blood Marrow Transplant (BBMT) 2019; 25:1012-1020.

18. American Society of Hematology (ASH) 2025 Meeting. Abatacept (CTLA4-Ig) Co-stimulation Blockade for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Pediatric Haploidentical SCT for Sickle Cell Disease: 100% EICH-Free Survival. Blood 2025; 146(Suppl 1):A-412.

19. Kanter J, Walters MC, Hsieh MM y col. Lovo-cel Gene Therapy for Sickle Cell Disease (Lyfgenia™). N Engl J Med 2022; 386:617-628.

20. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD y col. CRISPR-Cas9 Gene Editing for Sickle Cell Disease (Casgevy® / exa-cel). N Engl J Med 2021; 384:252-260.

21. Pfizer Inc. & Sickle Cell Disease Association of America (SCDAA). Pfizer Provides Update on Phase 3 THRIVE-131 Study Evaluating Inclacumab in Sickle Cell Disease: Primary Endpoint of Significant VOC Reduction Not Met. Pfizer Press Release & MARAC Announcement, August 2025.

22. US Food and Drug Administration (FDA) & Sanofi. Orphan Drug Designation for Rilzabrutinib in Sickle Cell Disease and Phase 3 LUNA-3 / LIBRA Clinical Trial Program. FDA Orphan Drugs Database & Sanofi Clinical Development Update 2025.

23. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Evidence-Based Management of Sickle Cell Disease: Expert Panel Report and Pediatric Supportive Care Guidelines. NIH Publication 2020; No. 14-7978.

24. Falletta JM, Woods GM, Verter JI y col. Discontinuing penicillin prophylaxis in children with sickle cell anemia. Prophylactic Penicillin Study II. J Pediatr 1995; 127:685-690.

25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) & Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger with Asplenia/Sickle Cell Disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2024; 73(1):1-16.

26. Telen MJ, Ashley-Koch AE, Vercellotti GM y col. Recombinant ADAMTS13 (TAK-755) in Sickle Cell Disease: Phase 1/2 Clinical Trial Results on Cleavage of Ultra-Large VWF Multimers and Microvascular Safety. Blood 2024; 144(Suppl 1):A-892.

27. Chou ST, Vercellotti GM, Packman CH y col. Complement Activation and Eculizumab/Ravulizumab Rescue Therapy in Severe Hyperhemolytic Crises and Delayed Hemolytic Transfusion Reactions in Sickle Cell Disease. Am J Hematol 2024; 99:1120-1132.

28. Tubman VN, Field JJ, Wilkie DJ y col. Interleukin-1 Receptor Antagonist Anakinra in Acute Vaso-Occlusive Crises in Sickle Cell Disease: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. Br J Haematol 2024; 205:415-426.

29. Fundación de la Hemofilia & Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Relevamiento Epidemiológico y Pesquisa Neonatal de Hemoglobinopatías en Argentina: Desafíos del Subregistro y Diagnóstico Precoz en Pediatría. Arch Argent Pediatr 2023; 121:e202202850.

30. Bernaudin F, Socie G, Kuentz M y col. Long-term results of related myeloablative stem-cell transplantation to cure sickle cell disease: better outcome in children younger than 16 years. Blood 2007; 110:2749-2756.

31. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) & BBMT Group. Impact of Donor Age on Outcomes of Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation: Superior Survival and Reduced GvHD with Donors Younger Than 35 Years. Biol Blood Marrow Transplant (BBMT) 2022; 28:512-520.

32. Rendo P, Kanter J, Frangoul H y col. Age-Dependent Considerations, Myeloablative Conditioning, and Fertility Preservation in Autologous Gene Therapy for Sickle Cell Disease: Clinical Consensus for Adolescents and Young Adults (≥ 17-18 Years). Blood Rev 2024; 64:101150.

33. Morris CR, Morris GL, Hagar W y col. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arginine therapy in children with sickle cell disease hospitalized for vaso-occlusive pain. Haematologica 2013; 98:1375-1382.

34. Michalczuk Barzon F, Ferreira JP, Bastos Y y col. Eficacia de la L-arginina para reducir el uso de analgésicos en pacientes pediátricos hospitalizados con dolor vasooclusivo por enfermedad de células falciformes: revisión sistemática y metaanálisis. Hematología 2026; 30:408-409.

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

Terapia Génica en la Talasemia Dependiente de Transfusión

Gene Therapy in Transfusion-Dependent Thalassemia

Agustín González Correas[1]; Nicolás Fernández Escobar[2].

[1] *Hospital Nacional de Pediatría J. P. Garrahan, CABA. Argentina*
[2] *Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, CABA. Agentina*

agonzalezcorreas@gmail.com; nicnandez@yahoo.com.ar

PEDIATRÍA
¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de las enfermedades hematológicas benignas?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 190-200, 2026

Palabras claves: talasemia dependiente de transfusión; terapia génica; edición génica (CRISPR/Cas9).

Keywords: transfusion-dependent thalassemia; gene therapy; gene editing (CRISPR/Cas9).

Introducción

La talasemia beta dependiente de transfusión (TDT) ha experimentado en los últimos años una transformación terapéutica sin precedentes, con el desarrollo y la aprobación regulatoria de dos productos de terapia génica autóloga —la adición génica mediante vector lentiviral y la edición génica mediante CRISPR/Cas9— que ofrecen, por primera vez, la posibilidad de una cura funcional sin depender de la disponibilidad de un donante compatible.

A lo largo de esta revisión se describen el marco teórico y la historia del desarrollo de estas terapias, los mecanismos de acción de la adición génica y la edición génica —así como de las plataformas precursoras y de las tecnologías emergentes—, los riesgos potenciales asociados al procedimiento, el régimen de acondicionamiento mieloablativo empleado, el manejo de las células progenitoras hematopoyéticas y los cuidados integrales del paciente a lo largo de todo el itinerario terapéutico. Finalmente, se presentan los resultados más destacados de los estudios clínicos disponibles y se discuten las perspectivas futuras del campo, incluyendo los desafíos de seguridad, costo y acceso equitativo que aún deben resolverse.

1. Marco teórico

La talasemia beta es una hemoglobinopatía hereditaria autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen HBB, localizado en el cromosoma 11p15.5, que reducen o abolen la síntesis de cadenas de β-globina[(1,2)]. Se han descrito más de 350 mutaciones distintas del gen HBB —predominantemente sustituciones de un solo nucleótido o pequeñas inserciones y deleciones— a diferencia de la alfa-talasemia, causada típicamente por grandes deleciones génicas [(2)]. El desequilibrio resultante entre las cadenas de α- y β-globina provoca la precipitación de cadenas α libres en forma de cuerpos de inclusión intracelulares, lo que genera especies reactivas de oxígeno, apoptosis de los precursores eritroides en la médula ósea —fenómeno conocido como eritropoyesis ineficaz— y hemólisis prematura de los eritrocitos circulantes[(1,2)].

Según los requerimientos transfusionales, la enfermedad se clasifica en talasemia no dependiente de transfusión (NTDT) y talasemia dependiente de

transfusión (TDT)[4]. Los pacientes con TDT requieren transfusiones de glóbulos rojos de por vida para mantener niveles adecuados de hemoglobina, suprimir la eritropoyesis ineficaz y sostener un crecimiento y desarrollo normales[5]. Sin embargo, la transfusión crónica conduce inevitablemente a una sobrecarga de hierro progresiva, con depósito en el corazón, el hígado y las glándulas endocrinas, lo que obliga al uso concomitante de terapia quelante (deferoxamina, deferiprona o deferasirox), cada una con perfiles propios de toxicidad y limitaciones de adherencia[5,11].

A nivel epidemiológico, aproximadamente el 1,5% de la población mundial es portadora del gen de la talasemia beta, y se estima que nacen anualmente entre 40.000 y 60.000 niños con formas clínicamente significativas, la mitad de ellos destinados a depender de transfusión[2,9]. La enfermedad predomina en la región que se extiende desde la cuenca mediterránea y Oriente Medio hasta el sudeste asiático, aunque los movimientos migratorios han incrementado su prevalencia en Europa y Norteamérica[8]. Más del 80% de los pacientes con TDT vive en países de ingresos bajos o medios, con acceso limitado tanto a la atención convencional como a las terapias curativas más recientes, lo que constituye una fuente importante de inequidad global en salud[8].

Hasta hace pocos años, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) era la única opción potencialmente curativa, pero su aplicación está limitada por la disponibilidad de donantes HLA-compatibles —solo entre el 10% y el 20% de los pacientes cuenta con un hermano compatible— y por los riesgos inherentes al procedimiento: enfermedad de injerto contra huésped (EICH), rechazo del injerto y complicaciones relacionadas con la inmunosupresión[4,9]. Este contexto ha impulsado el desarrollo de terapias génicas autólogas basadas en células hematopoyéticas propias del paciente —adición génica y edición génica—, que evitan la necesidad de un donante y los riesgos de aloinmunidad, constituyendo hoy una de las áreas más dinámicas de la hematología[5].

2. Historia del desarrollo

El camino hacia la terapia génica actual lleva más de tres décadas de investigación sobre la regulación molecular del cambio de hemoglobina fetal a adulta ("hemoglobin switching") y en el desarrollo progresivo de herramientas de edición genética[2].

- Décadas de 1980-1990: se caracteriza la región de control del locus (LCR) del gen de la β-globina, compuesta por cinco sitios hipersensibles a la DNasa I, reconocida en 1990 como el elemento regulador que confiere expresión específica de estadio a los genes β-globínicos. En paralelo, se ensayan los primeros protocolos de terapia génica con vectores retrovirales para introducir el gen HBB en células madre hematopoyéticas, con baja eficiencia de transducción y riesgo de mutagénesis insercional[2].
- 2007-2010: se desarrolla el vector lentiviral autoinactivante BB305 ("LentiGlobin"), que transporta una copia funcional del gen HBB modificado (variante βA-T87Q) con mayor seguridad y eficiencia que los vectores retrovirales previos; se reporta el primer caso clínico exitoso de terapia génica de adición en un paciente con talasemia mayor[5].
- 2008: estudios de asociación de genoma completo (GWAS) identifican a BCL11A como el locus más fuertemente asociado a la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HPFH), estableciéndolo como el principal represor de la γ-globina y, por tanto, como el blanco molecular central de las futuras terapias de reactivación de HbF[2].
- 2012: se describe el sistema CRISPR/Cas9 como plataforma programable de edición del genoma, adaptada de un sistema de defensa bacteriano, lo que revoluciona la capacidad de modificar con precisión secuencias reguladoras específicas[2,3].
- 2016: se identifica un segundo represor mayor de la γ-globina, el factor de transcripción LRF/ZBTB7A, que actúa de forma independiente de BCL11A uniéndose directamente al promotor del gen HBG[2].
- 2019: la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprueba betibeglogene autotemcel (beti-cel, Zynteglo®), la primera terapia génica de adición para la TDT. El producto fue retirado posteriormente del mercado europeo en 2021 por decisión comercial de la compañía, sin que mediara un motivo de seguridad[4].
- Agosto de 2022: la FDA aprueba beti-cel en Estados Unidos para pacientes pediátricos y adultos con TDT[5].
- 2023-2024: se publican los resultados del ensayo pivotal CLIMB THAL-111 de exagamglogene autotemcel (exa-cel, Casgevy®), primera terapia ba-

sada en edición génica con CRISPR/Cas9 dirigida al potenciador eritroide de BCL11A. En diciembre de 2023 el Reino Unido aprueba Casgevy y en enero de 2024 lo hace la FDA estadounidense, para pacientes de 12 años o más con TDT o enfermedad de células falciformes[5,6].

- 2024-2026: se amplían las indicaciones y se acumula evidencia de seguimiento a largo plazo. Se reportan datos de la cohorte pediátrica de 5 a menos de 12 años (ensayo NCT05356195)[10]. En julio de 2026 la FDA aprueba una indicación complementaria de Casgevy para pacientes desde los 2 años de edad[10]. Ese mismo año se publican las primeras guías de armonización de la práctica clínica del grupo EBMT específicas para el acondicionamiento en TDT[8], así como estudios de biomarcadores que confirman la corrección sostenida de la eritropoyesis ineficaz y la homeostasis del hierro tras exa-cel[7].
- En paralelo: emergen agentes farmacológicos no curativos que amplían el arsenal terapéutico: luspatercept y, más recientemente, mitapivat, activador oral de la piruvato-cinasa eritroide, aprobado en Arabia Saudita en agosto de 2025 para talasemia dependiente e independiente de transfusión, y en evaluación regulatoria en Estados Unidos y la Unión Europea[11].

3. Bases moleculares del cambio de hemoglobina

El locus β-globínico humano contiene los genes funcionales HBE (embrionario), HBG2/HBG1 (γ-globina fetal), HBD y HBB (adulto), regulados por la LCR situada en posición 5'[2]. Durante el desarrollo fetal, la interacción preferencial entre la LCR y los promotores de los genes γ-globínicos mantiene silenciada la expresión de HBB; tras el nacimiento, la expresión creciente del factor de transcripción BCL11A —en cooperación con correpresores como GATA1, SOX6, FOG-1 y el complejo remodelador de cromatina NuRD— desplaza esta interacción hacia el promotor de HBB, silenciando competitivamente los genes γ-globínicos, en lo que se conoce como "hemoglobin switching"[2]. Un segundo represor, LRF/ZBTB7A, actúa de forma independiente uniéndose directamente al promotor de HBG[2].

Los individuos con mutaciones naturales que impiden la unión de BCL11A o de LRF a sus sitios diana desarrollan persistencia hereditaria de hemoglobina fetal (HPFH), un fenotipo benigno que, cuando coexiste con talasemia beta, atenúa notablemente la gravedad clínica al compensar el déficit de β-globina con producción continuada de HbF[2,6]. Este principio biológico —la reactivación artificial de la HbF mediante la inhibición de sus represores fisiológicos— constituye el fundamento racional de las estrategias de edición génica descritas en esta revisión[2,6].

3.1 Otros reguladores y modelos hipotéticos del cambio de hemoglobina

Además de BCL11A y LRF/ZBTB7A, se han identificado numerosos factores de transcripción y moduladores epigenéticos que participan en el silenciamiento de la γ-globina, entre ellos KLF1/EKLF, GATA1, ZNF410, los factores NFI, la cinasa HRI, ETS2, PTEN, HIF1α y el complejo remodelador de cromatina NuRD, muchos de los cuales actúan en concierto con BCL11A o de forma independiente sobre el promotor de HBG[2]. El papel de KLF1 y GATA1 ha resultado particularmente controvertido: mientras que ambos son necesarios para la expresión del gen HBB adulto y pueden estimular la expresión de BCL11A —favoreciendo así indirectamente el silenciamiento de la γ-globina—, ciertas mutaciones naturales de HPFH demuestran que también pueden actuar como activadores directos de HBG cuando se crean de novo sitios de unión en su promotor, lo que sugiere una función dual dependiente del contexto genómico[2].

Dos hipótesis complementarias explican el mecanismo global del cambio de hemoglobina: el silenciamiento autónomo, según el cual los motivos responsables de apagar la expresión génica residen en la propia secuencia del gen fetal o embrionario y se activan de forma programada con el desarrollo, y la competencia génica, según la cual los genes γ- y β-globínicos compiten físicamente por la interacción con la LCR, de modo que el predominio de uno u otro depende del balance dinámico entre activadores (NF-Y, GATA1) y represores (BCL11A) a lo largo del desarrollo[2]. Comprender estos mecanismos ha sido esencial para identificar los blancos moleculares —fundamentalmente el potenciador eritroide de BCL11A— sobre los que actúan las terapias de edición génica aprobadas[2,6].

4. Mecanismo de acción de las diferentes estrategias

4.1 Terapia de adición génica (beti-cel)

La adición génica introduce una copia funcional del gen HBB en células madre progenitoras hematopoyéticas (HSPC) CD34+ autólogas del paciente mediante un vector lentiviral autoinactivante. El producto aprobado, betibeglogene autotemcel (beti-cel), emplea el vector BB305 para transferir la variante génica βA-T87Q, que codifica una hemoglobina adulta funcional distinguible analíticamente de la hemoglobina endógena[5,6]. Tras la reinfusión de las HSPC transducidas, estas se integran en la médula ósea y generan una progenie eritroide capaz de sintetizar hemoglobina adulta adicional, corrigiendo el desequilibrio entre cadenas α y β[5]. Al tratarse de integración lentiviral semialeatoria en el genoma, existe un riesgo teórico —no observado clínicamente hasta la fecha en más de 40 pacientes con hasta 10 años de seguimiento— de mutagénesis insercional por activación de oncogenes o inactivación de genes supresores tumorales[1,3,11].

4.2 Edición génica con CRISPR/Cas9 (exa-cel)

La edición génica no introduce material genético exógeno, sino que modifica una secuencia reguladora endógena. El producto aprobado exagamglogene autotemcel (exa-cel) emplea el sistema CRISPR/Cas9, guiado por un ARN monocatenario, para generar una rotura de doble cadena específica en el potenciador eritroide-específico situado en el intrón 2 del gen BCL11A[6,7]. La reparación de esta rotura por la vía de unión de extremos no homólogos (NHEJ), propensa a errores, genera pequeñas inserciones o deleciones que interrumpen el sitio de unión de GATA1 en dicho potenciador, reduciendo selectivamente la expresión de BCL11A en la línea eritroide sin afectar su función en otros linajes —por ejemplo, en los linfocitos B, donde BCL11A es esencial para el desarrollo normal—[2,6]. La consecuencia funcional es la desrepresión de los genes HBG1/HBG2 y la reactivación sostenida de la síntesis de hemoglobina fetal (HbF, α2γ2), que compensa la deficiencia de β-globina con una distribución pancelular (≥94% de los eritrocitos)[6]. A diferencia de la adición lentiviral, este mecanismo no conlleva integración de secuencias virales, aunque introduce un riesgo teórico distinto: la edición fuera de diana ("off-target") en regiones del genoma no deseadas, cuya relevancia clínica a largo plazo aún no está establecida[6,10]. Estudios de especificidad in vitro con CD34+ de donantes sanos y de pacientes con talasemia no han detectado evidencia de edición fuera de diana ni de anomalías cromosómicas[3,6].

4.3 Tecnologías emergentes: editores de base y de precisión

Los editores de base ("base editors"), desarrollados a partir de la fusión de una Cas9 catalíticamente inactiva con una enzima desaminasa, permiten la conversión dirigida de una única base sin generar roturas de doble cadena, reduciendo el riesgo de reordenamientos genómicos complejos asociados al NHEJ[2,3]. Un editor de base de adenina (ABE) ha logrado corregir en HSPC la mutación IVS1-110 (G>A), una de las variantes más frecuentes y graves de talasemia beta, con aproximadamente el 80% de corrección génica y restauración de la diferenciación eritroide[2]. Más recientemente, los editores de precisión ("prime editors", PE) —que combinan una Cas9 nickasa con una transcriptasa inversa y un ARN guía extendido— permiten la inserción, deleción o sustitución precisas de hasta decenas de pares de bases sin necesidad de ADN donante ni de roturas de doble cadena, y ya se han empleado experimentalmente para corregir mutaciones talasémicas en modelos murinos[2]. Estas tecnologías, junto con estrategias dirigidas a crear de novo sitios de unión de activadores transcripcionales (KLF1, GATA1, NF-Y, TAL1) en el propio promotor de HBG, representan la siguiente generación de herramientas en desarrollo preclínico y clínico temprano[2].

4.4 Terapias farmacológicas complementarias no curativas

Junto a las terapias curativas, el arsenal farmacológico no curativo se ha ampliado en los últimos años. La hidroxiurea, inductor clásico de HbF, continúa usándose en regiones con escasos recursos[4]. Luspatercept, una proteína de fusión que actúa como trampa de ligandos de la superfamilia del TGF-β, favorece la maduración eritroide tardía y reduce la carga transfusional en aproximadamente un 33% o más en alrededor del 20% de los pacientes adultos con TDT (ensayo BELIEVE)[4,11]. Mitapivat, activador oral de la piruvato-cinasa eritroide, actúa en una etapa más temprana de la vía eritropoyética; en el ensayo de fase 3 ENERGIZE-T logró una reducción

de la carga transfusional ≥50% en aproximadamente el 30% de los pacientes con TDT[11]. Estos fármacos no sustituyen a las terapias curativas, sino que constituyen alternativas de menor riesgo para pacientes no candidatos o que prefieren postergar procedimientos definitivos o donde la terapia génica no es accesible[11].

5. Riesgos potenciales

5.1 Riesgos asociados al acondicionamiento con busulfán

- Infertilidad: el acondicionamiento mieloablativo con busulfán es gonadotóxico y puede afectar de forma negativa y permanente la fertilidad, tanto en varones como en mujeres, lo que obliga a ofrecer consejería y preservación de la fertilidad antes del procedimiento[9,5].
- Enfermedad veno-oclusiva hepática / síndrome de obstrucción sinusoidal (EVOH/SOS): complicación grave asociada al busulfán; en el ensayo CLIMB THAL-111 se registró en 5 de 52 pacientes (10%), de grado 3 o inferior, resuelta en todos los casos con defibrotide sin requerir soporte dialítico ni ventilatorio[6].
- Toxicidad hematológica y mucosa: neutropenia febril (54% de eventos grado 3-4), mucositis (40%), trombocitopenia (35%) y disminución del apetito figuran entre los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes[6,10].
- Esquema de dosificación y riesgo de EVOH/SOS: la experiencia acumulada en el programa clínico de exa-cel (CTX-001) mostró que, de siete pacientes que desarrollaron enfermedad veno-oclusiva hepática grave, seis habían recibido busulfán en dosis única diaria (q24h), lo que ha motivado la preferencia —no unánime— de numerosos centros por la administración cada 6 horas, que permite un ajuste de dosis más flexible, especialmente en el cuarto día de acondicionamiento[9].
- Soporte transfusional durante la aplasia: hasta la recuperación hematológica, los pacientes requieren con frecuencia transfusiones de hematíes y de plaquetas —manteniendo un recuento plaquetario superior a 50.000/μL— e incluso plaquetas HLA-compatibles en pacientes con anticuerpos anti-HLA conocidos, además de vigilancia de complicaciones asociadas al catéter venoso central[9].

5.2 Riesgos del procedimiento de trasplante autólogo

- Fallo de injerto de neutrófilos: riesgo infrecuente pero potencialmente grave; requiere disponibilidad de células de rescate no modificadas criopreservadas antes del acondicionamiento[9,10].
- Retraso del injerto plaquetario: más prolongado que en el trasplante alogénico convencional, lo que aumenta el riesgo de sangrado durante la fase de aplasia y prolonga el soporte transfusional[5].
- Infecciones durante la neutropenia prolongada: requieren profilaxis antimicrobiana, antifúngica y antiviral sistemática durante el período de aplasia y la reconstitución inmunológica[9].

5.3 Riesgos específicos de cada plataforma génica

- Mutagénesis insercional (adición lentiviral): riesgo teórico de activación de oncogenes o inactivación de genes supresores tumorales por integración semialeatoria del vector; no se ha observado clínicamente hasta la fecha, pero motiva un seguimiento obligatorio de hasta 15 años exigido por las agencias reguladoras[1,3,5,11].
- Edición fuera de diana (CRISPR/Cas9): riesgo teórico de cortes no deseados en otras regiones del genoma con potencial de hematopoyesis clonal; no detectado en los estudios de especificidad realizados hasta el momento, pero de significado clínico aún incierto a largo plazo, por lo que también se exige seguimiento poscomercialización de 15 años[3,6,10].

5.4 Otros riesgos y consideraciones

- Reacciones de hipersensibilidad: pueden ocurrir por el dimetilsulfóxido (DMSO) o el dextrano-40 presentes en el medio de criopreservación del producto celular, por lo que se recomienda monitorización durante y después de la infusión[10].
- Corrección incompleta de la eritropoyesis ineficaz: aunque ambas terapias mejoran marcadamente los biomarcadores de eritropoyesis (relación mieloide:eritroide, eritropoyetina, receptor soluble de transferrina), estos no siempre se normalizan por completo a los 24 meses, lo que deja abierta la pregunta sobre si persiste algún grado de eritropoyesis ineficaz residual y su significado clínico a largo plazo[5].
- Barreras de acceso: el alto costo (del orden de mi-

llones de dólares por paciente), la necesidad de centros especializados y un proceso que puede extenderse entre 9 y 18 meses desde el consentimiento hasta la infusión limitan la disponibilidad de estas terapias, especialmente en los países de ingresos bajos y medios donde reside la mayoría de los pacientes con TDT[4,5,8].

6. Tipo de acondicionamiento

El busulfán mieloablativo en monoterapia constituye, hasta la fecha, el único régimen de acondicionamiento validado en los ensayos pivotales tanto de beti-cel como de exa-cel; ningún otro agente de acondicionamiento ha sido evaluado formalmente para los productos aprobados[8]. Esto contrasta con el trasplante alogénico convencional, donde se emplean regímenes combinados —busulfán asociado a ciclofosfamida o fludarabina, o treosulfán junto con fludarabina, tiotepa y globulina antitimocítica (ATG)— que buscan reducir la toxicidad extramedular, especialmente en receptores adultos o de donante no emparentado[8].

El busulfán se administra por vía intravenosa durante 4 días consecutivos mediante catéter venoso central, con dos esquemas posológicos posibles: una vez al día (q24h) o cada 6 horas (q6h). El objetivo farmacocinético habitual es una exposición acumulada de 4 días de entre 74 y 90 mg·h/L, correspondiente a un área bajo la curva (AUC) de 4.500-5.500 µM·min para la dosificación diaria, o de 900-1.350 µM·min por dosis para la administración cada 6 horas[8,10]. El panel de armonización de la EBMT se inclina, por mayoría —aunque sin consenso unánime—, por la dosificación cada 6 horas, particularmente en pacientes pediátricos, debido a la mayor flexibilidad para el ajuste de dosis y a una eventual reducción de las concentraciones plasmáticas máximas asociadas al riesgo de EVOH/SOS[8].

Se recomienda monitorización farmacocinética (TDM) del busulfán mediante muestreos seriados en los días 1 y 3 del acondicionamiento, con ajuste de dosis para alcanzar el rango objetivo[8,9]. Antes de iniciar el acondicionamiento se recomienda profilaxis anticonvulsiva —con agentes distintos de la fenitoína, dado que esta induce el citocromo P450 y aumenta el aclaramiento del busulfán— y profilaxis de la enfermedad veno-oclusiva hepática con ursodiol, manteniendo defibrotide disponible en el centro ante la eventual aparición de signos de EVOH/SOS[8,9,10]. La irradiación corporal total (ICT) se evita sistemáticamente por su toxicidad a largo plazo[8].

El producto de terapia génica se infunde entre 48 horas y 7 días después de completar el acondicionamiento con busulfán[10]. Al tratarse de un producto autólogo, no se requiere inmunosupresión postrasplante, a diferencia del trasplante alogénico, donde debe mantenerse profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped[9,10]. La quelación de hierro debe suspenderse al menos 7-10 días antes de iniciar el acondicionamiento, y la reintroducción de la terapia de quelación tras la infusión no debe realizarse antes de los 3 meses (deferasirox o deferoxamina) o 6 meses (deferiprona)[9,10].

7. Manejo de las células progenitoras hematopoyéticas

El punto de partida biológico de ambas terapias son las células madre y progenitoras hematopoyéticas (HSPC) CD34+ autólogas obtenidas de sangre periférica: cada paciente es su propio donante, lo que elimina la necesidad de compatibilidad HLA[5,9].

7.1 Movilización

La movilización combina factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y plerixafor. En la talasemia dependiente de transfusión, el G-CSF se administra durante 4 a 6 días antes de iniciar la aféresis —cada 12 horas en pacientes no esplenectomizados o una vez al día en esplenectomizados, con posibilidad de aumentar la frecuencia si no se observa incremento de leucocitos o de CD34+ circulantes— y el plerixafor se añade entre 4 y 6 horas antes de cada sesión de aféresis planificada[9,10]. Debe vigilarse estrechamente el recuento de leucocitos en pacientes esplenectomizados por el riesgo de leucocitosis excesiva[9].

7.2 Aféresis

El objetivo de recolección para la fabricación de terapia génica es significativamente mayor que el requerido para un trasplante autólogo convencional —del orden de 15 a 20 millones de células CD34+/kg, o incluso un objetivo total de al menos 20 x 10 6 CD34+/kg según la ficha técnica de exa-cel— debido a la pérdida celular esperable durante el proceso de fabricación[9,10]. Se recomienda realizar hasta tres días consecutivos de recolección por ciclo, separando cada ciclo de movilización y aféresis por un

mínimo de 14 días si se requieren colectas adicionales[9,10]. Además de las células destinadas a la fabricación del producto, se debe recolectar y criopreservar una reserva adicional de al menos 2 millones de células CD34+/kg no modificadas, como respaldo de rescate en caso de fallo del injerto o compromiso del producto tras el acondicionamiento[9,10].

7.3 Fabricación del producto

Tras la recolección, las HSPC se envían a una instalación de fabricación centralizada donde se realiza la modificación genética ex vivo —transducción lentiviral en el caso de beti-cel, o edición con CRISPR/Cas9 en el caso de exa-cel—, seguida de controles de calidad y criopreservación. Este proceso puede demorar entre 4 y 6 meses (hasta 23 semanas)[9], por lo que el intervalo entre la recolección celular y la infusión del producto se aprovecha para completar la preservación de la fertilidad y otras evaluaciones clínicas pendientes[9]. La dosis mínima recomendada para la infusión es de 3 millones de células CD34+/kg[10].

7.4 Reinfusión

El producto celular final se administra por vía intravenosa a través de un catéter venoso central, sin filtro de línea sanguínea, dentro de los 20 minutos posteriores a su descongelación, con premedicación (antihistamínico y antipirético) y monitorización estrecha durante y después de la infusión ante el riesgo de reacciones de hipersensibilidad[9,10].

8. Cuidado integral del paciente

8.1 Evaluación inicial y decisión informada

El itinerario del paciente —desde la evaluación inicial hasta la infusión de las células modificadas— suele extenderse entre 9 y 18 meses, en parte debido a la posible necesidad de varios ciclos de movilización y al tiempo de fabricación del producto[5,9]. Un equipo multidisciplinario —hematólogos, especialistas en trasplante, coordinadores, farmacéuticos, trabajadores sociales, psicólogos y consejeros financieros— revisa la historia clínica completa del paciente (genotipo, historia transfusional, antecedentes quirúrgicos, función de órganos) y ofrece una consejería exhaustiva sobre riesgos y beneficios antes de obtener el consentimiento informado[9].

La preservación de la fertilidad debe discutirse sistemáticamente antes de iniciar el acondicionamiento, dado el riesgo de infertilidad asociado al busulfán. La criopreservación de ovocitos es factible en mujeres mayores de 11 años, mientras que en pacientes prepúberes las opciones —criopreservación de tejido testicular u ovárico— siguen siendo más complejas y, en algunos casos como el tejido testicular, experimentales[9,12]. Se recomienda además apoyo psicológico continuo antes, durante y después del procedimiento, dado el impacto emocional del proceso y su eventual repercusión en la identidad del paciente tras una terapia potencialmente curativa[9].

8.2 Preparación pretrasplante

Las terapias modificadoras de enfermedad (hidroxiurea, luspatercept) deben suspenderse al menos 8 semanas antes del inicio de la movilización[9]. Se mantiene un régimen transfusional dirigido a sostener una hemoglobina total ≥11 g/dL durante al menos 60 días antes del acondicionamiento, con el fin de suprimir la eritropoyesis endógena y optimizar la calidad de la recolección de progenitores[9,10]. La quelación de hierro se interrumpe entre 7 y 10 días antes de iniciar el busulfán[9,10]. Debe garantizarse el soporte del banco de sangre con tipificación extendida de antígenos eritrocitarios para minimizar el riesgo de aloinmunización durante todo el proceso[9].

8.3 Hospitalización y cuidados de soporte posinfusión

Tras la infusión, el paciente permanece hospitalizado con monitorización diaria de laboratorio, profilaxis antimicrobiana, antifúngica y antiviral, y vigilancia estrecha de signos de EVOH/SOS mediante ursodiol y disponibilidad de defibrotide[9]. El busulfán en monoterapia se asocia a mucositis significativa que requiere manejo intensivo del dolor y cuidado bucal, además de náuseas, alopecia y necesidad de soporte nutricional[9]. El alta se produce tras alcanzar el injerto de neutrófilos (tres mediciones consecutivas de recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0{,}5\times10^9$/L) y, si es posible, el injerto plaquetario, aunque en ocasiones el paciente puede recibir el alta con seguimiento ambulatorio estrecho mientras se completa este último[9].

8.4 Seguimiento a largo plazo

El seguimiento posterior contempla, en centros con experiencia, visitas cada 3 meses durante los prime-

ros 2 años, cada 6 meses hasta el año 5 y anualmente en adelante[9]. Se recomienda profilaxis antifúngica hasta los 3 meses y profilaxis frente a Pneumocystis jirovecii e infecciones bacterianas hasta el año postrasplante, dada la linfopenia prolongada observada tras el acondicionamiento con busulfán en monoterapia[9]. Debe evaluarse la función gonadal —con derivación a endocrinología u obstetricia/ginecología alrededor de los 6 meses— e iniciar terapia hormonal sustitutiva en pacientes sintomáticos por insuficiencia ovárica[9].

Una vez alcanzada la independencia transfusional, la sobrecarga de hierro debe reevaluarse mediante resonancia magnética hepática y cardíaca a los 3-6 meses, y anualmente en adelante, considerando la reanudación de la flebotomía terapéutica si la hemoglobina supera 11 g/dL y la concentración de hierro hepático excede 5 mg/g[7,9]. La evidencia biomarcadora más reciente demuestra que, una vez interrumpida la terapia de remoción de hierro, los valores se mantienen estables sin reacumulación, lo que respalda la seguridad de suspender la quelación en los pacientes que cumplen los criterios[7]. Finalmente, dado el carácter novedoso de estas terapias, tanto la FDA como la EMA han exigido estudios de seguimiento poscomercialización de hasta 15 años para vigilar eventos adversos tardíos, incluida la persistencia del gen terapéutico o de la edición genómica y el riesgo de neoplasias hematológicas[1,5,6].

9. Resultados más destacados de los distintos estudios

9.1 Betibeglogene autotemcel (beti-cel)

En el ensayo fase 3 HGB-207, que incluyó a 23 niños y adultos con genotipos no-β0/β0, se alcanzó independencia transfusional en 20 de 22 pacientes evaluables (91%), incluido el 86% de los menores de 12 años, con una hemoglobina media de 11,7 g/dL durante dicho período[5]. En el ensayo HGB-212, dirigido a genotipos más graves incluyendo β0/β0, 16 de 18 pacientes (89%) lograron y mantuvieron independencia transfusional, con un seguimiento mediano cercano a los 48 meses[5]. El seguimiento a largo plazo del estudio LTF-303 mostró que, de 41 pacientes de los ensayos de fase 3, el 90,2% permanecía transfusión-independiente hasta 6 años después del tratamiento, y el 59% de quienes alcanzaron independencia transfusional pudo discontinuar la terapia de reducción de hierro[5]. No se registraron fallos de injerto ni neoplasias secundarias en ninguna de las cohortes evaluadas[5].

9.2 Exagamglogene autotemcel (exa-cel)

El ensayo pivotal fase 3 CLIMB THAL-111 incluyó a 52 pacientes de 12 a 35 años; entre los 35 pacientes con seguimiento suficiente para el análisis de eficacia, se logró independencia transfusional en 32 (91%; IC 95% 77-98%; p<0,001), con una hemoglobina total media de 13,1 g/dL y una hemoglobina fetal media de 11,9 g/dL, de distribución pancelular (≥94% de los eritrocitos)[6]. La duración media de la independencia transfusional fue de 22,5 meses, y todos los pacientes que la alcanzaron la mantuvieron durante todo el seguimiento[6]. El estudio de extensión a largo plazo CLIMB-131 confirmó la durabilidad del beneficio: entre 52 participantes evaluables, el 94,2% logró independencia transfusional sostenida durante al menos 12 meses consecutivos, con una duración media de 32,4 meses (rango 14,3-60,8 meses)[7].

Un ensayo específicamente diseñado para la población pediátrica de 5 a menos de 12 años (Trial 5, NCT05356195) mostró resultados concordantes: de 9 pacientes evaluables, 8 (89%) alcanzaron independencia transfusional sostenida, con una hemoglobina media de 11,7 g/dL durante dicho período; no se registraron casos de fallo o rechazo de injerto[10]. Estos datos sustentaron la ampliación de la indicación de exa-cel a partir de los 2 años de edad, aprobada por la FDA en julio de 2026[10].

9.3 Corrección de la eritropoyesis ineficaz y homeostasis del hierro

Un estudio de biomarcadores sobre las cohortes CLIMB THAL-111 y CLIMB-131 (corte de datos de abril de 2025) mostró que, del total de participantes, el 98% (55 de 56) había permanecido transfusión-independiente durante al menos 12 meses y el 68% (38 pacientes) había discontinuado la terapia de remoción de hierro, con una duración media de 19,4 meses sin dicha terapia[7]. Tras alcanzar la independencia transfusional y suspender la quelación, las concentraciones de eritroferrona disminuyeron y los niveles de hepcidina se normalizaron en todos los participantes, lo que indica corrección de la eritropoyesis ineficaz y restauración de la homeostasis del hierro[7]. Los biomarcadores de sobrecarga férrica —ferritina, concentración hepática de hierro y T2*

cardíaco— descendieron y luego se mantuvieron estables incluso después de discontinuar la terapia de remoción de hierro, sin evidencia de reacumulación[7].

9.4 Seguridad

En el análisis de seguridad de CLIMB THAL-111, el 88% de los pacientes presentó al menos un evento adverso de grado 3 o 4, principalmente neutropenia febril (54%), estomatitis (40%), anemia (38%), trombocitopenia (35%) y disminución de plaquetas (35%) [6]. Se registraron eventos adversos graves en el 33% de los pacientes, siendo la enfermedad veno-oclusiva hepática el más frecuente (5 pacientes, 10%), resuelta en todos los casos con defibrotide[6]. No se registraron muertes ni neoplasias en ninguno de los ensayos de exa-cel hasta la fecha del corte de datos[6].

9.6 Comparación con el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos con donante HLA-idéntico sigue siendo el tratamiento de referencia en pacientes pediátricos con TDT, con tasas de supervivencia libre de talasemia superiores al 90% cuando el trasplante se realiza antes de los 14-15 años[8]. Los registros de la EBMT muestran una supervivencia libre de enfermedad del 84% en adultos trasplantados entre 2000 y 2010, con mejoría hasta el 80,8% en cohortes más recientes (2010-2020) gracias a los avances en el control de la sobrecarga de hierro y en los regímenes de acondicionamiento[8]. El treosulfán, combinado con fludarabina, tiotepa y globulina antitimocítica, está reemplazando progresivamente al busulfán en el trasplante alogénico —tanto pediátrico como en adultos— por su menor toxicidad extramedular, logrando resultados comparables (94% frente a 92% de supervivencia libre de enfermedad)[8]; sin embargo, este régimen no ha sido validado para las terapias génicas autólogas, que continúan dependiendo exclusivamente del busulfán en monoterapia[8].

Frente al trasplante alogénico, las terapias génicas autólogas presentan ventajas y desventajas complementarias, sintetizadas por la Federación Internacional de Talasemia[12]. Todas comparten la necesidad de acondicionamiento mieloablativo, de preservación de la fertilidad y de terapia de remoción de hierro tras un procedimiento exitoso[12]. Sin embargo, a diferencia del trasplante alogénico, ni la adición génica ni la edición génica requieren un donante compatible ni conllevan riesgo de enfermedad de injerto contra huésped o de rechazo inmunológico, dado que las células reinfundidas provienen del propio paciente[12]. En contrapartida, el trasplante alogénico cuenta con más de cuatro décadas de experiencia clínica acumulada y está disponible en numerosos centros de países de ingresos bajos y medios a un costo considerablemente menor que las terapias génicas, mientras que estas últimas —aunque prometedoras— aún dependen de fabricación centralizada, procesos de varios meses de duración y estudios de seguimiento a largo plazo todavía en curso para confirmar su perfil de seguridad definitivo[4,8,12].

10. Perspectivas a futuro

El campo de la terapia génica para la TDT avanza en varias direcciones complementarias. En primer lugar, se investigan estrategias de edición génica in vivo que prescindirían de la aféresis y del acondicionamiento mieloablativo mediante la administración

9.5 Comparación entre las terapias aprobadas

Característica	Beti-cel (Zynteglo®)	Exa-cel (Casgevy®)
Estrategia	Adición génica – vector lentiviral BB305	Edición génica – CRISPR/Cas9
Diana molecular	Inserta el gen βA-T87Q	Potenciador eritroide de BCL11A
Mecanismo funcional	Nueva hemoglobina adulta	Reactivación de hemoglobina fetal (HbF)
Acondicionamiento	Busulfán mieloablativo	Busulfán mieloablativo
Ensayos pivotales	HGB-207 / HGB-212	CLIMB THAL-111 / CLIMB-131
Tasa de independencia transfusional	91% (no-β0/β0) / 89% (β0/β0)	91-94% (todos los genotipos)
Aprobación / edad mínima	EMA 2019 (retirado en la UE en 2021); FDA 2022, ≥12 años	Reino Unido/FDA 2023-2024, ≥12 años; ampliado a ≥2 años en 2026
Riesgo distintivo	Mutagénesis insercional (teórica)	Edición fuera de diana (teórica)

directa de los componentes de edición —por ejemplo, mediante ARN mensajero encapsulado en nanopartículas lipídicas— reduciendo drásticamente la toxicidad y la complejidad logística del procedimiento actual[2,5].

En segundo lugar, se exploran regímenes de acondicionamiento menos genotóxicos, incluyendo protocolos de busulfán de intensidad reducida y conjugados anticuerpo-fármaco dirigidos contra CD117 (c-Kit) como alternativa no quimioterápica para "vaciar" el nicho medular, con el objetivo de mitigar los riesgos de infertilidad y toxicidad de órganos asociados al busulfán convencional[5].

En tercer lugar, continúa el desarrollo de vectores lentivirales de nueva generación con mayor eficiencia de transferencia génica y menor número de copias requeridas, así como de técnicas de edición de base y edición de precisión que permitirían corregir directamente mutaciones específicas del gen HBB sin generar roturas de doble cadena, ampliando el repertorio de estrategias más allá de la disrupción de BCL11A[2,5].

En cuarto lugar, persisten desafíos relevantes de costo y acceso: el precio de estas terapias, del orden de millones de dólares por paciente, y la necesidad de centros altamente especializados limitan su disponibilidad, especialmente en las regiones con más casos de esta enfermedad. Se están explorando modelos de pago alternativos —reembolsos vinculados a hitos clínicos, garantías basadas en resultados— y el desarrollo de terapias génicas más accesibles en distintas regiones de Asia, junto con marcos de priorización clínica que orienten la selección de pacientes en entornos de recursos limitados[4,5,8].

Finalmente, hay preguntas que permanecen abiertas: si la corrección de la eritropoyesis ineficaz es completa o solo parcial a largo plazo, cuál es la durabilidad real del beneficio más allá de los 5-10 años de seguimiento disponibles, y si eventualmente combinaciones de terapia génica con agentes farmacológicos emergentes —como mitapivat— podrían optimizar aún más los resultados clínicos. Los estudios de extensión a 13-15 años en curso (CLIMB-131 y LTF-303, entre otros) serán determinantes para responder estas cuestiones y consolidar a la terapia génica como una cura funcional ampliamente accesible para la talasemia dependiente de transfusión[2,5,7].

11. Conclusión

La terapia génica de adición y la edición génica con CRISPR/Cas9 han transformado en pocos años el abordaje de la talasemia dependiente de transfusión, ofreciendo por primera vez una alternativa curativa que no depende de la disponibilidad de un donante compatible. Ambas estrategias comparten un mismo camino—movilización, aféresis, acondicionamiento mieloablativo con busulfán y reinfusión celular— y logran tasas de independencia transfusional sostenida superiores al 90% en los ensayos pivotales, con normalización progresiva de la eritropoyesis y de la homeostasis del hierro. No obstante, persisten riesgos relevantes —infertilidad, enfermedad veno-oclusiva hepática, efectos genómicos a largo plazo— y barreras sustanciales de costo, complejidad y acceso equitativo, que deberán resolverse para que el beneficio de estas terapias alcance a la amplia mayoría de los pacientes con talasemia, que hoy viven en regiones de recursos limitados.

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

Bibliografía

1. Christakopoulos GE, Telange R, Yen J, Weiss MJ. Gene therapy and gene editing for β thalassemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2023;37(2):433-447.
2. Liang D, Schmidt-Wolf IGH, Pu J. New Gene Therapy Strategy for β-Thalassemia. Stem Cell Rev Rep. 2026;22:2235-2251.
3. Hu J, Zhong Y, Xu P, Xin L, Zhu X, Jiang X, Gao W, Yang B, Chen Y. β-Thalassemia gene editing therapy: Advancements and difficulties. Medicine. 2024;103:18(e38036).
4. Musallam KM, Sheth S, Cappellini MD, Shah F, Rivella S, Sankaran VG, Kuo KHM, Viprakasit V, Eleftheriou A, Angastiniotis M, Locatelli F, Taher AT. Management of transfusion-dependent β-thalassaemia in the era of novel therapies: a prioritisation-based matrix for settings with limited resources. Lancet Haematol. 2026;13:e49-e54.
5. Cheng AN, Kwiatkowski JL. Current therapeutic landscape of β-thalassemia: focus on gene therapy. Ther Adv Rare Dis. 2026;7:1-13.

6. Locatelli F, Lang P, Wall D, Meisel R, Corbacioglu S, Li AM, de la Fuente J, Shah AJ, Carpenter B, Kwiatkowski JL, Mapara M, Liem RI, Cappellini MD, Algeri M, Kattamis A, Sheth S, Grupp S, Handgretinger R, Kohli P, Shi D, Ross L, Bobruff Y, Simard C, Zhang L, Morrow PK, Hobbs WE, Frangoul H. Exagamglogene Autotemcel for Transfusion-Dependent β-Thalassemia. N Engl J Med. 2024;390:1663-1676.

7. Sheth S, Corbacioglu S, de la Fuente J, Algeri M, Rupprecht J, Kuo KHM, Shah AJ, Lang P, Merkeley H, Carpenter B, Mapara MY, Liem RI, Grupp S, Chopra Y, Li AM, Kwiatkowski JL, Kirby-Allen M, Cappellini MD, Kattamis A, Zairis S, Liu T, Hobbs W, Frangoul H, Locatelli F, Meisel R. Correction of Ineffective Erythropoiesis and Normalization of Iron Homeostasis After Exagamglogene Autotemcel in Transfusion-Dependent β-Thalassemia. Am J Hematol. 2026;101:1969-1979.

8. Essa M, Algeri M, Alzahrani M, Bernaudin F, Bordon V, Choudhury S, de la Fuente J, Giglio F, Nur E, Pinto VM, Onida F, Ruggeri A, Sánchez-Ortega I, Yesilipek A, Yakoub-Agha I, Angelucci E. Conditioning regimen for hematopoietic cell transplant in transfusion dependent thalassemia: Recommendations from the EBMT practice harmonisation and guidelines committee. Bone Marrow Transplant. 2026. doi:10.1038/s41409-026-02977-z.

9. Frangoul H, Stults A, Bruce K, Domm J, Carroll C, Aide S, Duckworth M, Evans M, McManus M. Best Practices in Gene Therapy for Sickle Cell Disease and Transfusion-dependent β-Thalassemia. Transplant Cell Ther. 2025;31:352.e1-352.e10.

10. Vertex Pharmaceuticals Incorporated. CASGEVY® (exagamglogene autotemcel), suspension for intravenous infusion: highlights of prescribing information. Revisado 07/2026.

11. Zainab F, Hasan AH, Abid MH, Abid MA. Contemporary Management of Thalassemia: A Perspective on Current Standards and the Emergence of FDA-Approved Oral Therapy. Health Sci Rep. 2026;9:e73178.

12. Taher AT, Farmakis D, Porter JB, Capellini MD, Musallam KM. Guideline for the management of transfusion-dependent β. Thalassaemia International Federation (TIF). 5th Edition. 2025

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.

Avances en Trombocitopenia Inmune Pediátrica: de la Fisiopatología a las Terapias Emergentes

Advances and Emerging Horizons in Pediatric Immune Thrombocytopenia: From Pathophysiology to Novel Targeted Therapies

Myriam Attie.

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

myriamattie2@gmail.com

PEDIATRÍA
¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de las enfermedades hematológicas benignas?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 201-208, 2026

Palabras claves: Trombocitopenia Inmune Pediátrica,
Inhibidor BTK,
Terapias Emergentes PTI.

Keywords: Pediatric Immune Thrombocytopenia,
BTK inhibitor,
ITP Emerging Therapies.

RESUMEN

La trombocitopenia inmune (PTI) pediátrica es una entidad heterogénea caracterizada por la destrucción autoinmune acelerada y la producción subóptima de plaquetas. Aunque la mayoría de los casos en pacientes pediátricos presentan un curso autolimitado, un subgrupo de pacientes experimenta síntomas prolongados, refractariedad o dependencia de múltiples líneas terapéuticas. La evolución de la evidencia clínica ha impulsado una redefinición conceptual del término «refractario», alejándose del histórico paradigma centrado en la esplenectomía y reconociendo la necesidad de intervención mediante terapias de emergencia y terapias modificadoras de la enfermedad. En este trabajo se revisan exhaustivamente los avances fisiopatológicos que vinculan la inmunidad innata y adaptativa, incluyendo la activación del inflamasoma NLRP3 y la señalización por la tirosina quinasa de Bruton (BTK). Se analizan en detalle los datos clínicos del agonista del receptor de trombopoyetina (TPO-Ras) Avatrombopag (estudio pivotal AVA-PED-301 y evidencia en vida real), así como las moléculas emergentes en investigación: inhibidores reversibles de BTK (Rilzabrutinib y estudio LUNA 3), bloqueantes del receptor Fc neonatal (FcRn; Efgartigimod en ADVANCE Jr) y anticuerpos monoclonales anti-CD38 (Daratumumab vs. Rituximab y experiencia clínica pediátrica). Estas terapias orientadas a dianas moleculares específicas prometen transformar el manejo clínico, reduciendo la inmunosupresión global y modificando el curso temprano de la enfermedad.

ABSTRACT

Pediatric immune thrombocytopenia (ITP) is a heterogeneous autoimmune disorder characterized by accelerated platelet destruction and impaired megakaryopoiesis. Although most pediatric patients present a self-limiting course, a distinct subgroup suffers from prolonged symptoms, treatment failure, or multi-drug dependence. Recent consensus statements have redefined the term «refractory»

ITP, shifting away from splenectomy-centered historical definitions toward clinically actionable categories: emergency therapy and disease-modifying therapy. This review provides a thorough analysis of novel pathophysiological mechanisms connecting innate and adaptive immunity, including NLRP3 inflammasome activation, platelet desialylation, and Bruton's tyrosine kinase (BTK) signaling. We systematically examine efficacy and safety data for Avatrombopag (from the pivotal phase 3b trial AVA-PED-301 and real-world studies), as well as novel targeted agents: reversible BTK inhibitors (Rilzabrutinib, LUNA 3 trial), neonatal Fc receptor (FcRn) antagonists (Efgartigimod, ADVANCE Jr trial), and anti-CD38 plasma cell-depleting monoclonal antibodies (Daratumumab trials and pediatric real-world series). These targeted therapies represent a paradigm shift from broad immunosuppression toward precision medicine aimed at disease modification and durable treatment-free remission.

1. INTRODUCCIÓN Y EVOLUCIÓN DEL CONCEPTO «REFRACTARIO»

La trombocitopenia inmune (PTI) en la población pediátrica representa una entidad patológica altamente heterogénea. Su fisiopatología radica en un trastorno autoinmune adquirido en el cual convergen la destrucción acelerada de plaquetas periféricas y una trombopoyesis medular inadecuada. Si bien un porcentaje significativo de niños cursa con una enfermedad autolimitada y escasa repercusión clínica, un subgrupo desafiante exhibe un espectro prolongado de síntomas, respuesta variable o intolerancia a los esquemas convencionales[1].

Históricamente, los esquemas terapéuticos se han estratificado en líneas de tratamiento:

- Terapias de primera línea: Inmunoglobulina endovenosa (IVIg), inmunoglobulina anti-D y corticosteroides.
- Terapias de segunda y tercera línea: Agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RAs), Rituximab, inmunosupresores clásicos, combinaciones farmacológicas y la esplenectomía.

A pesar de la disponibilidad de estos agentes, persisten importantes necesidades médicas no cubiertas. Ninguna terapia médica aprobada históricamente ha demostrado de manera contundente la capacidad intrínseca de modificar el curso de la enfermedad; es decir, prevenir la transición de la fase aguda a la cronicidad o inducir una remisión sostenida a largo plazo que extinga la necesidad de tratamiento mantenido[1].

Los intentos previos por definir la «PTI refractaria», como los establecidos por el Grupo de Trabajo Internacional (IWG) y la Sociedad Americana de Hematología (ASH), se centraron predominantemente en adultos y requerían como condición indispensable la falta de respuesta o la recaída tras una esplenectomía. No obstante, el IWG reconoció formalmente la imposibilidad de alcanzar un consenso para aplicar dicha definición a la población pediátrica. Además, el advenimiento de terapias biológicas y TPO-RAs redujo drásticamente las tasas de esplenectomía en niños. En las guías actualizadas de 2019 de la ASH e IWG se formalizó que la definición vinculada a la esplenectomía resultaba obsoleta para la pediatría[1].

Redefinición Consensuada de la PTI Pediátrica (ICON, 2023): En 2023, el Consorcio de PTI Pediátrica de América del Norte (ICON) realizó una revisión sistemática estableciendo dos categorías operativas fundamentadas en momentos clínicos clave que requieren intervención:

- **1. Terapia de emergencia:** Uso de agentes de primera línea y de acción rápida (corticosteroides, IVIg, anti-D) destinados a lograr un incremento rápido del recuento plaquetario ante sangrado activo. Los pacientes refractarios a esta modalidad identifican una cohorte de alto riesgo que demanda escalamiento terapéutico urgente o reevaluación diagnóstica hacia etiologías alternativas[1].
- **2. Terapia modificadora de la enfermedad:** Uso de agentes farmacológicos (TPO-RAs, agentes biológicos, inmunomoduladores) o intervenciones quirúrgicas para lograr respuestas plaquetarias sostenidas y duraderas, previniendo exacerbaciones sintomáticas continuas y optimizando la calidad de vida[1].

2. FISIOPATOLOGÍA COMPLEJA Y MECANISMOS MULTIINMUNES EN PTI

La patogenia de la PTI abarca una red interconectada de vías inmunológicas que alteran el equilibrio entre la destrucción periférica y la producción central de plaquetas.

2.1. Opsonización y depuración en Sistema Reticuloendotelial

Autoanticuerpos de clase IgG (y en menor proporción IgA o IgM), sintetizados por linfocitos B autorreactivos, se dirigen específicamente contra glicoproteínas de la superficie plaquetaria, siendo GPIIb/IIIa y GPIb/IX las principales dianas antigénicas. Las plaquetas opsonizadas interactúan mediante la región Fc de las inmunoglobulinas con los receptores Fcγ (FcγR) presentes en los macrófagos del bazo e hígado. Esta interacción desencadena la fagocitosis mediada por la cascada de señalización de la tirosina quinasa del bazo (Syk) y vías donde la tirosina quinasa de Bruton (BTK) ejerce un rol regulador central[2,3].

2.2. Vías hepáticas de desialidación y depuración complemento-mediada

Adicionalmente, se produce activación de la cascada del complemento con depuración de plaquetas opsonizadas a través de receptores C3b en las células de Kupffer hepáticas. Un mecanismo complementario involucra la desialidación de las glicoproteínas de membrana en plaquetas envejecidas o senescentes, lo que condiciona su captura e internalización rápida por el receptor de lectina tipo C (CLEC) 4F en células de Kupffer y por el receptor Ashwell-Morell en los hepatocitos[2,3].

2.3. Desequilibrio regulador y componente Inflamatorio (NLRP3 / NETosis)

El compartimento de la inmunidad adaptativa muestra una pérdida severa de la tolerancia periférica. La disfunción de los linfocitos T reguladores (Tregs) conduce a una hiperactividad de los linfocitos T helper (Th), favoreciendo la diferenciación de linfocitos B autorreactivos y la citotoxicidad directa mediada por linfocitos T CD8+. Se observa un perfil desbalanceado con predominio de respuestas Th1 y Th17[2,3].

Un hallazgo crucial es la conexión con la inmunidad innata a través del inflamasoma NLRP3 (Nod-like receptor protein 3). La activación de NLRP3 induce el procesamiento enzimático de la pro-caspasa-1 y la consiguiente liberación masiva de citoquinas proinflamatorias como la IL-1β e IL-18. Paralelamente, la hiperactivación de los neutrófilos e incremento en la formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) sostienen un estado de inflamación sistémica. Este entorno proinflamatorio persistente degrada los mecanismos de reparación, perpetúa la autoinmunidad y se correlaciona clínicamente con las tasas de fatiga crónica y eventos tromboembólicos descriptos en los pacientes adultos[2,3].

2.4. Alteración de la Trombopoyesis Medular

A nivel de la médula ósea, la producción plaquetaria se encuentra severamente comprometida. Los niveles circulantes de trombopoyetina (TPO) resultan inapropiadamente bajos para el grado de trombocitopenia, y la maduración de los megacariocitos es inhibida activamente por la acción de autoanticuerpos antiplaquetarios y por el ataque citotóxico de células T en el microambiente medular[2,3].

Antes de enumerar las terapias en desarrollo, se muestran los resultados del estudio AVA-PED, como potencial opción terapéutica en pacientes que han fracasado a otros TPO-Ras.

3. AGONISTAS DEL RECEPTOR DE TROMBOPOYETINA EN PEDIATRÍA: AVATROMBOPAG

Dentro de la clase de los TPO-RAs, Avatrombopag representa un agente oral de pequeñas moléculas que estimula la proliferación y diferenciación megacariocítica mediante la unión al dominio transmembrana del receptor de TPO, sin competir con la TPO endógena. A diferencia de Eltrombopag, la absorción de Avatrombopag no se ve alterada por la ingesta de cationes polivalentes o alimentos.

3.1. Ensayo Clínico AVA-PED-301 (Fase 3b)

El estudio AVA-PED-301 constituyó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Avatrombopag en niños y adolescentes (≥1 a <18 años) con PTI de al menos 6 meses de evolución y respuesta insuficiente a terapias previas[4].

- **Criterios de inclusión:** Promedio de dos recuentos plaquetarios < 30.000/mm³ (sin recuentos individuales > 35.000/mm³). Terapia previa con IVIg/anti-D o rescate con corticoides completada al menos 14 días antes; Rituximab o esplenectomía completada ≥ 90 días antes; y tratamiento previo con otros TPO-RAs (Eltrombopag o Romiplostim) finalizado al menos 28 días antes[4].
- **Criterio Principal de Eficacia (FDA):** Al menos

6 de 8 recuentos plaquetarios semanales ≥ 50.000/mm³ durante las últimas 8 semanas del período central de tratamiento de 12 semanas, en ausencia de terapia de rescate[4].

- **Criterio Principal de Eficacia Alternativo (EMA):** Al menos 2 evaluaciones consecutivas de plaquetas ≥ 50.000/mm³ durante las 12 semanas de tratamiento de la fase central, sin terapia de rescate[4].

Entre marzo de 2021 y agosto de 2023, se aleatorizaron 75 pacientes (54 a Avatrombopag y 21 a placebo) distribuidos en tres cohortes de edad[4]:

- **Cohorte 1:** 29 pacientes de ≥ 12 a < 18 años (Avatrombopag n=21, placebo n=8).
- **Cohorte 2:** 28 pacientes de ≥ 6 a < 12 años (Avatrombopag n=20, placebo n=8).
- **Cohorte 3:** 18 pacientes de ≥ 1 a < 6 años (Avatrombopag n=13, placebo n=5).

Características basales: El tiempo medio desde el diagnóstico de PTI primaria hasta la primera dosis fue de 202,3 semanas en el grupo Avatrombopag y 224,9 semanas en placebo. Un 76% presentaba PTI crónica en Avatrombopag frente a 86% en placebo. El 68% (51/75) de los participantes había recibido tres o más líneas de tratamiento previo.

Análisis por cohorte de edad: La proporción de respuesta duradera (criterio FDA) fue mayor en la Cohorte 1 (43%), comparada con la Cohorte 2 (20%) y Cohorte 3 (15%). La menor tasa duradera en niños pequeños se atribuyó a la necesidad de titulación paulatina de la suspensión oral, requiriendo más de 4 semanas para alcanzar la dosis óptima. Sin embargo, bajo el criterio de respuesta alternativo (EMA), las tasas de respuesta fueron consistentemente elevadas en todas las edades: 81% en Cohorte 1, 85% en Cohorte 2 y 77% en Cohorte 3[4].

Perfil de seguridad: Se reportaron eventos adversos en el 93% (50/54) del grupo Avatrombopag y en el 76% (16/21) de placebo. Las reacciones más comunes (≥10%) incluyeron petequias, epistaxis, equimosis, cefalea, tos, fiebre, dolor orofaríngeo e infecciones respiratorias superiores, siendo de grado 1 o 2 en su mayoría. No se registraron fallecimientos, eventos tromboembólicos ni episodios de sangrado grado 3 o superior según criterios CTCAE[4].

Los resultados principales del estudio se muestran en la Tabla 1.

3.2. Evidencia de la Vida Real en Pediatría

Un estudio de cohorte multicéntrico en vida real evaluó a 58 pacientes pediátricos y adolescentes (< 21 años; mediana de edad al diagnóstico: 12 años; mediana al inicio de Avatrombopag: 18,1 años) tratados con Avatrombopag[5].

El 75,9% de los pacientes había recibido previamente otros TPO-RAs. La tasa de respuesta plaquetaria global alcanzó el 89,3%, con respuestas comparables entre PTI primaria y secundaria. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 13,5 días, demostrando respuestas rápidas, elevadas y sostenidas. Destaca de manera notable que Avatrombopag rescató con éxito al 66,7% de los niños que habían fracasado previamente al tratamiento con Eltrombopag o Romiplostim[5].

4. MOLÉCULAS EN DESARROLLO Y NUEVOS BLANCOS TERAPÉUTICOS

Aquellos pacientes pediátricos que mantienen una elevada carga de enfermedad a pesar del tratamiento con múltiples clases de terapias modificadoras (≥2 mecanismos de acción distintos) constituyen un subgrupo de alta complejidad. En estos niños se impone una evaluación diagnóstica exhaustiva para descartar errores congénitos de la inmunidad o trombocitopenias hereditarias, así como su inclusión prioritaria en ensayos clínicos de moléculas novedosas[1].

4.1. Inhibidores de la Tirosina Quinasa de Bruton (BTK)

BTK se expresa en linfocitos B y en linajes de la inmunidad innata (macrófagos, neutrófilos, basófilos y mastocitos). Desempeña un rol esencial en:

Tabla 1. Resultados Principales del Estudio AVA-PED-301[4]

Variable / Endpoint de Eficacia	Avatrombopag (n=54)	Placebo (n=21)	Significación / p-valor
Criterio Primario FDA (Duradero)	15 / 54 (28%)	0 / 21 (0%)	p = 0,0077
Criterio Primario EMA (Respuesta)	44 / 54 (81%)	0 / 21 (0%)	p < 0,0001
Respuesta Temprana al Día 8	30 / 54 (56%)	0 / 21 (0%)	p < 0,0001
Uso de Terapia de Rescate	4 / 54 (7%)	9 / 21 (43%)	p = 0,0008

- **Señalización del Receptor de Células B (BCR):** Inhibe la proliferación y diferenciación celular, disminuyendo la secreción de autoanticuerpos[2,7,8].
- **Vía de Receptores Fcγ (FcγR) en Macrófagos:** Bloquea la fagocitosis de plaquetas opsonizadas en el bazo e hígado[2,7,8].
- **Regulación del Inflamasoma NLRP3:** BTK se une directamente al dominio de reclutamiento de caspasa (CARD) del inflamasoma NLRP3, regulando su ensamblaje. Su inhibición previene la activación de la caspasa-1 y la liberación masiva de IL-1β e IL-18[2,7,8].
- **Vías Innatas y Tromboinflamatorias:** Inhibe la NETosis en neutrófilos, la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y la activación plaquetaria mediada por CLEC-2, modulando la tromboinflamación sin interferir con la agregación plaquetaria fisiológica[2,7,8].

La proteína BTK es una proteína citoplasmática de 77 kDa constituida por 659 aminoácidos agrupados en cinco dominios funcionales. Los sitios catalíticos primarios se ubican en los residuos Y223 (dominio SH3) y Y551 (dominio quinasa). El residuo cisteína 481 (C481) dentro del dominio quinasa constituye la diana de unión clave para los inhibidores farmacológicos[9].

La ablación farmacológica y la ablación genética de BTK reducen considerablemente la activación de NLRP3, lo que sugiere una oportunidad terapéutica para condiciones inflamatorias[10].

Rilzabrutinib y Resultados del Estudio LUNA 3 (NCT04562766)

Rilzabrutinib es un inhibidor oral, reversible y covalente de BTK con elevada selectividad, actúa inhibiendo la activación y las actividades inflamatorias de las células B y de células innatas como macrófagos, basófilos, mastocitos y neutrófilos, sin causar muerte celular[11].

Su estructura química combina elementos de unión covalente y no covalente sobre la C481, logrando una ocupación de la diana > 90% a las 4 horas y sostenida por 24 horas, con una vida media plasmática corta (3-4 horas)[7].

El estudio LUNA 3 evaluó a 202 adultos y 30 adolescentes (12 a <18 años) con PTI primaria >3 meses en adultos y >6 meses en adolescentes. Los criterios de inclusión exigieron un promedio de plaquetas < 30.000/mm³ y respuesta previa no sostenida a IVIg/corticoides[12].

En la cohorte principal de adultos, la respuesta plaquetaria duradera (recuento ≥ 50.000/mm³ durante ≥ 2/3 de las últimas 8 de 24 semanas sin rescate) se alcanzó en el 23% (31 pacientes) con Rilzabrutinib frente al 0% con placebo (p < 0,0001). Rilzabrutinib redujo en un 52% la necesidad de terapia de rescate (p = 0,0007), demostró mejoría estadísticamente significativa de los sangrados (p = 0,0006) y alivio sostenido de la fatiga física desde la semana 13 (p = 0,01) hasta la semana 25 (p = 0,0003)[13].

En el período de extensión a largo plazo, el 50% de los pacientes logró reducir o suspender tratamientos concomitantes. Los eventos adversos fueron leves a moderados (Grados 1-2)[14].

Se necesitan más estudios para identificar los predictores de respuesta y determinar si la inhibición temprana de BTK puede modificar de manera significativa el curso de la enfermedad[7].

4.2. Inhibidores del Receptor Fc Neonatal (FcRn)

El receptor FcRn cumple la función fisiológica de salvar a la inmunoglobulina G (IgG) de la degradación lisosómica. Las moléculas de IgG son internalizadas por pinocitosis y se unen a FcRn en el endosoma ácido. Esta interacción recicla la IgG hacia la superficie celular mediante exocitosis. Los inhibidores farmacológicos de FcRn bloquean competitivamente este sitio de unión, forzando el tráfico de la IgG endógena y de los autoanticuerpos patogénicos hacia el lisosoma, lo que acelera su catabolismo y reduce aceleradamente los niveles séricos de IgG[6].

Estudio ADVANCE Jr (NCT07194850) con Efgartigimod IV

El ensayo clínico ADVANCE Jr evalúa la eficacia, seguridad y farmacocinética de Efgartigimod IV (un fragmento Fc humano modificado) en pacientes pediátricos de 12 a < 18 años con PTI crónica (> 12 meses de evolución) y respuesta insuficiente a líneas previas[15].

Los participantes son aleatorizados 2:1 a Efgartigimod IV o placebo en una fase doble ciego de 24 semanas (DBTP), seguida de extensiones abiertas (OLTP1 y OLTP2) de hasta 2 años. Los objetivos primarios evalúan las concentraciones séricas de Efgartigimod IV y la caída de los niveles totales de IgG. Los resultados clínicos se encuentran actualmente en fase de análisis[15].

4.3. Terapias Dirigidas a Células Plasmáticas Anti-CD38

Si bien el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab) induce una respuesta inicial en el 60% de los pacientes, aproximadamente la mitad experimenta recaídas en un plazo de 2 a 5 años. Los mecanismos de falla incluyen la persistencia de células B de memoria autoreactivas CD19+CD20- y la presencia de células plasmáticas de larga vida en la médula ósea. Estas células plasmáticas carecen de CD20, expresan intensamente CD38 y sobreexpresan genes antiapoptóticos, constituyendo la fuente continua de producción de autoanticuerpos[16].

Daratumumab vs. Rituximab en Ensayo Clínico Fase 2 (NCT07362238)

Este ensayo aleatorizado y abierto compara Daratumumab (anti-CD38; 16 mg/kg semanal por 8 semanas) frente a Rituximab (375 mg/m² en dosis única) en 122 pacientes pediátricos (6 a < 18 años) con PTI primaria sin respuesta a glucocorticoides. El reclutamiento inicio en marzo de 2026[17].

Evidencia en Vida Real Pediátrica con Daratumumab

La evidencia acumulada en vida real demuestra resultados prometedores:

- **Combinación Daratumumab + Avatrombopag (N=3):** Serie de Casos Combinados (Daratumumab + Avatrombopag): Hu et al. reportaron tres niños con PTI crónica refractaria severa (plaquetas basales: 4.000, 6.000 y 9.000/mm³; >3 líneas previas). El tiempo hasta la respuesta (≥30.000/mm³) fue de 45, 6 y 4 días, logrando respuesta completa (≥100.000/mm³) a los 51, 6 y 8 días, respectivamente. Las respuestas sostenidas se mantuvieron por 48, 175 y 204 días, con resolución total del sangrado (Grado 3 a Grado 0) y excelente tolerabilidad[18].
- **Cohorte Retrospectiva en PTI Crónica Refractaria (N=11):** Estudio Retrospectivo (N=11): Hu et al. evaluaron 11 niños (1 a 18 años) con PTI crónica refractaria (CRIPT) (fracaso a Rituximab y TPO-RAs) tratados con Daratumumab (16 mg/kg/semanal por 2- 8 ciclos) asociado a metilprednisolona previa e IVIg mensual a baja dosis (200 mg/kg) como profilaxis de hipogamaglobulinemia. La respuesta fue ultra-rápida (mediana de 2 días), con una elevación de la mediana plaquetaria de 4.000/mm³ a 188.000/mm³ en la semana 1. La tasa de respuesta inicial a la semana fue de 9/11 (8/11 completas), manteniendo respuesta 10/11 a los 3 meses y 6/11 a los 6 meses. La formulación subcutánea promete optimizar aún más la conveniencia terapéutica[19].

Las limitaciones incluyen que se trata de un estudio retrospectivo con un tamaño de muestra relativamente pequeño. El número de infusiones de Daratumumab no pudo ser predeterminado y dependió de la disponibilidad más que de una decisión médica. El número exacto de infusiones necesarias y/o óptimas todavía es incierto tanto en niños como en adultos. No obstante, este estudio exploratorio ofrece perspectivas preliminares importantes sobre el uso de Daratumumab como tratamiento para niños con CRITP y brinda puntos de vista valiosos para investigaciones futuras[19].

4.4. Terapias Dirigidas a inhibición de la vía del Factor activador de las células B (BAFF)

El bloqueo de las vías de señalización críticas para la activación, diferenciación y supervivencia de las células B sigue siendo un medio prometedor para tratar enfermedades autoinmunes. Varios citocinas y receptores están involucrados en este complejo proceso fisiológico, incluyendo las citocinas factor activador de células B (BAFF) y un ligando que induce proliferación (APRIL)[6].

Ianalumab (VAY736, Novartis) es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se dirige al receptor BAFF, evitando así la activación y diferenciación de las células B y, por lo tanto, la inducción de células plasmáticas de larga duración[6].

Estudio de fase 2 de Ianalumab junto con Eltrombopag en pacientes pediátricos con PTI primaria que no respondieron a corticoesteroides (VAYHIT-P) (NCT07660172)

El propósito de este estudio es evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética (PK) de Ianalumab (VAY736) además del tratamiento con Eltrombopag; y determinar la dosis de Ianalumab en pacientes pediátricos (de 5 a <18 años) con PTI primaria que no respondieron adecuadamente o que recurrieron después del tratamiento de primera línea con corticosteroides. Aún no reclutando[20].

5. CONCLUSIONES

El panorama terapéutico de la trombocitopenia inmune pediátrica atraviesa una transformación paradigmática. La redefinición del concepto de refractariedad y la incorporación de agentes TPO-RAs han consolidado alternativas eficaces y seguras para superar el fracaso a terapias previas.

Asimismo, el desarrollo de moléculas dirigidas contra dianas fisiopatológicas específicas como la inhibición multiinmune de BTK con Rilzabrutinib, el bloqueo del reciclado de IgG mediante anti-FcRn y la depleción de células plasmáticas secretoras de autoanticuerpos con anti-CD38, ofrece la posibilidad de personalizar el tratamiento según el fenotipo inmunológico del paciente, sin depender de una inmunosupresión generalizada. El objetivo final trasciende el mero incremento sintomático de plaquetas, apunta a intervenir tempranamente para reestablecer la tolerancia inmune y modificar de manera duradera el curso natural de la enfermedad, buscando remisiones sin tratamiento.

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

Bibliografía

1. Nakano TA, Grimes AB, Klaassen RJ y col. What is in a name: defining pediatric refractory ITP. Blood Adv. 2024;8(19):5112-5117.
2. Kuter DJ, Ghanima W. Evaluating rilzabrutinib in the treatment of immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2025 Aug;17(11):767-782.
3. Singh A, Uzun G, Bakchoul T. Primary Immune Thrombocytopenia: Novel Insights into Pathophysiology and Disease Management. J Clin Med. 2021 Feb 16;10(4):789.
4. Grace RF, Leblebisatan G, Aydinok Y y col. Avatrombopag for the treatment of children and adolescents with immune thrombocytopenia (AVA-PED-301): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet Haematol. 2025 Jul;12(7): e494-e504.
5. Harris EM, Montcrieff C, O'Farrell C y col. Real-World Use of Avatrombopag in Children and Adolescents with Immune Thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer. 2026 Jan;73(1): e32143.
6. Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2024 Nov;99(11):2178-2190.
7. Mjali A, Audia S, Miyakawa Y, Ghanima W. Rilzabrutinib for persistent or chronic immune thrombocytopenia (ITP): a Bruton tyrosine kinase inhibitor that can target multiple pathophysiological pathways. Expert Rev Hematol. 2026 Jul;19(7):685-696.
8. Michel M. Rilzabrutinib, the first-in-class BTK inhibitor for ITP. Blood. 2025 Jun 12;145(24):2810-2812.
9. McDonald C, Xanthopoulos C, Kostareli E. The role of Bruton's tyrosine kinase in the immune system and disease. Immunology. 2021 Dec;164(4):722-736.
10. Weber ANR, Bittner Z, Liu X, Dang TM, Radsak MP, Brunner C. Bruton's Tyrosine Kinase: An Emerging Key Player in Innate Immunity. Front Immunol. 2017 Nov 8; 8:1454.
11. Langrish CL, Bradshaw JM, Francesco MR y col. Preclinical Efficacy and Anti-Inflammatory Mechanisms of Action of the Bruton Tyrosine Kinase Inhibitor Rilzabrutinib for Immune-Mediated Disease. J Immunol. 2021 Apr 1;206(7):1454-1468.
12. Principia Biopharma, a Sanofi Company (2026) Study to Evaluate Rilzabrutinib in Adults and Adolescents with Persistent or Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) (LUNA 3) (NCT04562766). *ClinicalTrials*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04562766
13. Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N y col. Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. Blood. 2025 Jun 12;145(24):2914-2926.
14. David J. Kuter (11-14 de junio de 2026). Phase 3 LUNA3 Final Efficacy and safety results for Rilzabrutinib in the long-term extension period in adults with persistent/ chronic immune thrombocytopenia (ITP). [Session Platelet disorders]. EHA Congress 2026, Estocolmo, Suecia.
15. Argenx (2026). A Study of Efgartigimod IV in Participants From 12 Years to Less Than 18 Years of Age with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) (Advance Jr) (NCT07194850) *ClinicalTrials*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07194850

16. Tsykunova G, Holme PA, Tran HTT y col. Safety and efficacy of daratumumab in immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2026 Jan 13;10(1):143-154.

17. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, China (2026). Daratumumab Versus Rituximab in the Management of Pediatric Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) (NCT07362238). *ClinicalTrials*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07362238

18. Hu Y, Wang Z, Ma J y col. The early and rapid response to daratumumab in children with chronic refractory immune thrombocytopenia from a referral single centre of China. Br J Haematol. 2024 Jul;205(1):300-305.

19. Hu Y, Chen H, Wang Z y col. Daratumumab in Pediatric Chronic Refractory Primary Immune Thrombocytopenia (ITP): Rapid Platelet Recovery, Sustained Response, and Immune Reconstitution Dynamics. Am J Hematol. 2026 feb;101(2):384-387.

20. Novartis Pharmaceuticals (2026) A Study of Ianalumab in Addition to Eltrombopag in Pediatric Patients with Primary ITP Who Failed Corticosteroids. (VAYHIT-P) (NCT07660172). *ClinicalTrials*. https://clinicaltrials.gov/study/NCT07660172

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.

TP53 en la leucemia linfoblástica aguda: implicancias biológicas, pronósticas y terapéuticas en el paciente pediátrico

TP53 in acute lymphoblastic leukemia: biological, prognostic, and therapeutic implications in pediatric patients

Monica Makiya.

Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA, Argentina

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar

PEDIATRÍA
El guardián alterado en pediatría cambia las reglas: impacto genómico y clínico de TP53 en leucemias pediátricas

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 209-215, 2026

Palabras claves: TP53,
Leucemia Linfoblástica Aguda,
Recaída Alto Riesgo.

Keywords: TP53,
Acute Lymphoblastic Leukemia,
High-Risk Relapse.

Resumen

El gen TP53 codifica a p53, el principal guardián de la integridad genómica de la célula. Aunque las alteraciones de TP53 son infrecuentes en la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica al momento del diagnóstico, adquieren un protagonismo central en dos escenarios: la LLA hipodiploide, donde definen casi universalmente al subtipo de hipodiploidía baja, y la recaída, donde emergen como mutaciones seleccionadas por la presión de la quimioterapia. Una proporción relevante de las alteraciones de TP53 identificadas en niños con LLA hipodiploide son de origen germinal y constituyen una manifestación del síndrome de Li-Fraumeni, con implicancias directas para el asesoramiento genético, la vigilancia de segundas neoplasias y las decisiones terapéuticas. Esta revisión resume la biología de TP53, sus alteraciones germinales y somáticas en la LLA pediátrica, su valor pronóstico y las estrategias terapéuticas en desarrollo dirigidas a restaurar o eludir la función de p53, con el objetivo de ofrecer un marco actualizado para la práctica clínica y la investigación cooperativa en nuestro medio.

1. Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. Los protocolos cooperativos actuales han llevado la supervivencia global a cifras superiores al 90% en los países con acceso pleno a diagnóstico molecular y tratamiento intensivo. Sin embargo, un subgrupo de pacientes, definido por características biológicas de alto riesgo, respuesta subóptima a la inducción o recaída, continúa teniendo un pronóstico sensiblemente peor. Identificar los determinantes genómicos de ese subgrupo es una prioridad tanto para la estratificación del riesgo como para el desarrollo de terapias dirigidas.

En ese contexto, TP53 ocupa un lugar particular. Se trata del gen supresor tumoral más frecuentemente alterado en el cáncer humano en su conjunto, pero en la LLA pediátrica al diagnóstico su alteración es relativamente infrecuente. Esa aparente contradicción se resuelve al observar que las alteraciones de TP53 se concentran de manera muy marcada en dos escenarios clínicos concretos: la LLA con hipodiploidía baja y la recaída de la enfermedad. En

ambos casos, TP53 no es un hallazgo incidental sino un marcador con fuerte valor pronóstico y, cada vez más, debido a los fracasos con tratamiento convencional, una potencial diana terapéutica.
El objetivo de esta revisión es sistematizar el conocimiento actual sobre el rol de TP53 en la leucemogénesis, la progresión y la resistencia terapéutica de la LLA pediátrica, con énfasis en sus implicancias para la práctica clínica: el reconocimiento de las formas germinales (síndrome de Li-Fraumeni), el valor pronóstico de las alteraciones somáticas y adquiridas en la recaída, y las estrategias terapéuticas en desarrollo dirigidas a la vía de p53.

2. Biología de TP53: el guardián del genoma
El gen TP53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1), codifica la proteína p53, un factor de transcripción que actúa como sensor central del estrés celular. Frente a daño en el ADN, activación oncogénica aberrante, hipoxia o estrés replicativo, p53 se estabiliza y activa transcripcionalmente un conjunto amplio de genes efectores que determinan, según la magnitud e irreversibilidad del daño, el arresto del ciclo celular (a través de CDKN1A/p21), la reparación del ADN, la senescencia o la apoptosis (mediante genes proapoptóticos como BAX y PUMA). Por esta capacidad de impedir la propagación de células con daño genómico, p53 ha sido descrita clásicamente como el "guardián del genoma".
En condiciones basales, los niveles de p53 se mantienen bajos mediante la acción de MDM2 (y su parálogo MDM4), que promueven su ubiquitinación y degradación proteasomal. El daño genómico interrumpe este circuito regulatorio, permitiendo la acumulación y activación de p53. La pérdida de función de la vía de p53 en las neoplasias ocurre por mecanismos diversos: mutaciones puntuales (predominantemente en el dominio de unión al ADN), deleciones del locus 17p13, o alteraciones en sus reguladores. Las mutaciones missense del dominio de unión al ADN suelen comportarse como dominante-negativas sobre el alelo remanente y, en muchos tumores sólidos, se ha descrito además un efecto de "ganancia de función" oncogénica de la proteína mutante. En la mayoría de los tumores con TP53 alterado, incluida la LLA, la inactivación completa de la vía requiere la pérdida bialélica: una mutación o deleción combinada con la pérdida de heterocigosidad del alelo remanente.

3. TP53 en la leucemogénesis de la LLA pediátrica
A diferencia de lo observado en numerosos tumores sólidos del adulto, las alteraciones de TP53 son poco frecuentes en la LLA-B pediátrica considerada en su conjunto al momento del diagnóstico, con cifras en torno al 2% en las grandes cohortes cooperativas[1,2].
Esta baja frecuencia global, sin embargo, esconde una distribución muy heterogénea entre los distintos subtipos citogenéticos de la enfermedad.
El hallazgo más consistente de la genómica de la LLA en relación con TP53 proviene del estudio de la hipodiploidía. El trabajo fundacional de Holmfeldt y colaboradores, que realizó secuenciación de genoma completo y de exoma en una serie amplia de casos hipodiploides, mostró que este grupo se divide en dos entidades genéticamente distintas: la hipodiploidía cercana a la haploidía (24 a 31 cromosomas), caracterizada por alteraciones de la señalización de receptores tirosina-quinasa y de la vía RAS, junto con alteraciones de IKZF3; y la hipodiploidía baja (32 a 39 cromosomas), en la que se identificaron alteraciones de TP53 en el 91,2% de los casos, frecuentemente presentes también en células no tumorales del paciente[3]. Este último dato, la detección de la alteración de TP53 en tejido no leucémico, fue la primera pista sólida de que, en muchos casos pediátricos, la mutación no era un evento somático adquirido por el clon leucémico sino una variante constitucional.
Trabajos posteriores confirmaron y ampliaron este hallazgo: más de la mitad de las mutaciones de TP53 identificadas en la hipodiploidía baja pediátrica son de origen germinal, lo que llevó a proponer que este subtipo de LLA constituye, en una proporción relevante de los casos, una manifestación hematológica del síndrome de Li-Fraumeni[2]. Esta observación tiene consecuencias clínicas directas.

4. Alteraciones germinales de TP53 y síndrome de Li-Fraumeni
El síndrome de Li-Fraumeni (SLF) es un síndrome de predisposición al cáncer de herencia autosómica dominante causado por variantes patogénicas germinales en TP53. Clásicamente se asocia a un espectro tumoral que incluye sarcomas de partes blandas

y óseos, cáncer de mama premenopáusico, tumores del sistema nervioso central, carcinoma adrenocortical y leucemias, con una penetrancia alta y una edad de presentación característicamente temprana.
El estudio más robusto sobre la prevalencia y el impacto clínico de las variantes germinales de TP53 en la LLA pediátrica proviene del Children's Oncology Group (COG). Qian y colaboradores secuenciaron la región codificante de TP53 en 3801 niños incluidos en los protocolos AALL0232 y P9900, identificando 49 variantes raras no sinónimas en 77 pacientes (2,0%), de las cuales 22 fueron clasificadas como patogénicas. Los niños portadores de variantes patogénicas de TP53 eran significativamente mayores al diagnóstico, presentaban con mucha mayor frecuencia hipodiploidía (65,4% frente a 1,2% en no portadores) y tuvieron una supervivencia libre de eventos y una supervivencia global significativamente inferiores (razón de riesgo de 4,2 y 3,9, respectivamente). El hallazgo más llamativo, desde el punto de vista del seguimiento a largo plazo, fue el riesgo marcadamente aumentado de segundas neoplasias malignas en los portadores: una incidencia acumulada a 5 años del 25,1%, frente a apenas 0,7% en los no portadores[4].
Un reporte de caso ilustra bien la relevancia clínica de sospechar activamente el síndrome: un adolescente con LLA hipodiploide baja y una variante patogénica de TP53 confirmada también en la línea germinal, con antecedentes familiares de cáncer de mama premenopáusico y de trastorno del espectro autista en hermanos, lo que llevó a plantear, de manera todavía especulativa, posibles vínculos mecanísticos entre las vías afectadas en el SLF y el neurodesarrollo[5].
No obstante, la relación entre hipodiploidía baja pediátrica y síndrome de Li-Fraumeni no debe asumirse como uniforme. Un estudio reciente en una cohorte pediátrica con LLA de hipodiploidía baja mostró que, si bien las variantes patogénicas de TP53 eran frecuentes, el 70,5% resultaron ser de origen somático, y solo el 12,5% de los pacientes con variante germinal cumplía los criterios clínicos clásicos de síndrome de Li-Fraumeni[6]. Esto sugiere que el origen y el significado clínico de las alteraciones de TP53 en este contexto son más heterogéneos de lo que se pensaba inicialmente, y refuerza la necesidad de una evaluación genética individualizada, que incluya el estudio en tejido no tumoral (habitualmente piel o mucosa oral, dado que la médula ósea y la sangre periférica pueden estar contaminadas por el propio clon leucémico), antes de establecer un diagnóstico de síndrome hereditario.
Desde el punto de vista práctico, estos hallazgos sostienen la recomendación de ofrecer estudio germinal de TP53 y asesoramiento genético a todo paciente pediátrico con diagnóstico de LLA hipodiploide, en particular hipodiploidía baja, con las consecuencias que ello conlleva: vigilancia oncológica prolongada orientada al espectro tumoral del síndrome, evaluación y eventual estudio de familiares de primer grado, y consideración cuidadosa de la exposición a radioterapia, cuando exista una alternativa terapéutica razonable, dado el riesgo conocido de neoplasias secundarias inducidas por radiación en los portadores de variantes patogénicas de TP53[7].

4.1 Predisposición hereditaria en las leucemias agudas: un contexto más amplio

Estas observaciones en la LLA se enmarcan en un fenómeno más amplio dentro de la genética de las leucemias agudas pediátricas: la creciente evidencia de que numerosos genes clásicamente asociados a alteraciones somáticas, TP53 entre ellos, junto con RUNX1, IKZF1 o ETV6, pueden portar también variantes germinales predisponentes, tanto en la LLA como en la leucemia mieloide aguda y los síndromes mielodisplásicos. Este reconocimiento ha modificado sustancialmente los algoritmos diagnósticos, incorporando de manera creciente la pesquisa activa de predisposición hereditaria en los pacientes con presentaciones atípicas, historia familiar sugestiva o hallazgos citogenéticos de alto riesgo[7].

5. TP53 en la recaída: evolución clonal y resistencia terapéutica

Si la hipodiploidía concentra la mayor parte de las alteraciones de TP53 presentes al diagnóstico, la recaída concentra la mayor parte de las alteraciones adquiridas durante el curso de la enfermedad. Diversos estudios genómicos convergen en identificar a TP53 como uno de los genes más recurrentemente alterados en la LLA pediátrica recidivada, y en vincular esa alteración a la resistencia terapéutica.
El estudio de mayor escala en este sentido, realizado sobre 103 tríos diagnóstico-recaída-línea germinal con secuenciación de genoma completo y secuenciación ultra-profunda de 208 muestras seriadas,

identificó a TP53 entre un grupo de 12 genes (junto a NR3C1, NR3C2, NT5C2, FPGS, CREBBP, MSH2, MSH6, PMS2, WHSC1, PRPS1 y PRPS2) enriquecidos en alteraciones somáticas específicas de la recaída, todos ellos vinculados a la respuesta farmacológica. La prevalencia de estas alteraciones fue del 17% en las recaídas muy tempranas (menos de 9 meses desde el diagnóstico), 65% en las recaídas tempranas (9 a 36 meses) y 32% en las recaídas tardías (más de 36 meses). El estudio describió además el fenómeno de "evolución convergente", en el que subclones distintos adquieren de manera independiente mutaciones en el mismo gen de resistencia, incluido TP53, evidenciando la fuerza de la presión selectiva ejercida por la quimioterapia, y caracterizó una firma mutacional específica inducida por el tratamiento con tiopurinas, responsable de una proporción relevante de las mutaciones de resistencia adquiridas, entre ellas las de TP53[8].

Datos de una cohorte asiática amplia de LLA pediátrica recidivada refuerzan estos hallazgos desde una perspectiva más clínica: se detectaron alteraciones de TP53 (mutaciones puntuales y alteraciones del número de copias combinadas) en el 29% de las recaídas de LLA-B y en el 46% de las recaídas de LLA-T, con una proporción llamativa (70%) de alteraciones adquiridas específicamente en la recaída, ausentes en la muestra diagnóstica pareada. La presencia de alteraciones de TP53 se asoció de forma significativa a menor supervivencia libre de eventos y menor supervivencia global, y este impacto pronóstico adverso se mantuvo en el análisis multivariado incluso en el subgrupo de pacientes que recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos post recaída[9].

El modelo biológico que mejor explica estas observaciones es el de TP53 como un verdadero "guardián" frente a la propia terapia: los agentes citotóxicos empleados en la LLA inducen daño genómico que, en condiciones normales, activa la vía de p53 y conduce a la apoptosis del clon dañado. La pérdida de función de p53, ya sea preexistente o adquirida bajo presión terapéutica, permite que esas células sobrevivan y se expandan, constituyendo el sustrato biológico de buena parte de las recaídas quimio resistentes.

6. TP53 en la LLA hipodiploide del adulto: un contraste instructivo

Resulta ilustrativo, y clínicamente relevante para el diagnóstico diferencial, contrastar el origen de las alteraciones de TP53 entre niños y adultos con LLA hipodiploide baja. Mientras que en la población pediátrica una proporción sustancial de estas alteraciones es de origen germinal (síndrome de Li-Fraumeni), en los adultos, y de forma creciente con la edad, el origen predominante es somático, derivado de hematopoyesis clonal relacionada con la edad (ARCH, por sus siglas en inglés). Un estudio prospectivo francés identificó hipodiploidía baja en el 14% de los casos de LLA-B Filadelfia-negativa en adultos, con una frecuencia que aumentó del 3% en menores de 40 años al 32% en mayores de 55 años; la inactivación bialélica somática de TP53 fue casi constante (98%), y se detectaron mutaciones de TP53 en muestras de remisión post tratamiento en el 34% de los pacientes, evidenciando un clon preleucémico multilinaje TP53-mutado análogo al descrito en la hematopoyesis clonal relacionada con el envejecimiento[10,11]. De manera consistente, en la LLA del adulto en general, las mutaciones "de estirpe mieloide", entre ellas TP53, definen un subgrupo de peor pronóstico que puede originarse en hematopoyesis clonal preexistente años antes del diagnóstico de leucemia[12].

Esta diferencia biológica entre la infancia y la adultez, variante constitucional en un caso, clon adquirido relacionado con el envejecimiento en el otro, es la razón por la cual, ante un niño o adolescente con LLA hipodiploide baja y TP53 alterado, la sospecha de síndrome hereditario debe mantenerse alta y motivar el estudio en tejido no hematopoyético, mientras que en el adulto mayor esa misma alteración es más probable que refleje un fenómeno de envejecimiento clonal sin implicancia hereditaria. TP53 también se ha descrito, de forma más general, como uno de los marcadores de peor pronóstico en la LLA del adulto, con impacto adverso independiente sobre la respuesta a la inducción y la enfermedad residual medible[13].

7. Valor pronóstico de TP53 en la LLA pediátrica

Tomados en conjunto, los datos disponibles son consistentes en señalar que la presencia de alteraciones de TP53, ya sean germinales, presentes al diagnóstico en el contexto de hipodiploidía baja, o adquiridas en la recaída, confiere un pronóstico adverso independiente en la LLA pediátrica, con impacto tanto en la supervivencia libre de eventos como en la

supervivencia global. Este efecto se mantiene en los análisis multivariados que ajustan por otros factores de riesgo establecidos, incluida la enfermedad residual medible y el trasplante de progenitores hematopoyéticos[4,9]. Estos hallazgos sostienen la incorporación de TP53 a los algoritmos de estratificación de riesgo, tanto en los protocolos de primera línea, en los que su detección debería motivar, como mínimo, la confirmación de hipodiploidía baja y el estudio germinal correspondiente, como en los protocolos de estudio de la recaída, donde su valor pronóstico parece ser aún más marcado.

8. Implicancias terapéuticas: estrategias dirigidas a la vía de p53

El reconocimiento del rol central de TP53 en la resistencia terapéutica de la LLA ha motivado el desarrollo de estrategias dirigidas específicamente a restaurar o eludir la función de p53.

La estrategia más avanzada es la reactivación farmacológica de la conformación funcional de p53 mutante. El compuesto eprenetapopt (APR-246) actúa uniéndose covalentemente al dominio de unión al ADN de la proteína p53 mutante y restaurando su plegamiento y función transcripcional de tipo silvestre. En un estudio preclínico específicamente centrado en LLA pediátrica, Demir y colaboradores identificaron mutaciones missense de TP53 asociadas a acumulación de la proteína mutante y a insensibilidad a doxorrubicina en líneas celulares y muestras de pacientes; el tratamiento con APR-246 indujo apoptosis, restauró la conformación silvestre de p53 y resensibilizó las células a la doxorrubicina, tanto in vitro como en un modelo preclínico de xenoinjerto derivado de paciente, en el que la combinación redujo la carga leucémica y prolongó la supervivencia libre de leucemia[14].

Una segunda línea de investigación explora cómo potenciar la actividad de p53 en tumores que conservan la proteína en su forma silvestre (situación mayoritaria en la LLA pediátrica al diagnóstico, dada la baja frecuencia de mutación de TP53 fuera de la hipodiploidía). En este sentido, se ha descrito que la inhibición farmacológica o genética de STAT3 induce la activación de p53, a través de la degradación de MDM4, de forma independiente de MDM2 y que esta estrategia presenta actividad antileucémica sinérgica al combinarse con inhibidores de MDM2, tanto in vitro como in vivo, en modelos de LLA-B pediátrica; de manera coherente, la resistencia a la inhibición de STAT3 se limitó específicamente a las muestras con TP53 mutado, confirmando la dependencia de esta estrategia de una vía de p53 intacta[15].

En el subtipo hipodiploide, tanto la variante cercana a la haploidía como la de hipodiploidía baja muestran activación de las vías de señalización RAS y PI3K/AKT, lo que ha llevado a proponer a los inhibidores de PI3K como una estrategia terapéutica racional para este grupo de mal pronóstico, independientemente del estado mutacional puntual de TP53[3].

Finalmente, en adultos con LLA hipodiploide TP53-mutada, un ensayo fase 1b combinó venetoclax con quimioterapia de intensidad atenuada (mini-HCVD), logrando remisión completa con enfermedad residual medible negativa en el 90,9% de los pacientes con LLA de diagnóstico reciente, incluyendo a la totalidad de los casos hipodiploides TP53-mutados incluidos en el estudio, con una supervivencia libre de enfermedad a 2 años del 90%[16]. Si bien se trata de una población adulta, estos resultados son de interés para orientar el diseño de futuros ensayos en la población pediátrica de alto riesgo, en la que las opciones de quimioterapia convencional intensificada suelen tener un techo de eficacia limitado en presencia de TP53 alterado.

Cabe destacar, por último, que las inmunoterapias basadas en el reconocimiento de antígenos de superficie, anticuerpos biespecíficos como Blinatumomab y las células T con receptor quimérico de antígeno (CAR-T) dirigidas a CD19 o CD22, no dependen de la inducción de daño genómico ni de la activación de la vía apoptótica clásica de p53 para ejercer su efecto citotóxico. Esto las convierte, al menos conceptualmente, en una alternativa particularmente atractiva para eludir la quimio resistencia mediada por la pérdida de función de TP53, y explica en parte el interés creciente en su incorporación temprana a los esquemas de tratamiento de la LLA de alto riesgo, incluida la recaída con alteraciones de TP53[12].

9. Implicancias para la práctica clínica y la investigación cooperativa

Desde la perspectiva de la práctica clínica y de la investigación cooperativa en nuestro medio, estos hallazgos tienen varias implicancias concretas. En primer lugar, la confirmación citogenética de hipodiploidía y en particular de hipodiploidía baja,

en un paciente pediátrico con LLA debería motivar sistemáticamente la evaluación de TP53, incluyendo, siempre que sea posible, el estudio en tejido no hematopoyético para discriminar origen germinal de origen somático, y la derivación a asesoramiento genético.

En segundo lugar, la incorporación de secuenciación dirigida o de paneles de secuenciación de nueva generación que incluyan TP53 en el estudio de la recaída permite identificar un subgrupo de pacientes con mecanismo de resistencia definido y pronóstico particularmente adverso, información que puede orientar tanto la intensidad del tratamiento de rescate como la indicación de trasplante.

10. Conclusiones

TP53 es infrecuente en la LLA pediátrica considerada globalmente, pero concentra un valor biológico y clínico desproporcionado en dos escenarios: la hipodiploidía baja, donde una proporción relevante de los casos corresponde a una manifestación del síndrome de Li-Fraumeni con implicancias directas para el paciente y su familia, y la recaída, donde emerge como un mecanismo central de resistencia terapéutica seleccionado por la propia quimioterapia. En ambos contextos, su detección aporta información pronóstica robusta y reproducible en múltiples cohortes internacionales.

El desarrollo de estrategias dirigidas, desde la reactivación farmacológica de p53 mutante hasta las combinaciones que potencian la vía en tumores con TP53 silvestre y la incorporación de inmunoterapias independientes de esta vía, plantea un horizonte terapéutico concreto para un subgrupo de pacientes que, hasta ahora, ha tenido pocas opciones más allá de la intensificación de la quimioterapia convencional. Incorporar el estudio sistemático de TP53 a la práctica diagnóstica y a los protocolos de investigación cooperativa en nuestro medio es un paso necesario para trasladar estos avances a la atención del niño con LLA.

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

Bibliografía

1. Comeaux EQ, Mullighan CG. Mutations in Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(3):a026286. DOI: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a026286
2. Klco JM, Mullighan CG. Advances in germline predisposition to acute leukaemias and myeloid neoplasms. Nat Rev Cancer. 2021;21(2):122-137. DOI: https://doi.org/10.1038/s41568-020-00315-z
3. Holmfeldt L, Wei L, Diaz-Flores E, et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. Nat Genet. 2013;45(3):242-252. DOI: https://doi.org/10.1038/ng.2532
4. Qian M, Cao X, Devidas M, et al. TP53 Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. J Clin Oncol. 2018;36(6):591-599. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.5215
5. Kuhlen M, Taeubner J, Wieczorek D, Borkhardt A. Autism spectrum disorder and Li-Fraumeni syndrome: purely coincidental or mechanistically associated? Mol Cell Pediatr. 2017;4(1):8. DOI: https://doi.org/10.1186/s40348-017-0075-9
6. Itov A, Ilyasova K, Soldatkina O, et al. TP53 variants underlying pediatric low-hypodiploidy B-cell acute lymphoblastic leukemia demonstrate diverse origins and may persist as a hematopoietic clone in remission. EJHaem. 2024;5(5):1010-1013. DOI: https://doi.org/10.1002/jha2.986
7. Salmoiraghi S, Rambaldi A, Spinelli O. TP53 in adult acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma. 2017;59(4):778-789. DOI: https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1344839
8. Li B, Brady SW, Ma X, et al. Therapy-induced mutations drive the genomic landscape of relapsed acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2020;135(1):41-55. DOI: https://doi.org/10.1182/blood.2019002220
9. Yu CH, Chang WT, Jou ST, et al. TP53 alterations in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Sci. 2019;111(1):229-238. DOI: https://doi.org/10.1111/cas.14238
10. Kim R, Bergugnat H, Larcher L, et al. Adult Low-Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia Emerges from Preleukemic TP53-Mutant Clonal Hematopoiesis. Blood Cancer Discov. 2023;4(2):134-149. DOI: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-22-0154

11. Saiki R, Ogawa S. Adult Low-Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia Evolves from TP53-Mutated Clonal Hematopoiesis. Blood Cancer Discov. 2023;4(2):102-105. DOI: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0006

12. Saygin C, Zhang P, Stauber J, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia with Myeloid Mutations Is a High-Risk Disease Associated with Clonal Hematopoiesis. Blood Cancer Discov. 2024;5(3):164-179. DOI: https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0106

13. Demir S, Boldrin E, Sun Q, et al. Therapeutic targeting of mutant p53 in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;105(1):170-181. DOI: https://doi.org/10.3324/haematol.2018.199364

14. Gasparoli L, Virely C, Tsakaneli A, et al. Susceptibility of pediatric acute lymphoblastic leukemia to STAT3 inhibition depends on p53 induction. Haematologica. 2024;109(4):1069-1081. DOI: https://doi.org/10.3324/haematol.2023.283613

15. Luskin MR, Shimony S, Keating J, et al. Venetoclax plus low-intensity chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2025;9(3):617-626. DOI: https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014405

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.

Impacto del TP53 en la Leucemia Mieloide Aguda Pediátrica

Impact of TP53 in Pediatric Acute Myeloid Leukemia

Alejandra Deana.

Servicio Hematología y Oncología Pediátrica. Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. Palomar. Prov. Bs As. Argentina.

adeana@intramed.net

PEDIATRÍA
El guardián alterado en pediatría cambia las reglas: impacto genómico y clínico de TP53 en leucemias pediátricas

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 216-223, 2026

Palabras claves: TP53, LMA, Pediatría.

Keywords: TP53, AML, Pediatrics.

Introducción y Epidemiología

La leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica representa aproximadamente el 15% al 20% de todas las leucemias agudas en la infancia. La sobrevida estimada es ~ 70-75% en los consorcios internacionales más avanzados[1]. Estos logros se deben a la mejora en: la clasificación genética y molecular, la terapia adaptada al riesgo, las medidas de soporte y la indicación de trasplante en primera remisión a un subgrupo específico de pacientes. A pesar de estos avances significativos logrados 5-10% presentan enfermedad resistente al tratamiento y experimentan recaídas un 20 a 40% de los pacientes[2].

La LMA pediátrica es una enfermedad biológica y molecularmente heterogénea, caracterizada por la acumulación de blastos mieloides inmaduros en la médula ósea y sangre periférica, secundaria al bloqueo en la diferenciación y a la proliferación desregulada de progenitores hematopoyéticos. A diferencia de la LMA en adultos, donde predominan las mutaciones puntuales asociadas a la edad (*DNTM3A, ASXL1, TET2*), la LMA pediátrica está impulsada predominantemente por reordenamientos estructurales y fusiones genéticas quiméricas *(KMT2A::X, RUNX1::RUNX1T1, CBFB::MYH11, NUP98::X)*[3].

En este paisaje mutacional, las alteraciones en el gen supresor tumoral *TP53* (que abarcan mutaciones puntuales, pequeñas inserciones/deleciones y deleciones cromosómicas en 17p13.1) son extremadamente raras en la infancia, detectándose una incidencia en solo un 1% a 3% de todos los casos de LMA pediátrica *de novo*, prevalencia que aumenta en la edad[4]. Sin embargo, esta prevalencia se incrementa notablemente en ciertos subgrupos específicos:

- **LMA relacionada con la terapia (LMA-t):** Ocurre secundariamente al tratamiento previo con alquilantes o epipodofilotoxinas para otras neoplasias primarias.
- **LMA asociada a síndromes de predisposición germinal a cáncer:** Principalmente el Síndrome de Li-Fraumeni (mutaciones germinales en TP53) o la Anemia de Fanconi.
- **LMA con cariotipo complejo (CC):** Definido clásicamente como la presencia ≥3 anomalías citogenéticas ya sean numéricas o estructurales.

A pesar de su baja frecuencia, la presencia de alteraciones en *TP53* en la LMA pediátrica constituye uno de los marcadores bio-clínicos de peor pronóstico. Imprime una marcada resistencia primaria a la quimioterapia convencional basada en citarabina y

antraciclinas, una tasa sustancialmente elevada de recaída precoz y sobrevida desfavorable[5].
Comprender el papel fisiopatológico, su integración en las clasificaciones de riesgo y los lineamientos terapéuticas orientados a superar la disfunción de p53 resulta indispensable para optimizar el manejo de esta entidad de alto riesgo.

Mecanismo de Acción del TP53 y Fisiopatología Tumoral

Estructura Genómica de p53

El gen TP53 está localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13.1) y codifica para la proteína p53, un factor de transcripción tetramérico conocido clásicamente como el "guardián del genoma" por su papel fundamental en la regulación de la estabilidad del mismo[6].
La proteína p53 contiene varios dominios funcionales clave:

1. **Dominio de Transactivación N-terminal (TAD):** Interactúa con la maquinaria transcripcional y con su regulador negativo clave, la proteína MDM2 (*Mouse Double Minute 2*).
2. **Dominio Rico en Prolina (PRD):** Involucrado en la inducción de apoptosis dependiente de p53.
3. **Dominio Central de Unión al ADN (DBD):** Secuencia-específico, estructurado mediante un átomo de zinc coordinado por tres cisteínas y una histidina.
4. **Dominio de Oligomerización (OD):** Facilita la tetramerización imprescindible para la actividad transcripcional eficiente.
5. **Dominio C-terminal Regulador (CTD):** Rico en lisinas sometidas a modificaciones postraduccionales (acetilación, ubiquitinación, fosforilación).

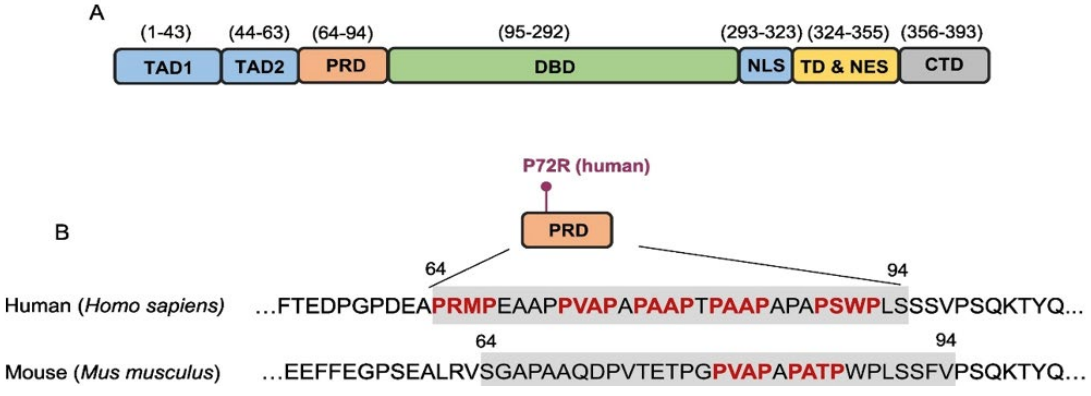
En condiciones fisiológicas basales, los niveles celularmente expresados de p53 se mantienen extremadamente bajos gracias a un bucle de retroalimentación autoregulado con MDM2 (y MD4/MDMX). MDM2 actúa como una ligasa de ubiquitina E3 que se une al TAD de p53, promoviendo su monoubiquitinación para la exportación nuclear y poliubiquitinación para su subsecuente degradación proteasómica[7].

Respuesta al estrés celular en el desarrollo del cáncer

El estrés celular puede ser causado por una multitud de influencias externas o internas, como la radiación ultravioleta, la radiación ionizante, la hipoxia, los carcinógenos (p. ej., aflatoxina), el humo del cigarrillo, el estrés oxidativo y la activación de oncogenes, sensores de daño al ADN como las quinasas ATM *(Ataxia Telangiectasia Mutated)* y ATR *(ATM and Rad3-related)* que fosforilan a p53 en sus residuos N-terminales (Ser15, Ser20), así como a las quinasas CHK2 y CHK1. Esta fosforilación impide la interacción física con MDM2, desencadenando una rápida acumulación y activación de p53 en el núcleo[8].
Esto puede conducir a daño en el ADN y, en consecuencia, a la transformación maligna de la célula. Para restaurar su integridad, la célula dispone de una serie de mecanismos de control de daños[8-10].
Una vez estabilizado, p53 se une a elementos de respuesta específicos en el ADN para regular la transcripción de cientos de genes efectores dirigidos a diversas cascadas celulares:

- **Detención del ciclo celular:** p53 induce la transcripción del gen *CDKN1A* (que codifica el inhibidor de quinasas dependientes de ciclinas p21). p21 inhibe los complejos Cdk2/Ciclina E y Cdk4/6/Ciclina D, bloqueando la transición de la fase G1

Figura 1. Características estructurales de p53. A. Posiciones de los diferentes dominios de la p53 humana. B. Secuencias PRD en la p53 humana y de ratón, y el residuo de aminoácido polimórfico en la PRD humana.



a S para dar margen a la reparación del ADN. Paralelamente, la inducción de *GADD45A* y *14-3-3 sigma* contribuye a la detención en G2/M.

- **Reparación del genoma:** Promueve la transcripción de factores implicados en la reparación por escisión de nucleótidos *(XPC, DDB2)* y por escisión de bases[10].
- **Apoptosis regulada:** Si el daño al ADN resulta irreparable o persistente, p53 activa irreversiblemente la vía apoptótica intrínseca o mitocondrial. Esto se logra mediante la transactivación de miembros proapoptóticos de la familia Bcl-2, como *BAX, BAK, PUMA (BBC3)* y *NOXA (PMAIP1)*, los cuales neutralizan a las proteínas antiapoptóticas (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1). Ello conduce a la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), la liberación de citocromo c al citosol, la formación del apoptosoma con APAF-1 y la activación secuencial de las caspasas 9, 3 y 7[11].
- **Senescencia celular y Ferroptosis:** En ciertos contextos metabólicos, p53 puede forzar un bloqueo permanente del ciclo proliferativo (senescencia) mediante el eje p21/Rb o desencadenar ferroptosis al reprimir la expresión de *SLC7A11* (un componente del antiportador de cistina/glutamato)[12].

Fisiopatología de las Alteraciones de TP53 en LMA

Las alteraciones genéticas en *TP53* en leucemias mieloides adoptan principalmente tres formas moleculares:[13]

1. **Mutaciones Missense (Falso Sentido) con Pérdida de Función (*Loss of Function*, LOF):** Alrededor del 75%-80% de las mutaciones en TP53 corresponden a sustituciones de un solo nucleótido localizadas fundamentalmente en el DBD (con "puntos calientes" u *hotspots* frecuentes en los codones R175, R248, R273, R249, R282). Esto altera la conformación del dominio o contacta directamente con el surco mayor del ADN, aboliendo la capacidad de p53 para transactivar a *p21* o *PUMA*.
2. **Efecto Dominante Negativo (*Dominant Negative Effect*, DNE):** Dado que la proteína p53 funcional opera como un homotetrámero, una sola molécula mutada de p53 derivada de un alelo heterocigoto puede ensamblarse con monómeros silvestres (*wild-type*, WT) sintetizados por el alelo no mutado, inactivando funcionalmente todo el complejo tetramérico.
3. **Ganancia de Función (*Gain of Function,* GOF):** Determinadas proteínas missense mutadas de p53 no solo pierden sus propiedades supresoras de tumores, sino que se acumulan masivamente en la célula (debido a la incapacidad de transactivar a su degradador MDM2) y adquieren interacciones aberrantes con otros factores de transcripción (como p63 o p73) o remodeladores de la cromatina. Esto induce quimiorresistencia, inestabilidad genómica acumulativa y capacidad autorrenovable clonogénica en las células madre leucémica.
4. **Pérdida de Heterocigosidad (LOH) / Inactivación Bialélica:** En una fracción relevante de pacientes con LMA, una mutación puntual en un alelo de TP53 se acompaña de la pérdida del alelo heterólogo restante a través de una microdeleción del brazo corto 17p [del(17p)] o por disomía uniparental neutra para el número de copias (UPD 17p). La pérdida bialélica genera la anulación absoluta del eje p53, eliminando la principal barrera celular contra la inestabilidad cariotípica. Esto favorece eventos destructivos de reorganización cromosómica masiva (*cromotripsis*), derivando en el fenotipo de cariotipo complejo tan distintivo de estas leucemias.

Impacto en la Clasificación de Riesgo de LMA Pediátrica

La European Leukemia Net ha publicado periódicamente guías para el diagnóstico y el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos. Estas recomendaciones de consenso, actualizadas por última vez en 2022, incorporan los avances más recientes en pruebas genómicas, métodos de detección de la enfermedad, identificación de dianas terapéuticas y evaluación de la respuesta al tratamiento. Si bien existen similitudes entre la LMA en niños y adultos, la LMA pediátrica se caracteriza frecuentemente por rasgos citogenéticos y moleculares únicos, que requieren diagnósticos genéticos e inmunofenotípicos, enfoques terapéuticos, criterios de evaluación de la respuesta y estrategias de cuidados de apoyo específicos. Para abordar estas necesidades particulares, un panel internacional de hematólogos-oncólogos pediátricos, biólogos, genetistas y científicos

de medicina de laboratorio se reunió para elaborar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la LMA en niños, adolescentes y adultos jóvenes[14].

Las características de estratificación de riesgo utilizadas en los protocolos de ensayos clínicos actuales con consenso internacional se enumeran en la Tabla1. La mayoría de los grupos de estudio utilizan estas alteraciones genéticas como indicación absoluta para la clasificación de alto riesgo, mientras que algunos grupos también consideran la respuesta al tratamiento que puede tener mayor peso que los factores genéticos (es decir, negatividad de la enfermedad residual medible al final de la inducción). Los subtipos genéticos de LMA pediátrica de alto riesgo identificados recientemente que se enumeran en la Tabla2, también se han discutido entre grupos cooperativos internacionales y es probable que se agreguen a los algoritmos de estratificación de riesgo de LMA pediátrica en futuros protocolos de tratamiento[14].

Leucemia mieloide aguda pediátrica en el contexto de predisposición genética: sospecha clínica, pruebas genéticas germinales y somáticas, y consideraciones terapéuticas.

Las condiciones de predisposición de la línea germinal de SMD/LMA están específicamente incluidas en la clasificación de la ICC y la OMS con ligeras diferencias en la nomenclatura,[15-16] y se reconocen cada vez más en niños[17].

La identificación temprana de las predisposiciones genéticas de SMD/LMA es de vital importancia, porque tienen implicaciones significativas para el diagnóstico y el manejo de estos pacientes, incluido el uso potencial de hermanos HLA-idénticos para el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico que también pueden estar afectados[18].Las variantes de la línea germinal pueden conferir diferentes probabilidades de desarrollo de SMD/LMA en todo el espectro de edad pediátrica a adulta,[19] y la edad puede servir, por lo tanto, como un sustituto

Tabla 1. Alteraciones genéticas de riesgo favorable y desfavorable en la LMA pediátrica con Consenso Internacional utilizadas en los Protocolos de los ensayos clínicos actuales

Favorable (non-high-risk)
t(8;21)(q21.3;q22) with *RUNX1::RUNX1T1* fusion*
Inv16/t(16;16)(p1.3.1;q22.1) with *CBFB::MYH11* fusion*
NPM1 mutation
CEBPA bZIP mutation
Unfavorable (high-risk)
Inv(3)(q21.3;q26.2)/t(3;3)(q21.3/q26.2) with *RPN1::MECOM* fusion
t(6;9)(p22.3;q34.1) with *DEK::NUP214* fusion
Inv(16)(p13.3;q24.3) with *CBFA2T3::GLIS2* fusion (or RAM cytometry immunophenotype in the abscense of detection fusion)
t(4;11)(q21;q23.3) with *KMT2A::AFF1* fusion
t(6;11)(q27;q23.3) with *KMT2A::AFDN* fusion
t(10;11)(p12.3;q23.3) with *KMT2A::MLLT10* fusion
t(10;11)(p12.1;q23.3) with *KMT2A::ABl1* fusion
t(5;11)(q35;p15.4) with *NUP98::NSD1* fusion
11p15.4 rearrangement with *NUP98* fusion with other/non-*NSD1* partner gene
12p13.2 rearrangement with *ETV6* fusion with any partner gene
deletion 12p (including 12p13.2) with loss of *ETV6*
monosomy 5/del 5q (including 5q31) with loss of *EGR1*
monosomy 7
FLT3-ITD (allelic ratios thresholds may vary; high risk status may be mitigated by occurrence of favorable-risk-co-mutations)

*Co-occuring *cKIT* mutations may serve as disease modifiers in these leukemia subtypes

Tabla 2. Alteraciones genéticas de la LMA pediátricas recientemente identificadas de riesgo desfavorable con Consenso Internacional para su inclusión en estratificación de riesgo y en Protocolos de ensayos clínicos

GENETIC ALTERATION
t(3;21)(q26.2;q22) with *RUNX1::MECOM* fusion or *MECOM/EVE11* dysregulation in the absence of rearrangement
t(3;5)(q25;q34)/*NPM1::MLF1* fusion
t(8;16)(p11.2;p13.3) with *KAT6A::CREBBP* fusion
t(16;21)(q24;q22) with*CBFA2T3::GLIS2* fusion
t(9;22)(q34;q11) with *BCR::ABL1* fusion
t(11;19)(q23.3;p13.3) with *KMT2A::MLLT1* fusion
10p12.3 rearragement
myelodisplastic-related cytogenetic aberrations
UBTF tándem duplication
TP53 mutation

de la biología de la enfermedad[20]. Las mutaciones somáticas asociadas a SMD/LMA coexistentes también se agrupan de manera diferente entre diferentes grupos de edad. Las mutaciones recurrentes en *ASXL1, NRAS, RUNX1, PTPN11* y/o *SETPB1* son más comunes en pacientes pediátricos y su significado pronóstico no está claro en este momento, mientras que las mutaciones en *DNMT3A, TET2, TP53* y los genes del complejo del espliceosoma son notablemente raras o inexistentes[21].

Las neoplasias mieloides con predisposición de línea germinal pueden presentarse en pacientes asintomáticos, en el contexto de un trastorno hematológico preexistente o con alteraciones orgánicas multisistémicas[14] Tabla 3

Dada la historia natural distintiva y el potencial de progresión de las neoplasias mieloides con predisposición de la línea germinal a LMA, los hematólogos-oncólogos pediátricos deben estar al tanto de estas afecciones raras y realizar las pruebas genéticas necesarias cuando estén indicadas, incluso cuando se detecten mutaciones de genes de predisposición al cáncer conocidos en altas frecuencias de alelos variantes a través de pruebas de leucemia somática únicamente. El estado de variante de la línea germinal con frecuencia alélica debe evaluarse en ADN derivado de una fuente de tejido que es poco probable que sufra mutación somática (por ejemplo, fibroblastos de piel cultivados, folículo piloso o hisopado bucal [si no hay leucemia activa en la sangre periférica], tejidos). Los médicos también deben guiar la toma de decisiones sobre las pruebas de la línea germinal en función de las características generales de los antecedentes familiares o personales que se enumeran en la Tabla 4, aunque muchos centros están realizando cada vez más pruebas de la línea germinal en todos los pacientes diagnosticados con SMD o LMA como estándar de atención. La evaluación de síndromes de predisposición de la línea germinal también debe considerarse en función de pistas clínicas específicas.

El enfoque terapéutico para pacientes pediátricos con predisposición de línea germinal a SMD/LMA merece consideraciones específicas. El trasplante de células madre hematopoyéticas alogénico temprano suele ser el objetivo principal del tratamiento, idealmente en una etapa de enfermedad de nivel SMD (<20% de afectación de la médula ósea, pero preferiblemente <5% con intentos previos de reducción de quimioterapia según indicación clínica) dado el riesgo de transformación a LMA y el éxito terapéutico inferior asociado[22].

Los niños con variantes constitucionales de *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni) pueden identificarse por primera vez al momento del diagnóstico de leucemia con anomalías estructurales canónicas, pérdida de heterocigosidad sin cambio de copias y detección de mutación somática de *TP53* que impulsa el análisis de la línea germinal. Los pacientes pediátricos con síndrome de Li-Fraumeni que sobreviven a la LMA presentan un riesgo de por vida de desarrollar neoplasias hematológicas o tumores sólidos secundarios[23,24]. La radioterapia, aunque no se usa comúnmente en la LMA pediátrica, debe evitarse

Tabla 3: Clasificación de las neoplasias mieloides con predisposición germinal

Myeloid neoplasms with germline predisposition not affecting other organ systems
Germ line CEBPA mutation
Germ line TP53 mutation
Myeloid neoplasms with germline predisposition with preexisting platelet disorder
Germ line RUNX1 mutation
Germ line ANKRD26 mutation
Germ line ETV6 mutation
Myeloid neoplasms with germline predisposition affecting multiple organ systems
Germ line GATA2 mutation
Germ line SAMD9 or SAMD9L mutation
Myeloid neoplasms in classical inherited bone marrow failure disorders
FA (caused by germ line mutations in 1 of ≥22 FANC family genes)
Shwachman-Diamond syndrome (caused by germ line SDBS mutation, frequently associated with somatic TP53 mutation)
Severe congenital neutropenia (most commonly caused by germ line ELANE mutation, may also be associated with germ line CSF3R and other gene mutations)
Dyskeratosis congenita and other telomere biology disorders (caused by germ line mutations in various genes associated with telomere maintenance)
Diamond-Blackfan anemia (caused by germ line mutations in various ribosomal protein genes)
Myeloid neoplasms in RASopathies
Neurofibromatosis type 1
Noonan syndrome-like disorders (CBL syndrome, rare others)
ML-DS

específicamente en niños Síndrome de Li-Fraumeni siempre que sea posible, debido a un posible aumento del riesgo de neoplasias secundarias.

Tratamiento y Desafíos Terapéuticos

Ineficacia a los esquemas convencionales

Los pacientes con *TP53* mutado son resistentes a los esquemas convencionales de quimioterapia basados en citarabina y antraciclinas. El mecanismo citotóxico dominante de estos fármacos radica en la inducción masiva de rupturas de doble cadena en el ADN, las cuales dependen intrínsecamente del eje p53/BAX/PUMA funcional para desencadenar la muerte celular apoptótica.

En las células leucémicas con p53 mutado o delecionado, los puntos de control de ciclo celular están abolidos y la señalización proapoptótica está truncada. Como consecuencia, las LMA pediátricas con alteraciones en *TP53* expuestas a esquemas convencionales presentan: menores tasas de remisión completa, menor sobrevida y mayores tasas de recaídas.

Rol del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) Alogénico

El TPH alogénico en primera remisión completa (RC1) continúa siendo la estrategia consolidativa estándar indicada para los pacientes pediátricos asignados al grupo de alto riesgo con alteración en TP53.

El fundamento principal del TPH alogénico no radica únicamente en la quimioterapia/radioterapia de acondicionamiento mieloablativo, sino en la inducción del efecto inmunológico de **Injerto contra Leucemia** (*Graft-versus-Leukemia*, GvL), mediado por linfocitos T y células *Natural Killer* (NK) del donante. El efecto GvL induce citotoxicidad celular mediada por perforina/granzima y la vía FAS/FASL, mecanismos efectores independientes del estado mutacional de *TP53* en el blasto leucémico.

A pesar de ello, el TPH alogénico presenta limitaciones considerables en este subgrupo:

- **Dificultad para alcanzar la RC1:** Una proporción significativa de pacientes no logra alcanzar un estado de enfermedad residual medible negativa

Tabla 4. Características clínicas y genéticas o factores históricos que deberían motivar una evaluación de posible predisposición germinal a LMA

Personal history of ≥2 canceres
Myeloid neoplasms in family members arising at a young age
Family history of multiple cancers, particularly in members age <50 y
Gene mutations with known germ line inheritans present with heterozygous (40-60%) or homozygous (>80%) variant allele frequency
Excessive toxicities with radiation and/or chemotherapy
Gain of 3q in absence of known recurrent fusions (Fanconi testing)

previo al TPH, lo cual es el principal determinante del éxito pos-trasplante.

- **Alta tasa de recaída pos-TPH:** Los clones quimiorresistentes *TP53*-mutados pueden evadir la vigilancia inmunológica de las células T del donante mediante la pérdida de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) o la regulación al alza de puntos de control inmunitario *(immune checkpoints)*.

Por ende, si bien el TPH alogénico ofrece la única opción curativa conocida en la actualidad para estos pacientes, la sobrevida libre de evento (SLE) pos-trasplante en LMA *TP53*-mutada continúa siendo insatisfactoria, lo que subraya la necesidad imperiosa de integrar terapias dirigidas pre- y pos-TPH.

La rareza y la heterogeneidad biológica de la LMA infantil plantean desafíos significativos al diseñar ensayos clínicos definitivos que investigan nuevas terapias, y el acceso pediátrico a nuevos agentes ha dependido históricamente de datos preliminares de eficacia y/o seguridad demostrados en adultos. Se requiere en pediatría de nuevas fronteras terapéuticas y terapias dirigidas desarrolladas en el marco de ensayos clínicos.

Conclusiones

Las alteraciones genéticas en *TP53* (mutaciones puntuales y deleciones del brazo corto del cromosoma 17, 17p) representan una entidad poco frecuente en la leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica *de novo*, afectando a un 1%–3% de las cohortes. No obstante, constituyen la alteración genómica de peor pronóstico descrita en la hemato-oncología infantil. Desde una perspectiva mecanicista, la disfunción de la proteína p53 anula los puntos de control del ciclo celular y la vía apoptótica intrínseca inducida por los esquemas convencionales basados en citarabina y antraciclinas. Esta anomalía promueve una elevada inestabilidad cromosómica masiva —manifestada en cariotipos complejos y fenómenos de cromotripsis— que se traduce clínicamente en altas tasas de resistencia primaria, refractariedad y recaída temprana.

En virtud de estas implicaciones diagnósticas y pronósticas, se destacan las siguientes consideraciones clave para la práctica clínica e investigación:

- **Caracterización genómica sistemática:** La determinación del estado mutacional de *TP53* mediante secuenciación de nueva generación (NGS) y citogenética molecular debe integrarse de forma obligatoria e inicial en la estratificación de riesgo de todo paciente pediátrico con LMA.
- **Revisión del paradigma terapéutico:** La quimioterapia intensiva estándar resulta insuficiente para este subgrupo de alto riesgo. Si bien el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico en primera remisión completa (RC1) representa la principal opción consolidativa mediante el efecto injerto contra leucemia, es urgente incorporar esquemas combinados que integren agentes hipometilantes, inhibidores de BCL-2 (Venetoclax), reactivadores conformacionales de p53 (ej. APR-246) e inmunoterapias dirigidas.
- **Necesidad de colaboración internacional:** Dada la baja prevalencia poblacional de esta entidad, el avance hacia un abordaje de precisión requiere la consolidación de registros unificados y ensayos clínicos multicéntricos e internacionales. Solo mediante la cooperación global será posible alcanzar cohortes estadísticamente representativas para evaluar la eficacia y seguridad de estas nuevas estrategias dirigidas.

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

Bibliografía

1. Creutzig U, Heuvel-Eibrink MMVD, Gibson B et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from an international expert panel. Blood 2012; 120:3187-3205
2. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. J. Clin. Oncol 2015; 33:2949-2962
3. Bolouri H, Farrar JE, Triche T et al. The molecular landscape of pediatric acute myeloid leukemia. Nature Medicine 2018; 24(1):103-112.
4. Zingarelli F, Zannoni L, Curti A. TP53 mutant acute myeloid leukemia: the immune and metabolic perspective. Haematologica 2022; 3: 742-57.
5. Hara Y, Shiba N, Yoshida K et al. TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. Genes Chromosomes Cancer 2023; 62(7):412-422
6. Lane DP. p53, guardian of the genoma. Nature 1992; 358:15-6
7. Zhang Y & Dutt M. The multifunctional proline-rich domain of p53 tumor suppressor. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer 2025; 1880(3):189326
8. Clydesdale GJ, Dandie GW, Muller HK. Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects. Immunol Cell Biol 2001; 79(6):547–68
9. Majmundar AJ, Wong WJ, Simon MC. Hypoxia-inducible factors and the response to hypoxic stress. Mol Cell 2010; 40(2):294–309
10. Rotblat B, Grunewald TG, Leprivier G et al. Anti-oxidative stress response genes: bioinformatic analysis of their expression and relevance in multiple cancers. Oncotarget 2013; 4(12):2577–90
11. Lavrik IN. Systems biology of death receptor networks: live and let die. Cell Death Dis 2014; 5: e1259.
12. Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Vitale I et al. Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. Cell Death Differ 2014; 10.1038
13. Kandhot C, McLellan MD, Vandin F et al. Mutational landscape and significance across twelve major cancer types. Nature 2013; 502:333-339
14. Zwaan CM, Tassian SK; Aplenc R et al. Diagnosis and management of AML in pediatric patients: consensus recommendations from an international expert panel. Blood 2026; 147(14): 1532–1561.
15. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP et al. International Consensus Classification of myeloid neoplasms and acute leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. Blood 2022;140(11):1200-1228
16. Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. Leukemia 2022; 36 (7):1703-1719.
17. Rudelius M, Weinberg OK, Niemeyer CM et al. The International Consensus Classification (ICC) of hematologic neoplasms with germline predisposition, pediatric myelodysplastic syndrome, and juvenile myelomonocytic leukemia. Virchows Arch 2023;482(1):113-130
18. Feurstein S, Churpek JE, Walsh T et al. Germline variants drive myelodysplastic syndrome in young adults. Leukemia 2021;35 (8): 2439-2444
19. Reinig EF, Rubinstein JD, Patil AT et al. Needle in a haystack or elephant in the room? Identifying germline predisposition syndromes in the setting of a new myeloid malignancy diagnosis. Leukemia 2023;37(8):1589-1599
20. Godley LA. Germ line risk variants: beyond cancer. Blood 2023;142 (7): 616-617.
21. Pastor V, Hirabayashi S, Karow A et al. Mutational landscape in children with myelodysplastic syndromes is distinct from adults: specific somatic drivers and novel germline variants. Leukemia 2017;31(3):759-762.
22. Locatelli F, StrahmB. How I treat myelodysplastic syndromes of childhood. Blood 2018;131(13):1406-1414.
23. Gurnari C, Robin M, Godley LA et al. Germline predisposition traits in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndromes: a survey-based study and position paper on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Lancet Haematol 2023; 10(12): e994-e1005.
24. Zebisc A, Lal R, Müller M et al. Acute myeloid leukemia with TP53 germ line mutations. Blood 2016;128 (18):2270-2272
25. Thariat J, Chevalier F, Orbach D et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable TP53-related cancer syndromes. Lancet Oncol 2021;22(12): e562-e574.

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.

Estudio integral del gen TP53: Estrategias desde el laboratorio

Comprehensive TP53 Gene Analysis: A Laboratory-Based Approach.

Federico Torreguitart[1,2,3], Cecilia Lang[1,3], Andrea Bender[1,3], Evangelina Agriello[1,2,3].

[1] *Laboratorio de Especialidades Bioquímicas (LEB), Bahía Blanca, Argentina*
[2] *Cátedra de Hematología Clínica, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina*
[3] *Grupo Hematológico del Sur (GHS)*

federico.torreguitart@uns.edu.ar

PEDIATRÍA
El guardián alterado en pediatría cambia las reglas: impacto genómico y clínico de TP53 en leucemias pediátricas

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 224-231, 2026

Palabras claves: TP53;
estado alélico;
diagnóstico molecular.

Keywords: TP53;
allelic state;
molecular diagnostics.

1. Introducción

El gen *TP53* codifica la proteína supresora tumoral p53, un factor de transcripción que desempeña un papel central en la respuesta celular frente a diferentes formas de estrés, particularmente al daño del ADN. Su activación regula múltiples procesos destinados a preservar la integridad genómica, entre ellos la detención del ciclo celular, la reparación del ADN, la senescencia y la apoptosis. La alteración de esta vía favorece la supervivencia y expansión clonal de células con daño genómico y constituye uno de los eventos moleculares más relevantes en la biología del cáncer[1,2].

TP53 se localiza en 17p13.1, comprende 11 exones y da origen a una proteína de 393 aminoácidos organizada en diferentes dominios funcionales, entre ellos un dominio central de unión al ADN (Figura 1). La caracterización molecular de *TP53* presenta particularidades derivadas de la diversidad de mecanismos genéticos que pueden comprometer su función. Estos incluyen variantes de secuencia, deleciones o alteraciones del número de copias que involucren el locus *TP53* y eventos de pérdida de heterocigosidad sin modificación del número de copias (*copy-neutral loss of heterozygosity*, CN-LOH). Estas alteraciones pueden presentarse de manera aislada o combinada y determinar diferentes configuraciones del estado alélico de *TP53*[3,4].

Desde el punto de vista del laboratorio, las metodologías disponibles difieren en el espectro de alteraciones que pueden identificar, su resolución y su sensibilidad analítica. Por este motivo, la caracterización de *TP53* requiere conocer tanto la información aportada por cada metodología como las alteraciones que permanecen fuera de su alcance[4].

El objetivo de este capítulo es revisar las principales metodologías disponibles para el estudio de *TP53*, sus alcances y limitaciones, así como las variables que pueden influir en la interpretación de los resultados y la integración de los hallazgos en el contexto de las neoplasias hematológicas.

2. Espectro de alteraciones de TP53 y estado alélico

Las alteraciones de *TP53* comprenden un espectro heterogéneo de eventos genéticos que pueden afectar la función de p53 mediante distintos mecanismos. Desde el punto de vista de su estudio en el laboratorio, pueden agruparse en variantes de secuencia, alteraciones del número de copias y CN-LOH. Estos eventos pueden presentarse de manera aislada o combinada, dando lugar a diferentes configuraciones de *TP53*[3,4], representadas esquemáticamente en la Figura 2.

2.1 Variantes de secuencia

Las variantes de secuencia incluyen sustituciones de nucleótido único (SNV) y pequeñas inserciones o deleciones (indels), que pueden originar variantes *missense, nonsense, frameshift, in-frame* o afectar el

Figura 1 - Organización genómica de *TP53* y dominios funcionales de la proteína p53. El gen TP53, localizado en 17p13.1, comprende 11 exones y codifica la proteína p53 de 393 aminoácidos. Se representan esquemáticamente sus principales dominios funcionales.

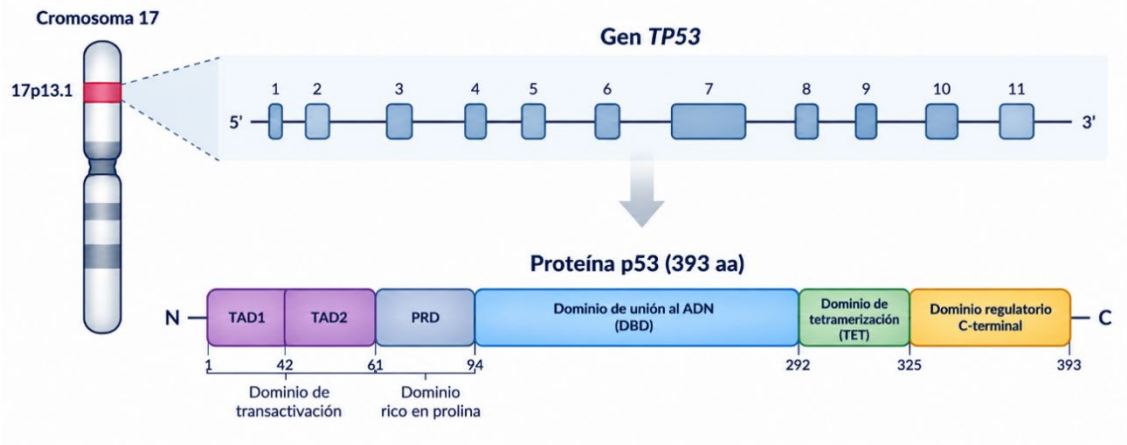
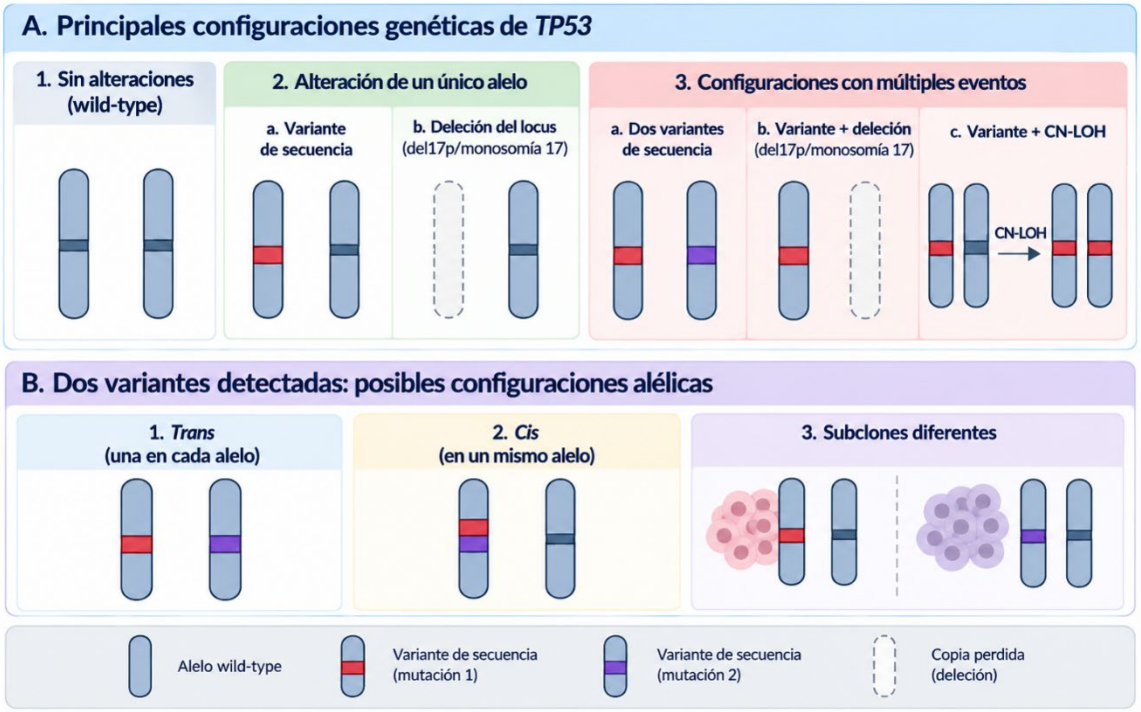


Figura 2 - Principales configuraciones genéticas y alélicas de *TP53*. (A) Representación esquemática de configuraciones del gen TP53 asociadas con variantes de secuencia, pérdida del locus y CN-LOH. (B) Posibles configuraciones alélicas ante la detección de dos variantes de *TP53*: en trans, en cis o presentes en subclones diferentes. La identificación de dos variantes no demuestra por sí sola su distribución entre ambos alelos.



procesamiento del ARN. A diferencia de lo observado en muchos otros genes supresores tumorales, en *TP53* predominan las variantes missense, con una marcada concentración en el dominio de unión al ADN de la proteína p53[4,5].

Dentro de este dominio se reconocen posiciones recurrentemente afectadas o *hotspots*, cuya distribución puede variar según el tipo de neoplasia. Las variantes *missense* pueden comprometer en distinto grado la capacidad de p53 para reconocer el ADN y regular la transcripción de sus genes blanco. Algunas variantes, particularmente determinadas mutaciones *hotspot*, han demostrado además propiedades de efecto dominante negativo y/o ganancia de función en modelos experimentales; sin embargo, estos efectos no son uniformes para todas las variantes y su relevancia puede depender del contexto biológico[5,6].

Las variantes truncantes, como las *nonsense* y los *indels* que producen un cambio del marco de lectura (*frameshift*), pueden generar proteínas truncadas o conducir a una reducción del transcripto funcional. Asimismo, las variantes que afectan sitios de *splicing* pueden producir alteraciones en el procesamiento del ARN, incluyendo pérdida de exones, retención intrónica o utilización de sitios alternativos de empalme[4]. En conjunto, esta diversidad sustenta la necesidad de que las estrategias de secuenciación no se restrinjan exclusivamente a posiciones *hotspot*.

2.2. Alteraciones del número de copias

La inactivación de *TP53* puede producirse también por pérdida de material genético. Estas alteraciones incluyen la deleción del brazo corto del cromosoma 17 que involucra al locus de *TP53* en 17p13.1, la pérdida completa del cromosoma 17 y deleciones de menor extensión que comprometen al gen[4].

Estas alteraciones pueden ocasionar la pérdida de una copia de *TP53* y adquieren particular relevancia cuando coexisten con una variante de *TP53* en el alelo restante. La extensión de dichas alteraciones es variable y condiciona la metodología necesaria para su detección: mientras las alteraciones cromosómicas de mayor tamaño pueden ser identificadas mediante estudios citogenéticos o por FISH, las pérdidas submicroscópicas requieren metodologías con mayor resolución.

2.3. Pérdida de heterocigosidad sin cambio del número de copias (CN-LOH)

La CN-LOH constituye otro mecanismo de inactivación de *TP53*. En este escenario no existe una pérdida neta de material genético, sino que una región originalmente heterocigota pasa a presentar dos copias derivadas de un mismo alelo. Cuando el evento compromete al locus 17p13.1 y afecta un clon portador de una variante de *TP53*, puede producirse la pérdida del alelo wild-type y la duplicación del alelo mutado. Desde el punto de vista del laboratorio, la CN-LOH resulta particularmente desafiante porque el número de copias permanece conservado. Por lo tanto, la demostración de dos copias del locus *TP53* no permite excluir la pérdida de heterocigosidad, cuya identificación requiere metodologías capaces de aportar información alélica[3,7].

2.4. Integración de las alteraciones y estado alélico de TP53

La identificación de una alteración de *TP53* no define por sí sola la configuración del locus. Una variante puede coexistir con un alelo wild-type conservado o acompañarse de otros eventos que afecten a *TP53*, como una segunda variante, la pérdida del locus mediante deleción u otra alteración cromosómica, o un evento de CN-LOH[3,4,8].

En este contexto, resulta importante distinguir los conceptos de afectación bialélica y multi-hit. En sentido molecular estricto, la afectación bialélica implica el compromiso de ambos alelos de *TP53*. Sin embargo, la identificación de dos variantes diferentes no demuestra necesariamente que se encuentren en alelos distintos: pueden localizarse en alelos diferentes (trans), en un mismo alelo (cis) o estar presentes en subclones celulares diferentes. La determinación directa del estado alélico no siempre es posible mediante las metodologías utilizadas habitualmente en el laboratorio clínico[4].

El término multi-hit se utiliza en determinados contextos para describir la presencia de múltiples (dos o más) eventos que afectan a *TP53*, sin implicar necesariamente la demostración directa de su distribución entre ambos alelos. Estos eventos pueden incluir múltiples variantes de secuencia o la coexistencia de una variante con una pérdida del locus o CN-LOH. Las definiciones operativas empleadas para establecer un estado multi-hit pueden variar según la neoplasia hematológica y el sistema de clasificación considerado[3,4,9].

La frecuencia alélica de la variante (*variant allele frequency,* VAF) por sí sola no permite establecer el

estado alélico de *TP53*; sin embargo, puede aportar información sobre la representación de la variante y, en determinados contextos, sugerir la pérdida del alelo *wild-type* o CN-LOH, así como plantear la posibilidad de un origen germinal[3,9].

3. Metodologías para el estudio de *TP53*

La diversidad de alteraciones que pueden comprometer al gen *TP53* requiere de la utilización de distintas metodologías que aporten información diferente sobre el locus. Su capacidad de detección depende del tipo y tamaño de la alteración, la resolución y sensibilidad analítica del método y las características de la muestra. A continuación, se describen las principales técnicas de estudio que pueden contribuir a la caracterización de *TP53*, considerando sus alcances y limitaciones.

3.1. Estudio citogenético convencional

El estudio citogenético mediante bandeo G (CTG) permite evaluar el número y la estructura de los cromosomas a partir de células en metafase, proporcionando una visión global del complemento cromosómico. Permite identificar aneuploidías y alteraciones estructurales con una resolución promedio de 5 a 10 megabases, así como establecer el contexto citogenético general de la neoplasia.

En relación con *TP53*, puede evidenciar alteraciones del cromosoma 17, como monosomía o deleciones del 17p y rearreglos estructurales que comprometan al locus 17p13.1. Asimismo, permite reconocer alteraciones de la ploidía y patrones de complejidad cromosómica relevantes para la caracterización global de la neoplasia.

Sus principales limitaciones incluyen la necesidad de obtener metafases de calidad y su sensibilidad relativamente baja comparada con las técnicas moleculares. Por su nivel de resolución, no es capaz de identificar variantes de secuencia, pérdidas submicroscópicas que involucren a *TP53* ni eventos de CN-LOH[10,11].

3.2. Hibridación fluorescente in situ (FISH)

La hibridación in situ fluorescente (FISH) utiliza sondas marcadas con fluoróforos dirigidas a secuencias genómicas específicas, permitiendo evaluar su presencia, localización y número de copias en núcleos interfásicos o cromosomas metafásicos. A diferencia del CTG, no requiere necesariamente la obtención de metafases y permite realizar un análisis dirigido sobre regiones genómicas de interés con mayor resolución (100 a 800 kilobases).

Para el estudio de deleciones de *TP53*, pueden utilizarse sondas dirigidas al locus 17p13.1, habitualmente acompañadas por una sonda control según el diseño del ensayo. Este abordaje permite identificar pérdidas que involucren la región interrogada y puede contribuir a diferenciar una deleción de 17p de la pérdida completa del cromosoma 17.

Entre sus ventajas se encuentran la rapidez del resultado, la posibilidad de analizar un número elevado de células individualmente y su aplicabilidad sobre núcleos interfásicos. Sin embargo, un resultado sin evidencia de deleción de 17p no excluye otras alteraciones de *TP53*, como variantes de secuencia, pérdidas fuera de la región cubierta por la sonda o CN-LOH. Para su interpretación debe considerarse además el límite de detección y los valores de corte establecidos y validados por cada laboratorio[10-12].

3.3. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)

La MLPA es una metodología dirigida basada en la hibridación y ligación de sondas específicas, seguida de amplificación por PCR, que permite evaluar el número de copias de múltiples regiones genómicas en una misma reacción.

Cuando el diseño incluye sondas distribuidas a lo largo de *TP53*, permite identificar pérdidas o ganancias en las regiones interrogadas, incluyendo alteraciones que pueden alcanzar el nivel de exones individuales. De este modo, puede detectar deleciones intragénicas que podrían no ser identificadas mediante CTG o FISH.

Sus principales limitaciones derivan de su carácter dirigido: solo evalúa las regiones representadas por las sondas incluidas en el ensayo y no permite caracterizar variantes de secuencia ni CN-LOH. Asimismo, variantes localizadas en regiones de unión de las sondas pueden interferir con la hibridación o ligación y generar alteraciones de señal, por lo que determinados hallazgos pueden requerir confirmación mediante una metodología independiente[13].

3.4. Microarrays cromosómicos (CMA/SNP-array)

Los microarrays cromosómicos (*chromosomal microarray analysis*, CMA) permiten evaluar ganancias

y pérdidas de material genético a escala genómica con mayor resolución que la citogenética convencional. Según la plataforma utilizada, el análisis puede basarse en sondas de hibridación genómica y/o incorporar marcadores de polimorfismos de nucleótido único (SNP).
Entre sus principales ventajas en el estudio de *TP53*, los CMA pueden identificar pérdidas de 17p y alteraciones submicroscópicas que involucren el locus. Cuando se dispone de información derivada de marcadores SNP, es posible además reconocer CN-LOH, aportando información relevante para la caracterización del estado alélico[3,7,11].
Sus limitaciones incluyen una menor sensibilidad para alteraciones presentes en clones minoritarios, dependiente de la plataforma y de la composición de la muestra, la imposibilidad de identificar variantes de secuencia de *TP53* y una capacidad limitada para detectar rearreglos estructurales balanceados[11].

3.5. Secuenciación Sanger

La secuenciación mediante el método de Sanger permite determinar la secuencia nucleotídica de regiones previamente amplificadas por PCR y ha sido ampliamente utilizada para la identificación de variantes en *TP53* siendo capaz de detectar SNV y pequeños *indels* dentro de las regiones analizadas.
Su principal limitación en el estudio somático es su menor sensibilidad analítica en comparación con las metodologías de secuenciación masiva. En términos generales, su límite de detección se sitúa aproximadamente entre 10–20% de VAF, aunque puede variar según las características del ensayo y de la variante analizada. Por este motivo, variantes presentes en baja proporción pueden no ser identificadas. Además, presenta un rendimiento limitado cuando deben analizarse simultáneamente múltiples regiones o genes y no aporta información sobre alteraciones del número de copias ni CN-LOH[4,12].

3.6. Secuenciación masiva (NGS)

Las tecnologías de secuenciación de nueva generación (*next-generation sequencing,* NGS) permiten analizar simultáneamente un gran número de fragmentos de ADN con elevada profundidad de lectura lo que se traduce en un ensayo de gran sensibilidad. Para el estudio de *TP53* pueden emplearse paneles dirigidos basados en amplicones o captura, ya sea mediante diseños específicos para el gen o integrado en paneles multigénicos para neoplasias hematológicas.
La NGS permite identificar SNV y pequeños *indels* con mayor sensibilidad que la secuenciación Sanger además de proporcionar una estimación de la VAF. Su desempeño depende del diseño y la validación del ensayo, incluyendo la cobertura alcanzada, la calidad y cantidad del ADN y las características de la plataforma y del análisis bioinformático empleados[4,14].
Dependiendo del diseño del ensayo y del análisis bioinformático, determinadas implementaciones pueden aportar además información sobre alteraciones del número de copias y desequilibrios alélicos. Estas capacidades no son inherentes a todo estudio por NGS y deben ser específicamente diseñadas y validadas. Asimismo, regiones con cobertura insuficiente y determinadas variantes estructurales pueden permanecer fuera de su alcance[14].

3.7. Optical Genome Mapping (OGM)

El Optical Genome Mapping (OGM) analiza moléculas de ADN de ultra alto peso molecular marcadas en sitios específicos, generando patrones que son comparados con un genoma de referencia. Permite evaluar el genoma de manera global e identificar diferentes clases de variantes estructurales, incluyendo deleciones, duplicaciones, inversiones y rearreglos balanceados y desbalanceados, así como alteraciones del número de copias y aneuploidías[15].
En relación con *TP53*, OGM puede identificar pérdidas de 17p y otras alteraciones estructurales o del número de copias que comprometan el locus, proporcionando además información sobre el contexto genómico global. Las implementaciones actuales pueden aportar también información sobre CN-LOH; sin embargo, su detección depende del algoritmo utilizado, del tamaño del evento, de su representación clonal y de las prestaciones analíticas validadas[16].
Entre sus principales ventajas se encuentran la evaluación simultánea y a escala genómica de diferentes clases de alteraciones estructurales sin necesidad de cultivo celular y una mayor resolución que el cariotipo convencional para numerosos eventos (hasta 500 pb). Sus limitaciones incluyen el requerimiento de ADN de ultra alto peso molecular, la imposibilidad de identificar SNV y pequeños indels, y una sensibilidad variable para determinadas regiones genómicas y alteraciones presentes en baja proporción[15,16].

4. Consideraciones para la interpretación de los resultados

La interpretación de los estudios de *TP53* requiere considerar no solo las alteraciones identificadas y las características del método utilizado, sino también la representatividad de la muestra, la sensibilidad analítica del ensayo y el contexto clonal y genómico en el que se producen los hallazgos.

4.1. Representatividad de la muestra y sensibilidad analítica

La capacidad de detectar una alteración depende de la proporción de células afectadas en la muestra y del límite de detección (sensibilidad) del método utilizado. Una baja proporción de células neoplásicas puede reducir la frecuencia de una alteración hasta niveles inferiores a la sensibilidad del ensayo, particularmente cuando se encuentra restringida a un subclón. Estas consideraciones deben ser tenidas en cuenta al momento de interpretar resultados, sobre todo en los casos en que no se detecten alteraciones[14,17].

El momento de obtención de la muestra constituye otro aspecto relevante. Las muestras obtenidas al momento del diagnóstico, durante el tratamiento, o bien en períodos de remisión o recaída, pueden presentar diferente composición clonal, por lo tanto, los resultados deben interpretarse en relación con el contexto clínico y temporal en el que fueron obtenidas[17].

4.2. Frecuencia alélica de la variante (VAF)

La VAF corresponde a la proporción de lecturas que contienen una variante respecto del total de lecturas obtenidas en esa posición. Aunque aporta información sobre la representación de dicha alteración en la muestra, no equivale directamente a la proporción de células neoplásicas ni permite por sí sola establecer el estado alélico de *TP53*.

La VAF puede estar influida por múltiples factores, entre ellos la proporción de células neoplásicas, la distribución clonal o subclonal de la variante, la ploidía, las alteraciones del número de copias y los eventos de pérdida de heterocigosidad. Por ejemplo, la pérdida del alelo wild-type o un evento de CN-LOH pueden aumentar la representación relativa del alelo mutado. En consecuencia, valores elevados de VAF pueden sugerir determinadas configuraciones genéticas, pero deben interpretarse conjuntamente con la información sobre número de copias y estado alélico[17,18].

4.3. Consideración de un posible origen constitucional (germinal)

La identificación de una variante de *TP53* en una muestra tumoral no permite establecer por sí sola su origen somático o constitucional. Determinados hallazgos moleculares pueden plantear la posibilidad de un origen constitucional; sin embargo, la VAF aislada no permite establecerlo, ya que puede estar modificada por la proporción de células neoplásicas, alteraciones del número de copias, LOH y la arquitectura clonal de la neoplasia[17-19].

Cuando los hallazgos moleculares y el contexto clínico plantean la sospecha de un origen constitucional, puede ser necesario realizar estudios complementarios en una muestra no tumoral apropiada y considerar la evaluación genética correspondiente. La selección de la muestra confirmatoria y la interpretación del resultado deben realizarse teniendo en cuenta el contexto hematológico y las posibles fuentes de contaminación por células hematopoyéticas[19].

5. Integración de los hallazgos para la caracterización de *TP53*

La caracterización de *TP53* requiere considerar diferentes tipos de anomalías que puedan afectar la funcionalidad del gen, incluyendo las variantes de secuencia, las alteraciones del número de copias y la información alélica. Como se describió previamente, estas alteraciones son evaluadas con diferente alcance por las metodologías disponibles.

En la práctica, la información necesaria para caracterizar *TP53* puede provenir del resultado obtenido de estudios solicitados e informados de manera independiente. Por este motivo, su interpretación conjunta requiere reconocer los alcances y limitaciones de cada ensayo

5.1. Complementariedad de las metodologías

La combinación de metodologías puede ampliar el espectro de alteraciones evaluadas. Sin embargo, el grado de caracterización alcanzado depende de las capacidades específicas de cada ensayo y de su validación analítica. Así, diferentes abordajes pueden aportar información complementaria, como se ejemplifica en la Tabla 1.

Tabla 1 - Ejemplos de complementariedad entre metodologías para la caracterización de *TP53*. Los abordajes presentados tienen carácter ilustrativo y reflejan posibles estrategias de complementariedad metodológica, sin representar un esquema estandarizado establecido por consensos internacionales.
[1] Excepto cuando el ensayo NGS incorpora análisis de LOH específicamente diseñado y validado.
[2] La detección de CN-LOH mediante OGM depende de la implementación analítica, el tamaño del evento y su representación clonal.

Posible abordaje	Variante de secuencia TP53	Pérdida de TP53/17p	CN-LOH 17p	Alcance / aspecto a considerar
Sanger + FISH	Sí	Sí, dirigida	No	Menor sensibilidad para variantes de baja VAF; CN-LOH no evaluada
NGS + FISH	Sí	Sí, dirigida	No[1]	Permite integrar variantes de secuencia y pérdida del locus; CN-LOH permanece sin evaluar
NGS + SNP-array	Sí	Sí	Sí	Permite integrar variantes de secuencia, número de copias e información alélica
NGS + OGM	Sí	Sí	Sí, según implementación[2]	Amplía la caracterización de alteraciones estructurales y del número de copias; la evaluación de CN-LOH presenta limitaciones dependientes de la implementación

Conclusiones

La caracterización de *TP53* constituye un desafío para el laboratorio debido a la diversidad de alteraciones que pueden comprometer el gen y a las diferencias en el espectro de detección de las metodologías disponibles. Las variantes de secuencia, las alteraciones del número de copias y los eventos de pérdida de heterocigosidad representan dimensiones complementarias cuya integración permite una caracterización más completa de las alteraciones y del estado alélico de *TP53*.

La interpretación de los resultados requiere considerar las capacidades y limitaciones analíticas de cada metodología, así como la representatividad de la muestra, la sensibilidad del ensayo y el contexto clonal y genómico. En particular, la VAF aporta información relevante, pero no permite por sí sola establecer el estado alélico ni determinar el origen somático o germinal de una variante.

Los avances en secuenciación masiva y en tecnologías citogenómicas han ampliado considerablemente la capacidad de estudio de *TP53*. Sin embargo, la disponibilidad de plataformas con mayor cobertura no elimina la necesidad de conocer qué tipos de alteraciones son efectivamente evaluados por cada ensayo y cuáles permanecen fuera de su alcance.

En este contexto, el concepto de estudio integral de *TP53* no debería asociarse a una metodología o combinación específica de técnicas, sino a la capacidad de obtener e integrar la información necesaria para responder la pregunta clínica en cada entidad. Conocer qué anomalía en particular se evaluó, con qué sensibilidad y qué alteraciones no pueden ser excluidas a partir del estudio resulta tan relevante como la identificación misma de una alteración.

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

Bibliografía

1. Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in Context. Cell 2017; 170:1062-1078.
2. Hafner A, Bulyk ML, Jambhekar A, Lahav G. The multiple mechanisms that regulate p53 activity and cell fate. Nat Rev Mol Cell Biol 2019; 20:199-210.
3. Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP y col. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. Nat Med 2020; 26:1549-1556.
4. Zhang L, Abro B, Campbell A, Ding Y. TP53 mutations in myeloid neoplasms: implications for accurate laboratory detection, diagnosis, and treatment. Lab Med 2024; 55:686-699.
5. Wong TN, Link DC. Are TP53 mutations all alike? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2024; 2024:321-325.
6. Giacomelli AO, Yang X, Lintner RE y col. Mutational processes shape the landscape of TP53 mutations in human cancer. Nat Genet 2018; 50:1381-1387.
7. Jasek M, Gondek LP, Bejanyan N y col. TP53 mutations in myeloid malignancies are either homozygous or hemizygous due to copy number-neutral loss of heterozygosity or deletion of 17p. Leukemia 2010; 24:216-219.
8. Abel HJ, Oetjen KA, Miller CA y col. Genomic landscape of TP53-mutated myeloid malignancies. Blood Adv 2023; 7:4586-4598.
9. Urrutia S, Wong TN, Link DC. A clinical guide to TP53 mutations in myeloid neoplasms. Blood 2025; 146:2157-2167.
10. Akkari Y, Baughn LB, Kim A y col. Section E6.1-6.6 of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) Technical Laboratory Standards: Cytogenomic studies of acquired chromosomal abnormalities in neoplastic blood, bone marrow, and lymph nodes. Genet Med 2024; 26:101054.
11. Rack KA, van den Berg E, Haferlach C y col. European recommendations and quality assurance for cytogenomic analysis of haematological neoplasms. Leukemia 2019; 33:1851-1867.
12. Malcikova J, Pavlova S, Baliakas P y col. ERIC recommendations for TP53 mutation analysis in chronic lymphocytic leukemia—2024 update. Leukemia 2024; 38:1455-1468.
13. Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. Nucleic Acids Res 2002; 30:e57.
14. Jennings LJ, Arcila ME, Corless C y col. Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2017; 19:341-365.
15. Shim Y, Koo YK, Shin S, Lee ST, Lee KA, Choi JR. Comparison of Optical Genome Mapping With Conventional Diagnostic Methods for Structural Variant Detection in Hematologic Malignancies. Ann Lab Med 2024; 44:324-334.
16. Díaz-González A, Mora E, Garrote M y col. Copy-Neutral Loss of Heterozygosity in Myelofibrosis: Parallel Evaluation with Optical Genome Mapping and Single-Nucleotide Polymorphism Arrays. J Mol Diagn 2026; 28:366-376.
17. Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP y col. Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2022; 140:2228-2247.
18. Smith AC, Tsui H, Usta S, Capo-Chichi JM. What the VAF? A guide to the interpretation of variant allele fraction, percent mosaicism, and copy number in cancer. Mol Cytogenet 2025; 18:13.
19. Speight B, Hamblin A, Talley P y col. Somatic and germline genetic testing pathways in haematological malignancies: Best practice consensus guidelines from the 2025 national meeting organised by UK Cancer Genetics Group (UKCGG), CanGene-CanVar and the NHS England Haematological Oncology Working Group. Br J Haematol 2026; 208:1211-1222.

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.

Extravasación: del riesgo a la seguridad anticipada

Extravasation: from risk to proactive safety

Mg. Patricia Pérez Vargas[1]; Mg. Mariela Blanco[2]; Lic. Claudia Nuñez[3]; Lic. Joana Mercedes Sanchez[4]; Enf. Eugenia Trigoso[5].

[1] *Fundaleu; Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina.*
[2] *Fundación Favaloro; Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina.*
[3] *Hospital Garrahan; Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina.*
[4] *Ejército Argentino, Batallón de Arsenales 603; San Lorenzo; Argentina.*
[5] *Hospital La Fe; Valencia; España.*

pperezvargas@gmail.com

ENFERMERÍA
Extravasación: del riesgo a la seguridad anticipada

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 232-237, 2026

Palabras claves: Extravasación; Acceso vascular; Educación del paciente.

Keywords: Extravasation; Vascular access; Patient education.

Resumen

La seguridad frente a la extravasación comienza antes de la infusión. Esta revisión narrativa dirigida a enfermería integra el rol del médico en el acceso vascular seguro, el manejo actualizado de la extravasación y la educación responsable al paciente. Se seleccionaron guías, estándares y estudios relevantes, con prioridad en 2021–septiembre de 2026. La propuesta vincula elección del acceso, vigilancia de enfermería, respuesta inmediata y seguimiento. Para su aplicación en Latinoamérica, distingue la recomendación de un antídoto de su autorización y acceso efectivo en cada institución. Las alternativas dependen del fármaco y no son intercambiables por disponibilidad. La educación comprueba comprensión y posibilidades reales de consulta. Se proponen responsabilidades e indicadores para evaluación local, sin atribuir eficacia demostrada al modelo organizativo ni presentar un inventario regional de antídotos.

Abstract

Extravasation safety begins before infusion. This narrative review for nurses integrates the physician's role in safe vascular access, updated extravasation management, and responsible patient education. Relevant guidelines, standards, and studies were selected, prioritizing 2021–September 2026. The proposed approach connects access selection, nursing surveillance, immediate response, and follow-up. For implementation in Latin America, it distinguishes antidote recommendations from authorization and actual institutional access. Alternatives are agent-specific and cannot be interchanged on availability alone. Education verifies understanding and practical access to care. Responsibilities and indicators are proposed for local evaluation; the organizational approach has not been validated, and this review does not provide a regional inventory of antidotes.

Introducción

Una extravasación se define como la fuga de una solución administrada por vía intravenosa hacia los tejidos circundantes. Se distingue la infiltración de soluciones no vesicantes de la extravasación de soluciones vesicantes. Los antineoplásicos con capacidad de causar lesión tisular pueden ocasionar dolor, ulceración, necrosis y limitación funcional, además de afectar la continuidad del tratamiento. La lesión inicial puede ser discreta; la sospecha requiere evaluación sin esperar daño visible avanzado[1].

La prevención y la respuesta deben planificarse junto con el tratamiento. Denominamos seguridad anticipada a esa organización del cuidado: acceso justificado, vigilancia competente y recursos preparados para actuar. Los estándares de la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad de Enfermería Oncológica (ONS), ambas con siglas en inglés, junto con los de terapia de infusión, sustentan una administración segura por profesionales capacitados. La propuesta se orienta a enfermería oncohematológica y requiere adaptación institucional[2,3].

Alcance y método

Se realizó una revisión narrativa mediante búsquedas dirigidas en PubMed, sociedades científicas y organismos sanitarios. Se priorizó 2021–2026, con antecedentes relevantes, y se utilizaron términos sobre extravasación, acceso vascular, antídotos, educación y Latinoamérica. La búsqueda y el cotejo se cerraron el 15 de septiembre de 2026. Se seleccionaron fuentes identificables y afirmaciones verificables; con acceso parcial, se recurrió a resúmenes o materiales oficiales. No hubo selección independiente, metaanálisis ni nueva evaluación formal de la certeza de la evidencia. El foco son adultos que reciben antineoplásicos. No se relevaron existencias, precios ni autorizaciones de antídotos por país.

El rol del médico en el acceso vascular seguro

La indicación médica debe contemplar el tipo de fármaco antineoplásico, su potencial de daño tisular, la secuencia y duración de las infusiones y las necesidades de soporte. Con esta información, y considerando el aporte del equipo de enfermería y del farmacéutico, el médico define el acceso vascular más adecuado para el tratamiento indicado. La guía de Michigan para la adecuación de catéteres intravenosos en adultos con cáncer aporta criterios de consenso; la decisión considera capital venoso, comorbilidades, riesgos de infección y trombosis, preferencias del paciente y continuidad del tratamiento[4].

La inserción requiere un operador competente, técnica apropiada y verificación de la posición cuando corresponda. Antes de utilizar el dispositivo, enfermería necesita conocer su tipo, sitio, fecha de colocación, confirmación de la punta e incidentes. La valoración médica resuelve las condiciones clínicas que afectan la inserción y el uso; enfermería especializada evalúa su funcionamiento durante la atención, según competencias y habilitación profesional[5].

Para administrar antineoplásicos por vía periférica, el sitio debe permitir inspección y contar con fijación estable. Las infusiones vesicantes continuas requieren un acceso central apropiado. Un catéter central de inserción periférica tiene la punta en posición central; una línea media es periférica y no resuelve por sí misma esa necesidad. La evidencia sobre vesicantes e irritantes por líneas medias continúa siendo insuficiente[6,7].

Antes de cada infusión, enfermería valora el sitio, la fijación, el funcionamiento y los síntomas comunicados. Dolor, edema, fuga, resistencia o cambios del retorno sanguíneo requieren revisión. Ante sospecha de extravasación, se interrumpe la administración y se activa la respuesta. El médico atiende la alerta, valora la lesión y acuerda tratamiento, eventual derivación y acceso utilizable. Un dispositivo central tampoco elimina el riesgo[1,8].

Actualización en extravasación

Las clasificaciones según su potencial de daño tisular no son idénticas entre guías y pueden variar con la concentración o formulación. La respuesta debe basarse en el medicamento concreto. La revisión sistemática de apoyo a ONS–ASCO describe una certeza global muy baja para las intervenciones evaluadas; esto exige actuar conservando los límites de la evidencia[9,10].

Respuesta inmediata de enfermería

Ante sospecha durante la infusión de un antineoplásico, se suspende el aporte, se conserva inicialmente la cánula o aguja, se desconecta el equipo y se intenta

aspirar el residuo por el acceso, sin lavarlo. Se solicita ayuda y se identifica fármaco, concentración, volumen estimado y tiempo transcurrido. El acceso periférico se retira después de las medidas iniciales indicadas; un dispositivo central requiere valoración específica y no se retira automáticamente[8].

Se registran dolor, extensión, aspecto cutáneo, sensibilidad, movilidad y perfusión. La zona se delimita y, cuando corresponde, se fotografía con consentimiento y resguardo de confidencialidad. La valoración médica define analgesia y tratamiento específico. Enfermería registra la secuencia, administra lo prescrito y comunica cambios. La sospecha por vía central requiere atención a una posible lesión profunda, incluso con escasos signos cutáneos; ONS–ASCO contempla derivación temprana o escalada de atención según riesgo[1,8].

Antídotos y medidas térmicas

Para antraciclinas, el dexrazoxano debe iniciarse dentro de las seis horas desde la extravasación y continuar el esquema de tres días. Se administra por una vía alejada de la lesión; se retira el enfriamiento al menos 15 minutos antes. La prescripción y preparación deben comprobar superficie corporal, ajuste renal, dosis máximas, diluyente y vigilancia hematológica según la ficha técnica de la presentación utilizada. No se combina con dimetilsulfóxido (DMSO). La ficha de dexrazoxano consultada (Savene) no establece seguridad y eficacia en menores de 18 años[11].

Cuando el dexrazoxano no está disponible o está contraindicado, ONS contempla DMSO tópico en situaciones seleccionadas de extravasación por antraciclinas. No se ha demostrado equivalencia entre ambos. También debe verificarse el acceso a DMSO medicinal: eviQ, plataforma australiana de protocolos oncológicos, describe solución tópica al 99%; no corresponde sustituirla por productos industriales. Para hialuronidasa, el farmacéutico comprueba la presentación inyectable, conservación y preparación; la orden expresa unidades, concentración, volumen y técnica[8,12].

Síntesis para adultos; no reemplaza la prescripción ni el protocolo por fármaco. Aplicar compresas con protección de la piel. ONS contempla 48–72 horas y varios procedimientos eviQ, 48 horas; adoptar una pauta institucional coherente[8,12,13]. DMSO: dimetilsulfóxido; ONS: Sociedad de Enfermería Oncológica, por sus siglas en inglés. eviQ: plataforma australiana de protocolos oncológicos.

El tiosulfato requiere una indicación específica: ONS lo incluye en escenarios seleccionados, mientras que la monografía de 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria no lo recomienda por evidencia insuficiente. Esta diferencia se resuelve con el farmacéutico y el médico al revisar el protocolo; no se traslada una preparación concentrada directamente al tejido[6,12].

Situaciones que requieren otro abordaje

En pediatría se requiere un equipo y un protocolo propios; no se traslada automáticamente el esquema adulto. En extravasación de contraste, el Colegio Estadounidense de Radiología recomienda valoración clínica, elevación y frío inicial, y no aconseja de rutina aspiración ni hialuronidasa. Dolor progresivo, alteración de perfusión, sensibilidad o movilidad y lesión cutánea orientan la consulta especializada; el volumen aislado no basta. Estas diferencias impiden

Tabla 1. Decisiones según el fármaco extravasado

Fármaco	Orientación clínica	Condición relevante
Antraciclinas convencionales	Dexrazoxano precoz; DMSO tópico en situaciones seleccionadas.	No combinarlos; verificar presentación y acceso oportuno.
Alcaloides de la vinca	Hialuronidasa y calor según protocolo.	No aplicar enfriamiento como conducta general.
Paclitaxel o docetaxel	Considerar hialuronidasa; recomendación condicional.	Con hialuronidasa, ONS propone calor; eviQ no recomienda compresas.
Oxaliplatino o etopósido	Calor en los esquemas consultados.	No extrapolar a todos los platinos o fármacos de la familia.
Trabectedina o lurbinectedina	Frío y valoración especializada según lesión.	eviQ no identifica un antídoto recomendado.

Tabla 2. Respuesta según acceso al antídoto indicado

Situación	Respuesta del equipo	Registro necesario
Disponible en el centro	Validar, preparar y administrar; organizar continuidad y controles.	Producto utilizable, primera dosis y responsable.
Obtenible a tiempo	Contactar al farmacéutico y activar la red de provisión o derivación mientras continúa la atención inicial	Tiempo hasta administrar, incluidos traslado y preparación.
Sin acceso oportuno o contraindicado	Valorar una alternativa respaldada, si existe; mantener los cuidados correspondientes al fármaco extravasado y realizar la consulta especializada según riesgo.	Motivo de no uso, conducta elegida y seguimiento.

aplicar una respuesta única a todas las sustancias intravenosas[1,11,14].

Acceso a antídotos en Latinoamérica

Una recomendación clínica, una autorización nacional y el stock utilizable son datos distintos. Cada centro debe verificar presentación, indicación, cantidad, conservación, preparación y acceso fuera de horario. Una ficha extranjera no acredita disponibilidad local. Si el dexrazoxano existente sólo tiene indicación de cardioprotección, el médico y el farmacéutico deben revisar su uso para extravasación conforme al marco local; compartir principio activo no autoriza a copiar instrucciones de otra marca[11].

Propuesta de organización local. Obtener el antídoto no debe demorar la atención inicial. Para dexrazoxano, la ventana de seis horas corresponde al inicio de administración; confirmar una compra no acredita tratamiento oportuno. Las alternativas también deben estar disponibles y ser adecuadas para el fármaco[8,11].

La institución coordina la provisión y la derivación; esa tarea no se traslada al paciente. El circuito debe revisarse en forma periódica entre el médico, el equipo de enfermería y el farmacéutico, incluyendo la disponibilidad de antídotos, los responsables de cada etapa y la conducta prevista ante una extravasación en los distintos turnos de atención.

La guía del Hospital Clínico Universidad de Chile aporta un antecedente regional de organización de kits y capacitación, pero no describe un inventario nacional. El suplemento ONS–ASCO reconoce vacíos de evidencia sobre recursos y equidad; no permite afirmar que una alternativa sea accesible o más económica en toda Latinoamérica[15,16].

Educación responsable al paciente

La educación debe explicar qué molestias comunicar, cómo avisar y qué respuesta recibirá la persona. Antes de la infusión, enfermería puede indicar: «Si siente ardor, dolor, hinchazón o humedad cerca del acceso, avísenos de inmediato». Después comprueba que el paciente puede llamar. La explicación se adapta al idioma, visión, audición, alfabetización, cansancio y apoyo disponible. La participación del paciente acompaña la vigilancia profesional[8].

La devolución de la información (teach-back) pide explicar con palabras propias lo que se hará: «¿Qué cambio nos avisaría?» o «¿A dónde consultaría si ocurre en casa?». El profesional aclara dudas y verifica nuevamente; evalúa su explicación, no al paciente. La Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), agencia estadounidense de investigación y calidad de la atención sanitaria, respalda este método. Un ensayo de 80 pacientes encontró beneficios educativos sobre síntomas y calidad de vida, pero no estudió extravasación; no demuestra una reducción específica de este evento[17,18].

Después de una extravasación, se entrega un plan breve con fármaco, fecha, cuidados prescritos, signos de alarma, contacto y control. Debe quedar claro qué compresa utilizar y durante cuánto tiempo; no se improvisan masajes, cremas ni otras medidas. El aumento del dolor o de la lesión y las alteraciones de sensibilidad, movilidad o perfusión requieren evaluación urgente. Una fotografía puede apoyar el seguimiento, pero no sustituye esa valoración[8,14].

Antes del alta, conviene preguntar dónde consultará fuera de horario y cómo llegará, especialmente si vive lejos. El equipo acuerda una alternativa cuando la persona no dispone de teléfono, conectividad

o transporte. Registrar que se entregó información resulta insuficiente si no se comprobaron comprensión y posibilidades de acceso. La comunicación del evento incluye hechos conocidos, incertidumbres, medidas adoptadas y responsable del seguimiento.

Implementación y evaluación

Proponemos integrar en el registro asistencial la planificación del acceso vascular, la disponibilidad de antídotos y la educación brindada al paciente. El equipo debe revisar periódicamente el kit de extravasación, las fechas de vencimiento, la disponibilidad de los antídotos fuera del horario habitual y los criterios de derivación.

Para evaluar la implementación pueden utilizarse indicadores sencillos, como el porcentaje de tratamientos en los que se documentó previamente un plan de acceso vascular y el porcentaje de pacientes en quienes se verificó la comprensión de la información recibida. Estos indicadores se proponen como herramientas de evaluación local y no han sido validados en las instituciones de los autores.

Ante una extravasación, el registro debe incluir la hora estimada del evento, el momento de la detección, la interrupción de la infusión, la valoración inicial, las medidas adoptadas, la administración del antídoto cuando corresponda y el seguimiento posterior.

Cuando exista indicación de un antídoto, puede evaluarse además su administración dentro del tiempo recomendado. Para este análisis se incluyen todos los eventos en los que el antídoto estaba indicado, aun cuando no haya podido administrarse por falta de disponibilidad. Las contraindicaciones y las demoras deben registrarse por separado.

Si durante el período evaluado no se presentan eventos con indicación de antídoto, este indicador se considerará no calculable. Los tiempos de respuesta deben interpretarse junto con la gravedad de la lesión, las posibles secuelas y su impacto sobre la continuidad del tratamiento.

Discusión

El aporte del trabajo es vincular decisiones médicas, vigilancia de enfermería, provisión farmacéutica y educación en un mismo proceso. Una vía adecuada facilita el tratamiento, pero no reemplaza la observación; conocer un antídoto tampoco garantiza poder administrarlo a tiempo. Para Latinoamérica, la implementación de estas recomendaciones debe contemplar las diferencias entre instituciones y las barreras que pueden afectar una respuesta oportuna. Las recomendaciones proceden principalmente de adultos y varias intervenciones tienen evidencia de muy baja certeza. Persisten discrepancias entre guías y acceso parcial a algunas fuentes. El circuito y los indicadores requieren evaluación prospectiva antes de atribuirles efectividad[9,10].

Conclusiones

La seguridad anticipada integra la elección del acceso vascular con una respuesta planificada, la educación al paciente y un seguimiento accesible. El médico indica y coordina las decisiones clínicas; enfermería valora el acceso, detecta cambios, inicia las medidas previstas, administra lo prescrito, educa al paciente y comprueba su comprensión; el farmacéutico verifica el manejo del fármaco y del antídoto. En Latinoamérica, este enfoque requiere adaptar la atención a los recursos reales de cada institución y definir conductas claras ante la falta de disponibilidad de antídotos, sin demorar las medidas iniciales ni el seguimiento del paciente.

Declaración de conflictos de interés: Las autoras declaran no presentar conflictos de interés relacionados con este trabajo.

Bibliografía

1. Thomas T, Clark C, Backler C y col. ONS/ASCO Guideline on the Management of Antineoplastic Extravasation. Clin J Oncol Nurs. 2025;29(5):384-399. doi: 10.1188/25.CJON.384-399
2. Siegel RD, LeFebvre KB, Temin S y col. Antineoplastic Therapy Administration Safety Standards for Adult and Pediatric Oncology: ASCO-ONS Standards. Oncol Nurs Forum. 2024;51(4):297-320. doi: 10.1188/24.ONF.297-320
3. Nickel B, Gorski L, Kleidon T y col. Infusion Therapy Standards of Practice, 9th Edition. J Infus Nurs. 2024;47(1S Suppl 1):S1-S285. doi: 10.1097/NAN.0000000000000532
4. Major A, Paje DG, Taxbro K y col. The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters in Adult Patients With Cancer (MAGIC-ONC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. Ann Intern Med. 2025;178(12 Suppl):S143-S177. doi: 10.7326/ANNALS-25-02523

5. Johnston AJ, Simpson MJ, McCormack V y col. Association of Anaesthetists guidelines: safe vascular access 2025. Anaesthesia. 2025;80(11):1381-1396. doi: 10.1111/anae.16727

6. Albert Marí MA, Cercós Lletí AC, Conde Estévez D y col. Prevención y tratamiento de extravasaciones de fármacos antineoplásicos [Internet]. Albert Marí MA, Díaz Carrasco MS, coordinadoras. 2020. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, Madrid [consultado 15 sep 2026]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2020/monografia_extravasaciones.pdf

7. Hadaway L, Gorski LA. Infiltration and Extravasation Risk with Midline Catheters: A Narrative Literature Review. J Infus Nurs. 2024;47:324-346. doi: 10.1097/NAN.0000000000000566

8. Cancer Institute NSW. Extravasation management – Clinical procedure. eviQ, ID 4156 [Internet]. Versión 2; 2023 [consultado 14 sep 2026]. Disponible en: https://www.eviq.org.au/clinical-resources/extravasation/4156-extravasation-management-clinical-procedure

9. Matsumoto K, Ryushima Y, Sato J y col. Extravasation associated with cancer drug therapy: multidisciplinary guideline of the Japanese Society of Cancer Nursing, Japanese Society of Medical Oncology, and Japanese Society of Pharmaceutical Oncology. ESMO Open. 2024;9(10):103932. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103932

10. DiValerio Gibbs K, Pasumarthi T, Watson MA y col. Management of Extravasation of Antineoplastic Agents in Patients Undergoing Treatment for Cancer: A Systematic Review. Oncol Nurs Forum. 2025;52(6):403-412. doi: 10.1188/25.ONF.403-412

11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Savene 20 mg/ml polvo para concentrado y disolvente para solución para perfusión. Ficha técnica [Internet]. CIMA [consultado 14 sep 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06350001/FT_06350001.html

12. Snively A. New Extravasation Guidelines Provide Recommendations for Protecting Patients and Standardizing Care. ONS Voice [Internet]. 21 oct 2025 [consultado 14 sep 2026]. Disponible en: https://www.ons.org/publications-research/voice/news-views/10-2025/new-extravasation-guidelines-provide-recommendations

13. Cancer Institute NSW. Quicklink summary table – treatments for extravasation of intravenous anti-cancer therapies. eviQ, ID 1002 [Internet]. Versión 6; actualización de contenido 2025 [consultado 14 sep 2026]. Disponible en: https://www.eviq.org.au/clinical-resources/extravasation/1002-quicklink-summary-table-treatments-for-extr

14. American College of Radiology. Extravasation of Contrast Media – 2022 Evidence Based Update. En: ACR Manual on Contrast Media [Internet]. 2026, p. 17-25. American College of Radiology, Reston [consultado 14 sep 2026]. Disponible en: https://edge.sitecorecloud.io/americancoldf5f-acrorgf92a-productioncb02-3650/media/ACR/Files/Clinical/Contrast-Manual/ACR-Manual-on-Contrast-Media.pdf

15. Meneses R P, Huerta M C, Venegas N J y col. Guía de manejo inicial de las lesiones por extravasación. Rev Hosp Clin Univ Chile. 2024;35(2):120-127. doi: 10.5354/2735-7996.2024.75557

16. Oncology Nursing Society. Supplement A. En: ONS/ASCO Guideline on the Management of Antineoplastic Extravasation [Internet]. [consultado 15 sep 2026]. Disponible en: https://www.ons.org/sites/default/files/2026-03/supplementa_march2026.pdf

17. Agency for Healthcare Research and Quality. Use the Teach-Back Method: Tool 5. En: AHRQ Health Literacy Universal Precautions Toolkit [Internet]. 3rd ed. 2024. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville [consultado 15 sep 2026]. Disponible en: https://www.ahrq.gov/health-literacy/improve/precautions/tool5.html

18. Gucuyener BG, Karabacak BG. Effect of Chemotherapy Patient Education Using the Teach-Back Method on Symptom Management and Quality of Life: A Randomized Controlled Trial. J Cancer Educ. 2025;40:700-712. doi: 10.1007/s13187-024-02564-0

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

¿Qué hacemos con las citopenias? Diagnóstico y manejo de las citopenias post trasplante

How do we manage cytopenias? Diagnosis and Management of Post-Transplant Cytopenias.

Cristian Leonel Rodriguez.

Hospital Privado Universitario de Córdoba; Córdoba; Argentina

Cristian.rodriguez@hospitalprivado.com.ar

TRASPLANTE
Seguimiento post trasplante: no todo es enfermedad injerto vs huésped

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 238-246, 2026

Palabras claves: citopenias; trasplante alogénico; inmunohematología.

Keywords: cytopenias; allogeneic transplantation; immunohematology.

Introducción

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) es un procedimiento en expansión sostenida, con más de 20,000 procedimientos anuales en Europa y un incremento interanual del 7.8%[1]. Este crecimiento se acompaña de un reconocimiento cada vez mayor de complicaciones hematológicas tardías que no encajan en los diagnósticos de recaída o rechazo del injerto, y que exigen un algoritmo diagnóstico estructurado antes de decidir una conducta terapéutica[2].

Las citopenias persistentes o recurrentes después del trasplante alogénico de células hematopoyéticas (alo-TCH) constituyen un desafío clínico por la diversidad de sus mecanismos y por las consecuencias de una atribución etiológica incorrecta. En un receptor que ha alcanzado recuperación hematopoyética inicial, el descenso de una o más series puede expresar recaída, pérdida del injerto, infecciones, toxicidad, consumo o destrucción inmunológica. Distinguir estas posibilidades es indispensable antes de iniciar un tratamiento que, aun cuando mejore los recuentos, puede aumentar el riesgo de complicaciones[2,3].

El quimerismo y la recuperación hematológica son dimensiones complementarias de la evaluación del injerto. La presencia de hematopoyesis del donante no garantiza una producción celular adecuada; de igual manera, el quimerismo mixto puede coexistir con recuentos conservados o con una citopenia de mecanismo inmune. Por ello, la interpretación debe integrar la tendencia del quimerismo, la enfermedad de base y los hallazgos medulares[3,4].

Esta revisión propone un abordaje integral de las citopenias después del alo-TCH, que comprende la evaluación de la enfermedad de base, el quimerismo y la función del injerto, como diagnóstico diferencial obligado, profundizando en las citopenias inmunomediadas y las complicaciones de la incompatibilidad inmunohematológica entre donante y receptor, con el objetivo de orientar el diagnóstico y la selección del tratamiento apropiado[3, 5].

Abordaje diagnóstico inicial

La evaluación inicial de las citopenias debe integrar la recuperación hematopoyética, el quimerismo donante y el estado de la enfermedad de base. Los

consensos actuales determinan que la falla primaria del injerto corresponde a la ausencia de recuperación de neutrófilos ≥0,5 × 10^9/L al día +30 después de un trasplante de sangre periférica o médula ósea no estimulada, o al día +42 cuando se utiliza sangre de cordón, acompañada de pancitopenia. La falla secundaria consiste en el deterioro de la función hematopoyética que requiere nuevamente transfusiones o factores de crecimiento, después de haber alcanzado recuperación. En ambos escenarios, el estudio del quimerismo contribuye a confirmar y caracterizar la alteración del injerto. El término rechazo debe reservarse para un mecanismo inmunológico, mientras que la falla del injerto comprende un espectro etiológico más amplio, en el que pueden intervenir factores celulares, infecciosos, farmacológicos y relacionados con la enfermedad[3]. La función deficiente del injerto se define por la dependencia frecuente de transfusiones de eritrocitos o plaquetas y/o necesidad de factores de crecimiento, con quimerismo mieloide y linfoide del donante dentro del objetivo esperado y sin otras causas que expliquen suficientemente la citopenia, como recaída, infección o toxicidad farmacológica. Su reconocimiento exige, por tanto, demostrar la producción hematopoyética insuficiente pese a la persistencia del injerto donante. La evaluación medular y la búsqueda de factores reversibles permiten caracterizar este cuadro y orientar el tratamiento. Las definiciones actuales no establecen umbrales universales de hemoglobina o plaquetas ni una duración fija de las citopenias[3,5,6]. El quimerismo debe interpretarse por linaje y en relación con su evolución temporal, el acondicionamiento y la indicación del trasplante. Se considera completo cuando la contribución del donante supera el 95% tanto en el linaje mieloide como en el linfoide, mixto cuando se sitúa entre el 5% y el 95% en uno o ambos, y ausente cuando es inferior al 5% en ambos. Un quimerismo completo no garantiza función hematopoyética adecuada ni sustituye la evaluación de enfermedad residual medible; a su vez, un quimerismo mixto estable puede ser compatible con un injerto funcional, particularmente en enfermedades no malignas[3]. Ante citopenias nuevas o progresivas, una disminución confirmada del quimerismo, requiere investigar alteraciones del injerto y, en enfermedades malignas, persistencia o recaída de la enfermedad. La evaluación medular y los estudios de enfermedad residual medible complementan el quimerismo y permiten precisar la interpretación de estos hallazgos[5]. La evaluación de las citopenias requiere integrar el hemograma, el frotis de sangre periférica y el recuento absoluto de reticulocitos con su evolución temporal y los linajes afectados. La hipocelularidad con compromiso multilinaje orienta hacia producción insuficiente; la marcada reducción o ausencia de precursores eritroides, acompañada de anemia y reticulocitopenia profunda, caracteriza la aplasia pura de serie roja[7]. En contraste, la conservación de megacariocitos no demuestra destrucción plaquetaria inmunológica ni permite establecer por sí sola el diagnóstico de trombocitopenia inmune[2]. La evaluación de las causas infecciosas debe orientarse según la fase postrasplante, la intensidad de la inmunosupresión y el patrón hematológico. La anemia con reticulocitopenia profunda exige investigar parvovirus B19 mediante PCR en sangre, ya que una serología negativa no excluye infección en este contexto[8]. Ante citopenias de más de una línea, debe evaluarse la participación de citomegalovirus y diferenciar sus efectos sobre la hematopoyesis, de la mielotoxicidad del tratamiento de la misma[9]. En presencia de mielosupresión o recuperación hematopoyética retrasada, debe considerarse el herpes virus 6, cuya reactivación se ha asociado con retraso de la recuperación plaquetaria; la interpretación requiere concordancia clínica y exclusión de integración cromosómica cuando corresponda, sin que la ADNemia aislada justifique tratamiento antiviral[9,10]. La combinación de anemia y trombocitopenia exige investigar microangiopatía trombótica asociada al trasplante (MAT-T). Los criterios armonizados en la actualidad, permiten el diagnóstico clínico cuando al menos cuatro de siete características —anemia, trombocitopenia, elevación de lactato deshidrogenasa, esquistocitos, hipertensión, aumento de C5b-9 soluble y proteinuria— son detectadas en dos evaluaciones dentro de catorce días. La sospecha obliga a estratificar el riesgo y considerar el manejo específico de la lesión endotelial[12].

Citopenias inmunomediadas

La patogenia de las citopenias inmunomediadas luego del alo-TCH no está completamente definida. La lesión tímica inducida por el acondicionamiento y la recuperación alterada de los linfocitos T reguladores pueden comprometer la tolerancia inmunológica y

facilitar la expansión de poblaciones autorreactivas. La inflamación y las infecciones virales podrían contribuir a este proceso[2]. La anemia hemolítica inmune puede desarrollarse con quimerismo del donante, lo que indica que la persistencia de células inmunes del receptor no es necesaria para su aparición[2,13]. Estas complicaciones pueden afectar uno o varios linajes y manifestarse desde las primeras semanas hasta años después del trasplante, en ocasiones durante la reducción de la inmunosupresión[2]. La incidencia varía entre series por las diferencias en las poblaciones, las plataformas de trasplante y los criterios diagnósticos. Existe una asociación en anemia hemolítica con la disparidad HLA y los donantes no relacionados; una cohorte multicéntrica identificó al trasplante haploidéntico y la enfermedades injerto contra huésped crónica como factores asociados[14]. Estos antecedentes justifican considerar el diagnóstico ante una citopenia compatible, pero no permiten atribuirle un mecanismo inmune ni extender esas asociaciones a todos los linajes. La decisión de tratar depende de la repercusión clínica, la progresión de la citopenia y el requerimiento de soporte. La hemólisis grave, el sangrado significativo y las infecciones en presencia de neutropenia exigen una intervención inmediata, en cambio, los cuadros estables pueden admitir vigilancia estrecha[2].

Anemia hemolítica autoinmune

El diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) después del alo-TCH requiere demostrar hemólisis y sustentar su naturaleza inmunológica. Con una incidencia en pacientes sometidos a trasplante alogénico que varía entre los estudios, desde menos del 1% hasta el 6%[15]. La evaluación inicial comprende el recuento absoluto de reticulocitos, lactato deshidrogenasa, bilirrubina indirecta, haptoglobina, frotis de sangre periférica y prueba de antiglobulina directa con reactivos monoespecíficos para IgG y C3d[2,16]. Una prueba positiva no establece por sí sola el diagnóstico de AHAI, ya que también puede reflejar aloanticuerpos implicados en reacciones transfusionales o en complicaciones de la incompatibilidad ABO[17]. La identificación de anticuerpos en plasma y, cuando corresponda, el análisis del eluido y las técnicas de adsorción permiten caracterizar la reactividad eritrocitaria y detectar aloanticuerpos enmascarados por autoanticuerpos. Su interpretación debe integrar los antecedentes transfusionales e inmunohematológicos del receptor y del donante. Si se sospecha anticuerpos fríos, deben determinarse el título de crioaglutininas y su amplitud térmica. La ausencia de reticulocitosis no descarta hemólisis y puede reflejar una respuesta eritropoyética insuficiente, particularmente cuando coexiste función deficiente del injerto[18]. En la AHAI por anticuerpos calientes, los corticosteroides constituyen el tratamiento inicial de primera línea. En adultos, prednisona 1 mg/kg/día es un esquema de primera línea. Rituximab debe considerarse tempranamente en hemólisis grave, incremento del requerimiento transfusional, respuesta insuficiente o dependencia de corticoides, siendo el esquema más utilizado 375 mg/m² semanal durante cuatro semanas. La evidencia procede de estudios observacionales. Se opta por no prolongar una monoterapia claramente ineficaz para incorporar una estrategia dirigida[16]. La complejidad serológica no debe demorar una transfusión necesaria con anemias clínicamente significativas. La selección de concentrados eritrocitarios debe acordarse con medicina transfusional, considerando los anticuerpos conocidos y la urgencia clínica[19]. Una reducción progresiva de corticoides debe acompañar el control de la hemólisis, con el control simultáneo de inmunoglobulinas, infecciones y toxicidad. La estabilización de la hemoglobina y la menor dependencia transfusional tienen más valor que la persistencia aislada de una prueba de antiglobulina positiva[2,16]. En AHAI refractaria, el fracaso de rituximab no descarta un mecanismo humoral. Otras alternativas como daratumumab y bortezomib ofrecen intervenciones dirigidas a ese compartimento, mientras que sirolimus actúa sobre vías de activación y regulación linfocitaria. Su selección debe seguir a una reevaluación del diagnóstico, con especial atención a la carga de inmunosupresión y al riesgo infeccioso. La evidencia para estas alternativas deriva de casos y series pequeñas; daratumumab es una opción de rescate seleccionada, cuya eficacia en AHAI no debe equipararse a la experiencia más consistente en aplasia eritroide por incompatibilidad ABO[20-22].

Trombocitopenia inmune

La trombocitopenia inmune después del alo-TCH es un diagnóstico de exclusión que debe considerarse ante una caída plaquetaria predominantemente aislada, una vez descartadas alteraciones del

injerto, recaída, infección, toxicidad farmacológica y microangiopatía trombótica asociada al trasplante[23]. El frotis y, cuando corresponda, la evaluación medular permiten caracterizar el mecanismo; la conservación de megacariocitos puede apoyar el diagnóstico, pero no lo confirma. La determinación rutinaria de anticuerpos antiplaquetarios no se recomienda por su limitada sensibilidad y especificidad[2]. La indicación de tratamiento depende del sangrado, el recuento plaquetario y los factores adicionales de riesgo hemorrágico[19]. En pacientes con plaquetas superiores a 30×10^9/L, sin sangrado ni factores de riesgo, puede adoptarse una conducta de observación. Los corticosteroides constituyen la primera línea, con inmunoglobulina intravenosa cuando se requiere un incremento plaquetario rápido; debe limitarse la exposición prolongada a corticosteroides y considerar rituximab según la evolución y el riesgo de intensificar la inmunosupresión[2]. En enfermedad refractaria, eltrombopag o romiplostim ofrecen una alternativa para estimular la producción plaquetaria, especialmente cuando la inmunosupresión adicional no se aconseja. Su respuesta no demuestra un mecanismo inmunológico, dado que también pueden mejorar la trombocitopenia asociada a función deficiente del injerto. Daratumumab puede considerarse como rescate excepcional tras el fracaso de otras estrategias[18,24]. La esplenectomía sólo es considerada en situaciones excepcionales por su morbilidad en este contexto[2].

Neutropenia autoinmune

La neutropenia inmune constituye una complicación infrecuente del alo-TCH, cuya incidencia depende de la población estudiada, el umbral de neutrófilos utilizado y los criterios de confirmación inmunológica[25]. Las enfermedades no malignas, la depleción de linfocitos T, determinadas fuentes celulares y la alteración de la reconstitución inmunitaria se han relacionado con citopenias inmunomediadas, pero no constituyen factores de riesgo validados para neutropenia inmune[26]. Debe sospecharse ante neutropenia persistente o recurrente sin una explicación por toxicidad a fármacos, infecciones, recaída o disfunción del injerto. La evaluación integra la dinámica del hemograma, el quimerismo y, cuando corresponde, el estudio medular. La detección de anticuerpos antigranulocitarios aporta evidencia de apoyo, pero su limitada sensibilidad y especificidad impide utilizarlos como criterio diagnóstico aislado[2]. El manejo debe priorizar la prevención y el control de las infecciones. Estimulante de colonias granulocitas, constituye la intervención inicial en neutropenia grave, particularmente con un recuento absoluto inferior a $0,5 \times 10^9$/L, infecciones recurrentes o una infección activa; la frecuencia de administración debe ajustarse a la respuesta y a la evolución clínica[26]. La neutropenia profunda y prolongada requiere valorar profilaxis antifúngica según el riesgo del receptor. Los corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa o rituximab deben reservarse para cuadros persistentes o refractarios con evidencia convincente de un mecanismo inmune, dado que su respaldo procede de experiencias pequeñas y la inmunosupresión adicional puede agravar el riesgo infeccioso[2,26].

Incompatibilidad ABO y prevención de complicaciones

La incompatibilidad ABO es frecuente en el alo-TCH, dado que los sistemas ABO y HLA se heredan de manera independiente. No constituye una contraindicación, pero exige planificación inmunohematológica desde la selección del donante hasta la recuperación eritroide. La incompatibilidad mayor se define por la presencia de isohemaglutininas del receptor dirigidas contra antígenos eritrocitarios del donante; la menor, por isohemaglutininas del donante contra eritrocitos del receptor; y la bidireccional, por la coexistencia de ambas. Aunque su asociación con la supervivencia es heterogénea, el riesgo de hemólisis inmediata o diferida, retraso de recuperación eritroide y aplasia pura de serie roja está bien establecido[7,27]. Antes del acondicionamiento debe completarse la evaluación inmunohematológica de donante y receptor, incluidos los grupos ABO/RhD, los antecedentes de anticuerpos eritrocitarios y la titulación de las isohemaglutininas pertinentes. La manipulación del injerto debe definirse según la dirección de la incompatibilidad, los títulos y su contenido eritrocitario y plasmático. El EBMT recomienda, en incompatibilidad mayor con título anti-donante del receptor ≥1:32, mantener el volumen eritrocitario residual del injerto de sangre periférica por debajo de 20 mL y realizar depleción eritrocitaria del injerto de médula ósea. En incompatibilidad menor con título anti-receptor del donante ≥1:256, recomienda depleción plasmática de ambas fuentes

celulares. En incompatibilidad bidireccional pueden requerirse depleción eritrocitaria y plasmática combinadas[7]. Estos umbrales deben interpretarse con la metodología de titulación del laboratorio y el protocolo institucional, dado que los resultados no son directamente intercambiables entre técnicas[27]. La manipulación del producto reduce el riesgo de hemólisis durante la infusión, pero no garantiza la prevención de las complicaciones tardías: la depleción plasmática no elimina los linfocitos B pasajeros y la depleción eritrocitaria no modifica la persistencia de células plasmáticas del receptor productoras de isohemaglutininas[7,27]. El plan preventivo debe incluir vigilancia de hemólisis y recuperación eritroide, además de una estrategia transfusional acordada con medicina transfusional. Los concentrados eritrocitarios deben ser compatibles con donante y receptor; para plasma y plaquetas debe priorizarse también la compatibilidad con ambos, considerando alternativas con contenido plasmático reducido cuando corresponda[19].

Aplasia pura de serie roja

La aplasia pura de serie roja (APSR) es una complicación rara, pero grave después de un alo-TCH[30]. Con incompatibilidad ABO mayor o bidireccional se caracteriza por anemia dependiente de transfusiones, reticulocitopenia profunda y ausencia o marcada reducción de precursores eritroides, con recuperación de los restantes linajes. Su mecanismo predominante es la persistencia de isohemaglutininas contra donante producidas por células plasmáticas residuales del receptor, que impiden la recuperación eritroide. El diagnóstico requiere excluir parvovirus B19, recaída, toxicidad farmacológica y otras causas de producción insuficiente. El quimerismo completo del donante no excluye APSR, porque la persistencia de células plasmáticas del receptor no necesariamente se refleja en las determinaciones habituales de quimerismo[7,28,29]. Los títulos pretrasplante de isohemaglutininas permiten identificar un mayor riesgo, pero los puntos de corte publicados, incluido 1:64 para IgG, dependen de la metodología y no constituyen umbrales universales de intervención. Una vez establecida la APSR, la conducta debe integrar la evolución reticulocitaria, la persistencia de anticuerpos, la carga transfusional y sus complicaciones[29]. La recuperación espontánea justifica observación en pacientes estables con signos de recuperación eritroide; sin embargo, una dependencia transfusional sostenida sin tendencia favorable requiere considerar tratamiento dirigido. La evidencia disponible no respalda el uso obligado de eritropoyetina, rituximab e infusión de linfocitos del donante[28,31]. Daratumumab actúa sobre células CD38 positivas, incluidas las células plasmáticas responsables de mantener las isohemaglutininas, y constituye una alternativa dirigida al mecanismo de la APSR. En la cohorte internacional del EBMT, que incluyó 45 adultos dependientes de transfusiones al inicio del tratamiento, la incidencia acumulada de independencia transfusional —definida como al menos 12 semanas sin transfusiones— fue del 69% a los seis meses y del 80% a los doce meses.. Daratumumab se utilizó en primera línea en un tercio de los pacientes y después de otros tratamientos en los restantes. Estos resultados respaldan su actividad clínica, aunque el diseño observacional, la ausencia de un grupo comparador y la heterogeneidad terapéutica impiden demostrar superioridad frente a otras estrategias[31]. A partir de esta experiencia, los autores proponen considerar daratumumab temprano en la APSR dependiente de transfusiones, particularmente hacia los dos a tres meses después del alo-TCH, e incluso como primera línea en pacientes seleccionados con anemia grave, deterioro clínico o contraindicaciones para otras terapias inmunosupresoras[31]. Los esquemas sugeridos incluyen 16 mg/kg por vía intravenosa semanal durante cuatro a seis administraciones o 1800 mg por vía subcutánea semanal, con reevaluación después de dos a cuatro dosis. La duración debe ajustarse a la recuperación eritroide y a la reducción del soporte transfusional; no existe una comparación que establezca equivalencia entre vías ni una duración óptima[22]. El potencial beneficio debe ponderarse frente a la vulnerabilidad infecciosa del receptor. En la cohorte se informaron eventos adversos graves en siete pacientes, entre ellos neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía por SARS-CoV-2 y reactivación de CMV. Antes del tratamiento debe optimizarse el control de las infecciones activas, dosaje de inmunoglobulinas, la inmunosupresión concomitante y la profilaxis infecciosa institucional, además de coordinar el soporte transfusional. El objetivo es alcanzar independencia transfusional sostenida con la menor exposición adicional necesaria[30-32].

Hemólisis diferida y síndrome del linfocito pasajero

El síndrome del linfocito pasajero constituye la expresión característica de la incompatibilidad menor: linfocitos B transferidos con el injerto producen anticuerpos contra eritrocitos residuales del receptor. Debe sospecharse ante una caída aguda de hemoglobina con hemólisis durante las primeras una a tres semanas, aun cuando ya se utilicen concentrados eritrocitarios del grupo O. El acondicionamiento de intensidad reducida puede prolongar la coexistencia de eritrocitos del receptor con células inmunes del donante. Además de ABO, pueden participar antígenos Rh, Kidd, Kell y otros sistemas[7,27,33]. La identificación de la especificidad y la prueba de antiglobulina directa, con elución cuando corresponde, permiten vincular la hemólisis con el anticuerpo del donante. El soporte debe utilizar eritrocitos carentes del antígeno reconocido y compatibles con la situación dinámica de receptor y donante. La selección por el grupo histórico del receptor puede aportar nuevas células susceptibles de destrucción. Muchos episodios son autolimitados, pero el descenso rápido de hemoglobina, la hemoglobinuria o la repercusión orgánica exigen soporte intensivo y vigilancia renal. Rituximab o el recambio plasmático pueden considerarse en presentaciones graves seleccionadas; su respaldo deriva de reportes y series y no justifica su uso rutinario en cuadros de evolución favorable[7,27]. La transfusión de eritrocitos de grupo O reduce la exposición a antígenos A o B, pero no elimina las células residuales del receptor ni neutraliza todos los anticuerpos no ABO. La experiencia reciente de bancos de sangre muestra que pueden ocurrir episodios de síndrome del linfocito pasajero pese a esta estrategia. La recomendación es mantener la vigilancia de hemólisis durante la ventana de riesgo y definir el soporte de acuerdo con el anticuerpo y la evolución serológica, sin interpretar la compatibilidad de las unidades transfundidas como garantía de prevención[27,33].

Soporte transfusional y anticuerpos eritrocitarios no ABO

Durante la transición hematopoyética, los concentrados eritrocitarios deben ser compatibles con receptor y donante cuando sea posible, y la selección de plasma y plaquetas debe evitar aportar isohemaglutininas incompatibles. El cambio al grupo del donante no se decide por calendario ni por el quimerismo aislado: requiere documentar conversión eritroide y desaparición de los anticuerpos relevantes según el protocolo del centro. Los componentes celulares deben cumplir las indicaciones de leucorreducción e irradiación correspondientes al receptor de trasplante. Este plan debe estar disponible desde el pretrasplante y actualizarse ante cambios serológicos[7]. Los anticuerpos Rh, Kell, Kidd y de otros sistemas añaden complejidad tanto antes como después del procedimiento. Aunque la hemólisis grave es infrecuente en términos absolutos, pueden aumentar la utilización de concentrados eritrocitarios y dificultar la provisión de unidades. El historial de anticuerpos clínicamente significativos debe conservarse incluso cuando dejan de detectarse, orientando la selección de unidades negativas para el antígeno correspondiente. La compatibilización extendida puede individualizarse en pacientes con aloinmunización o soporte complejo, pero la evidencia disponible no fundamenta una política universal para todos los receptores[7,34]. El uso de daratumumab exige comunicación anticipada con medicina transfusional. Antes del tratamiento deben obtenerse ABO/RhD y pesquisa basal de anticuerpos; el fenotipo o genotipo se considera según el historial y el protocolo local. Los Anti-CD38 pueden generar reactividad en pruebas de antiglobulina indirecta y de compatibilidad, habitualmente sin alterar ABO/RhD. El tratamiento de eritrocitos reactivos con ditiotreitol permite resolver la interferencia, pero destruye antígenos Kell: deben proveerse unidades K negativas salvo que el paciente sea conocido como K positivo, además de respetar los aloanticuerpos históricos. La reactividad posterior al fármaco no debe confundirse con nueva hemólisis autoinmune[35,36].

Conclusiones

La evaluación de una citopenia después del alo-TCH debe establecer el estado de la enfermedad y del injerto antes de atribuir un mecanismo inmune. Quimerismo, médula ósea, reticulocitos, hemólisis y revisión infecciosa y farmacológica permiten distinguir producción insuficiente, destrucción y consumo. La sospecha de MAT-T merece una investigación específica, sobre todo cuando coexisten anemia y trombocitopenia. Esta delimitación evita tratamientos discordantes y permite concentrar la intervención en el proceso que compromete al pa-

ciente[1,3,4,10]. Las citopenias inmunomediadas y las complicaciones ABO comparten la participación de anticuerpos, pero difieren en su origen, su diana y su historia natural. El tratamiento debe vincularse a esa biología y a la repercusión clínica, con incorporación temprana de estrategias dirigidas cuando el cuadro lo requiere y reevaluación de la inmunosupresión acumulada. Daratumumab reúne una señal consistente para APSR persistente por incompatibilidad ABO; en otras citopenias permanece como rescate seleccionado. La coordinación con medicina transfusional y la vigilancia infecciosa forman parte de cada decisión terapéutica[2,6,7,21,30,31,35].

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

Bibliografía

1. Passweg, Jakob R., Helen Baldomero 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 Transplantation 2025; 60 (4): 519–28.
2. Baur K, Buser AS, Infanti L y col. Immune cytopenia after allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: challenges, approaches, and future directions. Lancet Haematol 2021; 8:e229-e239.
3. Sureda A, Carpenter PA, Bacigalupo A y col. Harmonizing definitions for hematopoietic recovery, graft rejection, graft failure, poor graft function, and donor chimerism in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report on behalf of the EBMT, ASTCT, CIBMTR, and APBMT. Bone Marrow Transplant 2024; 59:832-837.
4. Clark A, Clouston H, Rao K y col. UK recommendations for chimerism testing and monitoring following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): Best practice consensus guidelines from the British Society for Blood and Marrow Transplant and Cellular Therapies (BSBMTCT), NHS England Genomic Laboratory Hub (GLH) Haematological Malignancies Working Group, UK Cancer Genetics Group (UKCGG) and the UK National External Quality Assessment Service for Leucocyte Immunophenotyping (UK NEQAS LI). Br J Haematol 2025; 207:1802-1814.
5. Prabahran A, Koldej R, Chee L y col. Clinical features, pathophysiology, and therapy of poor graft function post-allogeneic stem cell transplantation. Blood Adv 2022; 6:1947-1959.
6. Müskens KF, Lindemans CA, Dandis R y col. Definitions, incidence and outcome of poor graft function after hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Blood Rev 2023; 60:101076.
7. Marco-Ayala J, Gómez-Seguí I, Sanz G y col. Pure red cell aplasia after major or bidirectional ABO incompatible hematopoietic stem cell transplantation: to treat or not to treat, that is the question. Bone Marrow Transplant 2021; 56:769-778.
8. Kampouri E, Little JS, Crocchiolo R y col. Human herpesvirus-6, HHV-8 and parvovirus B19 after allogeneic hematopoietic cell transplant: the lesser-known viral complications. Curr Opin Infect Dis 2024; 37:245-253.
9. Ljungman P, Sophie A, Roy F y col. "Recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia for the Management of Cytomegalovirus in Patients after Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation and Other T-Cell-Engaging Therapies." The Lancet Infectious Diseases 2025 e451–62.
10. Kampouri E, Handley G, Phan TL y col. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series #9: Management of Human Herpesvirus 6B After Hematopoietic Cell Transplantation and Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. Transplant Cell Ther. 2025;31(8):480-493.
11. Hosseini-Moghaddam SM, Johnstone RB, Mazzulli T y col. Clinical Impact of Human Herpesvirus 6B Reactivation on Engraftment and Outcomes Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2026;32(5):615.e1-615.e14.
12. Schoettler ML, Carreras E, Cho B y col. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a report on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Transplant Cell Ther 2023; 29:151-163.
13. Lv W, Qu H, Wu M y col. Autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: A southern China multicenter ex-

perience. Cancer Med. 2019;8(15):6549-6558.

14. Kennedy C, Jackson E."The Effect of HLA Matching and Donor Relatedness on the Risk of Autoimmune Haemolytic Anaemia in Haematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis." EJHaem 2022.3 (3): 609–18.
15. An Z, Zhang L, Zhao P y col. Novel insights from a large cohort: elucidating incidence, risk factors, treatment, and prognostic predictors in autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Transl Int Med 2026; 14:225-236.
16. Jäger U, Barcellini W, Broome C y col. "Diagnosis and Treatment of Autoimmune Hemolytic Anemia in Adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting." Blood 2020. Reviews 41 (100648): 100648.
17. Barcellini W, Fattizzo B. Management of refractory autoimmune hemolytic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: current perspectives. J Blood Med 2019; 10:265-278.
18. Migdady Y, Ediriwickrema A, Jackson RP y col. Successful treatment of thrombocytopenia with daratumumab after allogeneic transplant: a case report and literature review. Blood Adv 2020; 4:815-818.
19. Schrezenmeier H, Körper S, Höchsmann B y col. Transfusion Support. En: The EBMT Handbook: Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapies. Sureda A, Corbacioglu S, Greco R, Kröger N, Carreras E, editores. 2024, p. 203-210. 8ª edición. Springer, Cham.
20. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D y col. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. Blood Adv 2018; 2:2550-2553.
21. Casem K, Monaco-Cermak S, Lin A y col. Daratumumab therapy for refractory immune cytopenias after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2026; 61:1111-1114.
22. Giammarco S, Limongiello MA, Di Marino L y col. The role of daratumumab in complications post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center prospective study on PRCA and AIHA. Bone Marrow Transplant 2025; 60:305-309.
23. Schoettler ML, Carreras E, Cho B y col. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: a report on behalf of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, American Society for Transplantation and Cellular Therapy, Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group, and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Transplant Cell Ther 2023; 29:151-163.
24. Jing X, Li D ,Su S y col. "Effective Treatment with Daratumumab in Post-HSCT Refractory Immune-Mediated Cytopenias: A Case Report and Literature Review." 2025. Frontiers in Immunology 16 (1625365): 1625365.
25. Miller PDE, Snowden JA, De Latour RP y col. Autoimmune cytopenias (AIC) following allogeneic haematopoietic stem cell transplant for acquired aplastic anaemia: a joint study of the Autoimmune Diseases and Severe Aplastic Anaemia Working Parties (ADWP/SAAWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant. 2020;55(2):441-451.
26. Benítez C, María I, Mariona M y col. "Autoimmune Neutropenia: A Rare Complication of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation?" Frontiers in Immunology 16 2025 (1640546): 1640546.
27. Güven M, Peczynski C, Boreland W y col. The impact of ABO compatibility on allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes: a contemporary and comprehensive study from the transplant complications working party of the EBMT. Bone Marrow Transplant 2025; 60:956-963.
28. Longval T, Galimard JE, Leprêtre AC y col. Treatment for pure red cell aplasia after major ABO-incompatible allogeneic stem cell transplantation: a multicentre study. Br J Haematol 2021; 193:814-826.
29. Metafuni E, Busnego Barreto MT, Valentini CG y col. Pure red cell aplasia among ABO mismatched hematopoietic stem cell transplant recipients: a 13-years retrospective study and literature review. Front Oncol 2024; 14:1386670.
30. Gagelmann N, de Witte M, Peczynski C y col. Daratumumab for PRCA after HCT: study and practical considerations from the EBMT Transplant Complications Working Party. Blood Cancer J 2025; 15:106.
31. Weverling F, Roeven M, Nijssen C y col. Efficacy and safety of daratumumab in pure red cell aplasia after allogeneic transplantation: Dutch real-world data. Blood Adv 2024; 8:1683-1686.
32. Bertone EJ, Milanesio M, Garcia M y col. Pure red cell aplasia after ABO-incompatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation successfully treated with daratumumab: report of two cases. J Med Cases 2025; 16:309-313.

33. Javanbakht A, Adkins BD, Sarode R. A survey of transfusion support strategies for passenger lymphocyte syndrome in minor ABO-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfusion 2026; 66:1597-1601.

34. Kogler V, Pagano MB, Fontaine MJ y col. Serologic characteristics and clinical significance of non-ABO red blood cell antibodies in hematopoietic stem cell transplantation: the BEST Collaborative Study. Transplant Cell Ther 2026; 32:179.e1-179.e10.

35. Tauscher C, Moldenhauer S, Bryant S y col. Antibody incidence and RBC transfusions in patients on daratumumab. Transfusion. 2021; 61(12): 3468–72.

36. Lee ES, Hendrickson JE, Tormey CA. RBC alloimmunization and daratumumab: Are efforts to eliminate interferences and prevent new antibodies necessary? 12):3283-3285.

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.

Seguimiento post-trasplante en adolescentes y su transición a la medicina del adulto

Post-transplant follow-up in adolescents and transition to adult care

Mariana Roizen.

Unidad de trasplante de médula ósea, Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, CABA, Argentina

mroizen@gmail.com

TRASPLANTE
Seguimiento post trasplante: no todo es enfermedad injerto vs huésped

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 247-256, 2026

Palabras claves: Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas;
Adolescente y Adulto Joven;
Transición a la Atención Médica del Adulto.

Keywords: Hematopoietic Stem Cell Transplantation;
Adolescent and Young Adult;
Transition to Adult Care.

Introducción

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es el mejor o único tratamiento curativo para diversas enfermedades hematológicas, oncológicas, inmunológicas y de errores congénitos del metabolismo en Pediatría. El número de pacientes trasplantados aumenta año tras año debido a la posibilidad de nuevas fuentes de tejido hematopoyético y nuevas tecnologías, así como aumenta su supervivencia gracias a los avances en los cuidados de soporte[1-3].

Estos sobrevivientes constituyen una población en riesgo para padecer problemas de salud relacionados con la enfermedad que motivó el trasplante, sus tratamientos previos, los regímenes condicionantes y las complicaciones relacionadas con el trasplante. El compromiso de órganos resultante debido a secuelas, aparición de complicaciones por toxicidad tardía, y/o nuevos eventos como segundas enfermedades malignas va a determinar su morbimortalidad y Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) a largo plazo[4-7]. La aparición o el impacto de todas estas complicaciones, en adelante Efectos tardíos (ET), puede ser variable e incluso aumentar a lo largo de toda su vida. Por lo tanto, el seguimiento longitudinal es fundamental tanto para el acompañamiento del compromiso de la salud integral que ya puede existir como para la vigilancia de aparición de nuevos ET, a los fines de lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno. Asimismo, es muy importante que mantengan un estilo de vida sano que evite agregar nuevos factores de riesgo para su salud[8-10].

Sin embargo, no es infrecuente el incumplimiento de estas recomendaciones en la medida que aumenta el tiempo trascurrido desde el trasplante. Cuando estas necesidades no se cumplen, está demostrado que aumenta considerablemente el riesgo de morbi-mortalidad. La continuidad del cuidado va a impactar entonces en su pronóstico, apareciendo la Transición a la medicina del adulto (TMA) como un momento clave para que esta pueda cumplirse[11-12].

En el presente trabajo se intentará profundizar en aspectos considerados relevantes para asegurar un cuidado adecuado a las necesidades de los adolescentes y/o adultos jóvenes que recibieron un TCPH en edad pediátrica.

¿Por qué no es lo mismo el seguimiento de sobrevivientes de un trasplante en edad pediátrica que el de uno en la adultez?

Si bien el concepto de efectos tardíos y la relevancia del seguimiento posterior se aplican a todos los sobrevivientes de un TCPH, los pacientes que lo reciben en edad pediátrica presentan una vulnerabilidad particular debido a la alta sensibilidad de los tejidos y órganos en pleno proceso de crecimiento, a las enfermedades de base con perfiles de morbilidad diferente y a los tratamientos agresivos para aquellos con enfermedades malignas. Por otro lado, dado que un niño o un adolescente tiene muchos años de vida por delante, el impacto acumulativo de convivir con un compromiso de órganos ya establecido y la probabilidad de aparición posterior de ET que se amplifica por la larga latencia, operan de manera diferente que en un paciente que se trasplanta en edad adulta[9,10, 13,14].

En línea con este razonamiento, una diferencia sustancial radica en que la enfermedad y el trasplante interfieren en ventanas críticas del crecimiento físico, el desarrollo puberal, neurocognitivo, el aprendizaje y la socialización. A esto se suma que las nuevas complicaciones que vayan apareciendo a lo largo de los años también van a repercutir en el crecimiento, el desarrollo y la plena inserción del individuo.

Respecto de la toxicidad tardía, su incidencia sobre ciertos órganos o sistemas es mayor en la población pediátrica que en la adulta, y este riesgo se incrementa cuando es menor la edad al momento del trasplante. Esto se evidencia especialmente en las complicaciones endocrinológicas, óseas, cardio-metabólicas, neurocognitivas y en la predisposición a neoplasias secundarias.

En relación a la Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc), en niños y adolescentes no sólo exige un abordaje clínico diferencial (que abarca la profilaxis, evaluación y tratamientos), sino que. también va a repercutir junto con el resto de las co-morbilidades en el crecimiento y el desarrollo y la aparición de ET[15-17].

Por otra parte, debe recordarse que algunas de las enfermedades pediátricas de base que motivan el TCPH son de origen sindrómico y/o genético. En consecuencia, estas condiciones pueden sumar complicaciones que no se resuelven con el trasplante (como el compromiso corneal u óseo en las Mucopolisacaridosis) o bien sumar factores de riesgo para el desarrollo de ET (como la predisposición a neoplasias secundarias en la Anemia de Fanconi o la vulnerabilidad para el compromiso neurocognitivo en ciertos Errores innatos de la inmunidad)[10].

Adolescentes y adultos jóvenes que han recibido o reciben un TCPH

Todos los aspectos descriptos en el punto anterior van a tener impacto en los adolescentes que reciben un trasplante en edad pediátrica, tanto en los que lo hicieron a una edad más pequeña y luego atraviesan la adolescencia con la carga de morbilidad ya mencionada, como en aquellos que se inicia la enfermedad y/o se realizan intervenciones que incluyen el trasplante en la adolescencia.

Debe recordarse que la adolescencia es una etapa de grandes cambios y, sobre esta crisis vital, los adolescentes trasplantados suman el peso de su condi-ción de salud, las exigencias de los tratamientos y la incertidumbre ante los riesgos futuros.

Asimismo, los pacientes que se trasplantan en este grupo etario presentan tasas de supervivencia inferiores, un fenómeno que en parte se atribuye a diferencias biológicas específicas. En el plano psicosocial, deben interrumpir actividades cardinales como estudios o trabajo y luego, más de la mitad de los pacientes señala dificultades para retomarlas, así como discontinuidades en su cobertura de salud. Debido al momento de la intervención hay también un alto impacto en la perdida de la fertilidad así como en su CVRS. Con frecuencia, los jóvenes refieren dificultades vinculadas a la sexualidad, las relaciones de pareja, la intimidad, la percepción de la imagen corporal y una sensación de pérdida de control sobre su propia vida[10].

Lineamientos generales para el seguimiento y transición a la medicina del adulto en adolescentes[18-22].

- Atención de adolescentes: Todos los adolescentes se enfrentan a los desafíos del paso de la infancia a la edad adulta, una etapa caracterizada por nuevas experiencias, mayor vulnerabilidad hacia conductas de riesgo, menor autorregulación y una mayor labilidad emocional, vinculadas en parte a cambios en la fisiología cerebral y en los cambios en la imagen corporal. Las recomendaciones para la *Atención integral de adolescentes* tienen como principales ejes fomentar la adquisición gradual

de la autonomía y reconocerlos como sujetos de derechos. Los principales derechos que debe tenerse en cuenta son los de confidencialidad, intimidad en la consulta y recibir información sobre su salud. Por ello, resulta importante destinar un espacio exclusivo a solas con el paciente en cada consulta, e incluir tanto los aspectos específicos de su patología como su salud integral (vida social, escolaridad, vínculos y salud sexual).

- Atención de adolescentes trasplantados: Al enfoque general de atención de adolescentes deben agregarse aquellas recomendaciones específicas por su condición. Los sobrevivientes de un TCPH en edad pediátrica comparten con otros jóvenes con enfermedades crónicas o complejas el concepto de *necesidades especiales de atención de salud*. Esto implica un requerimiento asistencial superior al de la población general, de alta calidad, centrado en el paciente y su familia, adaptado a los riesgos individuales de seguimiento y articulado mediante una coordinación interdisciplinaria que garantice la continuidad de los cuidados.
- Transición y transferencia a la medicina de adultos: El pasaje de los adolescentes y adultos jóvenes desde los centros asistenciales pediátricos hacia los servicios de adultos constituye un proceso complejo. Mientras que la *transferencia* se define como el evento puntual del cambio de equipo o institución, la *transición* es un proceso dinámico, planificado y continuo que abarca a la transferencia misma. Este proceso requiere que los jóvenes adquieran conocimientos y habilidades orientados a incrementar su autonomía y preparándolos para asumir la responsabilidad de su autocuidado. Del mismo modo, requiere la adecuada preparación de sus familias y de los equipos de salud. La interrupción de este proceso puede resultar crítica: es frecuente que algunos pacientes abandonen los controles o tratamientos al dejar el ámbito pediátrico, o bien que se enfrenten a centros de atención de adultos con recursos deficitarios para su manejo específico, configurando una situación de riesgo. Diversas guías internacionales recomiendan estructurar la atención sanitaria para adultos jóvenes con necesidades especiales enfatizando la designación de profesionales coordinadores, la disponibilidad de resúmenes de historia clínica accesibles, un plan de transición formalizado, guías de seguimiento para los diferentes grupos de pacientes y estratificadas por riesgo, educación del adolescente/adulto joven adaptada a su nivel de desarrollo y, según el contexto regional, la garantía de una cobertura médica.

¿Qué necesita para su seguimiento médico cada adolescente o adulto joven que recibió un TCPH en edad pediátrica?

Como ya fue mencionado, el seguimiento durante la etapa pediátrica y luego de la transición debe adecuarse tanto con lineamientos generales de seguimiento como con las necesidades particulares de cada paciente según sus antecedentes. Existen distintas guías internacionales con recomendaciones para el seguimiento de sobrevivientes de trasplante basados en las exposiciones previas, la enfermedad de base y los sistemas ya comprometidos. Al momento de confeccionar un plan de seguimiento para un grupo de pacientes trasplantados, es necesario consultar dichas guías y adaptarlas, cuando corresponda, a la experiencia y los recursos disponibles en cada centro[10,13,14].

A partir de estos lineamientos, para definir las necesidades de un paciente en particular debemos considerar dos ejes: por un lado, cuál es el compromiso de órganos que ya presenta y, por el otro, la probabilidad de desarrollar nuevos ET en el tiempo, según la evaluación de los factores de riesgo en base a sus antecedentes. Con estos datos se diseña un plan de atención y vigilancia a medida, el cual determinará también el tipo y el ámbito de atención médica que el paciente requerirá durante su adolescencia y al momento de la transición a la medicina de adultos (TMA).

Entre los principales factores de riesgo y antecedentes que deben jerarquizarse se encuentran:

- Sexo y la edad al momento del trasplante (y al diagnóstico de la enfermedad de origen, si correspondiera).
- Enfermedad que motivó la indicación del TCPH: las enfermedades malignas agregan la toxicidad de los tratamientos previos (quimio o radioterapia) y las no malignas morbilidades propias de cada enfermedad.
- Antecedentes pre-trasplante y complicaciones tempranas postrasplante (complicaciones y tratamientos recibidos): pueden sumar secuelas y toxicidad.
- Régimen de acondicionamiento: distintos perfiles

de toxicidad tardía, con la Irradiación corporal total asociado al mayor riesgo.
- Enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc).

A modo orientador, en la Tabla 1 se sintetiza el seguimiento según órgano/sistema y antecedentes.

Estrategias para la TMA: ¿Adónde lo transfiero?[8,12].

En la bibliografía se describen distintos modelos posibles para el seguimiento de sobrevivientes de un TCPH durante la infancia, sin que exista un único modelo ideal. Los principales incluyen: clínicas especializadas en el seguimiento de sobrevivientes de cáncer, el control a cargo de los equipos de trasplante, o modelos basados en la comunidad (en colaboración con especialistas o equipos de trasplante).

No obstante, existe un amplio consenso en que el seguimiento estructurado aumenta la sobrevida tardía, siendo indispensable garantizar un cuidado coordinado y multidisciplinario (que según el caso puede incluir expertos en trasplante, clínicos, hemato-oncólogos, especialistas, pediatras e internistas). Asimismo, en la importancia de asegurar la transmisión de la información sobre las necesidades de seguimiento tanto a los pacientes y su familia como a los profesionales sin experiencia específica en trasplante.

Para la elección del dispositivo asistencial, al igual que para la planificación del seguimiento previo a la TMA, deben contemplarse múltiples variables: las necesidades médicas particulares del paciente, su lugar de residencia, la cobertura social y el acceso al sistema de salud, así como el nivel de experiencia y disponibilidad de equipos de atención locales. Tomando en cuenta todas estas dimensiones, la estrategia más adecuada consiste en un enfoque individualizado que combine la carga de enfermedad con la viabilidad logística de cada paciente y de su sistema de salud.

Podemos ilustrar este enfoque de confluencia entre las necesidades especiales universales y la marcada heterogeneidad de los requerimientos individuales a través de los siguientes casos clínicos:

Caso 1: Paciente varón de 20 años, de una ciudad del interior del país, con un hijo de 6 meses, trabaja en una fábrica, tiene obra social, y tiene a su cargo la economía de su familia. Recibió un TCPH familiar hace 7 años por una Anemia aplásica severa (Acondicionamiento con régimen de intensidad reducida), sin complicaciones postrasplante de relevancia excepto cataratas incipientes en ambos ojos.

Caso 2: Paciente mujer de 18 años, de un pueblo del interior del país, sin cobertura social. Recibió un TCPH no relacionado por una Leucemia Linfoblástica aguda de alto riesgo hace 5 años (Acondicionamiento con Irradiación corporal total), presentó una EICHc refractaria a corticoides de difícil manejo y con muchas complicaciones asociadas, actualmente inactiva, con inmunosupresión en descenso. Presenta el siguiente compromiso multiorgánico: insuficiencia ovárica, hipotiroidismo, síndrome metabólico, osteonecrosis de caderas con indicación quirúrgica y síndrome de ojo seco.

Si bien el caso 1 requiere continuar seguimiento basado en la prevención y vigilancia de aparición de ET, los mismos podrían realizarse en su lugar de origen si se contara con un profesional (no experto en trasplante pero con conocimiento de las necesidades de seguimiento, podría ser un clínico, generalista o hematólogo) que asuma la responsabilidad, pueda realizar estudios una vez por año (examen físico completo, laboratorio general y hormonas tiroideas) y derivar en caso de ser necesario, sumado al seguimiento de sus cataratas por un oftalmólogo general. Con este plan, sus necesidades estarían cubiertas a priori, evitando someter al paciente a traslados y gastos innecesarios a centros de mayor complejidad. Por el contrario, el caso 2 requiere un seguimiento en un centro de alta complejidad donde puedan manejarse las distintas complicaciones que ya presenta (y tiene alto riesgo de presentar a futuro) por especialistas, así como el manejo por expertos en TCPH que puedan manejar la EICHc. No asegurar este seguimiento iría en detrimento de toda la atención brindada anteriormente y, fundamentalmente, de su pronóstico futuro.

Estrategias para la TMA: ¿Cómo hago la transición?

Para garantizar una TMA exitosa se recomienda una gestión paso a paso similar para otras condiciones de salud y que idealmente incluye[8, 9,12]:

- Momento de la TMA: Si bien existe recomendaciones que mencionan de los 14 a 16 años como un momento oportuno para iniciar el proceso de TMA, con una transferencia final a partir de los 18 años, esto varía según las legislaciones nacionales

Tabla 1. Necesidades de seguimiento según órgano/sistema y antecedentes:

Órgano o sistema	Complicaciones más frecuentes	Principales Factores de riesgo	**Seguimiento** (básico, con hallazgos patológicos se modifica)
Ojos	-Cataratas -Síndrome de ojo seco y otros compromisos oculares asociados a EICHc -Glaucoma	-CC -EICHc -RC con ICT o Busulfan. -MPS (córnea)	-Fondo de ojo, lámpara de hendidura, y agudeza visual en todos los pacientes. -Evaluación de ojo seco (test de Schirmer o BUT) en EICHc -PIO si recibe CC -Cada 1 o 2 años según FR
Boca	-Anormalidades estructurales dentarias -Aumento de caries. -EICHc mucosa oral -Infecciones: cándida, herpes, gingivitis - Cáncer oral	-EICHc -RT craneal o cervical, uso de alquilantes. -TCPH en< 5 años -Anemia de Fanconi	-Control clínico anual (A. Fanconi cada 6m) -Derivar al especialista ante lesiones sospechosas -Seguimiento odontológico para evaluar el desarrollo dentario.
Cardiovascular	-Disfunción cardiaca -Arteriopatía. -Anormalidades de conducción -Enfermedad valvular -Eventos cerebrovasculares -HTA	-Antraciclínicos -ICT -sobrecarga de Fe cardiaca -MPS -Para HTA: compromiso renal, CC, Síndrome metabólico	-ECG y ecocardiograma al año post-TCPH. Solo repite si FR cada 1 o 2 años -Examen físico, control de TA y perfil metabólico anual -Promover hábitos de vida saludable
Respiratorio	-Asociadas a EICHc (BQL obliterante y otras) -Bronquiectasias -Compromiso restrictivo/ intersticial -Otras complicaciones tardías no infecciosas -Infecciones	-EICHc -Infecciones severas o crónicas previas -IS prolongada -EII -ICT	-Evaluar en cada control clínico -Examen funcional respiratorio primeros +2 años o si EICHc o sospecha. -Búsqueda microbiológica o imágenes según sospecha clínica -Preguntar sobre consumo de tabaco y vapeo.
Hepática	-Hepatitis o colestasis -EICHc -Menos frec: Hiperplasia nodular focal, adenomas	-EICHc -Sobrecarga de hierro -Toxicidad (TRO) -Infecciones	-Ferritina +1 año, si aumentada: RMN T2* -Hepatograma y gammaGT anuales. -Preguntar sobre consumo de alcohol
Renal	-Disfunción renal crónica -Síndrome nefrótico o proteinuria. -HTA secundaria. -Nefritis autoinmune -Microangiopatía trombótica	-Nefrotoxicidad - EICHc -Infecciones -HTA -Fallo renal agudo previo	-Evaluación clínica y de laboratorio anual: creatinina, urea y orina completa, TA -Si patología derivar nefrologia.
Digestivo	-Estenosis esofágicas o intestinales -Malaabsorción -Diarrea crónica -Hiporexia con descenso de peso/Vómitos -Cáncer de esófago y colon	-Secuelas de infecciones o cirugías previas -EICHc -ICT -EII	-Evaluación clínica, antropometría y laboratorio. -Derivar a Gastro para estudio -Si ICT se adelanta vigilancia de Ca colon (+5a o 30a, lo que ocurra mas tarde).

Musculo-esquelético y tejido conectivo	-Miopatía, polimiositis o miastenia gravis -Fascitis y/o esclerosis profunda. -Osteopenia - Osteonecrosis -Complicaciones oseas asociadas a MPS	-CC -EICHc -Desnutrición crónica con hipovitaminosis -Hipogonadismo -Reposo prolongado -MPS	- Evaluar en cada control clínico: movilidad articular y fuerza muscular, P-ROM -Si FR para osteopenia evaluación por Endocrinología (Densitometría), si sospecha ON: RMN -Traumatología: Si MPS, ON o fracturas
Piel	-EICHc, lesiones asociadas o secuelares: cambios pigmentarios, esclerosis, liquenoides, compromiso de anexos (alopecia, distrofias ungueales, gl. sudoriparas) -Verrugas -Nevos -Cáncer cutáneo	-EICHc -Fotosensibilidad secundaria a fármacos (ej:voriconazol) -ICT	-Examen de piel en cada control clínico -Derivar a Dermatología ante hallazgos patológicos -Educación sobre la fotoprotección y autoevaluación de la piel
Endocrinológica	-Retraso del crecimiento -Insuficiencia gonadal -Osteopenia -Hipo o hipertiroidismo -Cáncer de tiroides -Insuficiencia suprarrenal	-CC -ICT -DNT -Uso Busulfan o alquilantes -EICHc	- Control clínico anual: peso, talla, velocidad de crecimiento y desarrollo puberal -Perfil tiroideo: cada 1-2 años según FR -Eco tiroidea anual si ICT -ACTH y Cortisol si CC (y medidas anti stress) -Derivar a Endocrinología si ICT o hallazgos patológicos
Salud sexual y reproductiva	- Retraso o ausencia de pubertad -Insuficiencia gonadal pos puberal -Infertilidad -Perdida de la arquitectura genital secundaria a EICHc (mujeres y hombres) -Cáncer tracto genital	-ICT -Busulfan y otros alquilantes. -EICHc -Anemia de Fanconi	-Evaluación clínica de desarrollo puberal y genitales. -Ginecología en todas las mujeres (EICHvv y suficiencia gonadal). Si ICT adelantar mamografía a los +8ª pos TMO o 25ª (lo que ocurra mas tarde). A Fanconi c/6 meses -Endocrinología si retraso puberal -Urología si fimosis por EICHc
Neurológico	-Déficit neurológicos focales o mayores -Déficit en funciones ejecutivas, atención, memoria, aprendizaje, IQ, integración viso-motora, cambios conductuales. -Neurodegeneración -Leucoencefalopatía	-Daño neurológico pre-TCPH -Niños pequeños al TCPH (<3 años) -Complicaciones en SNC (PRESS, infecciones, ACV) -ALD, MPS, algunas EII -RT craneal, QMT IT	-Pesquisa en los controles: examen físico, trastornos de aprendizaje o integración -Evaluación neurocognitiva ante aparición de dificultades -Neurología: con antecedentes de riesgo o daño conocido
Psicosocial	Dificultades para socializar, síntomas psiquiátricos, ansiedad, insomnio, fatiga, depresión.	-Déficit neurológicos menores -aislamientos e internaciones prolongadas -compromiso orgánico o terapias (ej CC) -desarraigo o poco sostén familiar	-Pesquisa en cada control -Instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud -descartar compromiso orgánico

Audición	Hipoacusia	-Infección SNC -QMT con platino -Ototóxicos -A Fanconi -SCID ADA	Evaluación ORL si FR de hipoacusia
Hematológico y Evaluación del injerto	-Citopenias autoinmunes -Citopenias secundarias a toxicidad o infecciones -Fallo secundario del injerto -Pobre función del injerto -Quimerismos mixtos	-EICHc -EII con autoinmunidad -RIC>MAC -Infecciones -Toxicidad farmacológica	-Hemograma anual -Quimerismo de ADN y -Quimerismo de glóbulo rojo (antígenos de seguimiento eritrocitario) -PAMO y PNH según corresponda
Reconstitución inmunológica	-Retraso, pérdida y/o reconstitución incompleta. -Infecciones -Síndrome linfoproliferativo -Autoinmunidad -Asplenia funcional EICHc	-Perdida del quimerismo parcial o total -Infecciones -IS, CC -EICHc -Disparidad HLA -Algunas EII	-Dosaje de Inmunoglobulinas -Poblaciones linfocitarias -Perfil B -Isohemaglutininas -Respuesta a vacunas -En EII y casos puntuales se agregan pruebas especificas y/o funcionales

Abreviaturas: ALD: Adrenoleucodistrofia, ACV: accidente cerebro vascular, Ca: Cáncer, CC: Tratamiento prolongado con corticoides, DNT: desnutrición, EICHc: Enfermedad injerto contra huésped crónico, EII: Errores innatos de la inmunidad, FR: factor de riesgo, ICT: Irradiación corporal total, IS: Inmunosupresores, MPS: Mucopolisacaridosis tipo 1, ON: Osteonecrosis, PIO: Presión intraocular, PRESS: Encefalopatía posterior reversible, RC: Régimen condicionante, RIC>MAC: en RC de intensidad reducida mayor que en RC mieloablativos, RMN: Resonancia magnética nuclear, QMT IT: quimioterapia intratecal, RT: radioterapia, SCID ADA: Inmunodeficiencia combinada severa por déficit de ADA, SNC: Sistema nervioso central, TRO: Terapia de reemplazo hormonal

y políticas de cada centro. Por otra parte, independiente de la edad, el momento más oportuno debe estar en relación al estado clínico del paciente (estable, sin cambios recientes importantes en su estado clínico ni en su tratamiento) y a su nivel de conocimiento, autonomía y autocuidado alcanzado.

- Identificación de un profesional que asuma la responsabilidad para el seguimiento y el cuidado coordinado y Comunicación: Siempre se deberá contactar al posible profesional a los fines de compartir el paciente y facilitar toda la información necesaria para su seguimiento (incluyendo bibliografía y capacitación según el caso). Asimismo, deberá garantizarse una comunicación fluida entre los profesionales o equipos tratantes antes y durante todo el período de transición, para asegurar adecuada coordinación de la atención.
- Resumen médico (llamado también "Pasaporte del sobreviviente"): Debe estar actualizado y disponible tanto en papel como formato electrónico. Es una herramienta fundamental para salvar la barrera de comunicación entre niveles asistenciales, y deberá ser accesible y conservado tanto por el paciente como por su nuevo médico. Deben incluirse con detalle todos los antecedentes (diagnóstico original y fecha del trasplante, tratamientos previos, acondicionamiento y dosis acumuladas, EICHc, terapias inmunosupresoras y complicaciones presentadas) así como un Esquema del tipo y frecuencia de controles que requiere ese paciente en particular (por ejemplo, ecocardiogramas periódicos por haber recibido antraciclinas y/o irradiación corporal total, o vigilancia precoz de segundas neoplasias con mamografías o ecografías de tiroides).
- Plan de transición: idealmente debe crearse antes de los 18 años, junto con el paciente y su familia. Incluye la discusión sobre los posibles lugares de transferencia, la necesidad de trámites y la adquisición de nuevos roles tanto para los padres como para el paciente. Este es revisado y actualizado durante todo el proceso.
- Abordar la cobertura de salud: deberá pensarse y asegurarse en cada paciente y contemplarse la provisión de medicación. Para este aspecto resulta

importante la intervención de Servicio social.
- Capacitación de los adolescentes o adultos jóvenes y autonomía progresiva: para este punto no hay uniformidad de criterios de cómo hacerlo, pero sí en su importancia y en que debe ser progresivo. Según distintas experiencias resultan como más útiles entrevistas uno a uno con los pacientes para compartir toda la información necesaria en relación a su salud. Asimismo, resultan útiles material informativo escrito o disponible de manera virtual y el uso de cuestionarios o escalas (ya existe experiencia local con el instrumento TRAQ 5.0). En algunas regiones también se están incorporando seguimientos por telemedicina y el uso de apps[23-25]. Independientemente de las herramientas utilizadas, al finalizar el proceso es importante asegurarse que el paciente conozca su diagnóstico original, los tratamientos recibidos, la importancia de mantener hábitos saludables, su tratamiento actual y para qué sirve cada medicamento. Asimismo, que pueda gestionar trámites con respecto a su salud de forma autónoma y comprender el plan de seguimiento explicitado en el resumen de su historia clínica.

Por ultimo, según cual fuera su enfermedad de base, en el proceso de TMA también deberá contemplarse la necesidad de consulta para asesoramiento genético si ésta no se hubiera realizado antes o pudiera estar desactualizada en relación a los nuevos conocimientos o tecnologías.

El problema en números

Las estadísticas sobre la evolución a largo plazo de estos pacientes varían según los reportes, la enfermedad de base y los tratamientos recibidos. Sin embargo, el antecedente de un TCPH en edad pediátrica se asocia a tasas que indican que entre el 60% y el 90% de los sobrevivientes desarrollan al menos una condición crónica de salud a los 10 años del trasplante, y que la probabilidad y severidad de nuevos eventos aumentan con el tiempo. Hacia los 35 años de edad, la incidencia acumulada de presentar una condición crónica severa, discapacitarte o con riesgo de vida supera el 50%, y una proporción elevada de los pacientes sufre múltiples complicaciones de forma simultánea[9,13,26].

En cuanto al impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), diversos estudios en adultos sobrevivientes de TCPH pediátrico muestran que, aunque la CVRS auto percibida suele ser buena, resulta inferior a la de la población general y a la de quienes recibieron tratamientos convencionales, deteriorándose de manera significativa con el tiempo en correlación con la aparición de compromiso severo de órganos. Las variables asociadas a un mayor compromiso incluyen el desempleo, la percepción de enfermedad, el género femenino, la presencia de enfermedades crónicas graves, la EICHc y el dolor[7].

A nivel local, un estudio argentino evaluó el estado de salud de una cohorte de sobrevivientes de TCPH pediátrico al momento de la transición a la medicina del adulto y constató que el 75% ya presentaba al menos un órgano comprometido, con una mediana de 2 órganos afectados simultáneamente (rango de 1 a 8) tras un seguimiento de 2 a 20 años. Si bien el grupo reportaba en general buena funcionalidad y CVRS, aquellos con mayor compromiso orgánico evidenciaron puntuaciones más disminuidas (15% y 25% de los pacientes, respectivamente)[27].

Respecto a la continuidad del seguimiento, se observa en registros internacionales una alta tasa de pérdida de seguimiento durante la transición a la adultez, especialmente en aquellos que se trasplantaron durante la adolescencia, alcanzando alrededor del 25% a los 10 años del trasplante y llegando en algunos casos hasta el 67% a largo plazo. Los factores asociados a esta pérdida incluyen la edad al TCPH (adolescentes más que en niños pequeños y en ambos peor que en el grupo de adultos), el tipo de cobertura de salud (seguro público o ausencia de cobertura) y el haber recibido el trasplante por una enfermedad no maligna. Estos hallazgos cobran especial relevancia debido a la larga expectativa de vida de los pacientes, quienes con el paso del tiempo pueden percibir erróneamente una disminución del riesgo. Sin embargo, los efectos tardíos pueden presentar periodos de latencia muy prolongados, lo que reduce las oportunidades de prevenirlos o de limitar su morbimortalidad[11,12,28].

Los principales retos para abordar esta problemática serían entonces: la brecha de conocimiento en los médicos de adultos sobre las complicaciones tardías del trasplante pediátrico; la dependencia psicológica familiar y el apego al entorno pediátrico, que generan ansiedad y resistencia ante el cambio; la baja alfabetización sanitaria de los pacientes; las barreras socioeconómicas e institucionales, tales como dificultades con las coberturas médicas y la escasez de

clínicas especializadas en centros de adultos.
Ante escenarios de recursos limitados, en la bibliografía se propone un enfoque centrado en minimizar la perdida al seguimiento: identificar a los pacientes de mayor riesgo, educar sobre la importancia de vigilar los efectos tardíos en los sobrevivientes, utilizar alternativas asistenciales como la telemedicina, las clínicas satélites y planes de cuidado que contemplen la coordinación y capacitación de profesionales no especialistas en trasplante[11,12,28].

Conclusiones:
Cada vez son más los niños y adolescentes que reciben un TCPH y sobreviven. Sin embargo, este grupo de pacientes se enfrenta a mediano y largo plazo a nuevos desafíos, con un compromiso variable en su salud y un impacto significativo en su calidad de vida futura. El seguimiento resulta fundamental aún en aquellos pacientes que no presentan secuelas o complicaciones a mediano plazo, siendo la adolescencia y la transición a la medicina del adulto etapas críticas a tener especialmente presentes en su cuidado. Las estrategias de seguimiento deben adecuarse a las recomendaciones generales y a las necesidades individuales de cada paciente; para ello, los sobrevivientes, sus familias y los equipos a cargo deben contar con la información necesaria que lo posibilite.

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

Bibliografía

1. Broglie L, Xu K, Oloyede T, Chen M, Allbee-Johnson M. Current Uses and Outcomes of Cellular Therapy in the US, Summary Slides 2025.
2. Passweg JR, Baldomero H, Chabannon C y col; European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Hematopoietic cell transplantation and cellular therapy survey of the EBMT: monitoring of activities and trends over 30 years. Bone Marrow Transplant. 2021; 56(7):1651-1664.
3. Styczyński J, Tridello G, Koster L y col; Infectious Diseases Working Party EBMT. Death after hematopoietic stem cell transplantation: changes over calendar year time, infections and associated factors. Bone Marrow Transplant. 2020;55(1):126-136.
4. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgström B y col. Adverse health events and late mortality after pediatric allogeneic hematopoietic SCT-two decades of longitudinal follow-up. Bone Marrow Transplant. 2015;50(6):850-7
5. Clark CA, Savani M, Mohty M, Savani BN. What do we need to know about allogeneic hematopoietic stem cell transplant survivors? Bone Marrow Transplant. 2016;51(8):1025-31
6. Bomken S, Skinner R. Secondary Malignant Neoplasms Following Haematopoietic Stem Cell Transplantation in Childhood. Children (Basel). 2015;2(2):146-73
7. Reinfjell T, Tremolada M, Zeltzer L. A Review of Demographic, Medical, and Treatment Variables Associated with Health-Related Quality of Life (HRQOL) in Survivors of Hematopoietic Stem Cell (HSCT) and Bone Marrow Transplantation (BMT) during Childhood. Front Psychol. 2017;8:253
8. Cupit MC, Duncan C, Savani BN, Hashmi SK. Childhood to adult transition and long-term follow-up after blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2016; 51, 176–181
9. Diesch-Furlanetto T, Gabriel M, Zajac-Spychala O, Cattoni A, Hoeben BAW, Balduzzi A. Late Effects After Haematopoietic Stem Cell Transplantation in ALL, Long-Term Follow-Up and Transition: A Step Into Adult Life. Front Pediatr. 2021;9:773895.
10. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK y col. International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update. Transplant Cell Ther. 2024;30(4):349-385.
11. Buchbinder D, Brazauskas R, Bo-Subait K y col. Predictors of Loss to Follow-Up Among Pediatric and Adult Hematopoietic Cell Transplantation Survivors: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26(3):553-561.
12. Hashmi S , Carpenter P, Khera N, Tichelli A, Savani BN. Lost in Transition: The Essential Need for Long-Term Follow-Up Clinic for Blood and Marrow Transplantation Survivors. Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 225e232
13. Chow EJ, Anderson L, Baker KS y col. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's

Oncology Group Report. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(5):782-95.

14. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ y col. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2012;47(3):337-41.
15. Bhatt NS, Harris AC, Gorfinkel L y col. Pediatric Transplant and Cellular Therapy Consortium RESILIENT Conference on Pediatric Chronic Graft-Versus-Host Disease Survivorship After Hematopoietic Cell Transplantation: Part I. Phases of Chronic GVHD, Supportive Care, and Systemic Therapy Discontinuation. Transplant Cell Ther. 2025;31(2):69.e1-69.e18.
16. Dávila Saldaña BJ, Schultz KR, Ramgopal A y col. Pediatric Transplant and Cellular Therapy Consortium RESILIENT Conference on Pediatric Chronic Graft-versus-Host Disease Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Part II. Organ Dysfunction and Immune Reconstitution Considerations for Children with Chronic Graft-versus-Host Disease after Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2025;31(6):347.e1-347.e17.
17. Khandelwal P, Fish JD, Gorfinkel L y col. Pediatric Transplant and Cellular Therapy Consortium RESILIENT Conference on Pediatric Chronic Graft-versus-Host Disease Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Part III. Long-Term Impact of Chronic Graft-versus-Host Disease on Endocrinologic, Cardiovascular, and Metabolic Outcomes in Survivors of Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation. Transplant Cell Ther. 2025 May;31(5):297.e1-297.e15.
18. American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. A consensus statement on health care transitions for young adults with special health care needs. Pediatrics. 2002; 110:1304–6.
19. Jaworska N, MacQueen G. Adolescence as a unique developmental period. J Psychiatry Neurosci. 2015; 40:291–3.
20. Steinberg L. A behavioral scientist looks at the science of adolescent brain development. Brain Cogn. 2010; 72:160–4.
21. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP, et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health. 1993; 14:570–6.
22. Rosen DS, Blum RW, Britto M, Sawyer SM, Siegel DM, Society for Adolescent M. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health. 2003; 33:309–11.
23. Pulewka K, Wolff D, Herzberg PY y col. Physical and psychosocial aspects of adolescent and young adults after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: results from a prospective multicenter trial. J Cancer Res Clin Oncol. 2017;143(8):1613-1619
24. Pulewka K, Strauss B, Hochhaus A, Hilgendorf I. Clinical, social, and psycho-oncological needs of adolescents and young adults (AYA) versus older patients following hematopoietic stem cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147(4):1239-1246
25. González F, Roizen M, Rodríguez Celin ML y col. Validation of the Argentine Spanish version of Transition Readiness Assessment Questionnaire for adolescents with chronic conditions. Arch Argent Pediatr. 2017;115(1):18-27.
26. Holmqvist AS, Chen Y, Hageman L, Landier W y col. Severe, life-threatening, and fatal chronic health conditions after allogeneic blood or marrow transplantation in childhood. Cancer. 2023;129(4):624-633.
27. Roizen M, Figueroa Turienzo C, Pizzi S, Labonia D, Staciuk R. Transición a la medicina del adulto en sobrevivientes de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. Medicina Infantil. 2024;31(2):147-157
28. Miyamura K, Yamashita T, Atsuta Y y col. High probability of follow-up termination among AYA survivors after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood Adv. 2019;3(3):397-405.

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.

Guía Hemocromatosis, diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hepatología.

Guidelines on Hemochromatosis: Diagnosis and Treatment. Argentine Society of Hepatology.

Alejandra Vellicce; Sebastián Aguiló.

Departamento de Hemoterapia e Inmunohematología. Centro de Diagnóstico y tratamiento de Hemocromatosis. Hospital de Clínicas UBA. CABA. Argentina

alevellicce@yahoo.com.ar; aguilosebastian@gmail.com

HEMOTERAPIA
Actualizaciones en medicina transfusional

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 257-265, 2026

Palabras claves: Hemocromatosis, guías hemocromatosis, tratamiento hemocromatosis.

Keywords: Hemochromatosis, guidelines Hemochromatosis, treatment Haemochromatosis.

La revisión y consenso realizada en diciembre de 2024 por un grupo de expertos, con el auspicio de la Sociedad Argentina de Hepatología, sobre Hemocromatosis, pero enfocada a la Argentina, permite consensuar el abordaje diagnóstico, seguimiento y tratamiento de esta patología en forma multidisciplinaria.

Hemocromatosis (HE)

Es un trastorno genético heterogéneo que provoca una alteración de la homeostasis del hierro caracterizada por una mayor absorción intestinal, así como por un incremento de la liberación por los macrófagos de este oligoelemento. Esta absorción y liberación descontrolada de hierro evoluciona hacia una sobrecarga progresiva, y puede ocasionar mal funcionamiento de órganos, (ejemplo. Páncreas, corazón, gónadas, etc.), hasta complicaciones severas y potencialmente mortales, como insuficiencia cardiaca, cirrosis y HCC[1,2].

Epidemiología

La prevalencia y el perfil geográfico de la Hemocromatosis varían según la región geográfica, la etnia y los diferentes genes involucrados. La mutación C282Y del gen HFE es la más común y se encuentra con mayor frecuencia en poblaciones de ascendencia del norte europeo.

En la Argentina, son pocos los estudios genéticos realizados en población general asintomática, hemodonantes y en pacientes con HE. La prevalencia de homocigosis C282Y en la población general y bancos de sangre (n=937) es < 1 %, la heterocigosis C282Y oscila entre 3.7 % y 9%, la heterocigosis doble C282Y/H63D es < 1 % y la homocigosis H63D se detecta entre 0,24 % y 4% mientras que en individuos con HE diagnosticada con sobrecarga de hierro por laboratorio, imágenes e histología hepática analizada en tres estudios (n=343) la prevalencia de homocigosis C282Y fue de 3%, 14,3 % y 37,5% mientras que la heterocigosis doble C282Y/H63D fue de 9.9%[3,4].

Es importante mantener una alta sospecha clínica y realizar estudios genéticos en pacientes sugestivos y/o con factores de riesgo[5,6].

Clasificación

La nueva clasificación propuesta recientemente por la Sociedad Internacional para el Estudio del Hierro en Biología y Medicina (Society for the Study of Iron in Biology and Medicine - BIOIRON Society), incluye 4 tipos de HE[1]:

- Relacionada al gen HFE.
- No relacionada al gen HFE.
- Digénicas: mutaciones de dos genes diferentes, más comúnmente combinando el C282Y con un gen no relacionado al HFE.
- Molecularmente indefinidas: aquellos enfermos que no pueden ser caracterizados luego de la secuenciación de los genes conocidos de HE.
- En la Argentina los pacientes con HE no homocigotos para la mutación C282Y deben ser clasificados como molecularmente indefinidos.

Los recientes avances en el estudio de las bases moleculares y fisiopatológicas del metabolismo del hierro han permitido identificar que la HE puede ser causada por mutaciones en al menos cinco genes distintos, las cuales conducen a una producción insuficiente de hepcidina (HEP) o con menor frecuencia, a una resistencia a la acción[1,79]. Con estos hallazgos se clasificó a la enfermedad en diferentes subtipos genéticos con números y letras que se correlacionan con el geno-fenotipo. Sin embargo, este sistema de categorización presenta importantes limitaciones, como por ejemplo, escasa aplicabilidad en la práctica clínica, ya que los genes no HFE requieren de la secuenciación de nueva generación, práctica de alto costo y de baja disponibilidad en nuestro medio.

En conclusión, si bien la clasificación molecular ha enriquecido la compresión de la HE, su utilidad en la práctica clínica sigue siendo limitada debido a barreras técnicas, exclusiones genéticas y heterogeneidad de la enfermedad. Teniendo en cuenta estos cuestionamientos se ha propuesto una nueva clasificación que tiene fundamento fisiopatológico (la deficiencia de HEP) y un fenotipo clínico/bioquímico distinto. Este reconoce las dificultades de una caracterización molecular completa y tiene el potencial de ser fácilmente compatible entre médico en ejercicio y centros de referencia, evitando cualquier ambigüedad, lo que mejora la comunicación y facilita el diagnóstico y tratamiento adecuados de la HE[1].

Se considera habitualmente que los pacientes con genotipos HFE heterocigotas u homocigotas H63D o S65C requieren de cofactores epigenéticos y ambientales que generen sobrecarga de hierro. Algunos de ellos son, entre otros, alcoholismo crónico (EHA), que puede aumentar la absorción intestinal de hierro e interferir con la regulación de la HEP, esteatosis hepática metabólica (MASLD), infección por hepatitis C, hemotransfusiones frecuentes, y exceso en el uso de suplementos de hierro. También influyen la edad y género. Las mujeres en edad fértil tienen menor riesgo de sobrecarga de hierro debido a la menstruación y eventuales gestaciones, mientras que los hombres y las mujeres postmenopáusicas tienen mayor riesgo, debido a la ausencia de situaciones habituales de pérdida y/o consumo de hierro. En la Argentina los pacientes con HE no homocigotos para la mutación C282Y deben ser clasificados como molecularmente indefinidos, hasta que se determine a que grupo corresponden, independientemente de la presencia o ausencia de cofactores.

Historia Natural

- El conocimiento de la historia natural a partir del descubrimiento del gen HFE permitió comprender mucho mejor la enfermedad, y, a partir de allí, determinar comorbilidades significativas, tiempos ideales de inicio y objetivos del tratamiento, así como determinaciones que impactan directamente en el pronóstico. Los casos no definidos genéticamente pueden ser fenotípicamente similares y comportarse de manera equivalente.
- Las comorbilidades (EHA, MASLD/esteatohepatitis metabólica-MASH, hepatitis C, etc.) pueden modificar el curso natural, acelerando la sobrecarga hepática de hierro.
- Es fundamental el diagnóstico y tratamiento en los estadios I a III, antes de que se produzca daño en el órgano blanco.
- La edad, el sexo masculino, FTs ≥1000 ng/ml y la presencia de artritis son predictores de fibrosis hepática avanzada.

El descubrimiento del gen HFE permitió conocer la historia natural de la enfermedad no tratada. Sin embargo, no hay estudios en las otras variantes. En la HE homocigota C282Y se produce una acumulación lenta y progresiva de hierro en los diferentes órganos y sistemas, que se puede dividir en distintos estadios de acuerdo al grado de sobrecarga[10,11].

En el estadio I: los estudios bioquímicos del metabolismo del hierro son normales, no hay daño de órgano blanco, el individuo permanece asintomático y solamente presenta la predisposición genética.

Estadio II: la saturación de transferrina es > 45%, la ferritina es > a 200 ng/ml en las mujeres y > a 300 ng/ml en los hombres y mujeres postmenopáusicas, persisten asintomáticos y sin signos de daño hepático o extrahepático.

Estadio III: se agrega presencia de síntomas tempranos inespecíficos como astenia y/o artralgias.
Estadio IV: se agregan signos de daño de órgano blanco: hepático, trastornos sexuales, endocrinológicos y/o cardiológicos.
La progresión de un estadio a otro y su expresión fenotípica sin tratamiento es un fenómeno que depende de distintas variables, algunas conocidas, como tiempo de evolución, sexo, asociación con el consumo de alcohol, esteatosis hepática metabólica y hepatitis C[11,12]. En un estudio reciente de la cohorte comunitaria UK Biobank (22 centros de Reino Unido, Escocia e Gales)[13], con un seguimiento promedio de 13.3 años hasta los 80 años de edad, la incidencia acumulada en hombres con la mutación homocigota C282Y de cualquier enfermedad hepática fue del 20.3% en comparación con el 8,3% de aquellos sin variantes genéticas. Para fibrosis hepática o cirrosis, la incidencia fue del 7.7% vs. 1.3% en mujeres, y para HCC fue del 5.5% (IC95% 3.8 a 8.0) vs. El 0.8 % en los controles. El exceso de (La) enfermedad hepática se manifestó después de los 55 años, mientras que el incremento de mortalidad se hizo evidente después de los 65 años. En las mujeres, no se registró exceso de mortalidad, pero las que presentaban mutación homocigota C282Y mostraron un aumento significativo en la incidencia de cualquier enfermedad hepática o cirrosis (1.9 vs 0.8%). Por otro lado, en aquellos con las variantes genéticas heterocigosis C282Y, heterocigosis doble C282Y/H63D y homocigosis H63D, no se observó un exceso de mortalidad ni un incremento significativo en la incidencia de enfermedades hepáticas. La asociación de HE con otros factores relacionados con enfermedad hepática (EHA; MASLD o hepatitis C) aumenta la probabilidad de presentar cirrosis a una edad más temprana aun en estos escenarios[14,15]. La presencia de artritis, además de la edad, sexo masculino y ferritina > 1000 ng/ml ha sido referida también como un predictor de cirrosis en HE.
El 84% de los individuos homocigotas C282Y con fibrosis hepática avanzada tenían artritis, mientras que solo el 5% de los que no tenían artritis tenían fibrosis avanzada, con un valor predictivo negativo del 95%[15,40]. La triada clásica hiperpigmentación de la piel, Diabetes Mellitus y cirrosis indican un estadio avanzado de la HE, que en la actualidad se observa infrecuentemente debido al tamizaje temprano[13,37]. En nuestro medio, donde el diagnóstico de HE se realiza en general en estadios más tempranos, la frecuencia relativa de cirrosis por HE en relación a otras causas es baja, inferior al 1%[16].

Manifestaciones cardiovasculares

- En los pacientes con HE se debe solicitar al momento del diagnóstico un electrocardiograma y un ecocardiograma Doppler.
- En estadios iniciales de la enfermedad el ecocardiograma convencional puede ser normal, mientras que el realizado con técnica de speckle tracking puede mostrar alteraciones incipientes de la función miocárdica.
- La RM T2* cardíaca es el método de elección para cuantificar la sobrecarga de hierro en el miocardio[17,19].
- La fleboterapia ha demostrado beneficio tanto en los estadios iniciales como avanzados de la enfermedad cardiovascular[18].

Diabetes Mellitus

- En los pacientes con DM tipo 2 (DM2), si la FTs está elevada, se debe investigar el metabolismo del hierro.
- En HE con fibrosis hepática avanzada o con fleboterapia, la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) se considera el estándar para confirmar DM.
- El abordaje terapéutico de la DM2 en pacientes con HE sigue los mismos principios generales que en personas sin sobrecarga de hierro. Sin embargo, se desaconseja el uso de sulfonilureas por su efecto sobre las células β del páncreas.
- En los pacientes con cirrosis, el tratamiento de la DM debería adecuarse a la función hepática determinada por el score de Child Pugh[20-22].

Manifestaciones osteoarticulares

- La sobrecarga de hierro puede afectar el sistema osteoarticular.
- La HE debe ser considerada en pacientes con artralgias o artritis, especialmente en <40 años, con afectación de las articulaciones metacarpofalángicas (MCP) y tobillos en forma simétrica sin antecedentes traumáticos.
- Se debe considerar en el diagnóstico diferencial la HE cuando hay calcificación articular y fibrocartilaginosa, especialmente en rodillas, muñecas, caderas, codos y hombros así como la presencia

de condrocalcinosis generalizada.
- La fleboterapia tiene una eficacia limitada en el control de las manifestaciones articulares.
- Se debe investigar osteoporosis al diagnosticar HE y, luego, cada 2 años[23, 24].

Disfunción sexual
- La disfunción sexual es una complicación poco reconocida y frecuentemente subestimada en las personas con HE.
- La principal causa de la disfunción sexual es el hipogonadismo hipogonadotrópico.
- La disfunción sexual puede manifestarse como disminución de la libido, disfunción eréctil, infertilidad, alteración orgásmica u hormonal.
- En las mujeres posmenopáusicas, la disfunción sexual no ha sido estudiada[25,26].

Infecciones
- La HE es un trastorno en el que la mayor disponibilidad de hierro es responsable de la pérdida de resistencia a ciertas infecciones por siderófilos (bacterias, virus y hongos).
- Dos especies de bacterias, Vibrio vulnificus y Yersinia enterocolitica, producen infecciones, principalmente de heridas o gastrointestinales, con alto riesgo de evolución letal.
- Los pacientes con HE deben evitar el contacto de las heridas con agua de mar y la manipulación directa de pescados o mariscos de agua salada crudos[27-30].

Hepatopatías con sobrecarga secundaria de hierro.[31-35]

Síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica/ Esteatosis hepática metabólica – Hepatitis virales – Alcoholismo

Síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica:
- El síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica (DIOS) - esteatosis hepática metabólica (MASLD) se caracteriza por presentar una sobrecarga secundaria de hierro.
- Se diagnostica por un aumento de FTs con STf normal o mínimamente elevada (<45 %) en un portador de MASLD.
- La biopsia hepática se debería realizar si se sospecha la presencia de otra enfermedad concomitante, si hay discordancia bioquímica-imagenológica o cuando no se puede realizar una RM.
- En pacientes con DIOS-MASLD no se recomienda la fleboterapia, solo el tratamiento del Síndrome Metabólico subyacente.

Hiperferritinemia. Diagnóstico diferencial [36,37]
- El nivel de FTs normal varía según el sexo, la edad y la etnia.
- La FTs es un marcador inespecífico de enfermedad sistémica, por ello es fundamental realizar su medición junto con la STf para discriminar si el paciente presenta sobrecarga de hierro.
- En individuos con STf >45 %, se deberá seguir el algoritmo específico para sobrecarga de hierro, asegurándose de investigar otras posibles causas de hepatopatías crónicas, como EHA o MASLD.
- En aquellos casos en los que la STf es normal, se recomienda evaluar otros reactantes de fase aguda que acompañen a la hiperferritinemia, ya que estos podrían proporcionar información adicional relevante para establecer diagnósticos diferenciales, como enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. Contemplar el dosaje de Ceruloplasmina, descartar Sme. Metabólico y/o Porfirias.
- En pacientes con niveles de FTs >1000 ng/ml, es imperativo profundizar en los estudios etiológicos para identificar la causa subyacente.
- El descenso en los niveles de FTs luego de cambios en el estilo de vida reduce la probabilidad de una sobrecarga de hierro por HE.

Laboratorio bioquímico en el diagnóstico
- Para el tamizaje de HE debe estudiarse STf y FTs simultáneamente. La FTs no debe investigarse de forma aislada.
- Los puntos de corte para determinar sobrecarga de hierro son STf >45 % para ambos sexos y FTs >300 ng/ml en varones y mujeres postmenopáusicas y >200 ng/ml en mujeres premenopáusicas.
- La elevación de ambos parámetros puede producirse por causas secundarias de sobrecarga de hierro (síndrome metabólico, consumo de alcohol, entre otros), por lo que se sugiere realizar, cuando están presentes, modificaciones de los factores de riesgo y repetir los estudios en 2-3 meses.
- No se requiere ayuno previo a la extracción de la muestra de sangre.
- No se recomienda investigar HEP en el tamizaje o seguimiento de HE.

En el algoritmo diagnóstico de HE el análisis

genético de las mutaciones HFE constituye el segundo nivel de estudios luego de investigar el perfil férrico[7].

El hallazgo de la homocigosis C282Y en presencia de sobrecarga de hierro hepática se considera suficiente para realizar el diagnóstico de HE, mientras que aquellos que no presentan se sugiere realizar, si se dispone, estudios genéticos de tercer nivel.

En nuestro medio, el porcentaje de mutaciones HFE en individuos con diagnóstico de HE oscila entre 6% y 25% en los casos confirmados por biopsia hepática[7, 38].

Diagnóstico por imágenes. Resonancia magnética de abdomen y musculoesquelética

- Entre de los métodos disponibles por esta modalidad para la cuantificación del hierro hepático, la relaxometría R2* ha mostrado una correlación lineal con los resultados de biopsias hepáticas. Es rápida y reproducible. Ha sido validada mayormente en campos magnéticos 1.5 Tesla (T).
- La detección de sobrecarga de hierro severa es limitada en la relaxometría R2* en campos magnéticos 3T. Además, en los casos de sobrecarga leve puede existir una sobreestimación.

La artropatía es una de las manifestaciones más comunes de la HE, afecta articulaciones de tobillos, muñecas y metacarpofalángicas. Se manifiesta con dolor rigidez y en etapas avanzadas limitación funcional.

Las radiografías son la primera modalidad de imagen empleada en el estudio de la patología articular, entre los hallazgos más relevantes incluyen condrocalcinosis, estrechamiento del espacio articular y osteofitos[41].

Patología ósea

Los pacientes con HE tienen un riesgo elevado de fracturas, especialmente en la cadera y columna vertebral, debido a la debilidad ósea provocada por acumulación de hierro y la osteoporosis. La densitometría ósea es el método preferido para evaluar la densidad mineral ósea (DMO). Los pacientes con HE suelen tener una disminución en los scores de la DMO en huesos largos y columna vertebral, por lo que deben ser evaluados cada 2 años independientemente del estadio de fibrosis[42].

Diagnóstico histológico [43]

- La biopsia hepática continúa siendo el estándar de referencia para el diagnóstico de HE sin mutaciones HFE, así como para la estadificación y búsqueda de enfermedades concomitantes.
- El patrón de distribución del hierro en la HE es característico y permite sospechar la enfermedad, incluso en estadios tempranos. Sin embargo, no es patognomónico, por lo que su hallazgo debe ser correlacionado con los datos clínicos, de laboratorio y estudios genéticos.
- La biopsia hepática también es especialmente útil en pacientes con comorbilidades (enfermedad hepática alcohólica o MASLD) o cuando hay discordancia entre los genotipos HFE y los parámetros.

Algoritmo diagnóstico de la sobrecarga de hierro en nuestro medio

Se debe solicitar el perfil de hierro a aquellos individuos que presenten alguna de las siguientes condiciones:

- Historia familiar de HE.
- Alteración del hepatograma, enfermedad hepática crónica, cirrosis y HCC.
- Artropatía de la 2º-3º articulación MCP y/o tobillo; astenia, miocardiopatía hipertrófica, arritmias, hipogonadismo, disminución de la libido (todos ellos sin una causa evidente) y DM con FTs elevada.
- El diagnóstico de HE se sustenta en presencia de sobrecarga de hierro por laboratorio (y/o RM T2*) y detección de la mutación homocigota del gen C282Y, o por sobrecarga de hierro por laboratorio y biopsia hepática cuando no se dispone de RM y no se detecta homocigosis C282Y.

Tratamiento

- La flebotomía es el tratamiento de elección por su accesibilidad y bajo costo.
- La eritroaféresis de grandes volúmenes (EA) ofrece una reducción de la sobrecarga de hierro más eficiente en los pacientes con HE, ya que se requiere de un menor número de procedimientos, con la limitante de un mayor costo y disponibilidad limitada en la Argentina.
- El tratamiento se debe monitorear con el estudio los niveles de FTs debiéndose incluir el hemograma, ferremia, Tf y STf, para evaluar el impacto que tiene la terapia.
- La toxicidad del hierro persiste mientras los niveles de FTs son ≥100 ng/ml.

- Cuando el portador de HE tiene una contraindicación para flebotomías y EA se puede emplear terapias de segunda línea, como los quelantes de hierro (desferoxamina, deferiprona y deferasirox).

Cada unidad de sangre extraída de un donante normal contiene entre 450 ml y 500 ml de sangre entera, por lo que el volumen eritrocitario recolectado oscila entre los 180 y 250 ml, que a razón de 1 mg de hierro por mililitro de glóbulos rojos, representa una expoliación de alrededor de 180 mg a 250 mg de hierro por unidad colectada. El tratamiento habitual de la HE ha sido históricamente, y continúa siendo, la flebotomía periódica. Cuando se inician en estadios tempranos se cambia la historia natural de la enfermedad, se previenen los efectos de la sobrecarga de hierro y permite a estos pacientes tener una expectativa de vida similar a la población general.

En un individuo con HE el volumen y la frecuencia de las flebotomías deben ser adecuados a la edad, sexo, peso y estado clínico. Para aquellos con sobrecarga severa de hierro las extracciones de sangre deberían ser de 500 ml, con una frecuencia semanal, hasta disminuir los niveles de FTs a un nivel entre 50 y 99 ng/ml (periodo de inducción). La EA es una alternativa en pacientes con daño de órgano blanco y niveles muy elevados de FTs, ya que permite una reducción más rápida de los depósitos de hierro y de la fatiga. Esta, además, ha demostrado también ser costo-efectiva en la fase de inducción, ya que se requieren menos intervenciones, y puede ser una opción cuando está disponible. La EA es un método isovolémico de eliminación selectiva de eritrocitos, en el cual se extrae sangre total del paciente y se somete a centrifugación para separar los glóbulos rojos del plasma. Posteriormente, el plasma es reinfundido al individuo lo que permite la devolución de componentes sanguíneos importantes, como proteínas plasmáticas, factores de coagulación y plaquetas, lo que reduce el impacto hemodinámico del tratamiento. Diversos estudios han demostrado que la EA puede normalizar la FTs en un período más corto y con menos procedimientos que la flebotomía convencional. Esta se puede realizar cada 2 a 3 semanas, e incluso se puede acortar este intervalo con el uso eritropoyetina recombinante humana[44,45]. Si la masa globular extraída es ≤500 ml no es necesario la expansión de volumen luego del procedimiento. Publicaciones recientes destacan que la EA disminuye la fatiga y los parámetros séricos de hierro de manera más rápida y efectiva, así como menos cambios hemodinámicos que la flebotomía en HE. En nuestro medio no es de fácil acceso por los elevados costos del procedimiento y la poca disponibilidad del equipamiento necesario. Tanto las flebotomías como la EA se deben realizar en bancos de sangre, centros de plasma, centros hospitalarios públicos y privados. Los pacientes con cirrosis descompensada deben ser derivados a centros con experiencia para su evaluación, elección del tratamiento y seguimiento multidisciplinario.

Tratamientos de segunda línea

Cuando el portador de HE tiene una contraindicación para tratamientos de primera línea (flebotomías y EA) porque tiene venas inaccesibles, anemia severa, fobia a los procedimientos, enfermedades cardiovasculares y/o pulmonares severas, se puede usar quelantes de hierro. Se dispone de tres fármacos: desferoxamina, deferiprona y deferasirox. Estas drogas que han demostrado ser efectivas en enfermos con sobrecarga secundaria de hierro de otra etiología (aplasia medular, síndromes mielodisplásicos, talasemia), en HE son considerados de segunda línea por su menor efectividad, elevado costo y efectos adversos.

Fases del tratamiento.

Se distinguen 2 fases:

La primera, denominada ***fase de inducción*** es la que se inicia al comenzar la terapia con flebotomías o EA, y se extiende hasta alcanzar un nivel de FTs de 50 a 99 ng/ml y normalización de los depósitos de hierro. Esta se logra realizando extracciones periódicas (cada 7 a 14 días), que se acompañan en paralelo con la disminución de la FTs.

La segunda fase, llamada ***de mantenimiento*** tiene como objetivo mantener los niveles de FTs entre 50 ng/ml y 99 ng/ml, durante toda la vida. Para lograrlo es adecuado realizar controles de los parámetros del metabolismo del hierro cada 3 a 4 meses e indicar flebotomías cuando la concentración de FTs sea ≥100 ng/ml.

La evaluación de la respuesta al tratamiento se controla con los niveles de FTs. Se debe incluir el hemograma, ferremia, Tf y STf, para evaluar el impacto que tiene la terapia. En la fase de inducción se sugiere realizar el primer control luego de la 4º flebotomía

o 3º EA. A su vez recomienda realizar siempre el control de hemoglobina previo a las flebotomías y EA. La toxicidad mediada por el exceso de hierro se mantiene hasta alcanzar el objetivo terapéutico durante la fase de inducción; en este sentido, la reducción de su duración se asocia a un mayor beneficio clínico. En la fase de mantenimiento, resulta esencial asegurar y monitorizar de forma periódica concentraciones de FTs ≤100 ng/ml, a fin de prevenir la re-acumulación de hierro y sus efectos deletéreos[44].

Donación de sangre de pacientes con HE.
Resulta pertinente promover y regular de forma explícita la hemodonación en individuos con HE en Argentina, dado que no se trata de una enfermedad transmisible. Estos pacientes pueden ser aceptados como donantes de sangre siempre que cumplan con los criterios generales establecidos para la donación. El volumen extraído debería ser equivalente al empleado en las flebotomías terapéuticas, garantizando la seguridad tanto del donante como del receptor. La implementación de esta regulación permitiría optimizar el aprovechamiento de los recursos hemáticos y favorecer una práctica segura y eficiente de donación en esta población específica.

Nutrición
Se recomienda la evaluación nutricional al momento del diagnóstico de HE, como en cualquier enfermedad hepática crónica, teniendo en cuenta que no hay dietas que sean efectivas para inhibir la absorción de hierro de los pacientes con HE. Se deben evitar los suplementos con contenido de hierro o vitamina C, alimentos fortificados con hierro y el consumo de alcohol. Estas medidas no sustituyen al tratamiento de primera línea, la flebotomía terapéutica, pero contribuyen a optimizar el control de la sobrecarga férrica.

Seguimiento en pacientes con hemocromatosis tratados, sin y con cirrosis
- En los pacientes con HE, es fundamental determinar el estadio de fibrosis y la eventual coexistencia de otra enfermedad hepática al momento del diagnóstico.
- Se recomienda el control periódico del estadio de la enfermedad, para determinar progresión o regresión de la fibrosis.
- En pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis (F3-F4) se debe implementar un programa de vigilancia del HCC y debe continuar de por vida, incluso después de alcanzar el objetivo terapéutico de la eliminación del hierro.
- En pacientes en estadios de fibrosis F3-F4 se debe determinar la presencia o ausencia de hipertensión portal (HTP) clínicamente significativa (HPCS) y, de acuerdo con esto, la necesidad de tratamiento con betabloqueantes no selectivos (BBNS), la pesquisa de várices esofagogástricas y otras complicaciones específicas de la hipertensión portal siguiendo las recomendaciones de BAVENO VII.

Trasplante hepático
- La HE es una indicación poco frecuente de trasplante hepático (TH), ya sea por cirrosis descompensada o HCC.
- En la evaluación pretrasplante es fundamental jerarquizar la evaluación cardiológica para descartar una miocardiopatía por depósito de hierro, así como el cribado exhaustivo para HCC, debido al riesgo mucho mayor en HE que en otras etiologías de cirrosis.
- Estudios recientes han demostrado que los resultados del TH en HE son comparables a los obtenidos con otras indicaciones, y que en la gran mayoría de los casos no existe riesgo de acumulación de hierro en el injerto.

Hemocromatosis neonatal[47]
- La hemocromatosis neonatal (HN) actualmente denominada enfermedad hepática aloinmune gestacional (GALD) es una entidad diferente a la HE del adulto.
- La siderosis es consecuencia de la lesión hepática y no la causa. En más del 90 % de los casos es secundaria a la GALD.
- Es la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda neonatal. Se debe sospechar en casos de muerte fetal intrauterina tardía sin causa aparente o en neonatos con insuficiencia hepática severa.
- El uso de gama globulina en madres sensibilizadas ha demostrado resultados positivos.
- La intervención temprana del recién nacido (RN) afectado modifica de manera favorable el pronóstico.

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

Bibliografía

1. Girelli D, Busti F, Brissot P, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. Blood. 2022; 139(21):3018-29. ía
2. Kowdley KV, Brown KE, Ahn J, Sundaram V. ACG clinical guideline: hereditary hemochromatosis. Am J Gastroenterol. 2019; 114(8):1202-18.
3. Campodónico M, López M, Fay F, et al. Prevalencia de las mutaciones C282Y y H63D asociadas a la hemocromatosis hereditaria en Argentina. AAEEH. 2000.
4. Felipoff A, Fleischman S, Donadio M, et al. Ingesta de hierro y gen HFE en varones adultos de Buenos Aires. Medicina (B Aires). 2017;77:458-64.
5. Goodwin S, McPherson JD, McCombie WR. Coming of age: ten years of next generation sequencing technologies. Nat Rev Genet. 2016;17:333-51
6. Slatko BE, Gardner AF, Ausubel FM. Overview of next-generation sequencing technologies. Curr Protoc Mol Biol. 2018;122:e59. doi:10.1002/cpmb.59
7. Yamasato F, Daruich J. Hemocromatosis hereditaria. Acta Gastroenterol Latinoam. 2023;53(2):113-25
8. Crawford DHG, Ramm GA, Bridle KR, et al. Clinical practice guidelines on hemochromatosis: Asian Pacific Association for the Study of the Liver. Hepatol Int. 2023;17:522-41.
9. Alvarenga AM, Brissot P, Santos PCJL. Haemochromatosis revisited. World J Hepatol. 2022;14:1931-9.
10. Adams P, Brissot P, Powell L. EASL International Consensus Conference on Haemochromatosis, II: expert document. J Hepatol. 2000;33:487-96.
11. Gan EK, Powell LW, Olynyk JK. Natural history and management of HFE-hemochromatosis. Semin Liver Dis. 2011;31:293-301
12. Beutler E, Felitti VJ, Koziol JA, et al. Penetrance of 845G→A (C282Y) HFE hereditary haemochromatosis mutation in the USA. Lancet. 2002;359:211-8.
13. Lucas MR, Atkins JL, Pilling LC, et al. HFE genotypes, haemochromatosis diagnosis and clinical outcomes at age 80 years: a prospective cohort study in the UK Biobank. BMJ Open. 2024;14:e081926.37.
14. Fletcher LM, Powell LW. Hemochromatosis and alcoholic liver disease. Alcohol. 2003;30:131-6.
15. Andersson L, Powell LW, Ramm LE, et al. Arthritis prediction of advanced hepatic fibrosis in HFE hemochromatosis. Mayo Clin Proc. 2022;97:1649-55.
16. García DS, Martínez Artola Y, Poncino DA, et al. Etiología de la cirrosis: los cambios epidemiológicos entre los periodos 1995-2002 y 2010-2017. Acta Gastroenterol Latinoam. 2020;50:271-8.
17. Sousa L, Oliveira MM, Pessoa MTC, et al. Iron overload: effects on cellular biochemistry. Clin Chim Acta. 2020;504:180-9.
18. Aronow WS. Management of cardiac hemochromatosis. Arch Med Sci. 2017;14:560-8.
19. Marchetti D, Buzzi F, Di Febo R, et al. Role of cardiac magnetic resonance in inflammatory and infiltrative cardiomyopathies: a narrative review. J Clin Med. 2024;13(23):4733.
20. Koch RO, Zoller H, Theurl I, et al. Distribution of DMT1 within the human glandular system. Histol Histopathol. 2003;18(4):1095-101.
21. Gunton JE, Lalwani A. The bronze killer: haemochromatosis and diabetes. Aust Diabetes Educ. 2014;17(Suppl):s34-s39.
22. Boursier J, Anty R, Carette C, et al; AFEF and SFD. Management of diabetes mellitus in patients with cirrhosis: an overview and joint statement. Diabetes Metab. 2021;47:101272.
23. Sahinbegovic E, Aigner E, Axmann R, et al. Musculoskeletal disease burden of hereditary hemochromatosis. Arthritis Rheum. 2010;62(12):3792-98.
24. Wang W, Feng X, Ren J, et al. TfR1 mediated iron metabolism dysfunction as a potential therapeutic target for osteoarthritis. Arthritis Res Ther. 2024;26(1):71. doi:10.1186/s13075-024-03304-x.
25. McDermott JH, Walsh CH. Hypogonadism in hereditary hemochromatosis. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2451-5.
26. Wlazlo N, Peters W, Bravenboer B. Hypogonadism in a patient with mild hereditary haemochromatosis. Neth J Med. 2012;70(7-8):318-20.
27. Ganz T. Iron and infection. Int J Hematol. 2018;107(1):7-15.
28. Del Castillo Rueda A, De Portugal Álvarez J. Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro. An Med Interna (Madrid). 2003;20(10):605-6.
29. Schalk I. Bacterial siderophores: diversity, uptake pathways and applications. Nat Rev Microbiol.

2025;23(1):24-40.

30. Khana F, Fisher M, Khakoo R. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. Int J Infect Dis. 2007;11(6):482-7.
31. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. Med Sci Monit. 2016;22:2144-51.
32. Rametta R, Dongiovanni P, Pelusi S, et al. Hepcidin resistance in dysmetabolic iron overload. Liver Int. 2016;36(10):1540-8.
33. Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. Eur J Clin Invest. 2013;43(3):215-24.
34. Hsu CC, Senussi NH, Fertrin KY, Kowdley KV. Iron overload disorders. Hepatol Commun. 2022;6(7):1842-54.
35. Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, et al. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2011;53(2):448-57.
36. Fonseca Ó, Ramos AS, Gomes LTS, et al. New perspectives on circulating ferritin: its role in health and disease. Molecules. 2023;28(20):7707.
37. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell. 2004;117(3):285-97.
38. Barreyro FJ, Bernard H, Elizondo K, Marucci RS. Prevalence of HFE genes C282Y, H63D, and S65C in patients with hemochromatosis from the province of Misiones, Argentina. Congreso Semana Panamericana de Enfermedades Digestivas; 2014; Buenos Aires, Argentina. Abstract GP-110.
39. chumacher HR. Hemochromatosis and Arthritis. Arthritis Rheum. 1964;7:41-50
40. Richardson A, Prideaux A, Kiely P. Haemochromatosis: unexplained metacarpophalangeal or ankle arthropathy should prompt diagnostic tests: findings from two UK observational cohort studies. Scand J Rheumatol. 2017;46(1):69-74.
41. Schreiner MM, Mlynarik V, Zbýň Š, et al. New Technology in Imaging Cartilage of the Ankle. Cartilage. 2017;8(1):31-41.
42. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. Osteoporos Int. 2009;20(4):549-55.
43. Salomao MA. Pathology of hepatic iron overload. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;17:232-7.24
44. Kohan A, Niborsky R, Daruich J, et al. Erythrocytaferesis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy: a new alternative. Vox Sang. 2000;79(1):40-5.
45. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice: Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023;38(2):77-278.12
46. Harrison SA, Bacon BR. Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment, and prevention. Med Clin North Am. 2005;89(2):391-409.
47. Quintero Bernabeu J, Simo Jorda R. Enfermedad Hepática Aloinmune Gestacional. Protoc Diagn Ter Pediatr 2023;1:297-304.

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.

Manejo integral del paciente sin transfusión: alternativas a la transfusión de sangre alogénica en el paciente quirúrgico y no quirúrgico desde la perspectiva del Patient Blood Management

Comprehensive management of the non-transfused patient: alternatives to allogeneic blood transfusion in the surgical and non-surgical patient from the Patient Blood Management perspective

Alicia Beatriz Vilaseca.

Clínica San Camilo. CABA Buenos Aires, Argentina.

avilaseca@clinicasancamilo,org.ar; pacientesanticoagulados@gmail.com

HEMOTERAPIA
Actualizaciones en medicina transfusional

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 266-276, 2026

Palabras claves: Gestión de sangre del paciente; transfusión sanguínea; anemia.

Keywords: Patient Blood Management; blood transfusion; anemia.

Resumen

El Patient Blood Management (PBM) es un modelo de atención centrado en el paciente, sistemático y basado en la evidencia, que tiene como objetivo optimizar el uso de su propia sangre, minimizar la exposición a la transfusión alogénica y mejorar los resultados clínicos[1,2]. Diversos organismos internacionales, entre ellos la Organización Mundial de la Salud, han reconocido al PBM como el nuevo estándar de cuidado, de calidad y de seguridad del paciente, además de constituir una estrategia costo-efectiva para los sistemas de salud[1,22,23]. El presente artículo revisa, desde una perspectiva práctica y aplicable tanto al paciente quirúrgico como no quirúrgico, las principales herramientas para reducir la necesidad de transfusión: la selección racional de la técnica quirúrgica y anestésica, el uso de hemostáticos tópicos y locales, el ácido tranexámico, la recuperación intraoperatoria de sangre (cell salvage), el control estricto de la tríada letal (hipotermia, acidosis e hipocalcemia) y de las pruebas viscoelásticas con objetivo de fibrinógeno, la reducción de la anemia iatrogénica asociada a flebotomías diagnósticas, el manejo del dolor como determinante del consumo miocárdico de oxígeno, la transfusión fraccionada de una unidad por vez, la decisión de transfundir basada en la clínica y no exclusivamente en el valor de laboratorio, la detección temprana de pacientes con alto riesgo hemorrágico, el manejo correcto del paciente anticoagulado y la limitación del uso de plasma fresco congelado en pacientes sin sangrado activo y con déficits menores de factores. La optimización de la masa eritrocitaria, primer pilar del PBM, es mencionada de manera introductoria por haber sido desarrollada en otra presentación de estas Jornadas.

Abstract

Patient Blood Management (PBM) is a patient-centered, systematic, evidence-based approach aimed at preserving the patient's own blood, minimizing exposure to allogeneic transfusion, and improving clinical outcomes[1,2]. This review addresses, for both surgical and non-surgical patients, the practical tools

available to reduce transfusion needs: rational choice of surgical and anesthetic technique, topical and local hemostatic agents, strict control of perioperative normothermia and calcemia, reduction of iatrogenic anemia related to diagnostic phlebotomy, pain management as a determinant of myocardial oxygen consumption, single-unit transfusion policies, clinically driven (rather than purely laboratory-driven) transfusion decisions, early detection of patients at high bleeding risk, correct perioperative management of anticoagulated patients, and restriction of prophylactic fresh frozen plasma in non-bleeding patients with minor factor deficiencies.

1. Introducción: el Patient Blood Management como estándar de cuidado

La transfusión de componentes sanguíneos alogénicos, si bien puede ser una intervención salvadora, no está exenta de riesgos: reacciones inmunológicas e infecciosas, sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO), lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI), inmunomodulación, un producto costoso y de disponibilidad limitada, y un costo sanitario creciente[1,24,28]. Estas limitaciones son, precisamente, el fundamento histórico de la búsqueda de alternativas a la transfusión: la sangre alogénica es un recurso escaso, de riesgo no despreciable, y su uso se ha asociado a peores resultados clínicos en numerosas poblaciones y escenarios, por lo que el desarrollo de estrategias que preserven la sangre propia del paciente constituye una prioridad tanto clínica como sanitaria[28]. Frente a este escenario, el PBM se define como un abordaje centrado en el paciente, sistemático y basado en la evidencia, orientado a preservar la sangre propia del paciente, promoviendo simultáneamente su seguridad y su participación activa en las decisiones terapéuticas[1]. Este concepto se sostiene sobre tres pilares clásicos: 1) optimizar la masa eritrocitaria y la hematopoyesis; 2) minimizar la pérdida de sangre y el sangrado; y 3) optimizar y aprovechar la tolerancia fisiológica del paciente a la anemia[2]. La Conferencia Internacional de Consenso de Frankfurt (2018) sistematizó, mediante metodología GRADE, la evidencia disponible sobre anemia preoperatoria, umbrales transfusionales y modelos de implementación de programas de PBM, sentando las bases actuales de la práctica clínica[2]. El PBM ya no debe entenderse como una alternativa opcional frente a la transfusión, sino como el estándar de cuidado esperable en la práctica hematológica, quirúrgica y anestésica moderna, con impacto demostrado en la reducción de la morbimortalidad, en la estancia hospitalaria y en los costos institucionales[1,22,23]. En el presente artículo se desarrollan, de manera práctica, las principales estrategias aplicables tanto en el período perioperatorio como en la internación clínica general, dejando expresamente fuera de su alcance —por haber sido tratada en otra presentación de estas Jornadas— la optimización específica de la masa eritrocitaria (manejo de la anemia preoperatoria, ferropenia y eritropoyesis).

2. Minimización de la pérdida de sangre en el paciente quirúrgico

2.1. Selección de la técnica quirúrgica

La primera decisión con impacto en el sangrado perioperatorio es la elección de la técnica quirúrgica. Las técnicas mínimamente invasivas —laparoscópicas y asistidas por robot— se asocian de manera consistente a una menor pérdida hemática intraoperatoria, menores tasas de transfusión y estancias hospitalarias más cortas en comparación con la cirugía abierta, en especialidades tan diversas como la cirugía hepatobiliar, ginecológica, urológica y colorrectal[11]. Si bien la cirugía robótica no siempre reduce el tiempo operatorio respecto de la laparoscopía convencional, ofrece de forma reproducible menor sangrado y menor necesidad de conversión, por lo que su selección debe considerarse activamente —cuando esté disponible y sea oncológica y técnicamente apropiada— como una herramienta más de PBM, y no únicamente como una decisión de confort quirúrgico[11]. La planificación prequirúrgica debe entonces incorporar, junto con los criterios oncológicos y anatómicos habituales, el objetivo explícito de minimizar el sangrado esperado.

2.2. Selección de la técnica anestésica

La técnica anestésica también condiciona el sangrado quirúrgico. La anestesia regional o neuroaxial reduce la presión venosa en el sitio quirúrgico y disminuye el sangrado en comparación con la anestesia general en múltiples procedimientos ortopédicos y urológicos; asimismo, el mantenimiento de una hipotensión controlada e individualizada durante la anestesia general —evitando hipotensiones extremas que comprometan la perfusión de órganos—

reduce el sangrado del campo quirúrgico en cirugías con alto riesgo hemorrágico. La elección conjunta entre el equipo quirúrgico y el anestesiológico de la técnica más adecuada para cada paciente, sopesando el riesgo cardiovascular individual frente al beneficio hemostático, constituye una intervención de bajo costo y alto impacto dentro del programa de PBM.

2.3. Hemostáticos tópicos y locales

Cuando la hemostasia quirúrgica convencional (ligadura, electrocoagulación, sutura) resulta insuficiente, los agentes hemostáticos tópicos constituyen un recurso adicional para lograr el control local del sangrado sin recurrir a la transfusión. Estos agentes se agrupan según su mecanismo de acción en: a) hemostáticos mecánicos o pasivos —celulosa oxidada regenerada, esponjas de gelatina y colágeno microfibrilar—, que actúan generando una matriz que favorece la agregación plaquetaria y requieren una cascada de coagulación intacta para ser eficaces; b) sellantes de fibrina, que aportan fibrinógeno y trombina exógenos y logran las tasas de éxito hemostático más altas y de instalación más rápida, siendo especialmente útiles cuando fallaron otros agentes, aunque a mayor costo; y c) adhesivos de cianoacrilato[9]. En cirugía ginecológica y obstétrica, los ensayos aleatorizados que compararon sellantes de fibrina frente a celulosa oxidada regenerada u otros hemostáticos mostraron una mayor tasa de éxito hemostático y una instalación más rápida con los sellantes de fibrina[21]. La selección del agente debe considerar el tipo de sangrado (superficie amplia versus punto puntiforme), la presencia de coagulopatía de base, la disponibilidad institucional y el costo, y su uso debe reservarse como complemento —y no como sustituto— de una técnica quirúrgica meticulosa.

2.4. Manejo estricto de la normotermia

La hipotermia perioperatoria inadvertida (temperatura corporal central menor a 36 °C) es una complicación frecuente y frecuentemente subestimada de la anestesia. Incluso un descenso de 1 a 2 °C de la temperatura central deteriora la función plaquetaria y la actividad de las enzimas de la cascada de coagulación, incrementando el sangrado intraoperatorio y la necesidad de transfusión alogénica hasta en un 20%[12,13], además de triplicar el riesgo de infección del sitio quirúrgico y de eventos cardíacos adversos[12]. Las guías internacionales recomiendan medir sistemáticamente la temperatura central, precalentar al paciente durante al menos 30 minutos antes de la inducción anestésica y mantener medidas activas y pasivas de calentamiento (mantas de aire forzado, calentadores de fluidos, control de la temperatura del quirófano) durante todo el acto quirúrgico y en el postoperatorio inmediato[12,13]. El monitoreo y la corrección activa de la normotermia deben considerarse, por lo tanto, una medida hemostática más, al mismo nivel que la técnica quirúrgica o los hemostáticos tópicos, y no un mero cuidado de confort del paciente.

2.5. Manejo de la calcemia

El calcio iónico es un cofactor imprescindible de múltiples pasos de la cascada de la coagulación, y su descenso puede agravar el sangrado quirúrgico al generar o perpetuar una coagulopatía y comprometer la contractilidad miocárdica[14]. Existe, sin embargo, un error conceptual frecuente en la práctica clínica: se tiende a anticipar la hipocalcemia de manera proporcional y casi exclusiva a la cantidad de hemocomponentes transfundidos, como si el citrato aportado por cada unidad fuera el único determinante de su descenso. En rigor, el primer y más precoz descenso de la calcemia no depende tanto del volumen ya transfundido como de la capacidad del paciente para metabolizar ese citrato, y esta capacidad se ve comprometida tempranamente por la hipotermia y por la hipotensión no controlada, que reducen el flujo esplácnico y, con él, el metabolismo hepático del citrato, incluso antes de haberse alcanzado una carga citratada elevada[14]. En la práctica, esto significa que un paciente hipotérmico o hipotenso puede desarrollar hipocalcemia clínicamente relevante con un número de unidades transfundidas todavía bajo, mientras que un paciente normotérmico y hemodinámicamente estable puede tolerar una carga citratada mayor sin descompensarse. Cada unidad de glóbulos rojos o de plasma fresco congelado aporta aproximadamente 3 gramos de citrato, cuyo metabolismo hepático se satura cuando la velocidad de infusión supera la capacidad metabólica del paciente; esa capacidad, más que del número absoluto de unidades recibidas, depende del estado circulatorio y térmico del paciente en ese momento[14]. Por ello, en el contexto de sangrado significativo, la determinación seriada del calcio iónico —idealmente

horaria o mediante gasometría con electrodo específico— debe iniciarse de manera temprana y guiarse activamente por la presencia de hipotermia o de hipotensión no controlada, y no únicamente por un umbral arbitrario de unidades transfundidas, con reposición activa (habitualmente con gluconato o cloruro de calcio) para mantener valores por encima de 1,1 mmol/L, en lugar de esperar la aparición de signos clínicos de hipocalcemia (prolongación del QT, hipotensión, tetania) que ya reflejan un estadio avanzado del trastorno. La corrección proactiva de la calcemia —anticipada por el reconocimiento de la hipotermia y la hipotensión como sus verdaderos determinantes tempranos, y no solo por el recuento acumulado de hemocomponentes— es, por lo tanto, un componente frecuentemente subvalorado del manejo hemostático del paciente sangrante, y refuerza además la importancia de las medidas descritas en el apartado anterior sobre normotermia y en el siguiente sobre control de la acidosis, ya que los tres trastornos comparten un mismo origen circulatorio y se retroalimentan entre sí.

2.6. Control de la acidosis: completando la "tríada letal"

La hipotermia y la hipocalcemia descritas en los apartados anteriores no actúan de manera aislada: junto con la acidosis metabólica conforman la clásica "tríada letal" del paciente con sangrado significativo, en la que cada componente potencia a los otros dos y todos ellos deterioran conjuntamente la función de las enzimas de la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria. La acidosis (pH < 7,2), habitualmente secundaria a hipoperfusión tisular, hipovolemia o reanimación con grandes volúmenes de cristaloides, reduce la actividad de los factores de coagulación dependientes de trombina de manera proporcional a la caída del pH, cerrando un círculo vicioso con el sangrado que la originó. Por este motivo, mantener las condiciones metabólicas básicas para una hemostasia eficaz —normotermia, normocalcemia y corrección de la acidosis mediante una reanimación con volumen controlado y no excesivo— debe abordarse como una estrategia única e integrada, y no como medidas aisladas: el primer gesto terapéutico frente al sangrado activo sigue siendo la identificación de la lesión y el control mecánico o quirúrgico local, **pero su eficacia depende en gran medida de que el medio interno del paciente permita que la coagulación funcione. Mensaje práctico para el hematólogo interconsultado:** cuando el hematólogo es requerido para evaluar a un paciente con sangrado activo, la evaluación inicial no debería limitarse a solicitar un recuento de plaquetas y un estudio convencional de coagulación. Preguntar por la temperatura central del paciente y solicitar —o verificar si ya fue medido— el calcio iónico debería incorporarse de manera sistemática a esa primera evaluación, ya que ambos datos, con frecuencia ausentes en la interconsulta inicial, condicionan directamente la interpretación del resto de los estudios de coagulación y, sobre todo, la conducta terapéutica a definir. Un paciente hipotérmico o con calcio iónico bajo puede presentar alteraciones difusas de la hemostasia que remiten total o parcialmente al corregir estas dos variables, sin necesidad de escalar de manera automática a la transfusión de hemocomponentes o a estudios más complejos. Incorporar sistemáticamente estas dos preguntas —¿cuál es la temperatura del paciente? ¿cuál es su calcio iónico?— a la anamnesis dirigida de toda interconsulta por sangrado es lo que permite definir una conducta terapéutica adecuada, en lugar de una escalada terapéutica innecesaria basada en alteraciones de la coagulación que, en el fondo, reconocen una causa reversible y no primariamente hematológica.

2.7. Ácido tranexámico y control farmacológico de la fibrinólisis

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico que inhibe competitivamente la activación del plasminógeno, estabilizando el coágulo ya formado y reduciendo el sangrado quirúrgico. Un metanálisis acumulativo que incluyó 129 ensayos aleatorizados y más de 10.000 pacientes quirúrgicos de múltiples especialidades (cardíaca, ortopédica, hepática, urológica, ginecológica, otorrinolaringológica) demostró que el ácido tranexámico reduce en un tercio la probabilidad de requerir transfusión alogénica (riesgo relativo 0,62; IC95% 0,58-0,65), con una reducción concordante del volumen de sangrado, sin aumento significativo del riesgo de eventos tromboembólicos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar) y con una tendencia a menor mortalidad en el grupo tratado[29]. Por su eficacia consistente, su bajo costo y su perfil de seguridad favorable, el uso universal de

ácido tranexámico en cirugía mayor —salvo contraindicación específica (antecedente tromboembólico reciente, hematuria de origen alto no filiada, hipersensibilidad conocida)— es actualmente recomendado por los principales consensos y guías de PBM, incluida la guía de la Organización Mundial de la Salud para la implementación del PBM[38,39]. Su incorporación protocolizada a la lista de verificación quirúrgica (checklist) previa a la incisión constituye una de las intervenciones farmacológicas de mayor relación costo-beneficio dentro del programa institucional de PBM.

2.8. Recuperación intraoperatoria de sangre (cell salvage)

El salvamento celular intraoperatorio (cell saver o intraoperative cell salvage, ICS) es una técnica que aspira, filtra, lava y reinfunde al propio paciente los glóbulos rojos perdidos durante el acto quirúrgico, evitando así el uso de sangre de donante. Una revisión sistemática Cochrane que incluyó 75 ensayos aleatorizados demostró que el uso de cell salvage reduce en un 38% relativo la probabilidad de exposición a transfusión alogénica (riesgo relativo 0,62; IC95% 0,55-0,70), con una reducción absoluta del riesgo del 21%[30], por lo que se considera el estándar de atención en procedimientos con alto riesgo de sangrado (cirugía cardiovascular mayor, cirugía de columna, cirugía ortopédica protésica, trasplante hepático, entre otros), cuando se dispone del equipamiento y del personal entrenado para su manejo. Entre sus ventajas se destacan la disponibilidad inmediata de glóbulos rojos autólogos, la ausencia de riesgo inmunológico o infeccioso asociado a un donante, el ahorro de recursos del banco de sangre y su utilidad particular en pacientes con rechazo religioso o personal a la sangre de donante o con dificultades de compatibilidad inmunohematológica. Sus principales limitaciones son el costo inicial y operativo del equipo, la necesidad de personal capacitado, el riesgo de hemólisis o embolia gaseosa si la técnica es deficiente, y su contraindicación relativa en campos quirúrgicos contaminados con líquido entérico, orina o bilis, o en cirugía oncológica con riesgo de diseminación de células neoplásicas —esta última, un área de debate y de avance tecnológico continuo (filtros de leucorreducción).

2.9. Pruebas viscoelásticas y objetivo de fibrinógeno

Cuando el sangrado quirúrgico persiste a pesar del control mecánico y de las medidas descritas, la reanimación hemostática debe orientarse, siempre que sea posible, mediante pruebas viscoelásticas (tromboelastografía o tromboelastometría rotacional) realizadas en el punto de atención, y no exclusivamente mediante los tiempos de coagulación convencionales (KPTT, tiempo de protrombina), que reflejan pobremente la calidad global del coágulo y demoran su resultado más de lo clínicamente útil en un paciente que sangra activamente. Estas pruebas permiten evaluar en minutos la cinética de formación del coágulo, su firmeza máxima —determinada en gran medida por la concentración de fibrinógeno— y la presencia de hiperfibrinólisis, guiando así una corrección dirigida (concentrado de fibrinógeno o crioprecipitados, antifibrinolíticos, plaquetas) en lugar de una reposición empírica con plasma fresco congelado. Garantizar un nivel de fibrinógeno adecuado (habitualmente > 150-200 mg/dL en el paciente que sangra activamente) es un objetivo terapéutico central de la resucitación hemostática, dado que el fibrinógeno es el primer factor de la coagulación en descender a niveles críticos durante una hemorragia masiva[19,31]. La incorporación de un algoritmo institucional guiado por pruebas viscoelásticas —cuando el recurso está disponible— reduce el uso de hemocomponentes de manera más eficiente que los esquemas de reposición fija basados en proporciones predeterminadas.

3. Reducción de la anemia iatrogénica: uso racional de los estudios de laboratorio

La anemia adquirida durante la internación ("hospital-acquired anemia") es un fenómeno frecuente, multifactorial y en gran medida prevenible, asociado de manera independiente a mayor estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad[15,16,25]. Entre sus causas, la pérdida de sangre iatrogénica por flebotomías diagnósticas ocupa un lugar central: un paciente internado puede perder más de 50 mL de sangre por día únicamente por extracciones de laboratorio, y este volumen puede superar los 300-900 mL en pacientes con accesos venosos centrales que requieren descarte de sangre para cada extracción, particular-

mente en unidades de cuidados intensivos[15]. Se ha estimado que, por cada 50 mL adicionales de sangre extraída durante la internación, el riesgo de desarrollar anemia hospitalaria aumenta aproximadamente un 20%[15]. Las estrategias con evidencia consistente para reducir este sangrado evitable incluyen: la eliminación de estudios de laboratorio solicitados por rutina o por "costumbre" y que no modificarán la conducta clínica; la revisión crítica y la suspensión de órdenes permanentes de laboratorio; el uso de tubos de extracción de bajo volumen (pediátricos), que en estudios controlados redujeron hasta en un 42% el volumen de sangre extraída sin comprometer la calidad diagnóstica de las muestras[17,20]; el uso de dispositivos que retornan al paciente la sangre utilizada para purgar líneas arteriales o venosas antes de la toma de la muestra, que reducen en aproximadamente un 25% la pérdida de sangre asociada a flebotomía en pacientes críticos[17]; y la incorporación de estudios de cabecera (point-of-care) que requieren menor volumen de muestra. La adopción sistemática de estas medidas —simples, de bajo costo y sin impacto negativo en la disponibilidad de resultados— constituye una intervención de alto rendimiento dentro de cualquier programa institucional de PBM, y su implementación debería formar parte de la rutina de todo servicio que solicite estudios seriados, incluyendo los servicios de hematología.

4. Manejo del dolor perioperatorio y su relación con el gasto cardíaco

El control inadecuado del dolor postoperatorio no debe subestimarse como factor agravante de la anemia. El dolor no tratado genera una respuesta simpática con taquicardia e hipertensión, orientada a incrementar el gasto cardíaco y, con él, el transporte de oxígeno; sin embargo, este mecanismo compensador tiene un costo: el aumento de la frecuencia cardíaca eleva de manera desproporcionada el consumo miocárdico de oxígeno al acortar el tiempo de diástole y, por ende, la perfusión coronaria[18,19]. En un paciente anémico —cuya reserva de extracción de oxígeno ya está parcialmente comprometida—, la combinación de taquicardia por dolor mal controlado y una hemoglobina baja puede generar o agravar un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico (isquemia tipo 2), incluso en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa[18,19]. Por este motivo, la analgesia multimodal efectiva —que evite tanto el dolor no tratado como la sedación excesiva— debe considerarse una herramienta más de tolerancia a la anemia: al controlar la taquicardia y el estado hiperdinámico compensatorio, permite que el paciente tolere clínicamente valores de hemoglobina más bajos sin necesidad de transfusión, cerrando así el círculo entre manejo del dolor, fisiología cardiovascular y decisión transfusional.

5. La decisión de transfundir: umbral restrictivo, clínica del paciente y transfusión de a una unidad

5.1. Transfundir en función de la clínica y no exclusivamente del valor de laboratorio

La evidencia acumulada durante más de dos décadas —desde el estudio TRICC[4] hasta el metanálisis que sustenta las guías internacionales AABB 2023[3]— demuestra de manera consistente que, en pacientes hemodinámicamente estables, una estrategia transfusional restrictiva (umbral de hemoglobina < 7 g/dL, o < 7,5-8 g/dL en cirugía cardíaca y pacientes con enfermedad cardiovascular) no es inferior en términos de mortalidad ni de eventos adversos a una estrategia liberal, y evita exposición innecesaria a hemocomponentes[3-6]. Sin embargo, el valor numérico de hemoglobina es solo un dato más dentro de la evaluación integral del paciente: la decisión de transfundir debe basarse fundamentalmente en la tolerancia clínica a la anemia —presencia de taquicardia persistente no explicada por otra causa, hipotensión, angina, disnea desproporcionada, alteración del sensorio, signos de hipoperfusión tisular (livideces, oliguria, lactato elevado)— y no de manera automática en un número aislado de laboratorio[18]. Dos pacientes con la misma hemoglobina pueden requerir conductas completamente distintas según su reserva cardiovascular, su volemia, la velocidad de instalación de la anemia y su sintomatología. Persisten situaciones de mayor incertidumbre —como el síndrome coronario agudo, donde el ensayo MINT no logró demostrar la superioridad de una estrategia liberal y mostró señales contrapuestas según el punto de corte temporal analizado— que requieren individualización caso a caso más que la aplicación mecánica de un umbral único[7].

5.2. Transfusión fraccionada: de a una unidad por vez

Una vez tomada la decisión de transfundir, la indicación debe formularse por una unidad de glóbulos

rojos, con reevaluación clínica y, cuando corresponda, de laboratorio antes de indicar una segunda unidad, en lugar de prescribir de rutina dos unidades simultáneas. Un estudio que comparó el cambio de una política transfusional de dos unidades a una política de una unidad en pacientes hemato-oncológicos que recibían quimioterapia intensiva o trasplante de células progenitoras demostró una reducción significativa y sostenida en el número de unidades transfundidas por paciente, sin aumento de eventos adversos(8). La transfusión de una unidad por vez, seguida de la reevaluación clínica del paciente, permite ajustar la conducta a la respuesta real obtenida, evita la sobretransfusión sistemática y debe incorporarse como práctica estándar en las órdenes médicas y en los sistemas de solicitud electrónica de hemocomponentes.

6. Detección de los pacientes con alto riesgo de sangrado

La identificación preoperatoria de pacientes con un trastorno hemostático subyacente —congénito o adquirido— no diagnosticado permite anticipar medidas de prevención (ajuste de la técnica quirúrgica y anestésica, disponibilidad de hemocomponentes, interconsulta con hematología) antes de que ocurra un sangrado significativo. La evidencia actual desaconseja el estudio de coagulación de rutina (recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, KPTT) en pacientes sin antecedentes sugestivos, dado su bajo valor predictivo cuando se aplica de manera indiscriminada; en cambio, se recomienda una anamnesis dirigida y estructurada mediante cuestionarios validados[10]. El cuestionario HEMSTOP —siete preguntas dicotómicas sobre antecedentes personales y familiares de hematomas, hemorragias, menorragia, sangrado quirúrgico o dental, hemorragia obstétrica y antecedentes familiares— mostró una sensibilidad del 89,5% y una especificidad del 98,6% para identificar pacientes que requerían precauciones hemostáticas específicas antes de la cirugía, con un punto de corte de dos o más respuestas positivas[10]. De manera análoga, la herramienta ISTH-BAT (International Society on Thrombosis and Haemostasis Bleeding Assessment Tool), validada originalmente para el diagnóstico de la enfermedad de von Willebrand, ha sido evaluada también en el contexto preoperatorio para identificar trastornos hemorrágicos leves no diagnosticados. La incorporación sistemática de un cuestionario estructurado de este tipo a la evaluación preanestésica —y no la solicitud indiscriminada de estudios de coagulación— constituye la estrategia costo-efectiva recomendada para detectar al paciente con alto riesgo hemorrágico antes de la cirugía.

7. Manejo correcto del paciente anticoagulado en el perioperatorio

La guía de práctica clínica del American College of Chest Physicians sobre manejo perioperatorio de la terapia antitrombótica (2022) constituye la referencia actualizada para esta población, y aborda de manera sistemática cuatro escenarios: el paciente bajo antagonistas de la vitamina K (principalmente warfarina o acenocumarol), la eventual indicación de terapia puente con heparina, el paciente bajo anticoagulantes orales directos, y el paciente bajo antiagregantes plaquetarios[9]. Entre sus recomendaciones más relevantes —y con mayor fuerza de evidencia— se encuentra la de no realizar terapia puente con heparina de manera rutinaria en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieren suspensión transitoria de un antagonista de la vitamina K para un procedimiento electivo, dado que el riesgo hemorrágico asociado al puente supera, en la mayoría de los casos, el beneficio tromboembólico esperado[9]. Para los anticoagulantes orales directos, la conducta se basa fundamentalmente en el aclaramiento renal del fármaco y en el riesgo hemorrágico específico del procedimiento, con intervalos de suspensión estandarizados y, en general, sin necesidad de terapia puente. La estratificación del riesgo trombótico individual (antecedente de accidente cerebrovascular o embolia sistémica reciente, trombofilia grave, válvula mecánica, fibrilación auricular con puntaje CHA2DS2-VASc elevado, tromboembolismo venoso reciente) frente al riesgo hemorrágico propio del procedimiento debe guiar la decisión de suspender, continuar o puentear la anticoagulación, evitando tanto la sobreindicación innecesaria de puente —que incrementa el sangrado y, con él, la necesidad transfusional— como la suspensión inadecuada, que expone al paciente a eventos trombóticos evitables. Esta estratificación resulta indispensable para minimizar simultáneamente el riesgo hemorrágico y el riesgo trombótico, dos caras de una misma decisión clínica.

8. Evitar la indicación preventiva de plasma fresco congelado en déficits menores de factores sin antecedentes de sangrado

Una de las prácticas transfusionales más arraigadas y, a la vez, menos sustentadas por la evidencia es la indicación "profiláctica" de plasma fresco congelado (PFC) para corregir alteraciones leves a moderadas del tiempo de protrombina o del KPTT en pacientes sin sangrado activo y sin antecedentes hemorrágicos personales, previo a procedimientos invasivos de bajo riesgo (colocación de catéteres venosos centrales, punciones, biopsias). Un estudio prospectivo específicamente diseñado para evaluar esta práctica demostró que la transfusión de PFC en pacientes con alteraciones leves de la coagulación (RIN habitualmente menor a 1,85) no corrige de manera clínicamente relevante el tiempo de protrombina ni reduce la incidencia de sangrado periprocedimiento, exponiendo en cambio al paciente a los riesgos inherentes a la transfusión[27]. En la misma línea, las guías actuales de manejo hemostático en pacientes críticos desaconsejan la transfusión profiláctica de plasma fresco congelado antes de procedimientos como la colocación de catéteres venosos centrales o líneas arteriales en pacientes con coagulopatía leve a moderada sin sangrado activo, reservando su indicación para pacientes con sangrado activo, deficiencia documentada y clínicamente relevante de múltiples factores de la coagulación, o previo a procedimientos de muy alto riesgo hemorrágico[9]. El RIN, por definición, evalúa únicamente la vía extrínseca de la coagulación y no es un buen predictor global del riesgo hemorrágico perioperatorio, por lo que su alteración leve y aislada, en ausencia de sangrado clínico o de antecedentes hemorrágicos, no debería por sí sola motivar la indicación de plasma. Esta práctica —evitar el plasma profiláctico innecesario— reduce la exposición del paciente a un hemocomponente no exento de riesgos, disminuye el gasto institucional y constituye, junto con la transfusión racional de glóbulos rojos, uno de los pilares del uso apropiado de hemocomponentes dentro del programa de PBM.

Cuando la corrección de un déficit de factores sí está clínicamente indicada —sangrado activo con deficiencia documentada y relevante—, los concentrados de factores de coagulación (concentrado de fibrinógeno, concentrado de complejo protrombínico, o el factor específico deficitario) ofrecen ventajas sustanciales frente al plasma fresco congelado: permiten una corrección rápida y dirigida al déficit identificado, requieren un volumen de infusión muy inferior —lo que reduce el riesgo de sobrecarga circulatoria—, no necesitan pruebas de compatibilidad ABO ni el tiempo de descongelación de 30 a 45 minutos que retrasa la administración del plasma, y conllevan un menor riesgo de inmunomodulación asociada a la transfusión (TRIM) y de lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI), al no aportar anticuerpos ni componentes celulares del donante[31,32,19]. Su principal limitación es el contenido variable de algunas presentaciones y su menor disponibilidad y mayor costo unitario en comparación con el plasma, lo que exige protocolos institucionales claros para su indicación. En los escenarios en que estén disponibles y clínicamente indicados, los concentrados de factores deben preferirse al plasma fresco congelado como primera línea de corrección dirigida, reservando el plasma para la reposición de múltiples factores cuando no exista un concentrado específico disponible.

9. El PBM como estándar de calidad, seguridad del paciente y reducción de costos

Más allá de su impacto clínico, la implementación de programas estructurados de PBM ha demostrado de manera reiterada beneficios económicos para las instituciones de salud. Una revisión sistemática de 54 evaluaciones económicas de intervenciones de PBM encontró que la mayoría reportaba conclusiones de costo-efectividad favorables, destacándose particularmente la corrección de la anemia con hierro carboxymaltosa, la adopción de estrategias transfusionales restrictivas y el uso de ácido tranexámico como las intervenciones más costo-efectiva [26]. Un análisis económico basado en metanálisis estimó que, si bien la implementación conjunta de tres intervenciones de PBM tiene un costo aproximado de 129 euros por paciente, el ahorro asociado a la reducción de la tasa de transfusión, del número de unidades transfundidas por paciente y de la estancia hospitalaria alcanzó los 150 euros por paciente, con un beneficio neto positivo[22]. En cirugía oncológica digestiva, un estudio multicéntrico sobre 789 pacientes sometidos a cirugía por cáncer gástrico documentó una reducción del gasto sanitario de aproximadamente 1955 euros por paciente tras la implementación de un programa de PBM, explicada

principalmente por la disminución de la estancia hospitalaria, de las transfusiones y de las complicaciones postoperatorias. En Australia Occidental, la implementación de un programa integral de PBM redujo el uso de hemocomponentes en un 41% y generó un ahorro superior a los 18 millones de dólares australianos considerando únicamente el costo de adquisición de los productos sanguíneos[22]. Estos datos, sumados a la evidencia de reducción de complicaciones postoperatorias (sepsis, insuficiencia renal aguda, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular) asociada a estrategias transfusionales restrictivas[22], permiten sostener que el PBM no representa una limitación de recursos ni una restricción arbitraria del acceso a la transfusión, sino una estrategia que mejora simultáneamente la calidad de la atención, la seguridad del paciente y la sustentabilidad económica del sistema de salud.

10. Optimización de la masa eritrocitaria (mención)

El primer pilar del PBM —la detección y corrección de la anemia preoperatoria, fundamentalmente ferropenia y otras causas de eritropoyesis inadecuada, mediante suplementación de hierro (oral o endovenoso) y, en casos seleccionados, agentes estimulantes de la eritropoyesis— constituye un componente esencial del abordaje integral del paciente que se dirige a la cirugía o que cursa una anemia crónica. Dado que esta temática fue desarrollada en profundidad en otra presentación específica de estas Jornadas, en este artículo se la menciona únicamente a los fines de completar el marco conceptual de los tres pilares del PBM, remitiendo al lector a dicha presentación para su desarrollo detallado.

11. Conclusión

El Patient Blood Management representa un cambio de paradigma en el cuidado del paciente hematológico, quirúrgico y crítico: de un modelo centrado en el hemocomponente disponible a un modelo centrado en el paciente y en la preservación de su propia sangre. Las estrategias descritas en este artículo —selección racional de la técnica quirúrgica y anestésica, uso apropiado de hemostáticos tópicos, control estricto de la normotermia y la calcemia, reducción de la anemia iatrogénica por flebotomías, manejo efectivo del dolor, transfusión fraccionada y basada en la clínica, detección temprana del riesgo hemorrágico, manejo correcto del paciente anticoagulado y uso racional del plasma fresco congelado— no requieren, en su gran mayoría, tecnología costosa ni recursos adicionales significativos, sino un cambio de práctica, de cultura institucional y de organización del equipo de salud. Su implementación sistemática y protocolizada, lejos de comprometer la seguridad del paciente, la mejora de manera demostrable, al tiempo que reduce los costos asociados a la atención. El PBM debe, por lo tanto, incorporarse de manera transversal a la formación y a la práctica cotidiana de todos los profesionales involucrados en el cuidado del paciente hematológico y quirúrgico, y no reservarse a situaciones excepcionales de rechazo religioso o personal a la transfusión.

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

Bibliografía

1. Frank SM, Kor DJ, et al. A global definition of Patient Blood Management. Anesth Analg 2022;135(3):476-488.
2. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P y col. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. JAMA 2019;321(10):983-997.
3. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G y col. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. JAMA 2023;330(19):1892-1902.
4. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA y col. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 1999;340(6):409-417.
5. Carson JL, Terrin ML, Noveck H y col. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. N Engl J Med 2011;365(26):2453-2462.
6. Holst LB, Haase N, Wetterslev J y col. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med 2014;371(15):1381-1391.
7. Carson JL, Brooks MM, Hébert PC y col; MINT In-

vestigators. Restrictive or liberal transfusion strategy in myocardial infarction and anemia. N Engl J Med 2023;389(26):2446-2456.

8. Berger MD, Gerber B, Arn K, Senn O, Schanz U, Stussi G. Significant reduction of red blood cell transfusion requirements by changing from a double-unit to a single-unit transfusion policy in patients receiving intensive chemotherapy or stem cell transplantation. Haematologica 2012;97(1):116-122.
9. Douketis JD, Spyropoulos AC, Murad MH y col. Perioperative management of antithrombotic therapy: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. Chest 2022;162(5):e207-e243.
10. Bonhomme F, Boehlen F, Clergue F, de Moerloose P. Preoperative hemostatic assessment: a new and simple bleeding questionnaire. Can J Anaesth 2016;63(9):1007-1015.
11. Kawka M, Fong Y, Gall TMH. Laparoscopic versus robotic abdominal and pelvic surgery: a systematic review of randomised controlled trials. Surg Endosc 2023 (en prensa).
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypothermia: prevention and management in adults having surgery. Clinical guideline CG65. Londres: NICE, 2008 (actualizada 2016).
13. Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. Lancet 2016;387(10038):2655-2664.
14. Hall NA y col. Massive transfusions and severe hypocalcemia: an opportunity for monitoring and supplementation guidelines. Transfusion 2021.
15. Shander A, Corwin HL. A narrative review on hospital-acquired anemia: keeping blood where it belongs. Transfus Med Rev 2020;34(3):195-199.
16. Koch CG, Li L, Sun Z y col. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare implications. J Hosp Med 2013;8(9):506-512.
17. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S y col. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. Crit Care 2019;23(1):278.
18. Ambaglio C y col. Preoperative bleeding risk assessment with ISTH-BAT and laboratory tests in patients undergoing elective surgery: a prospective cohort study. Haemophilia 2021.
19. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: anaemia or transfusion? Br J Anaesth 2011;107(suppl 1):i41-i59.
20. Myles N, von Wielligh J, Kyriacou M. A cohort study assessing the impact of small volume blood tubes on diagnostic test quality and iatrogenic blood loss in a cohort of adult haematology patients. Intern Med J 2018.
21. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Topical hemostatic agents at time of obstetric and gynecologic surgery. Committee Opinion. Obstet Gynecol 2020;136(4):e89-e97.
22. Meybohm P, Straub N, Füllenbach C y col. Health economics of Patient Blood Management: a cost-benefit analysis based on a meta-analysis. Vox Sang 2020;115(2):182-188.
23. Nalezinski S. Economics of patient blood management in the United States: a narrative review. Ann Blood 2023;8:22.
24. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S y col. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2016;352:i1351.
25. Salisbury AC, Amin AP, Reid KJ y col. Hospital-acquired anemia and in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 2011;162(2):300-309.
26. Fischer D, Neb H, Choorapoikayil S y col. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. Br J Anaesth 2021;127(3):346-360.
27. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. Transfusion 2006;46(8):1279-1285.
28. Shander A, Goodnough LT. Why an alternative to blood transfusion? Crit Care Clin 2009;25(2):261-277.
29. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. BMJ 2012;344:e3054.
30. Lloyd TD, Geneen LJ, Bernhardt K y col. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion in adults undergoing elective surgery. Cochrane Database Syst Rev 2023;9:CD001888.
31. Levi M, van der Poll T. Coagulation in critically ill patients. Crit Care 2017;21(1):1-10.
32. Pernod G, Blais N, Godon A. Current practice for the management of bleeding in critically ill patients. Transfus Clin Biol 2019;26(2):119-124.

33. Mahoney CB, Odom J. Maintaining intraoperative normothermia: a meta-analysis of outcomes with costs. AANA J 1999;67(2):155-163.

34. Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: compulsion or option. J Anaesthesiol Clin Pharmacol 2017;33(3):306-316.

35. Jo YY, Kim HS, Chang YJ, Yun SY, Kwak HJ. The effect of warmed inspired gases on body temperature during arthroscopic shoulder surgery under general anesthesia. Korean J Anesthesiol 2013;65(1):14-18.

36. Beattie WS, Karkouti K, Wijeysundera DN, Tait G. Risk associated with preoperative anemia in noncardiac surgery: a single-center cohort study. Anesthesiology 2009;110(3):574-581.

37. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg 2015;102(11):1314-1324.

38. Grupo de trabajo RICA/PBM. Critical review of Patient Blood Management recommendations. Cir Esp (Engl Ed) 2024;103(2):104-114.

39. World Health Organization. Guidance on Implementing Patient Blood Management. Ginebra: WHO, 2024.

Nota metodológica: la presente bibliografía fue compilada a partir de bases de datos biomédicas y debe ser verificada por el/los autor/es —volumen, fascículo y paginación exactos, y correlato con la cita en el texto— antes de su envío definitivo a la Revista Hematología, de acuerdo con lo exigido en las indicaciones de publicación de la SAH.

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.

LLA BCR::ABL1 POSITIVA: ¿Trasplante para todos? Rol actual del Alo-TCPH en la era de los ITK de 3.ª generación e inmunoterapia.

BCR::ABL1 -Positive ALL: Transplant for Everyone? Current Role of Allo-HSCT in the Era of 3rd-Generation TKIs and Immunotherapy

Nicolas Cazap.

Centro de Educación Médica e Investigación Clínica (CEMIC), CABA, Argentina.

nicaz@yahoo.com

LEUCEMIAS AGUDAS - LLA
Nuevos paradigmas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 277-279, 2026

Palabras claves: LLA cromosoma Filadelfia positivo, trasplante alogénico de células hematopoyéticas, primera remisión completa.

Keywords: Philadelphia chromosome-positive ALL, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, first complete remission.

Postura del NO: ¿La respuesta molecular permite redefinir el rol del alo-TCPH?

El tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye uno de los mayores logros de la ciencia médica. Esta enfermedad ha pasado de ser incurable a ser curada en la mayoría de los pacientes en el transcurso de décadas. Los avances iniciales han estado ligados al desarrollo de drogas, a la implementación del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticos (Alo-TCPH) y a la mejoría en el tratamiento de soporte (transfusional, infectológico, etc.). En los últimos años, la mejora en los resultados clínicos se ha sustentado en tres pilares fundamentales: la implementación de protocolos quimioterápicos pediátricos en pacientes adolescentes y adultos jóvenes; el uso de la enfermedad medible residual (EMR) como factor pronóstico y guía terapéutica; y el surgimiento de la inmunoterapia. Esta última se empleó inicialmente en el escenario de recaída o refractariedad, para luego trasladar su beneficio hacia la primera línea de tratamiento.

La leucemia linfoblástica aguda Filadelfia positiva (LLA Ph+), dentro de los diferentes subtipos de LLA, constituye un ejemplo de estos avances en la cual, además de lo mencionado anteriormente, el desarrollo de drogas dirigidas a la alteración genética que la caracteriza, ha permitido transformar a una de las leucemias agudas de peor pronóstico en una leucemia curable en la mayoría de los pacientes, incluso con regímenes libres de quimioterapia.

Un cambio notable que refleja el cambio de pronóstico de la LLA Ph+ es que en las clasificaciones actuales de riesgo esta entidad pasó a formar parte del riesgo estándar (cuando no están acompañadas del perfil genético ikarosPLUS o están precedidas por una leucemia mieloide crónica)[1,2].

Debido a su mal pronóstico y a las bajas probabilidades de curación con quimioterapia exclusiva, esta entidad requería históricamente de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) en primera remisión completa.

En ese escenario, la supervivencia a largo plazo era de apenas un 10-20%, alcanzando un 40-45% en aquellos pacientes que lograban acceder al trasplante[3].

Sin embargo, este paradigma está en revisión. La optimización de la supervivencia tras la incorporación de imatinib —potenciada luego por los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) de segunda y tercera generación—, junto con el uso de inmunoterapia (blinatumomab) y el monitoreo molecular estricto mediante la EMR, han llevado a reconsiderar el rol actual del Alo-TCPH.

Los estudios de rama única del M.D. Anderson que combinaron quimioterapia (HyperCVAD) con imatinib, luego dasatinib y posteriormente ponatinib evidenciaron supervivencia libre de recaída y supervivencia global a 4 años de 63% y 66% respectivamente en pacientes que alcanzaron remisión molecular completa al tercer mes y no recibieron Alo-TCPH, con una supervicencia mediana de 10 años. En este grupo de pacientes no se observaron diferencias de acuerdo al ITK utilizado[4].

En otro estudio de brazo único con nilotinib y quimioterapia, el análisis de los pacientes en remisión molecular profunda al tercer mes no mostró diferencias significativas en la supervivencia libre de recaída molecular a los 2 años entre quienes recibieron Alo-TCPH y quienes no (53% vs. 65%, respectivamente; p=0.7)[5].

Una revisión sistemática y metaanálisis comparo el Alo-TCPH versus quimioterapia + inhibidores de tirosin kinasa en 959 pacientes. La estrategia que incluye Alo-TCPH evidenció una mayor supervivencia libre de recaída (HR = 0.48, 95% CI [0.37–0.63], p = 0.00) pero una mayor mortalidad no relacionada a recaída (OR = 2.33, 95% CI [1.51–3.59], p = 0.00), sin observarse diferencias en la supervivencia global (HR = 0.76, 95% CI [0.51–1.12], p = 0.16)[6].

En un estudio retrospectivo realizado en 5 centros de trasplante con 230 pacientes tratados que obtuvieron una remisión molecular completa al tercer mes, el Alo-TCPH no se asoció con una mejoría en la supervivencia libre de eventos ni en la supervivencia global a 5 años (68% vs 61% p=0.63) en el análisis multivariado. El Alo-TCPH redujo la incidencia acumulativa de recaída a 5 años (16% vs. 36% p=0.01) pero a expensas de un aumento de la mortalidad no relacionada a recaída (21% vs 11% p=0.06) [7]. Basándose en esta información, una publicación con recomendaciones de un panel de expertos de las principales instituciones estadounidenses describe que estos datos sugieren que el Alo-TCPH puede ser diferido en estos pacientes y finalmente recomienda no realizarlo en primera remisión completa en LLA Ph+ sin IkarosPLUS si se alcanza la EMR negativa al tercer mes (y aclara que esta recomendación es válida incluso si no se utilizó blinatumomab)[8].

Pero incluso si aceptamos que no hay diferencia en la supervivencia global entre las dos estrategias, estamos olvidando mencionar algo de vital importancia: la morbilidad asociada al Alo-TCPH. La enfermedad injerto contra huésped aguda (EICHa) se presenta en el 35-45% en el caso de donantes relacionados histoidénticos y aún más frecuentemente en donantes no relacionados. La enfermedad injerto contra huésped crónica (EICHc) se presenta en el 30-70% de los pacientes[9]. El Alo-TCPH afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes. Aún más, la calidad de vida, es supra estimada por los médicos tratantes en comparación con la estimación de los propios pacientes[10].

Al analizar todas estas opiniones y directivas de las publicaciones internacionales se debe tener en cuenta las dificultades en el acceso en nuestra región a las técnicas de refinamiento pronóstico (IkarosPLUS), al correcto y profundo seguimiento de la EMR (qPCR BCR::ABL, PCR o NGS de los reordenamientos del gen de las inmunoglobulinas (IG)) y a las drogas más avanzadas (ponatinib, blinatumomab) tanto en el tratamiento de primera línea como para su uso ante la eventual recaída. De todos modos, también hay que tener en cuenta las dificultades y retrasos que existen para acceder al Alo-TCPH.

En Argentina contamos recientemente con la posibilidad de estudiar el perfil genético IkarosPLUS con acceso incluso para los pacientes sin cobertura de salud. Con respecto a las técnicas de seguimiento de EMR, existe disponibilidad de qPCR BCR::ABL pero no de técnicas más sensibles y específicas como PCR/NGS de IG.

El reconocimiento reciente de la persistencia de EMR medida por qPCR BCR::ABL asociada a la negatividad por técnicas de NGS en pacientes curados (falsos positivos) es una consideración a tener en cuenta[11]. De todas formas, si en nuestro medio se implementara la estrategia de omitir el Alo-TCPH en primera remisión completa basándonos en el aclaramiento de la EMR por qPCR, el riesgo residual sería trasplantar en exceso (de más) y no de menos.

Las muy altas tasas de supervivencia libre de recaída con los esquemas más avanzados libres de quimioterapia (blinatumomab asociados a dasatinib

o ponatinib) con solo aislados pacientes trasplantados, con cada vez seguimientos más largos parece dejar saldada la cuestión en los pacientes con acceso a estas terapias[12,13].

Ante la falta de estudios aleatorizados que comparen ambas estrategias a la fecha, y considerando la elevada tasa de curación con quimioterapia asociada a ITK, resulta razonable considerar un cambio en nuestra conducta histórica en los pacientes que no presenten al diagnóstico hiperleucocitosis ni características genéticas basales de alto riesgo (Ikaros-PLUS, CTG), que sean tratados con quimioterapia asociada a ITK de segunda generación y que eliminen correctamente la EMR al tercer mes.

Conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte del *laboratorio ABBVIE, SERVIER, ADIUM, PFIZER, ELEA* y *AGMEAN* por concepto de conferencias.

Bibliografía

1. Agriello A, Belli C, Brulc E, y col. (2025). Leucemias Agudas. En Sociedad Argentina de Hematología (Ed.), Consenso de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas (pp. 444-523). SAH.
2. National Comprehensive Cancer Network. (2026). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Lymphoblastic Leukemia (Version 3.2026). https://www.nccn.org
3. Macaron W, Kantarjian H, Jabbour E, Short NJ. SOHO State of the Art Updates and Next Questions | Management of High-Risk Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2026;26:409-418.
4. Short N, Jabbour E, Sasaki K y col. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2016;128:504-7.
5. Dae-Young K, Young-Don J, Sung-Nam L y col. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood 2015;126:746-56.
6. Zeng Q, Xiang B, Liu Z. Comparison of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and TKI combined with chemotherapy for adult philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med 2021;10:8741-8753.
7. Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H y col. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. Blood 2022;140:2101-2112.
8. Short N, Aldoss I, DeAngelo DJ y col. Clinical use of measurable residual disease in adult ALL: recommendations from a panel of US experts. Blood Adv 2025;9:1442-1451.
9. Alberbide J, Banchieri A, Bentolila G y col. (2025). Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. En Sociedad Argentina de Hematología (Ed.), Consenso de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hematológicas (pp. 849-966). SAH.
10. Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T y col. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2017;23:1749-1758.
11. Short NJ, Jabbour E, Macaron W y col. Ultrasensitive NGS MRD assessment in Ph+ ALL: Prognostic impact and correlation with RT-PCR for BCR::ABL1. Am J Hematol. 2023;98:1196-1203.
12. Foà R, Bassan R, Vitale A. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med 2020 Oct 22;383:1613-1623.
13. Kantarjian H, Short NJ, Haddad FG y col. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. J Clin Oncol. 2024;42:4246-4251.
14. Chiaretti S, Leoncin M, Elia L y col. Efficacy and toxicity of frontline ponatinib plus blinatumomab for adult Ph+ ALL patients of all ages: intermediate analysis of the GIMEMA ALL2820. Blood 2024;144: Suppl 1:835. abstract.

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.

POSTURA DEL SI: ¿consolidación de la cura a largo plazo?

Philadelphia Chromosome-Positive ALL: The Pro Position. Allogeneic Transplantation as a Strategy for Long-Term Cure.

Ana Lisa Basquiera .

Servicio de Hematología y Oncología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Córdoba, Argentina.
Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Argentina.

ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar

LEUCEMIAS AGUDAS - LLA
Nuevos paradigmas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 280-286, 2026

Palabras claves: LLA Filadelfia positiva, trasplante alogénico, sobrevida.

Keywords: Ph+ALL, allogeneic stem cell transplant, survival.

El trasplante alogénico como inmunoterapia

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticos (Alo-TCPH) se comenzó a aplicar en el año 1956[1]. Los resultados cambiaron considerablemente con la caracterización de los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la incorporación de una profilaxis efectiva de la enfermedad injerto contra huésped (EICH), desde los inhibidores de calcineurina hasta las combinaciones más frecuentes con timoglobulina y/o ciclofosfamida postrasplante (PT-Cy)[2-7]. La incorporación de donantes voluntarios no relacionados y de donantes haploidénticos amplió el pool de donantes, haciendo el procedimiento extensamente disponible en la actualidad[8, 9].

El Alo-TCPH es una potente inmunoterapia, la primera de uso clínico, basada en un efecto del injerto (las células de un donante) contra la enfermedad de base, también llamado *"injerto contra leucemia"* (IVL). Este efecto deseado no se puede medir, sin embargo, el efecto adverso del trasplante denominado injerto contra receptor, que se manifiesta como EICH, podría ser un subrogante de la respuesta inmunológica esperada[10, 11].

En leucemia linfoblástica aguda (LLA) el efecto injerto contra leucemia fue observado en forma indirecta: los pacientes que se trasplantaban con gemelos univitelinos como donantes o aquellos que no presentaban EICH, tenían mayor riesgo de recaída[10, 12]. Sin embargo, en estudios más recientes, en aquellos casos que usan PT-Cy como profilaxis de la EICH, la aparición de la EICH no ha demostrado igual significado clínico de prevención de la recaída de la enfermedad[13, 14].

Globalmente, los resultados con trasplante en LLA del adulto, incluyendo LLA-B Filadelfia Positiva (Ph+), han mejorado en los últimos años. Los resultados de la Universidad de Standford muestran una sobrevida global (SG) a dos años de 73% para los trasplantes realizados entre 2014 y 2019, mientras que para los trasplantes realizados entre 2008 y 2013 la SG fue de 55%[15]. La sociedad europea de trasplante de médula ósea (EBMT) describió los resultados del TACPH en LLA-B Ph+, a través de cuatro períodos (2001-2005, 2006-2010, 2011-2015, and 2016-2020) demostrando una mejoría progresiva en sobrevida libre de leucemia (SLL), SG, sobrevida libre de recaída y EICH (GFRS) y una reducción de la recaída postrasplante (Tabla 1)[16].

Tabla 1. Trasplante Alogénico en primera remisión completa en LLA-B Filadelfia Positiva: datos de 3292 pacientes del EBMT[16].*

Período del Trasplante	Incidencia de Recaída a 3 años	MNR a 3 años	SLL a 3 años	SG a 3 años	GRFS a 3 años
2001-2005	41%	25%	34%	47%	26%
2006-2010	32%	24%	44%	56%	34%
2011-2015	27%	23%	50%	65%	37%
2016-2020	19%	17%	64%	75%	49%
p	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$

*MNR= mortalidad no relacionada a recaída. SLL= sobrevida libre de leucemia. SG= sobrevida global. GRFS= sobrevida libre de EICH y recaída.

El rol del trasplante en la LLA Filadelfia positiva

La incorporación de los inhibidores de tirosina kinasa (ITK) en LLA-B Ph+, ha cambiado drásticamente los resultados del tratamiento en términos de remisiones completas obtenidas en combinación con quimioterapia[17]. Esto permitió reducir la intensidad de la quimioterapia concurrente, con o sin el agregado de inmunoterapia[18-21], sin demostrar al momento mejoría en sobrevida sin trasplante de consolidación[21, 22].

El primer estudio que permitió testear la hipótesis que el agregado de ITK a la quimioterapia de inducción podía reducir la intensidad de la quimioterapia fue el GRAAPH-2005. En este ensayo, los pacientes fueron randomizados a recibir imatinib combinado con quimioterapia de intensidad reducida versus imatinib más quimioterapia intensa de tipo HyperCVAD. Los pacientes debían ser elegibles para trasplante y recibían un alogénico si tenían donante o un autólogo si no tenían. La sobrevida libre de evento (SLE) y SG a 5 años fue de 37,1% y 45,6%, respectivamente. No hubo diferencias entre los brazos[19]. El trasplante alogénico mostró beneficio en SLE y SG[19].

El estudio GRAAPH-2014 utilizó nilotinib en combinación con quimioterapia y consolidación con trasplante alogénico, en pacientes con LLA Filadelfia positiva elegibles para trasplante. El estudio randomizó pacientes a recibir o no citarabina en la consolidación. De los 155 pacientes que se evaluaron, un 85% fueron a trasplante (93 alogénicos y 40 autólogos). Se observó mayor recaída con la omisión de la citarabina, sin impacto en la sobrevida global (SG). Con este régimen de nilotinib, quimioterapia y trasplante, a 4 años, la SG fue de 79.4%[18].

El estudio SWOG-0805, combinó dasatinib con HyperCVAD seguido por trasplante alogénico. La tasa de respuestas completas fue 88% y 41 pacientes se trasplantaron en primera remisión completa. La sobrevida libre de recaída (SLR) y la SG al año luego del trasplante fue de 71% y 87%, respectivamente. Hubo una ventaja en SLR y SG para pacientes trasplantados vs. no trasplantados[23].

El grupo japonés, *Japan Adult Leukemia Study Group* (JASLG), comparó los resultados con o sin trasplante en pacientes con LLA-B Ph+ que habían alcanzado respuesta molecular completa a los 3 meses de tratamiento con ITK (imatinib o dasatinib) + quimioterapia. En el análisis multivariado, el trasplante alogénico se asoció con superior SG y SLE. A 5 años, la SG ajustada y la SLR fueron de 73% y 70% en el grupo Alo-TCPH, mientras fue de 50% y 20% en el grupo que no recibió el trasplante, respectivamente[24].

El estudio PONAFIL, combinó ponatinib con quimioterapia y consolidación con Alo-TCPH. Se obtuvo remisión hematológica en el 100% de los pacientes y remisión molecular en el 71% de los pacientes. Un total de 87% fueron a trasplante en una mediana de 5,7 meses[25]. La SG a tres años fue de 96%, superior a aquella alcanzada con cohortes históricas del mismo grupo cooperativo (73%, PETHEMA ALL PH08) [25]. Una actualización del estudio a 4 años mostró una SG de 92%, y considerando la recaída molecular como evento, la SLE a 4 años fue de 66%[26].

El ensayo PhALLCON ha permitido evaluar los resultados en un ensayo clínico de ponatinib, un ITK de tercera generación, combinado quimioterapia de intensidad reducida, e incluyó pacientes candidatos y no candidatos a Alo-TCPH. El objetivo del estudio fue comparar ponatinib versus imatinib, en combinación con quimioterapia de baja intensidad. El punto final primario de este estudio fue la enfermedad mínima residual negativa a los 3 meses, la cual

se logró en un 34,4% en pacientes con ponatinib versus 16,7% con imatinib. Del total, 30% en el grupo ponatinib y 37% en el grupo imatinib, fueron a Alo-TCPH. Ponatinib logró mejorar la SLP, pero no la SG. En este estudio un tercio de los pacientes fueron a trasplante, por lo que puede inferirse el efecto de ITK + quimioterapia sin trasplante: mayor profundidad de las respuestas con ponatinib sin cambiar la SG[27]. En países sin acceso al trasplante alogénico, la SG de pacientes con LLA Filadelfia positiva tratados con ITK + quimioterapia ha sido informada de 33,3% a 2 años[28].

En pacientes mayores de 55 años, el EBMT reportó una probabilidad de SG de 71% y 59,5% de SLE[29]. En este estudio, en un modelo multivariado, el uso de radioterapia corporal total fue el único factor que afectó los resultados y se asoció con reducción de la mortalidad relacionada al trasplante, superior SLE y SG, mayor riesgo de EICH crónica y de EICH extensa[29].

¿Todas las LLA Ph+ son iguales?

Ciertos factores genéticos y moleculares impactan en la probabilidad de alcanzar respuesta molecular completa y en el riesgo de recaída de la LLA-B Ph+, a menudo a través de la adquisición de la mutación T315I[30].

La leucocitosis (≥70/L) continúa siendo un factor pronóstico adverso a largo de los diferentes estudios que incluyeron combinaciones de ITK con quimioterapia o con inmunoterapia[31-34].

Datos obtenidos del citogenético convencional como el cariotipo complejo, el doble cromosoma Filadelfia, y la monosomía 7, deben ser tomados también como características de alto riesgo[30, 31]. El perfil *Ikaros plus* (IKZF1 plus: alteración IKZF1 más pérdida del número de copias de CDKN2A, CDKN2B, and/or PAX5) confiere un fenotipo más agresivo[35]. Cuando se realiza una búsqueda exhaustiva de anormalidades citogenéticas por técnicas combinadas (citogenético convencional e hibridación genómica comparativa en *microarrays* combinada con polimorfismo de nucleótido único), un 60,8% de los casos presentan hallazgos de relevancia[36]. En el contexto de anormalidades citogenéticas de alto riesgo, el Alo-TCPH podría mitigar el impacto adverso de las mismas, como demostrado por el estudio del EBMT, el cual no demostró diferencias en SLL o SG de acuerdo con la presencia o no de dichas anormalidades al diagnóstico[37].

Los pacientes con LLA-B Ph+ tienen mayor riesgo de compromiso de sistema nervioso central (SNC) y un curso clínico agresivo. Esta situación confiere un pronóstico inferior cuando se compara con los casos de LLA-B filadelfia negativos y compromiso de SNC[38, 39]. Los esquemas libres de quimioterapia tienen mayor riesgo de recaída en SNC y en sitios extramedulares[40]. En este sentido el Alo-TCPH provee protección a través del efecto IVL y del uso de radioterapia corporal total en el acondicionamiento y se asoció con mejoría en la SG en pacientes con compromiso de SNC[41, 42].

La crisis blástica linfoide de leucemia mieloide crónica (LMC) podría confundirse con una LLA-B Ph+ p210. Esta diferenciación es fundamental, ya que la crisis blástica de LMC debe manejarse como un subtipo de alto riesgo[30].

Dinámica de la respuesta y enfermedad residual medible

El monitoreo de la enfermedad residual medible (ERM) es un componente esencial del tratamiento de la LLA. Tradicionalmente, en LLA-B Ph+, el monitoreo se realiza a través del seguimiento del transcripto BCR::ABL1 por PCR cuantitativa.

El tiempo a la primera evaluación puede depender del protocolo de tratamiento que se utilice, sin embargo, desde un punto de vista pronóstico la valoración a los 3 meses del inicio del tratamiento es la más validada[43]. Una valoración más específica en casos con persistencia de BCR::ABL1 puede realizarse a mediante la cuantificación de la ERM a través del seguimiento de reordenamientos de inmunoglobulina y receptor de células T (Ig/TCR)[44].

De los ITK utilizados, ponatinib es superior en inducir y mantener la respuesta molecular completa[45].

Si los pacientes que recibieron ITK de segunda o tercera generación + quimioterapia, alcanzan respuesta molecular completa a los 3 meses y son elegibles para trasplante pueden no hacerlo, es materia de debate, dado la ausencia de estudios prospectivos randomizados, el origen de los datos actuales limitado a pocos centros y además, que en estos estudios no randomizados los pacientes que van a trasplante podrían ser seleccionados por características de alto riesgo[31, 43, 45].

En el contexto de la combinación de ITK con inmunoterapia (blinatumomab), alcanzar la respuesta molecular completa (RMC) también se asoció

a mejor sobrevida y reducción de la recaída de la enfermedad[20, 40] en algunos estudios y no en otros, aunque el método para medir la ERM podría tener que ver con estas diferencias[32].

Desarrollo de mutaciones

Múltiples estudios confirman que el tratamiento con ITK ejerce una presión selectiva e induce la aparición de mutaciones o la expansión clonal de mutaciones de resistencia en el dominio quinasa de ABL1 y en otros genes somáticos[41].

En pacientes con resistencia a imatinib y LLA-B Ph+, 70% tienen mutaciones del dominio quinasa de ABL1[46] con la frecuencia más alta para la T315I[46]. En una cohorte que incluyó pacientes tratados con dasatinib en la primera línea, 71% de los pacientes presentaron mutaciones en la recaída y la más frecuente fue T315I[47]. Esta frecuencia de mutaciones en LLA Ph+ es altamente superior a la encontrada en la leucemia mieloide crónica[48]. Dado que ponatinib mantiene actividad frente a la mutación T315I, su incorporación temprana al tratamiento podría reducir el riesgo de recaída asociado a la expansión de clones portadores de esta alteración[49].

Si bien el método habitual para testear mutaciones es la secuenciación sanger, la aplicación de técnicas de NGS podría aumentar la sensibilidad de la detección[50].

La tabla 2 resume las características de alto riesgo de pacientes adultos con LLA-B Ph+.

Conclusiones

El beneficio del trasplante alogénico en LLA-B Ph+ ha sido demostrado en estudios prospectivos y análisis de registros realizados en la era de los inhibidores de tirosina quinasa combinados con quimioterapia. Sin embargo, la incorporación de estrategias libres de quimioterapia basadas en inmunoterapia e ITK de tercera generación ha cuestionado este paradigma en determinados subgrupos de pacientes. No obstante, la identificación de candidatos que podrían evitar el trasplante requiere una evaluación exhaustiva del riesgo biológico, incluyendo factores citogenéticos y moleculares, así como un monitoreo estrecho de la ERM y de la aparición de mutaciones de resistencia. En este contexto, la disponibilidad de un donante adecuadamente tipificado continúa siendo fundamental, permitiendo la realización oportuna de un trasplante alogénico.

Tabla 2. Características de alto riesgo de pacientes adultos con LLA-B Ph+.

Variable	Definición
Glóbulos Blancos	≥70/L
Citogenética	Cariotipo complejo, monomosomía 7, doble filadelfia
Molecular	*Ikaros plus*
Respuesta al tratamiento	Enfermedad residual persistente por técnica molecular
Compromiso de sistema nervioso central	*Presente*
Mutaciones ABL1	Presentes
Diagnóstico diferencial	Fase blástica linfoide de leucemia mieloide crónica p210

Conflictos de interés: la autora declara haber recibido honorarios por parte del *laboratorio AMGEN, SANOFI, ABBVIE* y *SERVIER* por concepto de conferencias.

Bibliografía

1. Thomas ED, Lochte HL, Jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. N Engl J Med. 1957;257(11):491–6.
2. O'Reilly RJ. Profile of a Pioneer: Robert A. Good. Transplant Cell Ther. 2024;30(5):457–61.
3. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood. 1977;49(4):511–33.
4. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute

graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. N Engl J Med. 1986;314(12):729–35.

5. Martinez C, Bento L, Salas MQ, Montoro J, Sanz J, Lopez Corral L, et al. GVHD prophylaxis and incidence in contemporary alloHSCT: a large real-world GETH/TC analysis. Bone Marrow Transplant. 2026.
6. Battipaglia G, Wehr C, Admiraal R, Nierkens S, Malard F, Zeiser R, et al. Usage of rabbit anti-thymocyte / anti-T-lymphocyte globulins (ATG / ATLG) for hematological malignancies in allogeneic hematopoietic cell transplantation: Best practice recommendations from the EBMT Practice Harmonisation and Guidelines Committee. Bone Marrow Transplant. 2026;61(2):128–41.
7. Symons HJ, Zahurak M, Cao Y, Chen A, Cooke K, Gamper C, et al. Myeloablative haploidentical BMT with posttransplant cyclophosphamide for hematologic malignancies in children and adults. Blood Adv. 2020;4(16):3913–25.
8. Meade MG, Bolanos-Meade J. The history of haploidentical stem cell transplantation: a trip from the bench to the bedside. Hematology. 2024;29(1):2346401.
9. Appelbaum FR. Hematopoietic-cell transplantation at 50. N Engl J Med. 2007;357(15):1472–5.
10. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, Prentice R, Fefer A, Buckner CD, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. N Engl J Med. 1979;300(19):1068–73.
11. Kroger NM. Graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: the good and the bad. Haematologica. 2022;107(7):1494–5.
12. Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, Tallman MS, Zhang MJ, Wang HL, et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2019;3(4):670–80.
13. Shimoni A, Peczynski C, Labopin M, Dominietto A, Koc M, Arat M, et al. Graft-versus-host disease is not associated with reduced incidence of relapse following haploidentical stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide for acute lymphoblastic leukaemia: A study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of European Society for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol. 2025;207(5):2041–8.
14. Gutierrez-Aguirre CH, la Garza-Salazar F, Jaime-Perez JC, Cantu-Rodriguez OG, Colunga-Pedraza P, Gomez-De Leon A, et al. Impact of Graft-versus-Host Disease on Relapse and Survival in Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Plus Post-Transplant Cyclophosphamide in Resource-Limited Settings. Transplant Cell Ther. 2026.
15. Liang EC, Craig J, Torelli S, Cunanan K, Iglesias M, Arai S, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia in the Modern Era. Transplant Cell Ther. 2022;28(8):490–5.
16. Bazarbachi A, Labopin M, Dalle IA, Yakoub-Agha I, Socie G, Schroeder T, et al. Improved post-transplant outcomes since 2000 for Ph-positive acute lymphoblastic leukemia in first remission: A study from the EBMT Acute Leukemia Working Party. Hemasphere. 2025;9(4):e70117.
17. Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, Sugiura I, Takeuchi M, et al. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2004;104(12):3507–12.
18. Chalandon Y, Rousselot P, Chevret S, Cayuela JM, Kim R, Huguet F, et al. Nilotinib with or without cytarabine for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2024;143(23):2363–72.
19. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2015;125(24):3711–9.
20. Foa R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. N Engl J Med. 2020;383(17):1613–23.
21. Claiborne JP, Tsai HL, Ghiaur G, Smith BD, Gojo I, DeZern AE, et al. Chemotherapy regimens with second generation tyrosine kinase inhibitors for BCR-ABL B-cell acute lymphoblastic leukemia: comparative outcomes and role of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Leuk Lymphoma. 2026;67(5):1066–79.
22. Fielding AK, Rowe JM, Buck G, Foroni L, Gerrard G, Litzow MR, et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2014;123(6):843–50.
23. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. Blood Adv. 2016;1(3):250–9.
24. Nishiwaki S, Sugiura I, Fujisawa S, Hatta Y, Atsuta Y,

Doki N, et al. Utility of allogeneic stem cell transplantation for adult Ph+ALL with complete molecular remission. Am J Hematol. 2024;99(5):806–15.

25. Ribera JM, Garcia-Calduch O, Ribera J, Montesinos P, Cano-Ferri I, Martinez P, et al. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood Adv. 2022;6(18):5395–402.

26. Ribera JM, Morgades M, Ribera J, Montesinos P, Cano-Ferri I, Martinez P, et al. Ponalfil trial for adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Long-term results. Hemasphere. 2024;8(4):e67.

27. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, Montesinos P, Leonard JT, Gomez-Almaguer D, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024;331(21):1814–23.

28. Antapura RH, Vaibhav AB, Dasappa L, Jacob LA, Sureshbabu MC, Lokesh KN, et al. Adult Philadelphia-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Institution Experience in Limited-Resource Setting. South Asian J Cancer. 2024;13(3):203–6.

29. Giebel S, Labopin M, Swoboda R, Blaise D, Yakoub-Agha I, Nguyen S, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for older patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. A study by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2025;60(10):1325–32.

30. Castro-Mollo M, DeAngelo DJ, Luskin MR. How I treat Ph+ acute lymphoblastic leukemia. Future Oncol. 2025;21(24):3139–49.

31. Mohty R, Narra R, Mims AS, Hunter C, Shallis RM, Kota V, et al. Predictors of complete molecular response and impact of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on outcome in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (ALL): results from the Consortium on Myeloid Malignancies and Neoplastic Diseases (COMMAND). Leuk Lymphoma. 2026;67(7):1587–94.

32. Short NJ, Kantarjian H, Furudate K, Jain N, Ravandi F, Karrar O, et al. Molecular characterization and predictors of relapse in patients with Ph + ALL after frontline ponatinib and blinatumomab. J Hematol Oncol. 2025;18(1):55.

33. Biondi A, Cario G, De Lorenzo P, Castor A, Conter V, Leoni V, et al. Long-term follow up of pediatric Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia treated with the EsPhALL2004 study: high white blood cell count at diagnosis is the strongest prognostic factor. Haematologica. 2019;104(1):e13–e6.

34. Badar T, Narra R, Mims AS, Heckman MG, Shallis RM, Fahad S, et al. Impact of induction regimens intensity and allogeneic stem cell transplantation on survival of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A multi-institutional study. Am J Hematol. 2024;99(12):2388–91.

35. Fedullo AL, Messina M, Elia L, Piciocchi A, Gianfelici V, Lauretti A, et al. Prognostic implications of additional genomic lesions in adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Haematologica. 2019;104(2):312–8.

36. Phan CL, Zakaria Z, Yegappan S, Khang TF, Ng CC. Cytogenomic landscape of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in Malaysia. Cancer Genet. 2026;306-307:54–62.

37. Nagler A, Esteve J, Galimard JE, Wu D, Jiang E, Dhedin N, et al. Transplantation outcomes in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia with additional cytogenetic abnormalities: A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2026;61(9):1246–56.

38. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. Blood. 2002;99(5):1536–43.

39. Liu-Dumlao T, Kantarjian H, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F. Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: current treatment options. Curr Oncol Rep. 2012;14(5):387–94.

40. Foa R, Bassan R, Elia L, Piciocchi A, Soddu S, Messina M, et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. J Clin Oncol. 2024;42(8):881–5.

41. Pasic I, Lipton JH. The Role of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in the Management of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors. Am J Hematol. 2026;101(7):1605–17.

42. Dargenio M, Bonifacio M, Chiaretti S, Vitale A, Fracchiolla NS, Papayannidis C, et al. Incidence, treatment and outcome of central nervous system relapse in adult acute lymphoblastic leukaemia patients treated frontline with paediatric-inspired regimens: A retrospective multicentre Campus ALL study. Br J Haematol. 2023;200(4):440–50.

43. Short NJ, Jabbour E, Sasaki K, Patel K, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Impact of complete molecular response on survival in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2016;128(4):504–7.

44. Short NJ, Jabbour E, Macaron W, Ravandi F, Jain N, Kanagal-Shamanna R, et al. Ultrasensitive NGS MRD assessment in Ph+ ALL: Prognostic impact and correlation with RT-PCR for BCR::ABL1. Am J Hematol. 2023;98(8):1196–203.

45. Sasaki K, Kantarjian HM, Short NJ, Samra B, Khoury JD, Kanagal Shamanna R, et al. Prognostic factors for progression in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete molecular response within 3 months of therapy with tyrosine kinase inhibitors. Cancer. 2021;127(15):2648–56.

46. Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, Paolini S, Venturi C, Iacobucci I, et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: The main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. Cancer. 2014;120(7):1002–9.

47. Tan V, Sabile J, Desai A, Gandhi A, Saultz J, Meyers G, et al. The impact of first line tyrosine kinase inhibitors (TKI) on the development of resistance mutations in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). Blood. 2025;146(Supplement 1):3372–.

48. Ursan ID, Jiang R, Pickard EM, Lee TA, Ng D, Pickard AS. Emergence of BCR-ABL kinase domain mutations associated with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a meta-analysis of clinical trials of tyrosine kinase inhibitors. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21(2):114–22.

49. Senthil A, Gupta A, Bansal V, Antony C, Trivedi YV, Kaur N, et al. Ponatinib in CML and Ph+ ALL: balancing high efficacy with vascular safety. Postgrad Med. 2026;138(6):665–75.

50. Soverini S, Albano F, Bassan R, Fabbiano F, Ferrara F, Foa R, et al. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutations in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position paper. Cancer Med. 2020;9(9):2960–70.

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

Desafíos en la caracterización molecular de la LLA B BCR::ABL negativo.

Challenges in the molecular characterization of B-cell ALL BCR::ABL-negative.

Yamila Salerno.

Hospital El Cruce Dr. Néstor Kirchner. Bs. As, Argentina.

yamilasalerno05@gmail.com

LEUCEMIAS AGUDAS - LLA
Nuevos paradigmas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 287-290, 2026

Palabras claves: LLA B Ph-like, diagnóstico molecular, sobreexpresión CRLF-2.

Keywords: Ph-like B ALL, molecular diagnosis, CRLF-2 overexpression.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) comprende un grupo heterogéneo de entidades biológicas definidas por alteraciones genéticas específicas. Dentro de este grupo, la LLA Ph-like se caracteriza por un perfil de expresión génica similar al de la LLA BCR::ABL1 positiva, en ausencia de dicho reordenamiento y presenta una marcada heterogeneidad molecular, con alteraciones que afectan principalmente vías de señalización dependientes de quinasas.

Se presenta un caso de LLA Ph-like como ejemplo de la importancia de utilizar diferentes técnicas de caracterización molecular para establecer su diagnóstico, destacando los desafíos asociados a su identificación en la práctica clínica.

Caso clínico

Paciente masculino de 33 años, con antecedente de obesidad grado III, que consultó en octubre de 2024 en otra institución por astenia y adinamia progresiva de dos semanas de evolución. Se constató hiperleucocitosis asociada a anemia y plaquetopenia por lo que requirió internación para estudio. Ante la sospecha de leucemia aguda fue derivado a nuestra institución para completar el diagnóstico e iniciar tratamiento.

Al ingreso, el paciente presentaba regular estado general y mareos. Al examen físico, se constató palidez cutáneo-mucosa y petequias en las extremidades. En el laboratorio presentaba: Leucocitos $102x10^9$/L (blastos 90%), Hb 6.1 g/dL, Hto 18.2%, Plaquetas $16x10^9$/L, Cp 100%, APTT 27 segundos, Fibrinógeno 237 mg/dL, FAL 136 UI/L, TGO 14 UI/L, TGP 13 UI/L, BT 0.19 mg/dL, Urea 41 mg/dL, Cr 1.1 mg/dL, calcemia 9.4 mg/dL, fosforo 6 mg/dL, uricemia 9 mg/dl, LDH 1334 UI/L.

Se realizó punción aspiración de médula ósea cuyos resultados fueron:

- Citometría de flujo de médula ósea (CMF MO): 95% de células de pequeño a mediano tamaño y baja complejidad interna CD34-/++, CD45+débil, MPOneg, CD79a ++, CD19++, CD7neg, cyCD-3neg, CD58+, CD66c-/++ (het), CD10+++, CD38++, CD20-/++ (84%), cyIgMneg, CD33+, supIgM neg, Tdt++, CD13neg, CD22++, CD24++, CD9++ (hom), CD15-/+débil, CD123++, CD81++, CD21neg, kappa neg, lambda neg, **CRLF2+**, NG2 neg compatible con blastos linfoides-B, fenotipo común.
- Estudios citogenéticos: cariotipo: 46, XY, t (5;12;7) (q31; q24.1; q2) [15] / FISH: BCR::ABL1 neg,

ETV6::RUNX1 neg, MLL 11q23 neg, TCF3::PBX1 neg, **CRLF2 Xp22.3 positivo (88%).**

- Estudio MLPA: IKZF1 (7p12.2): deleción monoalélica, CDKN2A (9p21.3): deleción bialélica, CDKN2B (9p21.3): deleción monoalélica, PAX5 (9p13.2): deleción monoalélica, **CRFL2 (Xp22.33-PAR1 región): normal, P2RY8 (Xp22.33-PAR1): deleción monoalélica,** ERG (21q22.2): deleción monoalélica.
- Estudio array CGH-SNP: IKZF1(7p12.2): deleción heterocigota, CDKN2A (9p21.3): deleción homocigota, CDKN2B (9p21.3): deleción heterocigota, PAX5 (9p13.2): deleción heterocigota, **P2RY8 (Xp22.33/Yp11.32): deleción homocigota.**

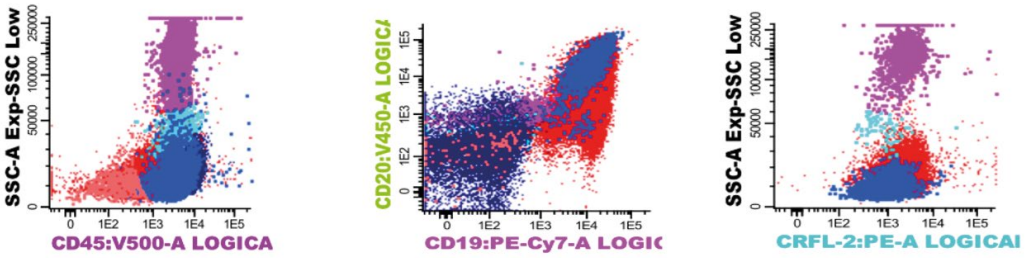
Se realizó valoración de sistema nervioso central (SNC) con citometría de flujo de líquido cefalorraquídeo (CMF LCR): 91% de blastos linfoides B.

Con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda B Ph-like CD20+ con compromiso de SNC inició tratamiento con esquema GATLA 2020 LLA Ph negativo para pacientes AYA.

Realizó la fase 1.1 del protocolo durante noviembre de 2024, con evaluación de enfermedad medible residual (EMR) del día +15 detectable 0.049% blastos linfoides B, y EMR del día +33 no detectable con negativización de LCR al final de la fase.

Realizó la fase 1.2 en diciembre, con nueva evaluación de EMR en el día +78 no detectable. Continuó

Figura A. Citometría de flujo de médula ósea.



Referencias: rojo: células patológicas, azul: linfocitos B maduros.

Figura B. Estudios citogenéticos: FISH.

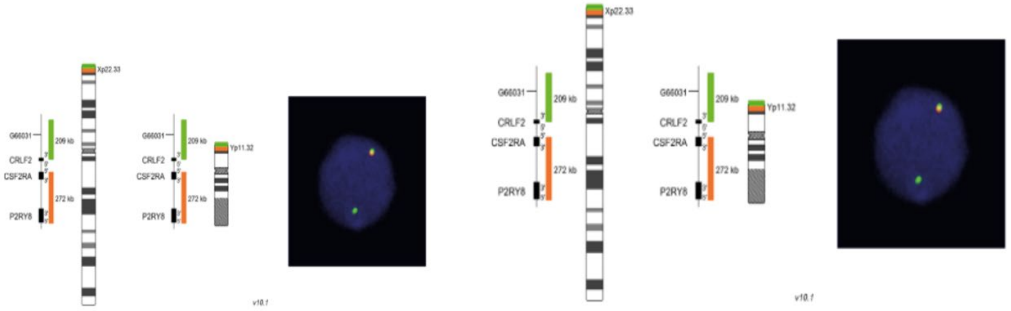
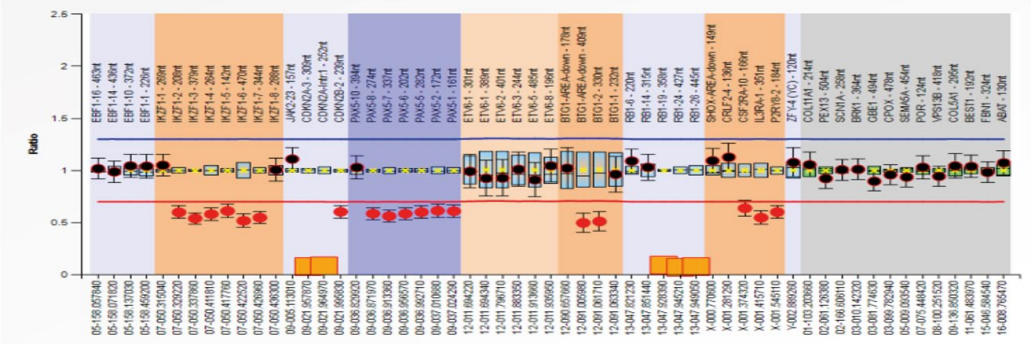


Figura C. Estudio MLPA.



tratamiento con el bloque 1 de alto riesgo durante febrero de 2025, presentando como intercurrencia una infección severa de piel y partes blandas en la pierna derecha, que requirió tratamiento antibiótico prolongado y múltiples toilettes quirúrgicas. Al finalizar esta fase, se realizó nueva evaluación de EMR que resultó no detectable.

Posteriormente, debido a las características de alto riesgo de la enfermedad, se realizó trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas de donante familiar histoidéntico en abril de 2025. Durante la evolución postrasplante presento pobre función de injerto, reactivación tardía de citomegalovirus y EICH agudo con compromiso cutáneo y gastrointestinal, seguido de EICH crónico con compromiso cutáneo, gastrointestinal, pulmonar y ocular. Actualmente continua en seguimiento con EMR no detectable y quimerismo completo del donante.

Discusión

La heterogeneidad de las alteraciones genéticas subyacentes al fenotipo LLA Ph-like constituye una de las principales dificultades en su diagnóstico. En este contexto, se han desarrollado diferentes abordajes que combinan técnicas dirigidas a la identificación del driver molecular [1,2].

Entre las alteraciones asociadas se encuentran aquellas que activan vías de señalización dependientes de quinasas, como las vías ABL y JAK-STAT. La activación anómala de la vía JAK-STAT es consecuencia de las alteraciones de CRLF2, que pueden producirse por mecanismos diferentes, como los reordenamientos de P2RY8::CRLF2 e IGH::CRLF2, constituyendo uno de los grupos principales de alteraciones genéticas determinantes del fenotipo LLA Ph-like. En particular, la alteración P2RY8::CRLF2 se origina a partir de una deleción de la región PAR1 que permite la yuxtaposición del gen P2RY8 con el CRLF2, generando el reordenamiento que define el evento molecular. Por otra parte, el CRLF2 puede reordenarse con el locus de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGH), dando origen a la alteración IGH::CRLF2. Mientras que la activación de las vías ABL se origina en reordenamientos que involucran a los genes ABL1, ABL2, PDGFRβ o CSF1R[1,3].

La caracterización de estas alteraciones puede requerir la integración de estudios de reordenamiento y de número de copias, dado que cada metodología aporta información diferente sobre el evento genómico.

El FISH constituye una herramienta útil para la detección de reordenamientos de CRLF2, mientras que las técnicas de MLPA y arrays, que analizan número de copias, permiten identificar deleciones y ganancias en regiones genómicas específicas. En particular, el estudio mediante arrays permite detectar, con mayor resolución, las alteraciones en el número de copias, como la deleción de la región PAR1 que da origen al reordenamiento P2RY8::CRLF2. La interpretación debe realizarse considerando las características y el alcance de cada técnica, ya que un resultado negativo en una metodología no necesariamente excluye una alteración que puede ser detectada mediante otra[1,3].

En el presente caso, el FISH evidenció un reordenamiento de CRLF2, mientras que el MLPA no mostró alteraciones en las regiones evaluadas. Posteriormente, el análisis por array identificó una deleción homocigota de P2RY8. La combinación de los resultados permitió realizar una caracterización molecular de mayor precisión y puso en evidencia la importancia del uso de metodologías de estudio complementarias.

Esta situación adquiere particular relevancia en la práctica asistencial dada la escasa la disponibilidad de las diferentes herramientas de caracterización molecular. La evidencia reciente señala que las diferencias en el acceso a estas metodologías constituyen uno de los principales desafíos para lograr el diagnóstico de la LLA Ph-like en la práctica clínica[3].

Las recomendaciones actuales para la evaluación diagnóstica de la LLA consideran fundamental una caracterización genética completa, dado que la identificación de las diversas alteraciones genéticas permite definir subgrupos biológicamente diferentes y reconocer alteraciones de vías de señalización que constituyen blancos de nuevas estrategias terapéuticas[2,4].

En este caso, la integración del FISH, MLPA y array permitió la identificación de una alteración de CRLF2 asociada a una deleción de la región PAR1 que involucra a P2RY8, lo que pone de manifiesto la importancia de disponer de herramientas diagnósticas complementarias para la caracterización de la LLA-B Ph-like.

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

Bibliografía

1. Frisch A, Ofran Y. How I diagnose and manage Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia. Haematologica 2019; 11:2135-2143.
2. Gökbuget N, Boissel N, Chiaretti S y col. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. Blood 2024; 143:1891-1902.
3. Thompson J, Thompson G, White D, Yeung D. Judicious use of precise fluorescence in situ hybridisation panels guided by population prevalence may assist pragmatic detection of clinically targetable Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukaemia fusions: a systematic review. Pathology 2024; 56:931-941.
4. Tran T, Tasian S. How I treat Philadelphia chromosome–like acute lymphoblastic leukemia in children, adolescents, and young adults. Blood 2025; 145:20-34.

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.

LLA B BCR::ABL negativa: ¿Hasta dónde puede llegar la EMR en la toma de decisiones terapéuticas?

BCR::ABL negative B cell ALL: How far can MRD go in therapeutic decision-making?

Luciana Galelli.

Hospital General de Agudos Carlos G. Durand. CABA, Argentina.

luciana_galelli@hotmail.com

LEUCEMIAS AGUDAS - LLA
Nuevos paradigmas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 291-294, 2026

Palabras claves: LLA B Ph negativa, impacto EMR, tratamiento.

Keywords: Ph-negative B-cell ALL, MRD impact, treatment.

Caso clínico

Masculino de 24 años de edad sin antecedentes de relevancia, debuta con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda inmunofenotipo B común (LLA -B). Estado funcional ECOG 0, sin leucocitosis ni infiltración en sistema nervioso central. Estudios citogenéticos y moleculares: Hiperdiploidía alta (55~70, XY [12] /46, XY [8]), estatus BCR::ABL negativo, KMT2A (MLL- AF4) y ETV6-RUNX1 no detectables. Inicia tratamiento con protocolo GATLA 2020 AYA Ph -, con buena respuesta al día + 8 pero con médula ósea del día +33 con blastos detectables > 0.1% (0.208 %) presentando enfermedad mínima residual (EMR) positiva. Se re estadifica a riesgo alto (RA) y se reevalúa al día + 78 presentando nuevamente EMR detectable > 0.01% (0.021%). Inicia bloques con evaluación posterior, EMR positiva 0.18%. Se indica tratamiento de rescate con esquema FLAG – IDA resultando su evaluación EMR persistente bajo título 0.02%. Recibe primer ciclo de Blinatumumab con control al día + 30 alcanzando EMR negativa indetectable (LOD 0.0008% / LOQ 0.002%). Por no tener acceso inmediato a trasplante, recibe un segundo ciclo de Blinatumumab evolucionando posteriormente a su finalización con una recaída franca: Blastos de 79% de características Mieloides compatibles con Leucemia Monocítica Aguda (cambio de linaje).

Discusión

1) ¿Cuál es el impacto de la EMR + temprana?
2) ¿Es posible pensar en trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (Alo-TCPH) temprano para erradicar la EMR?
3) Lugar de la incorporación de la inmunoterapia en este escenario. ¿Cuándo?

Intriducción

Durante más de dos décadas la EMR se ha medido de forma rutinaria en la LLA y hoy es el factor pronóstico más importante de la enfermedad[1,2]. Identifica a los pacientes con respuesta insuficiente a la quimioterapia estándar por la biología subyacente[3]. El lograr negatividad de forma temprana de la EMR se asocia a excelente pronóstico, mientras que la EMR persistente durante la terapia estándar se asocia fuertemente con recaída.

Factores relevantes para la toma de decisiones

Punto temporal

Tomar decisiones de tratamiento basadas en el fracaso de la EMR en momentos muy tempranos, conlleva el riesgo de asignar a los pacientes que responden más lentamente a la terapia estándar a un grupo de RA con posible indicación de Alo-TCPH en primera remisión completa. Utilizar momentos muy tardíos, conlleva el riesgo de que una proporción

significativa de pacientes desarrolle una recaída hematológica antes de que se pueda tomar alguna medida. En los ensayos GMALL, el momento de mayor impacto pronóstico con respecto al fracaso de la EMR fue después de la consolidación 1, aproximadamente de 3 a 4 meses después del diagnóstico, cuando todos los fármacos relevantes se habían administrado al menos una vez[4].

Nivel de EMR

La mayoría de los informes sobre el impacto pronóstico de la EMR se refieren a la persistencia en niveles entre 0,01 % y 5 % simplemente debido a la sensibilidad de los métodos disponibles. La importancia de la EMR persistente en niveles inferiores al 0,01 % es menos clara. Además de la clara correlación entre el nivel de EMR y el riesgo de recaída, existe una correlación entre el nivel de EMR y el tiempo hasta la recaída hematológica[5,6]. En el contexto de los ensayos GMALL, los pacientes con EMR superior al 0,1 % recayeron a una mediana de 4,9 meses, mientras que los pacientes con EMR superior al 0,01 % pero inferior al 0,1 % recayeron a una mediana de 7,6 meses[4]. La EMR persistente se sitúa en el espectro de la enfermedad hematológica refractaria primaria, pero con menor carga tumoral y una dinámica de crecimiento atenuada.

Opciones de tratamiento estándar para la erradicación de la EMR

Cerca de una cuarta parte de los adultos presenta fracaso tras la fase inicial. La continuidad del esquema quimioterápico en este contexto aporta poco: en GMALL, la tasa de RC molecular en pacientes con fracaso de EMR antes de la consolidación 2 fue solo del 25 %[7], acumulando toxicidad con beneficio limitado en el control de la enfermedad.

Trasplante de células madre hematopoyéticas para la erradicación de la enfermedad residual mínima.

Los datos indican que el Alo-TCPH puede mejorar los resultados de los pacientes con EMR. El grupo GRAALL demostró las ventajas del Alo-TCPH específicamente en pacientes EMR positivos[9]. De manera similar, los datos de GMALL indican resultados favorables para los pacientes trasplantados en comparación con los no trasplantados con fallo de EMR[4]. Sin embargo, de los pacientes trasplantados solo un grupo selecto cuentan con un donante disponible, con una condición general aceptable y, lo más importante, con una remisión lo suficientemente duradera como para someterse al Alo-TCPH. Además, existe amplia evidencia de que el nivel de EMR antes del Alo-TCPH influye en el éxito. Los pacientes con EMR superior al 0,01% antes del Alo-TCPH tienen un peor resultado en comparación con los pacientes EMR negativos, debido a un mayor riesgo de recaída[7-9]. En un estudio italiano con una indicación de Alo-TCPH guiada por EMR, el resultado fue malo en pacientes con EMR de 0,1% o más, mientras que los pacientes con EMR entre 0,01% y 0,1% y aquellos con EMR negativa o más baja tuvieron resultados similares más favorables [10,11]. Aunque esta comparación es extremadamente importante para tomar decisiones los datos son escasos. Los pacientes con detección de EMR después del Alo-TCPH tuvieron un riesgo de recaída extremadamente alto del 80%[10], estos datos indican que cualquier trasplante en pacientes con EMR positiva debe ser seguido de cerca mediante pruebas de EMR para identificar recaídas y considerar enfoques adicionales para la erradicación.

Inmunoterapia dirigida a la enfermedad residual mínima

Blinatumomab es un anticuerpo biespecífico dirigido a CD19/CD3 que promueve la eliminación en serie de células blásticas CD19+ mediante la activación de células T nativas. El ensayo internacional de fase 2 BLAST se diseñó para pacientes con EMR persistente por encima del 0,1%. En total, se incluyeron 113 pacientes. En contexto de tratamiento de la ERM, el blinatumomab se administra sin ajuste de dosis, ya que el riesgo de síndrome de liberación de citoquinas es bajo debido a la limitada carga leucémica. Es fundamental administrar profilaxis intratecal antes de comenzar y entre ciclos, así como controlar periódicamente la presencia de signos de posible recaída extramedular[8].

La tasa de respuesta de la EMR en el ensayo BLAST fue del 88 % (80 % de respuesta completa de la EMR) después de un ciclo. Se lograron pocas respuestas adicionales después de un segundo ciclo, pero las respuestas se profundizaron potencialmente. No se observaron diferencias en términos de respuesta con respecto al nivel de EMR, la edad, el estado de primera o posterior remisión u otros factores clínicos[12].

Después de un seguimiento a largo plazo, la mediana de SG fue de 36 meses, lo que se compara favorablemente con una mediana de supervivencia de 7,7 meses para blinatumomab en la recaída hematológica[13]. La SG a 5 años fue del 43 %. La supervivencia fue significativamente mejor en pacientes con una respuesta de EMR en comparación con aquellos sin ella (mediana no alcanzada frente a 14 meses)[14].

Es importante destacar que el 67% de los pacientes del ensayo BLAST recibieron un Alo-TCPH en remisión continua tras el tratamiento con blinatumomab. Entre los pacientes trasplantados, el 40% permaneció vivo en remisión completa, el 23% recayó y el 36% falleció en remisión completa. A los pacientes que no pueden, no desean o no se les recomienda un Alo-TCPH se les debe ofrecer un tratamiento de consolidación o mantenimiento. El enfoque óptimo (y el momento adecuado para volver a los tratamientos tras la administración de blinatumomab) no está claro, pero podría incluir la reanudación de la quimioterapia estándar, el mantenimiento estándar a dosis bajas o ciclos de refuerzo con blinatumomab.

La incidencia del síndrome de liberación de citoquinas fue del 1,7% en tratamiento de EMR en comparación con pacientes R/R que fue del 4,9%. Se notificaron incidencias menores para elevaciones de grado 3 y 4 de enzimas hepáticas (4%-5% frente al 13%) o neutropenias (16% frente al 38%). La incidencia general de eventos neurológicos (grado 3-4), sin embargo, fue comparable, en 13% y 9,4% en el contexto de EMR y R/R, respectivamente[12,13].

Actualmente el GMALL incluye el blinatumomab para todos los pacientes con LLA de células B con EMR persistente por encima del 0,01% después de la consolidación 1.

Inotuzumab es un anticuerpo conjugado con calicheamicina dirigido contra CD22 que induce altas tasas de respuesta hematológica y de EMR en LLA R/R. Su administración ha logrado tasas de negativización de la enfermedad residual medible (ERM) de entre el 69% y el 70%. En cuanto a la toxicidad asociada, destacan la trombocitopenia y la neutropenia, junto con elevaciones de transaminasas y un 8% de incidencia de síndrome de obstrucción sinusoidal hepática[15].

Diseñar ensayos clínicos basados en la EMR

Se requiere un conjunto de herramientas para tomar decisiones terapéuticas adecuadas con el objetivo de erradicar la EMR. Cada protocolo de tratamiento, debe definir el momento preciso, el nivel de EMR, el material, la terminología y las consecuencias del tratamiento. Referirse a la positividad de la EMR sin informar el nivel, el momento específico o la respuesta acumulativa, dificultará las conclusiones. Por lo tanto, la duración de la remisión y/o la incidencia acumulativa de recaída, son parámetros apropiados para los resultados a largo plazo. La SG es relevante pero menos concluyente, dado que puede estar influenciada por la necesidad de rescates posteriores y por la mortalidad post Alo-TCPH.

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

Bibliografía

1. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. Revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de la enfermedad residual mínima como indicador pronóstico en la leucemia linfoblástica aguda de células B en adultos. Haematologica. 2019;104(10):2028-2039. doi: 10.3324/haematol.2018.201053.
2. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Asociación de la enfermedad residual mínima con el resultado clínico en la leucemia linfoblástica pediátrica y del adulto: un metaanálisis. JAMA Oncol. 2017;3(7):e170580. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0580.
3. Luskin MR, Murakami MA, Manalis SR, Weinstock DM. ¿Dirigirse a la enfermedad residual mínima: un camino hacia la cura? Nat Rev Cancer. 2018;18(4):255-263. doi: 10.1038/nrc.2017.125.
4. Gökbuget N, Kneba M, Raff T, et al; Grupo de Estudio Multicéntrico Alemán para la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos. Los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda y fracaso molecular presentan un mal pronóstico y son candidatos para trasplante de células madre y terapias dirigidas. Blood. 2012;120(9):1868-1876. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
5. Gökbuget N, Dombret H, Giebel S, et al. El nivel mínimo de enfermedad residual predice el pronóstico en adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores

B Ph-negativa. Hematología. 2019;24(1):337-348. doi: 10.1080/16078454.2019.1567654.

6. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, et al. La interpretación de la enfermedad residual mínima específica del genotipo mejora la estratificación en la leucemia linfoblástica aguda pediátrica. J Clin Oncol. 2018;36(1):34-43. doi: 10.1200/JCO.2017.74.0449.
7. Bar M, Wood BL, Radich JP, et al. Impacto de la enfermedad residual mínima, detectada mediante citometría de flujo, en el resultado del trasplante mieloablativo de células hematopoyéticas para la leucemia linfoblástica aguda. Leuk Res Treatment. 2014;2014(23 de marzo):421723. doi: 10.1155/2014/421723.
8. Aldoss I, Song J, Stiller T, et al. Correlatos de resistencia y recaída durante el tratamiento con blinatumomab para la leucemia linfoblástica aguda recidivante/refractaria. Am J Hematol. 2017;92(9):858-865. doi: 10.1002/ajh.24783.
9. Pavlů J, Labopin M, Niittyvuopio R, et al. Enfermedad residual medible en el trasplante alogénico mieloablativo en adultos con leucemia linfoblástica aguda: un estudio retrospectivo de registro en 2780 pacientes del grupo de trabajo de leucemia aguda de la EBMT. J Hematol Oncol. 2019;12(1):108. doi: 10.1186/s13045-019-0790-x.
10. Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al. Eliminación de la enfermedad residual mínima tras el trasplante alogénico de células madre y predicción del resultado clínico en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo. Haematologica. 2007;92(5):612-618. doi: 10.3324/haematol.10965.
11. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Diferentes niveles moleculares de enfermedad residual mínima post-inducción pueden predecir el resultado del trasplante de células madre hematopoyéticas en la leucemia linfoblástica aguda Filadelfia-negativa en adultos. Blood Cancer J. 2014;4(11 julio):e225. doi: 10.1038/bcj.2014.48.
12. Gökbuget N, Dombret H, Zugmaier G, et al. Blinatumomab para la enfermedad residual mínima (ERM) en adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (LLA-BCP): la mediana de supervivencia global (SG) no se alcanza en los respondedores con ERM completa con una mediana de seguimiento de 53,1 meses. Blood. 2018;132(supl. 1):554. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322.
13. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus quimioterapia para la leucemia linfoblástica aguda avanzada. N Inglés J Med. 2017;376(9):836-847. doi: 10.1056/NEJMoa1609783.
14. Gökbuget N, Zugmaier G, Dombret H, et al. Resultados curativos tras el tratamiento con blinatumomab en adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B con enfermedad residual mínima. Leuk Lymphoma. 2020;61(11):2665-2673. doi: 10.1080/10428194.2020.1780583.
15. Elías Jabbour, Fadi G. Haddad, et al. Estudio de fase 2 de inotuzumab ozogamicina para la enfermedad residual medible en la leucemia linfoblástica aguda en remisión. Blood. 2024;143 (5):417–421.

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

El músculo como órgano pronóstico: ¿Qué estamos ignorando en Hematología? Impacto de la sarcopenia en las neoplasias oncohematológicas del adulto mayor

Muscle as a prognostic organ: ¿What are we overlooking in Hematology? Impact of sarcopenia on hematologic malignancies in older adults

Ivanna Armocida[1,2], Lucas Corral[1], Miguel González[2,3], Romina Proni[4], Laura Ventos[5].

[1] *Servicio de Hematología, Hospital de Alta Complejidad del Bicentenario Esteban Echeverría, Esteban Echeverría, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Subcomisión de Hematogeriatría, Sociedad Argentina de Hematología.*
[2] *Hospital General de Agudos José María Ramos Mejía, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[3] *Academia Nacional de Medicina, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Subcomisión de Hematogeriatría, Sociedad Argentina de Hematología.*
[4] *Servicio de Geriatría, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández; Instituto Alexander Fleming, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*
[5] *Servicio de Kinesiología, Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

armocidaivanna@gmail.com; drcorralgeriatra@gmail.com; carlosmiguelgonzalez@yahoo.com.ar; romina.proni@gmail.com; lauventos@gmail.com

HEMATOGERIATRÍA
El músculo como órgano pronóstico. ¿Qué estamos ignorando en hematología?

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 295-300, 2026

Palabras claves: sarcopenia; neoplasias hematológicas; adulto mayor.

Keywords: sarcopenia; hematologic neoplasms; older adults.

RESUMEN

Las neoplasias oncohematológicas se diagnostican predominantemente después de los 60 años, y en esta población la elección del tratamiento oncoespecífico queda supeditada a la capacidad de cada paciente para tolerar su toxicidad. La sarcopenia, definida por la coexistencia de baja fuerza y baja masa muscular, se ha consolidado como un marcador objetivo de esa capacidad.

Los metaanálisis disponibles informan una prevalencia combinada de 44,5% en las neoplasias hematológicas, que asciende a 55,1% en las cohortes de mayor edad, y una asociación con menor sobrevida global (HR 1,82) y menor sobrevida libre de progresión (HR 1,70). Este impacto no es uniforme: resulta consistente en la leucemia mieloide aguda, el linfoma difuso de células B grandes, el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas y la terapia con células CAR-T, mientras que en el mieloma múltiple la calidad del tejido muscular (miosteatosis) parece tener mayor valor pronóstico que su cantidad.

El presente artículo sintetiza los contenidos de la mesa multidisciplinaria de Hematogeriatría de las 6.as Jornadas Latinoamericanas de la Sociedad Argentina de Hematología. Se revisan las definiciones vigentes de sarcopenia (EWGSOP2 y GLIS 2024), su delimitación respecto de la caquexia, la desnutrición y la fragilidad, las herramientas de evaluación aplicables a la práctica asistencial, la evidencia pronóstica por entidad, los mecanismos fisiopatológicos

involucrados y las estrategias de intervención nutricional y de ejercicio disponibles.

ABSTRACT

Hematologic malignancies are predominantly diagnosed after the age of 60, and in this population the choice of disease-directed therapy depends on each patient's ability to tolerate its toxicity. Sarcopenia, defined by the coexistence of low muscle strength and low muscle mass, has emerged as an objective marker of that capacity.

Available meta-analyses report a pooled prevalence of 44.5% in hematologic malignancies, rising to 55.1% in older cohorts, and an association with shorter overall survival (HR 1.82) and progression-free survival (HR 1.70). This impact is heterogeneous: it is consistent in acute myeloid leukemia, diffuse large B-cell lymphoma, hematopoietic cell transplantation and CAR T-cell therapy, whereas in multiple myeloma muscle quality (myosteatosis) appears to carry greater prognostic value than muscle quantity. This article summarizes the multidisciplinary Geriatric Hematology session of the 6th Latin American Meeting of the Argentine Society of Hematology. We review current definitions (EWGSOP2 and GLIS 2024), the distinction between sarcopenia, cachexia, malnutrition and frailty, assessment tools applicable to routine practice, disease-specific prognostic evidence, the underlying pathophysiological mechanisms, and currently available nutritional and exercise interventions.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias oncohematológicas, en particular la leucemia mieloide aguda (LMA), los linfomas no Hodgkin (LNH) y el mieloma múltiple (MM), afectan predominantemente a personas mayores de 60 años. A diferencia de lo que ocurre en la población pediátrica o en el adulto joven, la decisión terapéutica en el adulto mayor está condicionada por su fitness, entendido como la capacidad para tolerar el tratamiento oncoespecífico sin pérdida de función ni de autonomía[1].

Históricamente, esta capacidad se estimó a partir de la edad cronológica y del estado funcional asignado por el médico tratante (ECOG, Karnofsky), una aproximación con marcada subjetividad y escasa reproducibilidad interobservador[1]. La valoración geriátrica integral (VGI) se ha consolidado como el estándar para caracterizar la vulnerabilidad del adulto mayor con cáncer, y la American Society of Clinical Oncology (ASCO) la recomienda en todo paciente de 65 años o más que vaya a recibir terapia sistémica[2]. Sin embargo, aun cuando la VGI explora los dominios nutricional y de función física, su configuración actual no contempla la medición específica de la sarcopenia[1].

El término sarcopenia (del griego sarx, carne, y penia, pérdida) fue propuesto en 1989 para describir la declinación de la masa y la fuerza muscular asociada al envejecimiento. Afecta aproximadamente al 5-10% de los adultos mayores y se asocia con mayor riesgo de caídas, fracturas, discapacidad y mortalidad[1]. En las neoplasias hematológicas su prevalencia es considerablemente mayor: 44,5% en un metaanálisis de 21 estudios y 3354 pacientes[3].

Más allá de su función locomotora, el músculo esquelético es el principal sitio de captación de glucosa mediada por insulina y un órgano endocrino cuyas miocinas ejercen efectos sistémicos[1]. Concebirlo como un órgano con valor pronóstico, y no como un hallazgo accesorio del ámbito de la rehabilitación, es una perspectiva todavía escasamente incorporada al abordaje del paciente añoso con enfermedad oncohematológica.

El objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia actual sobre la definición, la evaluación, el valor pronóstico y las estrategias de intervención de la sarcopenia en el adulto mayor con neoplasias oncohematológicas, y proponer un algoritmo de implementación aplicable a la práctica asistencial.

DEFINICIÓN Y EVOLUCIÓN DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos de sarcopenia han sido objeto de sucesivas revisiones. El consenso europeo EWGSOP2 (2019) introdujo un cambio conceptual sustantivo: la baja fuerza muscular (dinapenia) pasó a constituir el criterio principal, dado que predice eventos adversos con mayor precisión que la masa; la baja masa muscular (miopenia) confirma el diagnóstico y el deterioro del desempeño físico define su severidad[4]. El consenso propone un algoritmo secuencial (Find-Assess-Confirm-Severity) que comprende la sospecha clínica o el cribado mediante SARC-F, la evaluación de la fuerza, la confirmación por cuantificación de la masa muscular y la estadificación según el desempeño físico[4].

El Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS 2019) y el Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium (SDOC 2020) establecieron puntos de corte propios; este último prescindió de la masa magra medida por absorciometría dual de rayos X (DXA), al no demostrar una asociación consistente con eventos adversos en su población[5,6].

En 2024, la Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS) publicó una definición conceptual, consensuada mediante metodología Delphi, que exige la presencia simultánea de baja masa y baja fuerza muscular; el desempeño físico se considera un desenlace y no un componente diagnóstico, y los puntos de corte operativos aún no han sido establecidos[7].

La calidad muscular, en particular la infiltración grasa intramuscular o miosteatosis, que en la tomografía computada (TC) se expresa como una menor atenuación en unidades Hounsfield (UH), no fue incorporada a la definición por un estrecho margen, pese a la evidencia de su valor pronóstico en oncología[1]. Esta observación tiene implicancias directas para la interpretación de la literatura: la mayoría de los estudios oncológicos, en especial los previos a GLIS, definieron sarcopenia exclusivamente por la presencia de miopenia en estudios por imágenes. En sentido estricto, gran parte de esa evidencia cuantifica masa muscular y no sarcopenia[1]. La Tabla 1 resume los criterios vigentes.

SARCOPENIA, CAQUEXIA, DESNUTRICIÓN Y FRAGILIDAD

Si bien estas entidades se superponen con frecuencia en el paciente oncohematológico, no son intercambiables: responden a mecanismos distintos y requieren abordajes diferenciados.

La caquexia asociada al cáncer es un síndrome multifactorial de naturaleza catabólica e inflamatoria, caracterizado por una pérdida progresiva de masa muscular, con o sin pérdida de masa grasa, que no puede revertirse completamente con el soporte nutricional convencional. De acuerdo con el consenso internacional de Fearon, se define por una pérdida de peso superior a 5% en los últimos seis meses, o superior a 2% en presencia de un índice de masa corporal (IMC) menor de 20 kg/m² o de sarcopenia[8].

La sarcopenia requiere, por definición, baja fuerza muscular, condición que la caquexia no exige; a la inversa, la caquexia requiere pérdida de peso, mientras que la sarcopenia puede diagnosticarse con peso estable e incluso en presencia de obesidad, fenotipo denominado obesidad sarcopénica y asociado con un riesgo particularmente elevado[1]. La distinción tiene consecuencias terapéuticas: cuando la pérdida muscular es secundaria a una caquexia activa, la suplementación proteica y el ejercicio pueden resultar insuficientes si no se controla en paralelo el estado inflamatorio subyacente[1].

La desnutrición es frecuente ya en el momento del diagnóstico: afecta a entre 20 y 70% de los adultos mayores con neoplasias hematológicas, y cerca de un tercio de ellos presenta obesidad, circunstancia que favorece su subdiagnóstico en la consulta[1,9].

La fragilidad, por su parte, es un síndrome caracterizado por la disminución de la reserva fisiológica multisistémica frente a factores de estrés. En una serie de 90 adultos mayores con enfermedades oncohematológicas, el 42% presentó distintos grados

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sarcopenia propuestos por los principales consensos internacionales.

Consenso (año)	Masa muscular	Fuerza muscular	Desempeño físico
EWGSOP2 (2019)	IMMEA <7,0 kg/m² (H); <5,5 kg/m² (M)	Prensión <27 kg (H); <16 kg (M); 5 levantadas de silla >15 s	Marcha ≤0,8 m/s; SPPB ≤8; TUG ≥20 s
AWGS (2019)	IMMEA <7,0 kg/m² (H); <5,4 (M, DXA) o <5,7 kg/m² (M, BIA)	Prensión <28 kg (H); <18 kg (M)	Marcha <1,0 m/s; SPPB ≤9; silla ≥12 s
SDOC (2020)	No utilizada	Prensión <35,5 kg (H); <20 kg (M)	Marcha <0,8 m/s
GLIS (2024)	Requerida; puntos de corte no definidos	Requerida; puntos de corte no definidos	Desenlace, no criterio diagnóstico

H: hombres; M: mujeres; IMMEA: índice de masa magra apendicular (masa magra apendicular/talla²); DXA: absorciometría dual de rayos X; BIA: bioimpedancia; SPPB: *Short Physical Performance Battery*; TUG: *Timed Up and Go*. Elaborado a partir de las referencias [1,4-7].

de fragilidad l(eve, moderada o severa)[10]. La relación entre músculo y fragilidad no es lineal: en adultos mayores con cáncer, la masa muscular medida por TC mostró una asociación débil con un índice compuesto de fragilidad, mientras que la densidad muscular evidenció una asociación más robusta (cada descenso de 5 UH se vinculó con un aumento de 20% en la prevalencia de fragilidad)[11]. En otros términos, la calidad del músculo refleja la reserva fisiológica con mayor fidelidad que su cantidad, y un paciente puede conservar su independencia funcional y cumplir, al mismo tiempo, criterios de sarcopenia.
La Tabla 2 sintetiza las diferencias entre estas entidades.

HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

1. Cribado: cuestionario SARC-F

El SARC-F es un cuestionario de cinco ítems (fuerza, asistencia para la marcha, levantarse de una silla, subir escaleras y antecedente de caídas) recomendado por el EWGSOP2 como herramienta de cribado; un puntaje ≥4 se considera positivo[4].
Su aplicación es rápida y no requiere equipamiento; sin embargo, su rendimiento en la población oncológica es limitado, con una sensibilidad de 29-55% y una especificidad de 69-89% en adultos mayores con cáncer[12]. En consecuencia, un SARC-F negativo no permite descartar sarcopenia, mientras que un resultado positivo conserva un valor informativo razonable. Por este motivo, en pacientes de 70 años o más con una neoplasia hematológica que van a iniciar tratamiento, proponemos medir la fuerza muscular en forma directa, con independencia del resultado del cribado.

2. Fuerza muscular

La dinamometría de prensión manual es el método empleado en forma casi universal para evaluar la fuerza muscular[1]. Es económica, reproducible y se completa en dos a tres minutos; los puntos de corte del EWGSOP2 son <27 kg en hombres y <16 kg en mujeres[4].
Cuando no se dispone de dinamómetro, la prueba de cinco levantadas de una silla sin apoyo de los brazos constituye una alternativa válida: un tiempo superior a 15 segundos indica baja fuerza de los miembros inferiores[4].

3. Masa y calidad muscular

La TC y la resonancia magnética constituyen el patrón de referencia: a partir de un corte axial a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3) permiten estimar la masa muscular esquelética corporal total, expresada como índice de músculo esquelético (cm^2/m^2), y su atenuación media como subrogante de la calidad muscular[1]. Sus principales limitaciones, el costo y la exposición a radiación ionizante, pierden peso en las entidades en las que la TC o la tomografía por emisión de positrones (PET-TC) forman parte de la estadificación y el seguimiento: cada estudio de rutina contiene, en potencia, información sobre la masa y la densidad muscular, disponible sin costo adicional. Las herramientas de segmentación automática basadas en inteligencia artificial podrían volver escalable esta medición: en una auditoría retrospectiva de 17.646 pacientes, el análisis automatizado de TC evidenció que la sarcopenia está ampliamente subdiagnosticada en la historia clínica y en los informes

Tabla 2. Diferencias entre sarcopenia, caquexia asociada al cáncer y fragilidad.

Característica	Sarcopenia	Caquexia	Fragilidad
Definición	Baja fuerza y baja masa muscular	Catabolismo inflamatorio con pérdida de peso y de músculo	Reducción de la reserva fisiológica multisistémica
Pérdida de peso	No requerida	Requerida	Posible
Baja fuerza	Requerida	No requerida	Frecuente
Inflamación sistémica	Variable	Central	Frecuente
Herramientas	Dinamometría, prueba de silla, DXA, BIA, TC	Porcentaje de pérdida de peso, IMC, masa muscular	Fenotipo de Fried, VGI, índices de déficits acumulados
Respuesta a proteína + ejercicio	Buena en adultos mayores sin cáncer	Limitada si no se controla la inflamación	Parcial; requiere abordaje multidominio

radiológicos[13], aunque estas herramientas todavía no se han incorporado al estándar asistencial[1].
En pacientes con leucemia aguda, en la que la TC no forma parte de la evaluación habitual, la bioimpedancia (BIA) representa la alternativa más accesible, si bien su precisión depende del equipo y de las ecuaciones de predicción empleadas, y puede verse afectada por las alteraciones del estado de hidratación[1].

4. Desempeño físico
La velocidad de marcha en 4 metros (≤0,8 m/s), la Short Physical Performance Battery (SPPB ≤8 puntos) y el Timed Up and Go (TUG ≥20 segundos) permiten estadificar la severidad de la sarcopenia[4].
Se trata de pruebas habituales en la evaluación kinésica y geriátrica, cuya incorporación al circuito de atención hematológica representa más un desafío organizativo que de recursos.

VALOR PRONÓSTICO DE LA SARCOPENIA SEGÚN LA ENTIDAD ONCOHEMATOLÓGICA

En el metaanálisis de Zeng y col. (21 estudios retrospectivos, 3354 pacientes, todos con una definición basada en la baja masa muscular), la prevalencia combinada fue de 44,5% (IC95% 38,1-50,9) y alcanzó 55,1% (IC95% 49,2-61,0) en las cohortes con una edad media o mediana ≥65 años; la edad se asoció en forma significativa con la prevalencia[3].
La sarcopenia se asoció con menor sobrevida global (SG; HR 1,82; IC95% 1,42-2,34) y menor sobrevida libre de progresión (SLP; HR 1,70; IC95% 1,13-2,57) [3]. El análisis por entidad evidenció un efecto heterogéneo: la asociación fue significativa en la LMA (HR 2,20) y en los linfomas (HR 1,80), pero no en el MM (HR 1,13; IC95% 0,24-5,20), aunque este último subgrupo incluyó solo dos estudios[3].

Evidencia por entidad y escenario terapéutico
En la LMA de reciente diagnóstico, la prevalencia informada oscila entre 15 y 43%, aunque solo dos estudios evaluaron simultáneamente masa y fuerza (15% y 24%, respectivamente). En todos ellos, la sarcopenia o la miopenia previas a la inducción se asociaron con menor SG, incluso en análisis multivariados ajustados por edad, riesgo de la enfermedad y estado funcional, y con mayor mortalidad temprana[1,14].
El propio tratamiento agrava el problema: en una serie evaluada mediante BIA, la prevalencia de sarcopenia aumentó de 15 a 39% luego de la quimioterapia de inducción (p <0,001)[15].
La persistencia de esta asociación tras el ajuste por edad, estado funcional y VGI sugiere que la miopenia constituye un biomarcador independiente de fitness y no un mero reflejo de la comorbilidad[1].
En los candidatos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), la miopenia está presente desde un tercio a la mitad de los pacientes (33,7-55%) y se asocia con mayor mortalidad no relacionada con recaída (MNRR; HR combinado 1,70; IC95% 1,32-2,18)[16]; entre los mecanismos propuestos se incluyen una mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda grave y de infecciones fatales[17].
En la leucemia linfática crónica (LLC), el estudio HOVON 139/GiVe (venetoclax más obinutuzumab de duración fija) documentó sarcopenia en 13% de los pacientes al inicio, con estabilidad durante el tratamiento, en una cohorte en la que 61% presentaba dos o más alteraciones en la VGI[18].
No se dispone de datos sobre sarcopenia en las neoplasias mieloproliferativas, la leucemia mieloide crónica ni los síndromes mielodisplásicos, un vacío llamativo si se considera la evidencia acumulada sobre fragilidad en estas entidades[1].
En el linfoma difuso de células B grandes (LDCBG), aproximadamente 55% de los pacientes presenta miopenia al diagnóstico, proporción que asciende a 63% en los adultos mayores[1]. Lanic y col. demostraron por primera vez su valor pronóstico independiente en pacientes añosos tratados con inmunoquimioterapia[19], aunque en un estudio prospectivo multicéntrico posterior del mismo grupo la miopenia no se confirmó como predictor independiente de sobrevida[20].
En un metaanálisis de 12 estudios (2345 pacientes tratados con R-CHOP), la sarcopenia se asoció con menor SG y SLP, menor proporción de pacientes que completaron el tratamiento planificado y menor tasa de remisión completa[21]. En los linfomas indolentes y en el linfoma de Hodgkin del adulto mayor (73% de miopenia) no se ha demostrado impacto pronóstico[1,22].
En el contexto de las terapias celulares, la miopenia está presente en 44,2% de los candidatos a trasplante autólogo y se asocia con mayor mortalidad (HR 1,92)[23]. Entre los pacientes con linfoma tratados

con células CAR-T, alrededor de la mitad es miopénica antes de la infusión, con mayor MNRR y menor sobrevida[1,24]. Aún no se dispone de información en pacientes tratados con anticuerpos biespecíficos.

Mieloma múltiple: calidad frente a cantidad muscular

La prevalencia de sarcopenia informada en el MM varía entre 20 y más de 80% según la definición empleada, y la asociación entre miopenia aislada y desenlaces clínicos ha sido inconsistente: la mayoría de los estudios no encontró efecto[1].

En 341 pacientes con MM de reciente diagnóstico, la miosteatosis se asoció con enfermedad más agresiva y predijo la SG en forma independiente, a diferencia de la miopenia[25]; en otra serie de 226 pacientes, 51% presentaba miosteatosis, asociada con fragilidad, estadio avanzado y menor sobrevida[26]. En ambos estudios, los pacientes con miosteatosis accedieron con menor frecuencia al trasplante autólogo.

El contexto clínico también condiciona la interpretación. En el estudio HOVON 123, que incluyó 220 pacientes de 75 años o más no candidatos a trasplante tratados con melfalán, prednisona y bortezomib en dosis ajustadas, la baja masa muscular se asoció con discontinuación temprana del tratamiento y menor SG, mientras que la sarcopenia definida por prensión y masa no aportó valor predictivo adicional[27].

En cambio, en una cohorte prospectiva española de 52 pacientes de 65 años o más con MM de reciente diagnóstico (mediana de edad 77,6 años), 61,5% presentaba sarcopenia probable por baja fuerza de prensión y solo en 12,5% de ellos se confirmó por masa muscular; la sarcopenia confirmada se asoció con una SG media de 18,0 frente a 43,1 meses (p = 0,001)[28]. En el MM en recaída o refractario tratado con células CAR-T anti-BCMA, 77% de los pacientes presentaba miopenia, que se asoció con mayor neurotoxicidad (26% frente a 0%) e internaciones más prolongadas[29].

La Tabla 3 resume la evidencia según la entidad y el escenario terapéutico.

FISIOPATOLOGÍA Y BASES FARMACOLÓGICAS DE LA VULNERABILIDAD

A la pérdida muscular propia del envejecimiento, en la que intervienen alteraciones epigenéticas, disfunción mitocondrial y deterioro de la comunicación intercelular, la neoplasia oncohematológica añade mecanismos propios que la potencian[1].

Las citoquinas proinflamatorias, como la IL-6 y el

Tabla 3. Prevalencia e impacto pronóstico de la sarcopenia o la miopenia según la neoplasia y el escenario terapéutico.

Escenario	Prevalencia	Impacto principal
Todas las neoplasias hematológicas	44,5% (55,1% en cohortes ≥65 años)	SG: HR 1,82; SLP: HR 1,70 [3]
LMA de reciente diagnóstico	15-43%	Peor SG y mayor mortalidad temprana; aumento a 39% tras la inducción [1,15]
TCPH alogénico	33,7-55%	Mayor MNRR (HR 1,70) y peor SG[16]
LLC (venetoclax-obinutuzumab)	13%	Sin análisis de desenlaces [18]
Linfoma difuso de células B grandes	55% (63% en mayores)	Peor SG y SLP; menor cumplimiento terapéutico y menor tasa de remisión completa [21]
Linfoma folicular y linfoma de Hodgkin del adulto mayor	40,7% y 73%	Sin impacto pronóstico demostrado [1,22]
TCPH autólogo (linfoma/MM)	44,2%	Mayor mortalidad (HR 1,92) [23]
CAR-T en linfoma	≈50%	Mayor MNRR, peor SLP y SG[1,24]
MM de reciente diagnóstico	20 a >80%	Miopenia: inconsistente; miosteatosis: peor SG [25,26]
MM ≥65 años, evaluación EWGSOP2	61,5% probable	Confirmada: SG 18,0 vs 43,1 meses [28]
MM en recaída, CAR-T anti-BCMA	77%	Más neurotoxicidad e internación prolongada [29]

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida libre de progresión; MNRR: mortalidad no relacionada con recaída; LMA: leucemia mieloide aguda; LLC: leucemia linfática crónica; MM: mieloma múltiple; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; BCMA: antígeno de maduración de células B.

TNF-α, y los ligandos de la superfamilia del TGF-β, como la miostatina y la activina A, inducen disfunción mitocondrial y activan el sistema ubiquitina-proteasoma, con sobreexpresión de las ubiquitina-ligasas E3 específicas del músculo (MuRF1 y atrogina-1/MAFbx) a través de las vías NF-κB, STAT3 y FoxO. El GDF-15, por su parte, actúa como mediador anorexígeno a través de su receptor GFRAL en el tronco encefálico. La anemia y la desregulación inmune generan fatiga, inactividad y pérdida del estímulo mecánico sobre el músculo, mientras que la anorexia, las náuseas y la mucositis reducen el aporte proteico[1,12].

En la LMA se ha descripto, además, una disbiosis intestinal asociada con debilidad muscular y anorexia desde el momento del diagnóstico[1].

Entre los tratamientos empleados en estas entidades, los glucocorticoides ocupan un lugar central por su toxicidad muscular directa (miopatía esteroidea), que es dosis-dependiente, afecta predominantemente a las fibras de tipo II y resulta más pronunciada con los compuestos fluorados como la dexametasona; asimismo, diversos agentes citotóxicos inducen degradación proteica y daño mitocondrial[1].

La mayor toxicidad observada en el paciente sarcopénico tiene, en buena medida, un fundamento farmacocinético. La mayoría de los antineoplásicos se dosifica según la superficie corporal, calculada exclusivamente a partir del peso y la talla, sin considerar la composición corporal. En la sarcopenia, la pérdida de masa magra suele coexistir con un aumento de la masa grasa, lo que modifica el volumen de distribución: los fármacos hidrofílicos, que se distribuyen predominantemente en el compartimento magro, alcanzan concentraciones plasmáticas más elevadas para una misma dosis, mientras que los lipofílicos pueden prolongar su vida media de eliminación[1].

Una revisión sistemática documentó mayor toxicidad con antraciclinas, ciclofosfamida e inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con baja masa muscular[30], y el ensayo aleatorizado de fase II LEANOX, en cáncer de colon estadio III, demostró que la dosificación de oxaliplatino según la masa magra redujo la neurotoxicidad sin afectar la sobrevida libre de recaída ni la SG[31].

La mayor toxicidad conduce, a su vez, a reducciones de dosis, discontinuación, internaciones no programadas e inactividad prolongada, y configura un círculo vicioso que puede culminar en la pérdida de elegibilidad para terapias potencialmente más eficaces[1].

ESTRATEGIAS DE INTERVENCIÓN

1. Valoración geriátrica integral como eje del abordaje

La sarcopenia rara vez constituye un hallazgo aislado en el adulto mayor con enfermedad oncohematológica; por ello, la intervención debe partir de una VGI que explore la función física, el estado funcional, la comorbilidad, la nutrición, la cognición, el estado de ánimo, el soporte social y la polifarmacia[1,2].

En el MM, la evaluación geriátrica ha demostrado predecir sobrevida y toxicidad, y constituye la base del puntaje de fragilidad del International Myeloma Working Group (IMWG), que orienta la adaptación de dosis[32].

Su valor trasciende lo pronóstico: en adultos mayores candidatos a terapia CAR-T, una clínica multidisciplinaria guiada por VGI permitió identificar vulnerabilidades e implementar intervenciones dirigidas antes de la infusión, lo que se asoció con menor MNRR[33].

2. Soporte nutricional

El objetivo terapéutico es preservar o recuperar la masa y la fuerza muscular para sostener la función. En adultos mayores sin cáncer, los pilares del tratamiento son la suplementación proteica y el ejercicio de fuerza[1].

Para pacientes oncológicos, la guía práctica de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) recomienda un aporte proteico superior a 1 g/kg/día y, de ser posible, de hasta 1,5 g/kg/día; en estados inflamatorios o catabólicos podrían requerirse hasta 2 g/kg/día, aunque la evidencia que respalda esta indicación es aún limitada[1,34].

En el adulto mayor, el grupo PROT-AGE recomienda 1,0-1,2 g/kg/día en personas sanas y 1,2-1,5 g/kg/día en presencia de enfermedad aguda o crónica[35]. En la práctica, se sugiere distribuir 25-30 g de proteína de alto valor biológico por comida, al menos dos veces al día, con 2,5-3 g de leucina por toma, y suplementar vitamina D (800-1000 UI/día) cuando existe déficit[36].

La vía oral, con o sin suplementos nutricionales, es la primera opción; la nutrición enteral le sigue en orden de preferencia y la parenteral se reserva para situaciones específicas, en particular por el riesgo infeccioso

en el paciente neutropénico[1,34].

El ácido eicosapentaenoico (EPA) y los aceites de pescado ejercen un efecto antiinflamatorio y mejoran el apetito y la ingesta en la caquexia, con resultados heterogéneos sobre la masa muscular; su combinación con la suplementación proteica resulta atractiva por actuar sobre mecanismos complementarios[1,37].

La glutamina, de uso extendido en algunos centros de trasplante, no cuenta con recomendación de las guías ESPEN para mejorar los desenlaces de pacientes que reciben quimioterapia en altas dosis y TCPH, debido a la inconsistencia de los datos disponibles[38].

La evaluación nutricional debe, además, esclarecer la causa de la menor ingesta (anorexia, dolor, mucositis, disgeusia, otros síntomas atribuibles a la enfermedad o al tratamiento, aislamiento social), dado que el pronóstico de recuperación en estos escenarios difiere sustancialmente del de la caquexia tumoral.

Cabe señalar que no existen ensayos con la sarcopenia como desenlace primario en neoplasias hematológicas, y que buena parte de las recomendaciones nutricionales se extrapola de la oncología de tumores sólidos y de la geriatría general[1].

3. Ejercicio terapéutico y prehabilitación

El ejercicio de fuerza mejora la masa y la fuerza muscular en adultos mayores con y sin sarcopenia, y los programas multicomponente que combinan ejercicio aeróbico, de fuerza y de equilibrio también han demostrado eficacia[1].

En neoplasias hematológicas, una revisión Cochrane mostró que el ejercicio aeróbico puede mejorar la fatiga, aunque sus resultados respecto de la función física no fueron concluyentes[39].

En adultos mayores con LMA que reciben quimioterapia intensiva, una intervención de actividad física adaptada a los síntomas durante la internación resultó factible y sugirió una preservación del desempeño físico[40]; un programa domiciliario de fuerza y ejercicio aeróbico asistido por una aplicación móvil también demostró factibilidad en neoplasias mieloides[41].

En el MM, el ensayo aleatorizado REAL-FITNESS (mediana de edad 67 años) comparó el cuidado estándar con un programa supervisado de 150 minutos semanales de ejercicio aeróbico moderado más dos sesiones semanales de fuerza: a los tres meses, el grupo intervenido mejoró el desempeño físico, la fuerza, la fatiga y la calidad de vida[42].

En el ensayo piloto IMPROVE-BMT, un programa domiciliario de fuerza previo al TCPH alcanzó 83% de aceptabilidad y 92% de adherencia, sin eventos adversos relacionados con el ejercicio[43]. Un programa de entrenamiento interválico de alta intensidad combinado con ejercicio de fuerza antes del trasplante alogénico aumentó el consumo pico de oxígeno (VO_2pico) de 20,4 a 23,4 ml/kg/min[44], y un programa de ejercicio con suplementación proteica previo al trasplante no registró eventos adversos graves[45]. Una revisión sistemática de siete ensayos aleatorizados (542 pacientes) que evaluó modalidades domiciliarias, de telesalud o híbridas en el contexto del TCPH informó adherencias generalmente superiores a 80% y eventos adversos graves infrecuentes[46], un dato de particular relevancia frente a las barreras de acceso geográfico de la Argentina y la región.

Criterios de seguridad y enfermedad ósea

Los protocolos establecen criterios de suspensión transitoria del ejercicio, entre ellos infección activa o fiebre, hemoglobina <8 g/dl, recuento absoluto de neutrófilos <500/µl, plaquetas <30.000/µl y alteraciones de la coagulación, si bien los umbrales varían entre estudios[45].

Una revisión de 12 estudios sobre ejercicio en pacientes con MM y enfermedad ósea concluyó que la actividad física es factible y segura siempre que se respeten criterios de exclusión adecuados (inestabilidad espinal, compresión medular, alto riesgo de fractura). Los eventos adversos fueron infrecuentes y leves, en su mayoría lumbalgia asociada a ejercicios de puente o de estiramiento de flexores de cadera, y no se registraron fracturas atribuibles al ejercicio; varios estudios emplearon el Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) para definir la inestabilidad espinal[47]. En el paciente con dolor óseo resulta prudente completar la evaluación de la columna vertebral antes de indicar carga axial, impacto o movimientos de flexión y rotación, sin que ello demore el inicio de ejercicios de fuerza de miembros sin carga espinal.

4. Tratamiento farmacológico de la caquexia

No existen fármacos aprobados por la FDA ni por la EMA para el tratamiento de la caquexia; la anamorelina, agonista del receptor de grelina, cuenta con aprobación en Japón[1]. El ponsegromab, anti-

cuerpo monoclonal dirigido contra GDF-15, mejoró el peso, el índice de músculo esquelético lumbar, el apetito y la actividad física en un ensayo de fase II en tumores sólidos avanzados[48], y la ASCO recomienda olanzapina en dosis bajas, una vez al día (2,5 mg/día en el ensayo de referencia), para mejorar el apetito y el peso[49]. Todos estos ensayos excluyeron a pacientes con neoplasias hematológicas, por lo que su aplicación en esta población constituye, por el momento, una extrapolación[1].

IMPLICANCIAS PARA LA DECISIÓN TERAPÉUTICA

La integración de la evaluación muscular a la práctica oncohematológica permite delinear cuatro consideraciones con impacto directo en la toma de decisiones.

En primer lugar, la detección de sarcopenia no contraindica por sí misma el tratamiento, pero puede modificar la estratificación del paciente: quien por su estado funcional (ECOG) parecía *fit* puede corresponder a una categoría de mayor vulnerabilidad, y esa reclasificación debe considerarse al aplicar los puntajes de fragilidad que orientan la intensidad del esquema[32].

En segundo lugar, la dosis de glucocorticoides, en particular de dexametasona, merece especial atención por su efecto miopático sobre un músculo previamente comprometido, lo que refuerza la pertinencia de los esquemas con dexametasona en dosis reducida en el paciente vulnerable[1,32].

En tercer lugar, las entidades que requieren tratamiento inmediato, como la LMA o el MM sintomático, no ofrecen una ventana de prehabilitación comparable a la de un trasplante programado; en estos casos, la intervención nutricional y de ejercicio debe iniciarse en forma simultánea con el tratamiento y no diferirse.

Por último, el *fitness* es una condición dinámica: la fuerza, el peso y la función deben reevaluarse a lo largo de todo el tratamiento[1].

La Tabla 4 resume una propuesta de implementación que distribuye estas tareas entre las disciplinas del equipo.

Tabla 4. Propuesta práctica para la evaluación y el abordaje muscular del adulto mayor con una neoplasia oncohematológica antes del inicio del tratamiento.

Paso	Herramienta y punto de corte	Responsable sugerido
1. Cribado	SARC-F ≥4 (un resultado negativo no descarta sarcopenia)	Geriatría Hematología
2. Fuerza (todo paciente ≥70 años)	Prensión <27 kg (H) / <16 kg (M) o 5 levantadas de silla >15 s	Geriatría Kinesiología Hematología
3. Masa y calidad	TC de estadificación (L3: índice y densidad muscular), BIA o DXA según disponibilidad	Diagnóstico por imágenes Nutrición
4. Desempeño	Marcha ≤0,8 m/s; SPPB ≤8; TUG ≥20 s	Kinesiología Geriatría
5. Diferenciación	Caquexia (criterios de Fearon), desnutrición, fragilidad; historia dietética y social	Nutrición Geriatría
6. Intervención	Proteína 1,2-1,5 g/kg/día; 25-30 g por comida; ejercicio de fuerza adaptado, 2 o más sesiones semanales	Nutrición Kinesiología
7. Reevaluación	Fuerza, peso y función durante el tratamiento y ante cada cambio de línea	Equipo multidisciplinario

Propuesta de los autores elaborada a partir de las referencias(1,2,4,34,36). H: hombres; M: mujeres; TC: tomografía computada; L3: tercera vértebra lumbar; BIA: bioimpedancia; DXA: absorciometría dual de rayos X; SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Timed Up and Go.

LIMITACIONES DE LA EVIDENCIA Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La edad es el principal factor de riesgo tanto para la sarcopenia como para las neoplasias hematológicas, y el envejecimiento poblacional vuelve imperioso dimensionar su carga[1]. Persisten, sin embargo, brechas relevantes: la definición operativa de GLIS aún no ha sido publicada; faltan puntos de corte de masa y fuerza validados específicamente en adultos mayores con neoplasias hematológicas, y no existen ensayos con la sarcopenia como desenlace primario en esta población, a diferencia de lo que ocurre en los tumores sólidos[1].

Los pacientes con linfoma y MM candidatos a terapias de alta exigencia, como la terapia CAR-T, constituyen una población prioritaria para estudios piloto que combinen dieta hiperproteica (1,5-2 g/kg/día), ejercicio de fuerza y agentes anticaquécticos, con evaluación de factibilidad, tolerancia, calidad de vida y costo-efectividad[1].

En nuestra región, a estas brechas se suma la ausencia de datos locales sobre prevalencia e impacto pronóstico, lo que posiciona a la medición sistemática de la fuerza muscular como un primer paso tanto asistencial como de investigación.

CONCLUSIONES

- La sarcopenia es prevalente en el adulto mayor oncohematológico y constituye un biomarcador pronóstico de *fitness*, con impacto consistente en la LMA, el LDCBG, el TCPH y la terapia CAR-T.
- En el MM, la calidad muscular (miosteatosis) parece tener mayor valor pronóstico que la cantidad, y la sarcopenia probable, definida por baja fuerza, es el hallazgo más frecuente en la práctica asistencial.
- El estado funcional (ECOG) y la independencia en las actividades de la vida diaria no permiten detectar sarcopenia; la dinamometría de prensión se realiza en pocos minutos y aporta información que la evaluación habitual no captura.
- Sarcopenia, caquexia, desnutrición y fragilidad son entidades superpuestas pero conceptualmente distintas, y su diferenciación orienta la estrategia de intervención.
- Existe evidencia de factibilidad y seguridad de la intervención nutricional y del ejercicio concomitantes con el tratamiento, incluso en escenarios de alta exigencia como el TCPH y la terapia CAR-T; la principal barrera actual es su implementación.
- Proponemos incorporar la medición de la fuerza muscular a la valoración geriátrica de todo paciente oncohematológico de 65 años o más antes de definir el esquema terapéutico, en un circuito compartido por hematología, geriatría, nutrición y kinesiología.

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés relacionados con el contenido de este trabajo.

Bibliografía

1. Yates SJ, Abdallah NH, Christofyllakis K y col. Sarcopenia in older adults with hematologic malignancies: a comprehensive review of epidemiology, prognosis, and interventions. Cancers (Basel) 2026; 18:503.
2. Dale W, Klepin HD, Williams GR y col. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving systemic cancer therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2023; 41:4293-4312.
3. Zeng X, Zhang L, Zhang Y y col. Prevalence and prognostic value of baseline sarcopenia in hematologic malignancies: a systematic review. Front Oncol 2023; 13:1308544.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J y col. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019; 48:16-31.
5. Chen LK, Woo J, Assantachai P y col. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. J Am Med Dir Assoc 2020; 21:300-307.
6. Bhasin S, Travison TG, Manini TM y col. Sarcopenia definition: the position statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. J Am Geriatr Soc 2020; 68:1410-1418.
7. Kirk B, Cawthon PM, Arai H y col. The conceptual definition of sarcopenia: Delphi consensus from the Global Leadership Initiative in Sarcopenia (GLIS). Age Ageing 2024; 53:afae052.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD y col. Definition and classification of cancer cachexia: an international con-

sensus. Lancet Oncol 2011; 12:489-495.

9. Stauder R, Augschoell J, Hamaker ME, Koinig KA. Malnutrition in older patients with hematological malignancies at initial diagnosis: association with impairments in health status, systemic inflammation and adverse outcome. HemaSphere 2020; 4:e332.
10. Atakul E, Akyar I. Frailty prevalence and characteristics in older adults with hematologic cancer: a descriptive study. Asia Pac J Oncol Nurs 2019; 6:43-49.
11. Williams GR, Deal AM, Muss HB y col. Frailty and skeletal muscle in older adults with cancer. J Geriatr Oncol 2018; 9:68-73.
12. Papadopoulos E, Irving BA, Brown JC y col. Sarcopenia and cachexia in older patients with cancer: pathophysiology, diagnosis, impact on outcomes, and management strategies. Drugs Aging 2025; 42:1113-1142.
13. Chaves JMZ, Hom J, Lenchik L y col. Sarcopenia, obesity, and sarcopenic obesity: retrospective audit of electronic health record documentation versus automated CT analysis in 17 646 patients. Radiology 2025; 315:e243525.
14. Yates S, Terman E, Miller L y col. Comprehensive geriatric assessment predicts early death among older adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results from NCT05458258. J Geriatr Oncol 2025; 16:102448.
15. Qin Z, Lu K, Jiang T y col. Evaluating sarcopenia by using the bioelectrical impedance analysis in patients with acute myeloid leukemia after chemotherapy. Int J Gen Med 2022; 15:1261-1269.
16. Anabtawi NM, Pasala MS, Grimshaw AA y col. Low skeletal muscle mass and treatment outcomes among adults with haematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2024; 15:1084-1093.
17. Armenian SH, Xiao M, Teh JB y col. Impact of sarcopenia on adverse outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Natl Cancer Inst 2019; 111:837-844.
18. van der Straten L, Stege CAM, Kersting S y col. Fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab improves quality of life and geriatric impairments in FCR-unfit patients with CLL. Blood 2023; 142:1131-1142.
19. Lanic H, Kraut-Tauzia J, Modzelewski R y col. Sarcopenia is an independent prognostic factor in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. Leuk Lymphoma 2014; 55:817-823.
20. Pénichoux J, Lanic H, Thill C y col. Prognostic relevance of sarcopenia, geriatric, and nutritional assessments in older patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of a multicentric prospective cohort study. Ann Hematol 2023; 102:1811-1823.
21. Xu XT, He DL, Tian MX y col. Prognostic value of sarcopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a systematic review and meta-analysis. Front Nutr 2022; 9:816883.
22. Zilioli VR, Albano D, Arcari A y col. Clinical and prognostic role of sarcopenia in elderly patients with classical Hodgkin lymphoma: a multicentre experience. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021; 12:1042-1055.
23. Dac DT, Koshihara H, Cho M y col. Sarcopenia and clinical outcomes in lymphoma and multiple myeloma patients receiving hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Int J Hematol 2025; 122:25-34.
24. Jhaveri K, Thapa R, Ercan D y col. Sarcopenia and skeletal muscle loss after CAR T-cell therapy in diffuse large B-cell lymphoma. Clin Cancer Res 2025; 31:2756-2766.
25. Abdallah NH, Nagayama H, Takahashi N y col. Muscle and fat composition in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood Cancer J 2023; 13:185.
26. Diallo TD, Blessing AIL, Ihorst G y col. Myosteatosis in multiple myeloma: a key determinant of survival beyond sarcopenia. Skeletal Radiol 2025; 54:275-285.
27. Stege CA, Nasserinejad K, Levin MD y col. Geriatric impairments and low muscle mass are associated with treatment discontinuation and overall survival in newly diagnosed non-transplant eligible multiple myeloma patients treated with dose-adjusted melphalan-prednisone-bortezomib: results of the Dutch HOVON 123 study. Blood 2018; 132(Supl 1):1889.
28. Sobrini-Morillo P, Corral-Tuesta C, Sánchez-Castellano C y col. Sarcopenia in older patients with newly diagnosed multiple myeloma. Gerontology 2025; 72:19-28.
29. Parker N, Modi K, Villanueva R y col. Sarcopenia prevalence and influence on the development of toxicity and length of stay in patients with relapsed and refractory myeloma treated with commercial anti-BCMA CAR T cells. Blood 2022; 140(Supl 1):4688-4690.
30. Gérard S, Bréchemier D, Lefort A y col. Body composition and anti-neoplastic treatment in adult and older subjects: a systematic review. J Nutr Health Aging 2016; 20:878-888.
31. Assenat E, Ben Abdelghani M, Gourgou S y col. Impact of lean body mass-based oxaliplatin dose calculation on neurotoxicity in adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of the phase II randomized LEANOX

trial. J Clin Oncol 2025; 43:2616-2627.

32. Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV y col. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report. Blood 2015; 125:2068-2074.
33. Yates SJ, Cursio JF, Artz A y col. Optimization of older adults by a geriatric assessment-guided multidisciplinary clinic before CAR T-cell therapy. Blood Adv 2024; 8:3785-3797.
34. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P y col. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in cancer. Clin Nutr 2021; 40:2898-2913.
35. Bauer J, Biolo G, Cederholm T y col. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc 2013; 14:542-559.
36. Giacosa A, Barrile GC, Mansueto F, Rondanelli M. The nutritional support to prevent sarcopenia in the elderly. Front Nutr 2024; 11:1379814.
37. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020; 11:366-380.
38. Arends J, Bachmann P, Baracos V y col. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr 2017; 36:11-48.
39. Knips L, Bergenthal N, Streckmann F y col. Aerobic physical exercise for adult patients with haematological malignancies. Cochrane Database Syst Rev 2019; 1:CD009075.
40. Klepin HD, Tooze JA, Rejeski WJ y col. Pilot study of an inpatient physical activity intervention for older adults treated intensively for acute myeloid leukemia. Blood Adv 2025; 9:5152-5163.
41. Loh KP, Sanapala C, Watson EE y col. A single-arm pilot study of a mobile health exercise intervention (GO-EX-CAP) in older patients with myeloid neoplasms. Blood Adv 2022; 6:3850-3860.
42. Dreyling E, Räder J, Möller MD y col. A randomized controlled "REAL-FITNESS" trial to evaluate physical activity in patients with newly diagnosed multiple myeloma. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2025; 16:e13793.
43. Potiaumpai M, Caru M, Mineishi S y col. IMPROVE-BMT: a pilot randomized controlled trial of prehabilitation exercise for adult hematopoietic stem cell transplant recipients. J Clin Med 2024; 13:2052.
44. Kuehl R, Feyer J, Limbach M y col. Prehabilitative high-intensity interval training and resistance exercise in patients prior allogeneic stem cell transplantation. Sci Rep 2023; 13:22069.
45. Rupnik E, Skerget M, Sever M y col. Feasibility and safety of exercise training and nutritional support prior to haematopoietic stem cell transplantation in patients with haematologic malignancies. BMC Cancer 2020; 20:1142.
46. Eid M, Alkerdasy H, Metwally M y col. Home-based, telehealth, and hybrid exercise interventions for adults undergoing or recovering from hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. Front Rehabil Sci 2026; 7:1846935.
47. Land J, McCourt O, Kyriakou C y col. Exercise for myeloma patients with bone disease: a scoping review. Support Care Cancer 2026; 34:759.
48. Groarke JD, Crawford J, Collins SM y col. Ponsegromab for the treatment of cancer cachexia. N Engl J Med 2024; 391:2291-2303.
49. Roeland EJ, Bohlke K, Baracos VE y col. Cancer cachexia: ASCO guideline rapid recommendation update. J Clin Oncol 2023; 41:4178-4179.

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 POEMS: mucho más que un pequeño clon de células plasmáticas

POEMS syndrome: far more than a small plasma cell clone

Cristian Maximiliano Seehaus.

Sección Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires; Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Argentina

cristian.seehaus@hospitalitaliano.org.ar

MIELOMA MÚLTIPLE
Más allá de mieloma múltiple. Entidades poco frecuentes

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 307-317, 2026

Palabras claves: síndrome POEMS;
neoplasia de células plasmáticas;
factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Keywords: POEMS syndrome;
plasma cell neoplasm;
vascular endothelial growth factor.

Resumen

El síndrome POEMS es un síndrome paraneoplásico relacionado con una neoplasia de células plasmáticas con baja carga tumoral, habitualmente con restricción de cadena liviana lambda, caracterizado por polineuropatía desmielinizante y compromiso multisistémico mediado por citoquinas. El diagnóstico suele ser tardío debido a la inespecificidad de sus síntomas, a la escasa magnitud del componente monoclonal, la baja infiltración plasmocitaria y la superposición clínica y electrofisiológica con otras entidades como la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; en series internacionales, más de la mitad de los pacientes recibe inicialmente este diagnóstico erróneo antes de confirmarse el síndrome POEMS. En las formas localizadas, la radioterapia puede alcanzar control prolongado; la enfermedad diseminada requiere tratamiento sistémico y, en pacientes elegibles, consolidación con trasplante autólogo de médula ósea. La respuesta hematológica y la reducción del VEGF suelen preceder a la recuperación neurológica y funcional. La marcada repercusión sistémica en presencia de un clon plasmocitario de pequeño tamaño sustenta la consideración de POEMS como una gammapatía monoclonal de significado clínico.

Abstract

POEMS syndrome is a low-tumor-burden plasma cell neoplasm, usually lambda-restricted, characterized by demyelinating polyneuropathy and cytokine-mediated multisystem involvement. Diagnosis is frequently delayed because of the small monoclonal component, limited bone marrow plasma cell infiltration, and clinical and electrophysiologic overlap with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; in international series, more than half of patients are initially misdiagnosed with the latter before POEMS syndrome is confirmed. The Argentine Myeloma Group series included 14 pa-

tients from nine centers: the median diagnostic delay was six months, vascular endothelial growth factor was assessed in 21%, 64% underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation, and 93% achieved symptomatic improvement. The Latin-American GELAMM cohort comprised 46 patients from 24 centers in eight countries, including patients contributed by the Argentine group. The median diagnostic delay was 7.7 months, vascular endothelial growth factor was assessed in 24%, and 43% underwent autologous transplantation; two-year overall survival and relapse-free survival were 100% and 95%, respectively. Because the populations partially overlapped, these findings provide complementary regional evidence rather than a comparison between independent cohorts. Radiotherapy may provide durable disease control in localized forms, whereas disseminated disease requires systemic therapy and, in eligible patients, consolidation with autologous transplantation. Hematologic response and reduction in vascular endothelial growth factor generally precede neurologic and functional recovery. The marked systemic manifestations arising from a small plasma cell clone support classifying POEMS as a monoclonal gammopathy of clinical significance.

Introducción

El síndrome POEMS —acrónimo de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y alteraciones cutáneas— es una discrasia de células plasmáticas infrecuente, también conocida históricamente como síndrome de Crow-Fukase o mieloma osteosclerótico, denominaciones que reflejan su reconocimiento casi simultáneo en la literatura japonesa y occidental. Contrariamente a lo que sugiere su nombre, ninguna de las cinco manifestaciones del acrónimo es por sí sola indispensable ni suficiente para el diagnóstico; en cambio, hallazgos no incluidos en la sigla original —como la elevación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), las lesiones óseas escleróticas, la enfermedad de Castleman, la sobrecarga de volumen extravascular, el edema de papila, la trombocitosis o policitemia, la hipertensión pulmonar y los eventos trombóticos— resultan centrales tanto para el diagnóstico como para el pronóstico[1,2].

Casi todos los pacientes presentan restricción de cadena liviana lambda, dato que orienta la sospecha diagnóstica cuando coexiste con una polineuropatía de causa no aclarada. La carga tumoral es característicamente baja: la infiltración plasmocitaria en la médula ósea suele ser escasa, el componente monoclonal puede detectarse únicamente por inmunofijación y la relación de cadenas livianas libres con frecuencia permanece dentro del rango normal. Este contraste entre un clon plasmocitario mínimo y una repercusión clínica multisistémica, a veces devastadora, constituye el rasgo distintivo del síndrome y el motivo por el cual se lo describe cada vez más como una gammapatía monoclonal de significado clínico, en la que el daño orgánico se explica por la actividad biológica del clon y no por su magnitud[1,3].

La demora diagnóstica sigue siendo uno de los principales determinantes del pronóstico neurológico. La superposición clínica y electrofisiológica con la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) hace que una proporción considerable de pacientes reciba en primera instancia ese diagnóstico y sea tratada con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o plasmaféresis sin respuesta, lo que retrasa el inicio del tratamiento dirigido al clon plasmocitario[3,4]. Reconocer este patrón —neuropatía desmielinizante que no responde a la terapia habitual de CIDP, sobre todo si se acompaña de alguno de los hallazgos sistémicos antes mencionados— es, en la práctica cotidiana, la puerta de entrada más frecuente al diagnóstico. Que el equipo de salud conozca esta entidad es fundamental para lograr un diagnóstico temprano.

Epidemiología

El síndrome POEMS es una entidad rara, con una incidencia estimada inferior a 0,3 casos por cada 100.000 personas-año en poblaciones occidentales y una frecuencia relativa algo mayor en series asiáticas, particularmente japonesas[1,2]. La serie histórica de la Clínica Mayo, que incluyó 99 pacientes, describió una mediana de edad al diagnóstico de 51 años y un leve predominio masculino (63%), con una mediana de supervivencia global (SG) de 165 meses[5]. Estas cifras son consistentes con las reportadas posteriormente por cohortes europeas: la serie retrospectiva del Reino Unido, con 100 pacientes seguidos con una mediana de 59 meses, documentó una SG a cinco y diez años del 90% y 82%, respectivamente, y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 65% y 53% en los mismos intervalos. En ese estudio, la

demora diagnóstica promedio fue de 15 meses desde el inicio de los síntomas, y 54% de los pacientes había recibido previamente un diagnóstico erróneo de CIDP, lo que resalta la magnitud del problema incluso en centros con amplia experiencia en enfermedades neuromusculares[6].

Las cohortes latinoamericanas descritas más adelante en este artículo muestran una población algo más joven —mediana de 46 y 52 años— y una demora diagnóstica de magnitud comparable a la reportada internacionalmente, aunque con un acceso sustancialmente menor a la determinación de VEGF, lo que probablemente subestima el verdadero intervalo entre el inicio de los síntomas y la confirmación diagnóstica.

Fisiopatogenia

El VEGF —predominantemente la isoforma VEGF-A, producida por las células plasmáticas clonales, pero también por osteoblastos, macrófagos, megacariocitos y otros componentes del microambiente medular— desempeña un papel central en la fisiopatogenia. Su acción sobre el endotelio incrementa la permeabilidad vascular y promueve angiogénesis, lo que explica parte del espectro clínico: el edema periférico, los derrames pleurales y pericárdicos, la ascitis, el edema de papila y, en su forma más grave, la fuga capilar. Las concentraciones circulantes de VEGF suelen correlacionarse con la actividad de la enfermedad de forma más estrecha que la magnitud del componente monoclonal[1,2,7].

Otras citoquinas y mediadores proinflamatorios —interleucina 6 (IL-6), interleucina 12, factor de necrosis tumoral alfa y metaloproteinasas de matriz, entre otros— contribuyen a un estado inflamatorio sistémico que explica hallazgos adicionales: la trombocitosis y la policitemia se han vinculado con un efecto trombopoyético mediado por IL-6, y las lesiones óseas escleróticas reflejarían una activación osteoblástica desacoplada de la resorción osteoclástica, a diferencia del patrón predominantemente lítico del mieloma múltiple (MM). La ausencia de beneficio clínico consistente con la inhibición aislada de VEGF —los ensayos con bevacizumab no mostraron resultados favorables y se asociaron con eventos adversos relevantes— sugiere una fisiopatología multifactorial y refuerza el argumento a favor de dirigir el tratamiento contra el clon plasmocitario[1,2,7].

La polineuropatía es típicamente simétrica, distal, de instalación insidiosa, sensitivo-motora y de predominio desmielinizante en los estudios de conducción nerviosa, con daño axonal secundario que se hace más prominente en estadios avanzados o ante mayor duración de la enfermedad no tratada. El dolor neuropático, las parestesias y la debilidad progresiva de predominio distal —que puede comprometer la marcha y la autonomía funcional— son manifestaciones frecuentes y, con frecuencia, el motivo de consulta inicial. La duración y la gravedad del compromiso neurológico previo al inicio del tratamiento condicionan de manera decisiva la recuperación funcional posterior, lo que refuerza la importancia de acortar la demora diagnóstica[3,4].

Manifestaciones clínicas

Más allá de la polineuropatía, el síndrome POEMS se caracteriza por un compromiso multiorgánico que rara vez se presenta de forma completa y que, con frecuencia, se instala de manera secuencial a lo largo de meses. Las alteraciones endocrinas afectan predominantemente los ejes gonadal y tiroideo: el hipogonadismo —con impotencia y disminución de la libido en varones, y amenorrea en mujeres— y el hipotiroidismo son las formas más frecuentes, seguidas por alteraciones del metabolismo de la glucosa y, con menor frecuencia, insuficiencia suprarrenal. Dada su elevada prevalencia poblacional, la diabetes mellitus y el hipotiroidismo aislados no deben considerarse suficientes para cumplir el criterio de endocrinopatía[2,8].

Los cambios cutáneos son heterogéneos e incluyen hiperpigmentación, hipertricosis, engrosamiento cutáneo, angiomas en penacho, acrocianosis e hipocratismo digital. La organomegalia —hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatía— puede reflejar infiltración directa del trastorno plasmocitario o, en un subgrupo, enfermedad de Castleman asociada, cuya presencia obliga a una evaluación histopatológica específica. En el plano hematológico, la trombocitosis y, con menor frecuencia, la policitemia son hallazgos característicos que contrastan con la citopenia habitualmente observada en otras neoplasias de células plasmáticas.

El compromiso pulmonar —patrón restrictivo con reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono e hipertensión pulmonar— y el riesgo

trombótico, tanto venoso como arterial, impactan directamente en la morbimortalidad y con frecuencia son subestimados si no se buscan de manera activa[9]. La sobrecarga de volumen extravascular —edema, derrames serosos y ascitis— puede ser la manifestación dominante en algunos pacientes y, en su expresión más grave, configurar un fenotipo de fuga capilar asociado con mayor mortalidad relacionada con la enfermedad[10].

Diagnóstico diferencial

El principal diagnóstico diferencial de la polineuropatía del síndrome POEMS es la CIDP, dada la similitud del patrón electrofisiológico y la falta de respuesta de POEMS a la IgIV o la plasmaféresis, tratamientos de primera línea en CIDP. Algunos elementos ayudan a diferenciarlas: en POEMS la desmielinización tiende a ser más uniforme a lo largo del nervio —en contraste con el patrón multifocal típico de CIDP—, el compromiso axonal suele ser más marcado, y la presencia de alguno de los hallazgos sistémicos característicos (lesiones óseas escleróticas, organomegalia, alteraciones cutáneas, endocrinopatía, trombocitosis) debe motivar la búsqueda activa de una proteína monoclonal y la determinación de VEGF[4].

Otros diagnósticos a considerar incluyen la amiloidosis AL, en la que la neuropatía, predominantemente axonal, sensitiva y dolorosa, con afectación de fibras pequeñas, suele acompañarse de compromiso autonómico y disfunción cardíaca; el MM, del que POEMS se distingue por la baja carga tumoral y el predominio de lesiones escleróticas sobre líticas; la enfermedad de Castleman multicéntrica sin componente monoclonal demostrable, que debe evaluarse como entidad diferenciada; y las neuropatías paraneoplásicas o metabólicas —en particular la neuropatía diabética— que pueden generar confusión cuando coexisten con una gammapatía monoclonal de significado incierto no relacionada con POEMS.

Criterios diagnósticos y evaluación basal

El diagnóstico requiere la presencia de los dos criterios mayores obligatorios —polineuropatía y trastorno proliferativo monoclonal de células plasmáticas—, al menos uno de los otros criterios mayores y, como mínimo, un criterio menor (Tabla 1). La variante asociada con enfermedad de Castleman en

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome POEMS. Adaptado de Dispenzieri[1].

Criterios mayores obligatorios	1. Polirradiculoneuropatía (típicamente desmielinizante)
	2. Trastorno proliferativo monoclonal de células plasmáticas (casi siempre lambda)
Otros criterios mayores (se requiere 1)	3. Enfermedad de Castlemanb
	4. Lesiones óseas escleróticas
	5. Elevación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Criterios menores	6. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía)
	7. Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis)
	8. Endocrinopatía (suprarrenal, tiroideac, hipofisaria, gonadal, paratiroidea, pancreáticac)
	9. Cambios cutáneos (hiperpigmentación, hipertricosis, hemangiomas glomeruloides, pletora, acrocianosis, rubefacción, uñas blancas)
	10. Edema de papila
	11. Trombocitosis/policitemiad
Otros síntomas y signos	Hipocratismo digital, pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar/enfermedad pulmonar restrictiva, diátesis trombótica, diarrea, valores bajos de vitamina B12

[a]El diagnóstico de síndrome POEMS se confirma cuando están presentes los dos criterios mayores obligatorios, 1 de los otros 3 criterios mayores y 1 de los 6 criterios menores.

[b]Existe una variante de POEMS con enfermedad de Castleman que se presenta sin evidencia de un trastorno de células plasmáticas clonales y que no está contemplada en esta tabla. Esta entidad debe considerarse por separado.

[c]Debido a la alta prevalencia de diabetes mellitus y de alteraciones tiroideas, este diagnóstico por sí solo no es suficiente para cumplir este criterio menor.

[d]Aproximadamente el 50% de los pacientes presenta cambios en la médula ósea que permiten distinguirla de la de una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) típica o de la de un mieloma. La anemia y la trombocitopenia son distintivamente infrecuentes en este síndrome, salvo que exista enfermedad de Castleman.

ausencia de un clon plasmocitario demostrable debe evaluarse de forma diferenciada. Un grupo japonés propuso posteriormente criterios clínicos alternativos que ponderan de manera distinta el peso relativo de cada hallazgo, aunque los criterios originales continúan siendo los de uso más extendido en la práctica clínica[2,8].

La evaluación basal debe definir la extensión de la enfermedad, cuantificar el compromiso orgánico e identificar factores de riesgo terapéutico. Los estudios mínimos recomendados y su periodicidad se resumen en la Tabla 2. Debe incluir hemograma, función renal y hepática, electroforesis e inmunofijación sérica y urinaria, cadenas livianas libres, inmunoglobulinas y VEGF; aspirado con medulograma y citometría de flujo con sensibilidad adecuada para detectar células plasmáticas clonales y biopsia de médula ósea con inmunohistoquímica para kappa y lambda; tomografía computada corporal de baja dosis o PET-TC para la detección de lesiones escleróticas y plasmocitomas; estudios neurofisiológicos como electromiograma; fondo de ojo; evaluación

Tabla 2. Estudios mínimos recomendados en la evaluación basal y el seguimiento. Adaptado de Dispenzieri[1].

Estudio	Basal	Cada 3–6 meses	Cada 1–2 años
Anamnesis y revisión por sistemas			
Anamnesis neurológica detallada (adormecimiento, dolor, debilidad, equilibrio)	X	X	
Antecedentes de función menstrual y sexual	X	X	
Pigmentación, engrosamiento y textura de la piel, cantidad y textura del vello, color de las extremidades distales y aparición de angiomas en cereza	X	X	
Examen físico			
Examen neurológico y fondo de ojo	X		X
Organomegalia, linfadenopatías, sobrecarga de volumen extravascular y piel	X	X	
Laboratorio			
Hemograma completo (hemoglobina, plaquetas), PEF con IF, CLL séricas e inmunoglobulinas cuantitativas	X	X	
VEGF e IL-6	X	X	
Testosterona, estradiol, glucemia en ayunas, TSH, prolactina	X	Xa	X
FSH, LH, ACTH, prueba de estimulación con cosintropina, cortisol sérico, PTH	Xa	Xa	
Otros estudios			
Proteínas totales, electroforesis e inmunofijación en orina	X		X
Aspirado y biopsia de médula ósea (kappa/lambda por IHQ)	X		Xa
Estudio electrofisiológico (estudios de conducción nerviosa)	X		Xa
Ecocardiograma para evaluar la presión sistólica del ventrículo derecho y la presión arterial pulmonar	X		Xb
Pruebas funcionales respiratorias, incluida la DLCO	X		X
TC esquelética y/o PET/TC para lesiones óseas, organomegalia y derrames	X	Xa	X

[a]Según indicación clínica.
[b]Solo si está afectado.
ACTH, hormona adrenocorticotrófica; CLL, cadenas livianas libres; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; PEF, electroforesis de proteínas séricas; FSH, hormona folículo estimulante; IF, inmunofijación sérica; IHQ, inmunohistoquímica; IL-6, interleucina 6; LH, hormona luteinizante; PET, tomografía por emisión de positrones; PTH, hormona paratiroidea; TC, tomografía computada; TSH, hormona estimulante de la tiroides; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

endocrinológica; ecocardiograma con estimación de la presión pulmonar; pruebas funcionales respiratorias con difusión de monóxido de carbono; y valoración de sobrecarga de volumen y enfermedad tromboembólica. El abordaje debe ser multidisciplinario e integrar hematología, neurología, cardiología, kinesiología, endocrinología y oftalmología[1,3].

Respecto de las imágenes, la tomografía computada de cuerpo entero de baja dosis y el PET-TC son más sensibles que la radiografía convencional para detectar lesiones escleróticas, que con frecuencia son múltiples y de pequeño tamaño. El hallazgo de una lesión ósea dominante o de un número acotado de lesiones, sin infiltración medular, orienta hacia una enfermedad localizada potencialmente tratable con radioterapia, mientras que la presencia de compromiso medular difuso o lesiones múltiples sugiere enfermedad diseminada y la necesidad de tratamiento sistémico; esta distinción, desarrollada con mayor detalle en la sección de tratamiento, es una de las decisiones más relevantes de la evaluación inicial.

El VEGF constituye un criterio diagnóstico mayor y un biomarcador de actividad. Su interpretación exige considerar el tipo de muestra y el intervalo de referencia específico del laboratorio, ya que las concentraciones plasmáticas y séricas no son intercambiables. Aunque puede ser normal en una proporción minoritaria de pacientes y elevarse en otras condiciones, una concentración marcadamente aumentada en un contexto clínico compatible presenta un elevado valor discriminativo. La reducción posterior al tratamiento suele preceder o acompañar la respuesta clínica, mientras que un incremento sostenido puede anticipar la progresión[11,12].

Datos locales

Los datos regionales permiten caracterizar las demoras diagnósticas, el acceso a biomarcadores y las estrategias terapéuticas en sistemas sanitarios heterogéneos. El estudio retrospectivo del Grupo Argentino de Mieloma Múltiple (GAMM) incluyó 14 pacientes de nueve centros, diagnosticados entre 2013 y 2022. La mediana de edad fue de 46 años y 72% eran varones. La mediana entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de seis meses y, en el 60% de los casos, superó ese intervalo. Todos presentaron polineuropatía y una gammapatía monoclonal; 93% presentó endocrinopatía, 71% alteraciones cutáneas y 64% organomegalia. El VEGF se determinó en tres pacientes (21%). Nueve pacientes (64%) recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TCPH) y se documentó mejoría sintomática en 93% de los pacientes; la respuesta neurológica fue completa en 64% y parcial en 29%. Tras una mediana de seguimiento de 25 meses, no se habían alcanzado las medianas de SLP ni de SG[13].

La cohorte presentada por el Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple (GELAMM) incluyó 46 pacientes tratados en 24 centros de ocho países latinoamericanos; 15 procedían de Argentina. En consecuencia, puede existir una superposición parcial entre ambas series (Tabla 3) y no corresponde realizar comparaciones estadísticas directas. En el estudio de GELAMM, la mediana de edad fue de 52 años y 65% eran varones. La mediana de demora diagnóstica fue de 7,7 meses. Todos presentaron polineuropatía y gammapatía monoclonal; se observó endocrinopatía en 74%, alteraciones cutáneas en 59%, organomegalia en 54% y sobrecarga de volumen extravascular en 33%. El VEGF se determinó en 24% de los pacientes. Veinte pacientes (43%) recibieron TCPH. Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la SG a dos años fue de 100% y la SLP de 95%[13,14].

Tabla 3. Experiencia regional en síndrome POEMS.

Variable	GAMM	GELAMM
Pacientes / centros	14 / 9	46 / 24
Edad mediana	46 años	52 años
Varones	72%	65%
Demora diagnóstica, mediana	6 meses	7,7 meses
VEGF medido	21%	24%
Trasplante autólogo	64%	43%
Mediana de seguimiento	25 meses	25 meses

GAMM, Grupo Argentino de Mieloma Múltiple; GELAMM, Grupo de Estudio Latinoamericano de Mieloma Múltiple. Las cohortes pueden superponerse parcialmente.

Comparada con series internacionales de mayor tamaño y seguimiento —la cohorte histórica de la Clínica Mayo, con una mediana de SG de 165 meses[5], y la serie británica, con una SG de 90% a cinco años[6]—, la experiencia regional se distingue por una mediana de seguimiento considerablemente más corta, lo que impide extraer conclusiones definitivas sobre la supervivencia a largo plazo. No obstante, las tasas de respuesta sintomática y de supervivencia a dos años observadas en GAMM y GELAMM resultan alentadoras y comparables, en el corto plazo, a las reportadas en centros de mayor volumen.

En ambas series, menos de una cuarta parte de los pacientes tuvo acceso a la determinación de VEGF. Esta limitación afecta la confirmación diagnóstica, la evaluación de respuesta y la detección de progresión. La centralización del procesamiento de muestras, la estandarización de las variables preanalíticas y analíticas, y el desarrollo de redes cooperativas constituyen estrategias prioritarias para mejorar la atención y lograr un diagnóstico oportuno.

Tratamiento

No existen tratamientos específicamente aprobados para el síndrome POEMS; el abordaje se extrapola del tratamiento del MM y la evidencia disponible deriva principalmente de estudios retrospectivos y de ensayos prospectivos de pequeño tamaño. La selección terapéutica se define, en la práctica, a partir de una pregunta inicial (Figura 1): ¿la enfermedad es localizada o diseminada? En pacientes con una lesión ósea dominante o un número limitado de lesiones, sin infiltración medular significativa, la radioterapia —habitualmente entre 40 y 50 Gy sobre el campo comprometido— puede inducir control clonal sostenido y mejoría clínica progresiva, aunque la respuesta neurológica suele demorar meses. La presencia de enfermedad multifocal, compromiso medular difuso o manifestaciones sistémicas relevantes define a la enfermedad diseminada y obliga a tratamiento sistémico[1,2,15].

En pacientes elegibles, el TCPH con un acondicionamiento basado en altas dosis de melfalán constituye una de las estrategias con mayor experiencia acumulada y mayor profundidad de respuesta. La indicación y la duración del tratamiento de inducción previo no están estandarizadas; puede considerarse en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva, sobrecarga de volumen significativa o necesidad de estabilización clínica antes del procedimiento, dado que la movilización y el acondicionamiento conllevan riesgos específicos —síndrome de injerto, descompensación de la sobrecarga de volumen y toxicidad cardiopulmonar— que deben anticiparse en la selección de candidatos[1,15]. Por otra parte, el acceso limitado al TCPH y su demora hacen que, en muchos casos, sea necesaria una inducción previa.

Entre los esquemas sistémicos no trasplante, lenalidomida asociada con dexametasona ha demostrado actividad hematológica, bioquímica y neurológica en estudios prospectivos de pequeño tamaño, aunque requiere una evaluación individual del riesgo trombótico dado el perfil protrombótico basal de la enfermedad[16]. Los esquemas basados en bortezomib solos o en combinación con ciclofosfamida también son activos y pueden utilizarse con dosis y frecuencia adaptadas —semanal y por vía subcutánea— con vigilancia estrecha de la neurotoxicidad, un efecto adverso particularmente relevante en una población que ya cursa con neuropatía de base[17]. Los agentes alquilantes, como el melfalán oral asociado con dexametasona, constituyen una alternativa en pacientes no candidatos a trasplante o sin acceso a agentes más nuevos, si bien actualmente no son la opción preferida[18]. La evidencia sobre anticuerpos anti-CD38, así como sobre combinaciones con carfilzomib y pomalidomida, se limita todavía a series pequeñas y reportes de casos, pero son opciones razonables en la enfermedad refractaria[19].

Un estudio multicéntrico francés (GEMMAC), publicado en 2026, incluyó 40 pacientes, de los cuales 25 recibieron TCPH. Con una mediana de seguimiento de 94,2 meses, la mediana de SLP fue de 102,6 meses y la de SG de 146,9 meses; las tasas estimadas a cinco años fueron de 69,0% y 87,6%, respectivamente. En el subgrupo trasplantado, la SLP y la SG a cinco años fueron de 69,9% y 90,2%. Se observó una reducción significativa del VEGF, particularmente después del trasplante, y la obtención de respuesta hematológica completa se asoció con una SLP más prolongada[20].

El tratamiento de soporte debe implementarse en forma simultánea con la terapia dirigida al clon. Incluye rehabilitación motora precoz, ortesis, prevención de caídas, tratamiento del dolor neuropático, corrección individualizada de las alteraciones endocrinas, manejo de edema y derrames, evaluación de trastornos respiratorios del sueño, soporte

nutricional y profilaxis trombótica según riesgo. La recuperación neurológica puede continuar durante meses o incluso años después de alcanzada una respuesta hematológica, por lo que la ausencia de mejoría funcional precoz no debe interpretarse como refractariedad[3,9].

Evaluación de respuesta, seguimiento y recaída

La evaluación de respuesta debe integrar parámetros hematológicos, bioquímicos, radiológicos, neurológicos y sistémicos (Tabla 4). La normalización del VEGF y la obtención de una respuesta hematológica profunda se asocian con resultados favorables, aunque la cinética de respuesta difiere entre dominios: la sobrecarga de volumen y las alteraciones cutáneas pueden mejorar de forma temprana, mientras que la recuperación de la fuerza, la marcha y la autonomía funcional suele ser considerablemente más lenta. Una inmunofijación persistentemente positiva no implica necesariamente fracaso terapéutico si el VEGF y las manifestaciones clínicas muestran una evolución favorable[1,11,21].

El seguimiento debe ser periódico y prolongado, incluso después de una respuesta adecuada. En cada evaluación deben documentarse los síntomas neurológicos, el examen motor y sensitivo, el estado funcional, las alteraciones cutáneas, la sobrecarga de volumen, las organomegalias y las manifestaciones endocrinas. El hemograma, la caracterización del componente monoclonal y el VEGF pueden controlarse cada tres a seis meses. Los estudios por imágenes, la neurofisiología, el ecocardiograma y las pruebas funcionales respiratorias deben repetirse de acuerdo con el compromiso basal o ante sospecha de progresión[1].

En la actualización de la experiencia de la Clínica Mayo sobre 262 pacientes con seguimiento disponible, la SLP y la SG a cinco años fueron de 58% y 78%, respectivamente, con una mediana de tiempo hasta la recaída o progresión de 42 meses; 30% de los pacientes experimentó recaída o progresión durante el seguimiento, y la ausencia de respuesta hematológica completa junto con la falta de TCPH se asociaron de forma independiente con mayor riesgo de progresión en el análisis multivariado[22]. Estos datos, obtenidos en un centro de referencia con seguimiento prolongado, ofrecen un marco útil para interpretar los resultados —todavía preliminares— de las cohortes regionales.

La recaída puede definirse por progresión bioquímica, radiológica, neurológica o sistémica. Entre sus manifestaciones se incluyen el incremento sostenido del VEGF, la aparición de nuevas lesiones óseas, la recurrencia de edema o derrames, el deterioro de la neuropatía, la progresión endocrina o el aumento del componente monoclonal. Las opciones de rescate incluyen inmunomoduladores, inhibidores del proteosoma y anticuerpos monoclonales

Figura 1. Algoritmo de tratamiento según la presencia de células plasmáticas clonales en la biopsia de cresta ilíaca y el número de lesiones óseas. Adaptado de Dispenzieri[1].

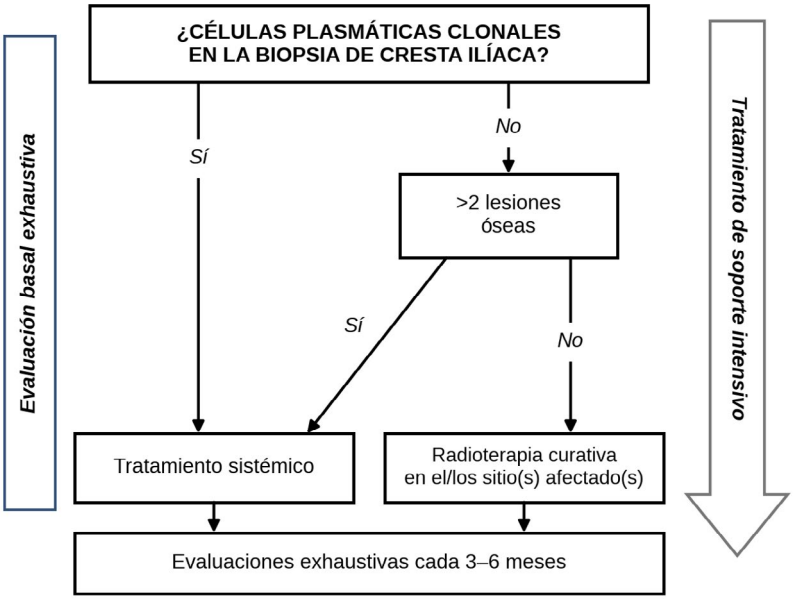


Tabla 4. Criterios sugeridos de respuesta y progresión en el síndrome POEMS. Adaptado de Dispenzieri[1].

Parámetro	Evaluable	Respuesta completa	Mejoríaa	Progresión
VEGF plasmático[a]	2 × LSN	Normal	Reducción del 50% respecto del basal	Aumento del 50% desde el nivel más bajo
Hematológicoa,[b]	Pico M 0,5 g/dL, 1,0 g/ dLc	IFE sérica y urinaria y médula ósea negativas	Reducción del 50% del pico M respecto del basalc	Aumento del 25% desde el nivel más bajo, que debe ser >0,5 g/dL
PET/TC	Al menos una lesión con SUVmáx de FDG	Sin captación de FDG	Reducción del 50% en la suma de SUVmáx	Aumento del 30% de la suma de SUVmáx desde el nivel más bajo, aparición de una nueva lesión ávida de FDG o de una nueva lesión esclerótica de 5 mm o más
ONLS	>3	0	Mejoría de 1 punto	Empeoramiento de 1 punto
Ascitis/derrame/ edema	Presente	Ausente	Mejoría de 1 grado CTCAE respecto del basal	Empeoramiento de 1 grado CTCAE desde el menor grado
Eco: PSVD	≥40 mm Hg	…	<40 mm Hg	Empeoramiento de 1 grado CTCAE
Edema de papila	Presente	…	Ausente	Empeoramiento de 1 grado CTCAE
DLCO	<70% del predicho	…	≥70% del predicho	Empeoramiento de 1 grado CTCAE

[a]Para documentar la respuesta del VEGF, del pico M y de la IFE, los valores en sangre deben repetirse para su verificación.

[b]La IgA cuantitativa es un sustituto aceptable del pico M para las proteínas que migran en la región beta.

[c]Para la respuesta parcial muy buena (RPMB), el pico M evaluable debe ser de 0,5 g/dL o mayor; para la respuesta parcial (RP), de 1,0 g/dL o mayor. La RPMB se define como la ausencia de proteína monoclonal medible en la electroforesis sérica o urinaria, con IFE positiva.

CTCAE, criterios de terminología común para eventos adversos; DLCO, capacidad de difusión del monóxido de carbono; FDG, fluorodesoxiglucosa; IFE, inmunofijación; LSN, límite superior de la normalidad; ONLS, escala de limitaciones globales por neuropatía; PET/TC, tomografía por emisión de positrones/tomografía computada; PSVD, presión sistólica del ventrículo derecho; SUVmáx, valor máximo de captación estandarizado.

anti-CD38. Un segundo TCPH puede considerarse en pacientes seleccionados con recaída tardía y adecuada reserva funcional. La evidencia sobre terapias dirigidas contra BCMA se limita a reportes y series pequeñas[1,19,23].

A pesar de la supervivencia prolongada observada en series contemporáneas, POEMS conserva una morbimortalidad clínicamente relevante. La fuga capilar avanzada, los eventos trombóticos, las complicaciones relacionadas con el tratamiento y las segundas neoplasias contribuyen a la mortalidad tardía. En una cohorte reciente, el fenotipo de fuga capilar se identificó como una causa relevante de muerte relacionada con la enfermedad, lo que respalda la necesidad de un seguimiento a largo plazo aun en pacientes con respuesta clonal profunda[10].

Perspectivas futuras

El carácter infrecuente del síndrome POEMS limita el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados y explica la persistencia de zonas grises en el tratamiento, como la secuencia óptima de terapias, el rol definitivo de los anticuerpos monoclonales anti-CD38 y la duración ideal del tratamiento de mantenimiento. La consolidación de registros cooperativos multinacionales, como los desarrollados por GAMM y GELAMM, constituye una herramienta valiosa para generar evidencia en poblaciones con acceso heterogéneo a biomarcadores y a terapias de alto costo. La estandarización interlaboratorio de la determinación de VEGF —incluyendo el tipo de muestra y los valores de referencia utilizados— y la eventual incorporación de estudios de enfermedad mínima re-

sidual en pacientes seleccionados representan pasos necesarios para refinar la evaluación de respuesta más allá de criterios que fueron diseñados originalmente para el MM y que no siempre reflejan de manera adecuada la biología particular de POEMS.

Conclusiones

El síndrome POEMS es una neoplasia plasmocitaria de baja carga tumoral con una repercusión sistémica potencialmente grave, desproporcionada respecto del tamaño del clon que la origina. Ante una polineuropatía desmielinizante que no responde al tratamiento habitual de CIDP, y en particular si se asocia con trombocitosis o policitemia, lesiones óseas escleróticas, sobrecarga de volumen, alteraciones cutáneas, organomegalia o endocrinopatía, debe investigarse la presencia de un componente monoclonal y solicitarse la determinación de VEGF. El tratamiento debe dirigirse al clon plasmocitario y adecuarse a la extensión de la enfermedad: radioterapia en las formas localizadas, y tratamiento sistémico —con TCPH en pacientes elegibles— en las formas diseminadas. Las series de GAMM y GELAMM documentan respuestas favorables a corto plazo, pero también demoras en el diagnóstico y un acceso limitado a la determinación de VEGF, situación que la experiencia internacional demuestra que es posible y necesario mejorar. La disponibilidad de este biomarcador, la documentación de la experiencia clínica y el trabajo cooperativo son componentes necesarios para reducir el daño neurológico irreversible y optimizar los resultados a largo plazo en nuestra región.

Agradecimientos

A los integrantes del GAMM y GELAMM por la generación de evidencia regional y el trabajo colaborativo en una enfermedad infrecuente.

Declaración de conflictos de interés: el autor declara haber recibido honorarios por parte de Johnson & Johnson, Sanofi y GSK por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías / consultorías.

Bibliografía

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: diagnosis, treatments, and outcomes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2025; 2025:393-400.
2. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2023; 98:1934-1950.
3. D'Sa S, Khwaja J, Keddie S y col. Comprehensive diagnosis and management of POEMS syndrome. Hemasphere 2022; 6:e796.
4. Cerri F, Falzone YM, Riva N, Quattrini A. An update on the diagnosis and management of the polyneuropathy of POEMS syndrome. J Neurol 2019; 266:258-267.
5. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ y col. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. Blood 2003; 101:2496-2506.
6. Keddie S, Foldes D, Caimari F y col. Clinical characteristics, risk factors, and outcomes of POEMS syndrome: a longitudinal cohort study. Neurology 2020; 95:e268-e279.
7. Gherardi RK, Bélec L, Soubrier M y col. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. Blood 1996; 87:1458-1465.
8. Suichi T, Misawa S, Sato Y y col. Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90:133-137.
9. Mellors PW, Kourelis T, Go RS y col. Characteristics and risk factors for thrombosis in POEMS syndrome: a retrospective evaluation of 230 patients. Am J Hematol 2022; 97:209-215.
10. Lee K, Kourelis T, Tschautscher M y col. Capillary leak phenotype as a major cause of death in patients with POEMS syndrome. Leukemia 2025; 39:703-709.
11. D'Souza A, Hayman SR, Buadi F y col. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. Blood 2011; 118:4663-4665.
12. Misawa S, Sato Y, Katayama K y col. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response. BMJ Open 2015; 5:e009157.
13. Seehaus C, Ochoa P, Giannini E y col. Epidemiología del síndrome de POEMS en Argentina: experiencia del Grupo Argentino de Mieloma Múltiple. Comunicación oral. XXVI Congreso Argentino de Hematología; 2023; Mar del Plata, Argentina.
14. Gallardo-Pérez MM, Negrete-Rodríguez P, Gertz MA y col. The Latin-American experience in POEMS syn-

drome: a study of the GELAMM. Acta Haematol 2025; 148:249-257.

15. Humeniuk MS, Gertz MA, Lacy MQ y col. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. Blood 2013; 122:68-73.
16. Li J, Huang XF, Cai QQ y col. A prospective phase II study of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Am J Hematol 2018; 93:803-809.
17. Gao XM, Yu YY, Zhao H y col. Bortezomib plus dexamethasone as first-line therapy for patients with POEMS syndrome. Ann Hematol 2021; 100:2755-2761.
18. Zhao H, Huang XF, Gao XM y col. What is the best first-line treatment for POEMS syndrome: autologous transplantation, melphalan and dexamethasone, or lenalidomide and dexamethasone? Leukemia 2019; 33:1023-1029.
19. Vaxman I, Kumar SK, Buadi F y col. Daratumumab, carfilzomib, and pomalidomide for the treatment of POEMS syndrome: the Mayo Clinic experience. Blood Cancer J 2023; 13:91.
20. Rodríguez-Lobato LG, de Daniel A, Carro Arostegui I y col. Autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome: multicenter real-world treatment patterns and outcomes. Bone Marrow Transplant 2026. doi:10.1038/s41409-026-02984-0.
21. Zhao H, Cai H, Wang C y col. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor and hematological responses in patients with newly diagnosed POEMS syndrome. Blood Cancer J 2018; 8:37.
22. Kourelis TV, Buadi FK, Kumar SK y col. Long-term outcome of patients with POEMS syndrome: an update of the Mayo Clinic experience. Am J Hematol 2016; 91:585-589.
23. Li AA, Yu YY, Gao XM y col. Treatment and outcome of second-line therapy for POEMS syndrome after autologous stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2023; 58:1167-1169.

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.

Plasmocitoma solitario: Ser o no ser.

Recomendaciones Actuales de diagnóstico y Tratamiento.

Natalia Schütz.

Hospital Italiano de Buenos Aires

natalia.schutz@hospitalitaliano.org.ar

MIELOMA MÚLTIPLE
Más allá de mieloma múltiple. Entidades poco frecuentes

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 318-325, 2026

Palabras claves: Plasmocitoma Solitario, Plasmocitoma oseo, Plasmocitoma extramedular.

Keywords: Solitary plasmacytoma, bone plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma.

El plasmocitoma solitario es una neoplasia poco frecuente de células plasmáticas, caracterizada por una lesión localizada, ósea o extramedular, sin evidencia de enfermedad sistémica ni criterios definitorios de mieloma múltiple.

La radioterapia local continúa siendo el tratamiento de elección, con elevadas tasas de control local. Sin embargo, el riesgo de progresión a mieloma múltiple es significativo y suele subestimarse. Aproximadamente el 50% de los pacientes progresa a mieloma múltiple sintomático dentro de los cinco años posteriores al tratamiento local, lo que pone de manifiesto la importancia de una adecuada evaluación inicial y de un seguimiento prolongado.

A pesar de los importantes avances terapéuticos en el mieloma múltiple, el beneficio de incorporar tratamiento sistémico en pacientes con plasmocitoma solitario aún no está claramente establecido.

En este contexto, el International Myeloma Working Group (IMWG) publicó recientemente una actualización de sus recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del plasmocitoma solitario, incorporando los avances en las técnicas de diagnóstico por imágenes, los métodos sensibles de evaluación de la médula ósea y la identificación de factores pronósticos.

En este artículo revisaremos las recomendaciones actuales y la evidencia disponible, con especial énfasis en la estratificación del riesgo de progresión a mieloma múltiple y el posible papel del tratamiento sistémico. Identificar qué pacientes podrían beneficiarse de estrategias terapéuticas combinadas constituye uno de los principales desafíos actuales, y destaca la necesidad de desarrollar estudios prospectivos aleatorizados que permitan avanzar hacia tratamientos adaptados al riesgo.

Incidencia y Forma de Presentación:

Los plasmocitomas solitarios[1-3] son neoplasias poco frecuentes que representan aproximadamente el 3-6% de las enfermedades de células plasmáticas. Según datos del registro estadounidense SEER (2003-2016), la incidencia anual ajustada por edad fue de 0,45 casos por cada 100.000 habitantes para el plasmocitoma óseo solitario y de 0,12 para el plasmocitoma extramedular solitario[4].

La incidencia es aproximadamente dos veces mayor en hombres que en mujeres, tanto para el

plasmocitoma óseo solitario (POS) como para el Plasmocitoma extramedular solitario (PEMS). La mediana de edad al diagnóstico se sitúa entre los 55 y 60 años, aproximadamente una década antes que en los pacientes con mieloma múltiple.

Los pacientes con plasmocitoma óseo solitario suelen presentar dolor óseo localizado y/o fracturas patológicas en el sitio de la lesión. Con menor frecuencia, pueden manifestar síntomas neurológicos secundarios a compresión medular, particularmente cuando existe compromiso vertebral. Las lesiones se localizan predominantemente en el esqueleto axial, especialmente en regiones con actividad hematopoyética, siendo las vértebras torácicas el sitio más frecuente, seguidas por la pelvis, las costillas, los miembros superiores, el cráneo, el fémur y el esternón[5,6].

Los plasmocitomas extramedulares solitarios se desarrollan habitualmente en superficies mucosas con elevada exposición antigénica. Aproximadamente el 85% se localiza en la región de cabeza y cuello, principalmente en el tracto aero-digestivo superior. Otras localizaciones menos frecuentes incluyen el tracto gastrointestinal, los pulmones, la glándula tiroides, los testículos, las glándulas parótidas, los ganglios linfáticos y el sistema nervioso central. Las manifestaciones clínicas dependen de la localización anatómica[7].

¿Cómo definimos plasmocitoma solitario?

Los plasmocitomas solitarios (PS)[1-3] se definen como proliferaciones clonales de células plasmáticas, confirmadas mediante biopsia, que comprometen un único sitio anatómico, a diferencia del mieloma múltiple (MM), caracterizado por su naturaleza sistémica y una infiltración más difusa de la médula ósea.

Esta definición requiere demostrar la clonalidad de las células plasmáticas, la presencia de una única lesión tumoral, sin evidencia de infiltración medular significativa (menos del 10% de células plasmáticas clonales) ni de enfermedad sistémica (ausencia de criterios o CRAB o eventos definitorios de mieloma)[1,2].

La mayoría de los plasmocitomas se localizan en el hueso, como una lesión osteolítica única, y se denominan plasmocitomas óseos solitarios (POS). Con menor frecuencia se presentan los plasmocitomas extramedulares solitarios (PEMS), en los que la proliferación de células plasmáticas se localiza en un único sitio extraóseo, habitualmente en tejidos blandos. La extensión directa de una lesión ósea hacia los tejidos blandos adyacentes no se considera un plasmocitoma extramedular, sino una lesión parasquelética, cuyo abordaje terapéutico es similar al del plasmocitoma óseo solitario[1].

El término plasmocitoma solitario con compromiso medular mínimo se aplica a aquellos pacientes en quienes se detectan células plasmáticas clonales en la médula ósea, con una infiltración inferior al 10% determinada mediante inmunohistoquímica. Es importante diferenciar el plasmocitoma solitario sin compromiso medular de aquel con infiltración medular mínima, ya que ambas entidades presentan un riesgo diferente de progresión a mieloma múltiple y deben clasificarse y reportarse por separado[2].

La creciente disponibilidad de herramientas diagnósticas y de seguimiento más sensibles ha mejorado la detección de lesiones adicionales y del compromiso medular, con implicancias importantes para las estrategias de seguimiento posteriores al tratamiento. En consecuencia, las definiciones y los criterios para el diagnóstico y seguimiento del plasmocitoma solitario continúan evolucionando.

La importancia de un diagnóstico adecuado.

El diagnóstico de plasmocitoma solitario requiere descartar cuidadosamente la presencia de mieloma múltiple, que requeriría tratamiento sistémico, mediante la utilización de todos los métodos disponibles para identificar enfermedad sistémica, incluyendo técnicas avanzadas de diagnóstico por imágenes, métodos sensibles de evaluación de médula ósea y estudios de laboratorio en sangre y orina[1,2,8].

El diagnóstico de plasmocitoma solitario (PS) requiere cumplir los siguientes criterios:

1. Confirmación histológica e inmunohistoquímica de una proliferación tumoral de células plasmáticas clonales.
2. Ausencia de lesiones óseas o extramedulares adicionales, evaluada mediante técnicas avanzadas de diagnóstico por imágenes.
3. Ausencia de infiltración medular significativa, definida como menos del 10% de células plasmáticas clonales en médula ósea, evaluadas mediante inmunohistoquímica.
4. Ausencia de eventos definitorios de mieloma múltiple, incluidos los criterios CRAB y SLiM.

El cumplimiento de estos criterios es fundamental para confirmar el carácter localizado de la enfermedad y excluir el diagnóstico de mieloma múltiple.

Evaluación diagnóstica

• Laboratorio:

La evaluación inicial debe incluir un hemograma completo con recuento de plaquetas y un perfil bioquímico que permita descartar daño orgánico atribuible a la enfermedad, particularmente los criterios CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas), así como otros eventos definitorios de mieloma múltiple[1].

Asimismo, es fundamental realizar una evaluación completa del componente monoclonal mediante proteinograma electroforético e inmunofijación en suero y orina, cuantificación de inmunoglobulinas y determinación de cadenas livianas libres séricas. El seguimiento en el tiempo del componente monoclonal tiene implicancias pronósticas[1,9].

Aproximadamente el 50-80% de los pacientes con plasmocitoma óseo solitario presentan un componente monoclonal de baja concentración (mediana de 0,5-0,9 g/dL), mientras que el 40-60% muestran una relación de cadenas livianas libres séricas alterada, incluso con inmunofijación negativa. En los plasmocitomas extramedulares, la detección de un componente monoclonal es menos frecuente (25-45%).

La inmunoparesia es poco habitual y, cuando está presente, debe plantearse la posibilidad de enfermedad más extensa. La espectrometría de masas podría mejorar la sensibilidad de detección del componente monoclonal, aunque su utilidad clínica en el plasmocitoma solitario aún no está establecida y no se recomienda de rutina

• Estudios por imágenes:

Las técnicas avanzadas de diagnóstico por imágenes son fundamentales para confirmar el carácter localizado del plasmocitoma solitario y excluir enfermedad sistémica. El IMWG recomienda realizar resonancia magnética de cuerpo entero con difusión (RM-DWI) y/o PET/TC con ^{18}F-FDG en todos los pacientes al diagnóstico, utilizando preferentemente la misma modalidad durante el seguimiento para evaluar la respuesta mediante criterios estandarizados. Cuando no se dispone de RM-DWI, se recomienda combinar PET/TC con resonancia magnética de columna y pelvis[1].

Las **radiografías convencionales** no se consideran adecuadas para la estadificación debido a su baja sensibilidad. La tomografía computada de cuerpo entero de baja dosis constituye una alternativa cuan-

Tabla 1. Criterios diagnósticos del plasmocitoma solitario y mieloma múltiple según el IMWG

Característica	Plasmocitoma solitario (PS)	Mieloma múltiple (MM)
Lesiones tumorales	Una única lesión ósea o extramedular confirmada por biopsia.	Ninguna, una o múltiples lesiones óseas.
Infiltración de médula ósea	Ausente o mínima (menos del 10% de células plasmáticas clonales).	≥10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea o plasmocitoma confirmado por biopsia.
Criterios CRAB o eventos definitorios de mieloma	Ausentes (excepto la lesión ósea solitaria).	Al menos un criterio CRAB o un evento definitorio de mieloma (EDM).
Estudios por imágenes	Una única lesión, sin evidencia de otras lesiones en PET/TC o RM de cuerpo entero.	Puede presentar lesiones adicionales, infiltración medular difusa o lesiones focales que cumplan criterios de mieloma.
Proteína monoclonal	Puede estar presente o ausente.	Habitualmente presente, pero no es indispensable.
Tratamiento de elección	Radioterapia local.	Tratamiento sistémico.

Aclaraciones y criterios diagnósticos

Para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple se requiere:

1. ≥10% de células plasmáticas clonales en la médula ósea o plasmocitoma óseo/extramedular confirmado por biopsia.
2. Al menos un criterio CRAB o un evento definitorio de mieloma (EDM/SLiM), atribuible al trastorno de células plasmáticas cuando corresponda.

Criterios CRAB

- **C** — **Hipercalcemia:** calcio sérico >11 mg/dL o >1 mg/dL por encima del límite superior normal.
- **R** — **Insuficiencia renal:** clearance de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >2 mg/dL.
- **A** — **Anemia:** hemoglobina <10 g/dL o >2 g/dL por debajo del límite inferior normal.
- **B** — **Lesiones óseas:** una o más lesiones osteolíticas en radiografía, TC o PET/TC.

Eventos definitorios de mieloma (EDM/SLiM)

- **S** — ≥60% de células plasmáticas clonales en médula ósea.
- **Li** — Relación de cadenas livianas libres involucrada/no involucrada ≥100, con concentración de la cadena involucrada ≥100 mg/L.
- **M** — Más de una lesión focal ≥5 mm en resonancia magnética.

Nota: en pacientes con infiltración medular clonal <10%, se requiere más de una lesión osteolítica para establecer el diagnóstico de mieloma múltiple mediante el criterio óseo.

Fuente: Adaptado de Kastritis E, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Solitary Plasmacytomas. J Clin Oncol. 2026. doi:10.1200/JCO-26-00410; y criterios diagnósticos IMWG para mieloma múltiple (SLiM-CRAB).

do no se dispone de técnicas más sensibles, aunque presenta limitaciones para detectar infiltración medular precoz y enfermedad extramedular[1,10].

La **RM-DWI** permite identificar infiltración medular focal o difusa antes de la aparición de lesiones osteolíticas, así como evaluar el compromiso parasquelético y neurológico[1,11,12].

El **PET/TC con ^{18}F-FDG** combina información anatómica y metabólica, detectando lesiones adicionales en el 33-55% de los pacientes inicialmente clasificados como plasmocitoma óseo solitario mediante radiografías convencionales. Además, aporta información pronóstica y es particularmente útil en los plasmocitomas extramedulares. La persistencia de captación metabólica después de la radioterapia debe interpretarse con cautela, ya que no necesariamente indica enfermedad activa[1,11-13].

- Biopsia de médula ósea.

La evaluación de médula ósea debe incluir aspirado y biopsia de médula ósea, ya que el aspirado aislado, sin estudio inmunohistoquímico de la biopsia o citometría de flujo sensible, resulta insuficiente[1].

El IMWG recomienda utilizar las técnicas de mayor sensibilidad disponibles para detectar infiltración medular clonal. Se recomienda realizar citometría de flujo multiparamétrica o de nueva generación (MFC/NGF) en todos los pacientes con plasmocitoma óseo o extramedular solitario, pudiendo utilizarse secuenciación de nueva generación (NGS) cuando esté disponible. Asimismo, se recomienda evaluar alteraciones citogenéticas mediante FISH o NGS, tanto en la médula ósea como en la muestra tumoral del plasmocitoma, siempre que sea factible[14].

La presencia de infiltración medular mínima (<10% de células plasmáticas clonales), incluso cuando esta se detecta únicamente mediante técnicas sensibles de citometría de flujo, se asocia con un mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple[15].

Por otra parte, se han identificado células tumorales (plasmáticas) circulantes en aproximadamente el 18% de los pacientes con plasmocitoma solitario, aunque su significado pronóstico todavía no está establecido[16].

Características histológicas y diagnósticos diferenciales

Los plasmocitomas óseos y extramedulares se caracterizan por una proliferación de células plasmáticas clonales, generalmente maduras, con expresión de CD138 y/o CD38 y restricción de cadenas livianas. La clonalidad se confirma mediante inmunohistoquímica o técnicas moleculares basadas en PCR.

El diagnóstico histopatológico de los plasmocitomas extramedulares puede ser complejo y requiere la evaluación por un hematopatólogo experimentado[1,2,8,9]. En algunos casos presentan morfología plasmablástica, aunque suelen mostrar menor expresión de CD56 y un índice de proliferación más bajo que el compromiso extramedular del mieloma múltiple.

Entre los principales diagnósticos diferenciales más allá del mieloma múltiple, se incluyen el linfoma de la zona marginal extranodal, el linfoma linfoplasmocítico y el linfoma plasmablástico. Este último suele asociarse con inmunosupresión, infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), elevado índice de proliferación y comportamiento clínico agresivo[1,8,17].

También deben considerarse la amiloidosis AL (amiloidoma), el síndrome POEMS, la enfermedad de Castleman y las metástasis de tumores sólidos, así como lesiones benignas, entre ellas la displasia fibrosa, los encondromas, la plasmocitosis reactiva y la enfermedad relacionada con IgG4[1,8,18].

La correcta caracterización histopatológica y la exclusión de estas entidades son fundamentales, dado que presentan comportamientos clínicos, pronósticos y enfoques terapéuticos diferentes.

Factores pronósticos y riesgo de progresión

A pesar del adecuado control local con radioterapia, aproximadamente el 50-70% de los pacientes con plasmocitoma óseo solitario y el 30% de aquellos con plasmocitoma extramedular progresan a mieloma múltiple dentro de los cinco años posteriores al tratamiento, con posibilidad de progresión tardía[5].

El riesgo de progresión a mieloma múltiple en pacientes con plasmocitoma solitario es heterogéneo y depende de diferentes factores clínicos, tumorales y biológicos. El plasmocitoma óseo solitario presenta un mayor riesgo de progresión que el extramedular, con posibilidad de recaídas tardías incluso varios años después del diagnóstico.

Entre los factores asociados con peor pronóstico se destacan el mayor tamaño tumoral (especialmente lesiones óseas >5-6 cm), la presencia de infiltración medular clonal mínima (<10% plasmocitos clonales en médula ósea), incluso cuando es detectada úni-

camente mediante citometría de flujo, y alteraciones citogenéticas y moleculares de alto riesgo, particularmente del(17p), alteraciones de TP53 y mutaciones de KRAS[1,5,14,15.19,20].

Asimismo, la presencia de banda monoclonal y/o una relación anormal de cadenas livianas libres séricas al diagnóstico y la persistencia del componente monoclonal después de la radioterapia se han asociado con mayor riesgo de progresión, aunque los resultados no son uniformes entre los diferentes estudios. La localización anatómica también podría tener relevancia pronóstica, si bien la evidencia es menos consistente[9,21].

Se han propuesto modelos de estratificación que combinan variables como el tamaño del plasmocitoma, la persistencia del componente monoclonal, las alteraciones de cadenas livianas libres y los hallazgos metabólicos en PET/TC[13,21]. Sin embargo, estos modelos se desarrollaron en cohortes relativamente pequeñas y carecen de validación externa suficiente para utilizarlos rutinariamente en la práctica clínica. La identificación de factores de alto riesgo es fundamental para individualizar el seguimiento y seleccionar pacientes para futuros estudios clínicos o tratamientos adaptados al riesgo, aunque actualmente no existe evidencia suficiente para modificar la estrategia terapéutica exclusivamente sobre la base de estos factores.

Radioterapia: el tratamiento de elección

La radioterapia local con intención curativa continúa siendo el tratamiento de elección del plasmocitoma solitario, con tasas de respuesta del 83-96%. Sin embargo, a pesar del elevado control local, persiste el riesgo de progresión a mieloma múltiple.

Aunque no existen estudios prospectivos aleatorizados que definan la dosis óptima, datos de estudios retrospectivos sugieren resultados inferiores con dosis menores de 40 Gy, mientras que dosis superiores a 45 Gy no parecen aportar beneficios adicionales significativos, excepto posiblemente en lesiones de gran tamaño. Actualmente, se recomienda utilizar dosis de 40-50 Gy en 20-25 fracciones, mediante técnicas modernas que permitan optimizar el control tumoral y minimizar la toxicidad[1,22,23].

En casos excepcionales de dos lesiones sin evidencia de enfermedad sistémica, puede considerarse la radioterapia sobre ambas localizaciones con seguimiento estrecho, especialmente cuando se encuentran en una misma región anatómica. Sin embargo, este abordaje es menos recomendable cuando alguna de las lesiones supera los 5 cm, se localizan en regiones anatómicas diferentes o existe compromiso mixto óseo y de partes blandas. En estas circunstancias, debe valorarse individualmente el potencial beneficio del tratamiento sistémico, aunque la evidencia disponible es limitada[1].

Cirugía: indicaciones en situaciones seleccionadas

La cirugía no reemplaza a la radioterapia en el tratamiento del plasmocitoma solitario y debe reservarse para procedimientos diagnósticos o situaciones clínicas específicas, como inestabilidad vertebral, compresión medular o fracturas patológicas.

En general, se recomienda complementar la resección quirúrgica con radioterapia posoperatoria, debido al mayor riesgo de recurrencia local asociado a la cirugía aislada[1,24]. Solo en casos excepcionales de plasmocitomas extramedulares muy pequeños, completamente resecados y con márgenes negativos, podría considerarse omitir la radioterapia adyuvante, tras una evaluación individualizada de los riesgos y beneficios.

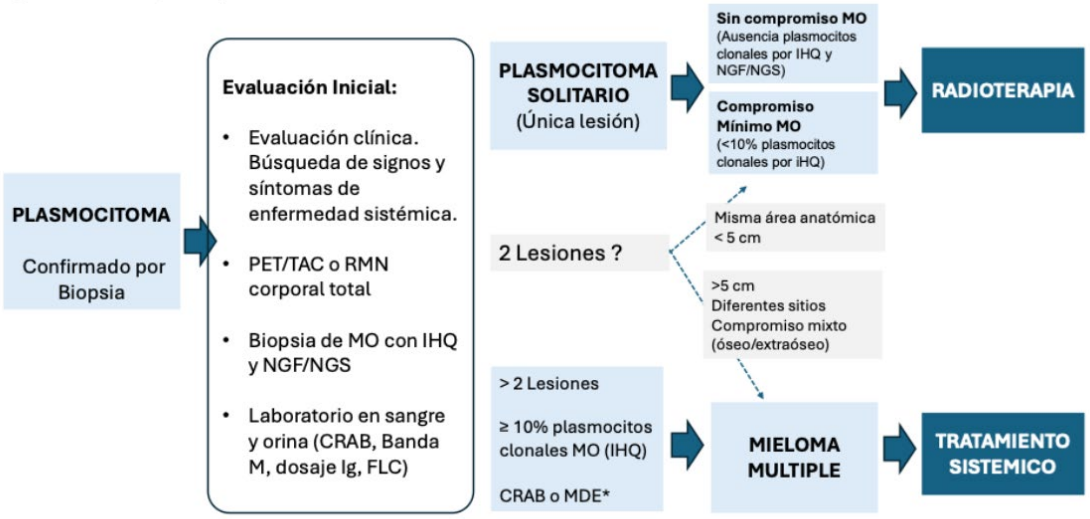
¿Existe un papel para el tratamiento sistémico?

El papel del tratamiento sistémico en el plasmocitoma solitario continúa siendo controvertido. Aunque algunos estudios retrospectivos y pequeñas series prospectivas sugieren un posible beneficio de su combinación con radioterapia, la evidencia disponible es insuficiente para recomendar su uso rutinario[25].

Considerando además la posibilidad de detectar precozmente la progresión mediante imágenes avanzadas y la disponibilidad de tratamientos de rescate eficaces, el IMWG no recomienda el tratamiento sistémico fuera de ensayos clínicos en pacientes con una lesión única que reciben radioterapia adecuada, independientemente del tamaño tumoral o de la presencia de infiltración medular clonal mínima[1].

No obstante, el tratamiento sistémico puede considerarse de manera individualizada cuando la radioterapia no sea factible o implique un elevado riesgo de toxicidad. Asimismo, como se mencionó previamente, puede valorarse en pacientes con dos lesiones sin otros hallazgos de enfermedad sistémica, especialmente cuando alguna supera los 5 cm, se localizan en regiones anatómicas diferentes o pre-

Figura 1: Abordaje Terapeutico del Plasmocitoma Solitario



Nota: RMN: resonancia magnética nuclear, MO: médula ósea; Banda M: banda monoclonal; IHQ: inmunohistoquímica; NGF: citometría de flujo de nueva generación; NGS: secuenciación; CRAB: anemia, hipercalcemia, falla renal, lesiones óseas; FLC: cadenas livians libres séricas. * CRAB o eventos definitorios de mieloma no explicados por otra causa.

sentan compromiso mixto óseo y extramedular

La decisión de indicar tratamiento sistémico debe considerar la respuesta a la radioterapia, así como las características individuales del paciente. Estas recomendaciones podrían modificarse con la aparición de nueva evidencia, especialmente en pacientes con infiltración medular clonal mínima u otros factores de alto riesgo.

Seguimiento

El seguimiento prolongado es fundamental, dado que la progresión puede producirse incluso después de alcanzar una respuesta local completa.

El IMWG recomienda evaluar la respuesta mediante PET/TC o resonancia magnética de cuerpo entero, preferentemente utilizando la misma técnica empleada al diagnóstico. La primera evaluación por imágenes se recomienda entre los 6 y 9 meses posteriores a la radioterapia, con controles posteriores adaptados a la respuesta y al riesgo individual[1,27,28].

En pacientes con respuesta completa por imágenes, se sugiere realizar estudios funcionales anuales durante los primeros cinco años, o antes si existe sospecha de progresión. Ante una respuesta parcial con masa residual, puede considerarse un seguimiento semestral hasta alcanzar una respuesta completa o confirmar la estabilidad de la lesión, utilizando otra modalidad de imagen si fuera necesario. Debe tenerse en cuenta que los estudios realizados precozmente, especialmente dentro de los primeros tres meses, pueden arrojar resultados falsamente positivos debido a cambios inducidos por la radioterapia o a la regeneración medular.

La evaluación clínica y de laboratorio, incluyendo la cuantificación de la proteína monoclonal y las cadenas livianas libres séricas, debe realizarse cada 3 a 6 meses. La desaparición del componente monoclonal puede ser tardía y su persistencia se asocia con un mayor riesgo de progresión a mieloma múltiple, aunque no constituye por sí sola una indicación para iniciar tratamiento sistémico[1,21,29]. No se recomienda repetir rutinariamente el estudio de médula ósea, salvo que exista una indicación clínica.

Conclusiones

Las nuevas recomendaciones del IMWG destacan que el plasmocitoma solitario debe considerarse una entidad con excelente potencial de control local con radioterapia, pero con un riesgo significativo de progresión a mieloma múltiple a lo largo del tiempo.

La radioterapia continúa siendo el pilar del tratamiento. Sin embargo, una estadificación exhaustiva mediante imágenes avanzadas, evaluación sensible de médula ósea y exclusión de criterios definitorios de mieloma es indispensable para evitar la clasificación incorrecta de pacientes con enfermedad sistémica.

La identificación de factores de mayor riesgo, como el compromiso medular mínimo, el tamaño tumoral y la presencia de lesiones adicionales, plantea inte-

rrogantes acerca del posible beneficio de incorporar tratamiento sistémico en pacientes seleccionados.
El principal desafío futuro es identificar qué pacientes pueden alcanzar un control prolongado con radioterapia exclusiva y cuáles podrían beneficiarse de una estrategia terapéutica combinada, una pregunta que requiere estudios prospectivos aleatorizados y que representa una oportunidad relevante para la investigación clínica.

Declaración de Conflicto de Intereses y Cesión de Derechos: la autora declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Kastritis E, Kumar SK, Rajkumar SV, et al. International Myeloma Working Group recommendations for the diagnosis and management of solitary plasmacytomas. J Clin Oncol. 2026;44(25):2447-2459.
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-e548.
3. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms. Leukemia. 2022;36:1720-1748.
4. Ellington TD, Henley SJ, Wilson RJ, et al. Trends in solitary plasmacytoma, extramedullary plasmacytoma, and plasma cell myeloma incidence and myeloma mortality by racial-ethnic group, United States 2003-2016. Cancer Med. 2021;10:386-395.
5. Katodritou E, Terpos E, Symeonidis AS, et al. Clinical features, outcome, and prognostic factors for survival and evolution to multiple myeloma of solitary plasmacytomas: a report of the Greek Myeloma Study Group in 97 patients. Am J Hematol. 2014;89:803-808.
6. Finsinger P, Grammatico S, Chisini M, et al. Clinical features and prognostic factors in solitary plasmacytoma. Br J Haematol. 2016;172:554-560.
7. Galieni P, Cavo M, Pulsoni A, et al. Clinical outcome of extramedullary plasmacytoma. Haematologica. 2000;85:47-51.
8. Fend F, Dogan A, Cook JR. Plasma cell neoplasms and related entities: evolution in diagnosis and classification. Virchows Arch. 2023;482:163-177.
9. Wilder RB, Ha CS, Cox JD, et al. Persistence of myeloma protein for more than one year after radiotherapy is an adverse prognostic factor in solitary plasmacytoma of bone. Cancer. 2002;94:1532-1537.
10. Gleeson TG, Moriarty J, Shortt CP, et al. Accuracy of whole-body low-dose multidetector CT (WBLDCT) versus skeletal survey in the detection of myelomatous lesions, and correlation of disease distribution with whole-body MRI (WBMRI). Skeletal Radiol. 2009;38:225-236.
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. EHA-EMN evidence-based guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22:680-700.
12. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, et al. Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology. 2019;291:5-13.
13. Fouquet G, Guidez S, Herbaux C, et al. Impact of initial FDG-PET/CT and serum-free light chain on transformation of conventionally defined solitary plasmacytoma to multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2014;20:3254-3260
14. Yadav U, Kumar SK, Baughn LB, et al. Impact of cytogenetic abnormalities on the risk of disease progression in solitary bone plasmacytomas. Blood. 2023;142(22):1871-1878.
15. Charalampous C, Claveau JS, Kapoor P, et al. Solitary plasmacytoma: single-institution experience, and systematic review and meta-analysis of clinical outcomes. Blood Adv. 2025;9(7):1559-1570.
16. Sanoja-Flores L, Flores-Montero J, Garcés JJ, et al. Next generation flow for minimally-invasive blood characterization of MGUS and multiple myeloma at diagnosis based on circulating tumor plasma cells (CTPC). Blood Cancer J. 2018;8:117.
17. Zhou T, Cheng J, Karrs J, et al. Clinicopathologic and molecular characterization of Epstein-Barr virus-positive plasmacytoma. Am J Surg Pathol. 2022;46:1364-1379.
18. Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2023;98(12):1934-1950.
19. Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasma-

cytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. Blood. 2014;124(8):1300-1303.

20. Chinen S, Maruyama D, Maeshima AM, et al. Impact of tumor size and minimal marrow involvement on outcomes of patients with solitary plasmacytoma. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2019;19(10):e308.
21. Manasanch EE, Kunacheewa C, Claussen CM, et al. Serum paraprotein persistence and size determine outcome in a cohort of patients with a modern definition of plasmacytoma with up to 19 years of follow up. Blood Cancer J. 2021;11(2):17.
22. Barzenje DA, Kolstad A, Ghanima W, et al. Long-term outcome of patients with solitary plasmacytoma treated with radiotherapy: a population-based, single-center study with median follow-up of 13.7 years. Hematol Oncol. 2018;36:217-223.
23. Tournier-Rangeard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: a dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64:1013-1017.
24. Thumallapally N, Meshref A, Mousa M, et al. Solitary plasmacytoma: population-based analysis of survival trends and effect of various treatment modalities in the USA. BMC Cancer. 2017;17:13.
25. Mignot F, Schernberg A, Arsene-Henry A, et al. Solitary plasmacytoma treated by lenalidomide-dexamethasone in combination with radiation therapy: clinical outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106:589-596.
26. Ascione S, Harel S, Besson FL, et al. Chemotherapy in solitary bone plasmacytoma to prevent evolution to multiple myeloma. Haematologica. 2023;108:3160-3164.
27. Messiou C, Hillengass J, Delorme S, et al. Guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body MRI in myeloma: Myeloma Response Assessment and Diagnosis System (MY-RADS). Radiology. 2019;291:5-13.
28. Zamagni E, Nanni C, Dozza L, et al. Standardization of ^{18}F-FDG-PET/CT according to Deauville criteria for metabolic complete response definition in newly diagnosed multiple myeloma. J Clin Oncol. 2021;39:116-125.
29. Chang WI, Koh HK, Yoon SS, et al. The predictive value of serum myeloma protein in solitary plasmacytoma. Radiat Oncol J. 2020;38:129-137.

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.

Mesa de educación
Más allá de la graduación.
Mentorías en hematología.

EDUCACIÓN SAH

Education panel
Beyond graduation: mentorship in hematology.

Marta Zerga[1]; Natalia Schütz[2]; Astrid Pavlovsky[3].

[1] *Hospital Alemán. CABA, Argentina. SC de Linfomas de la SAH.*
[2] *Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Co-Directora CRTI-LA 2024-2025.*
[3] *Subcomisión de Linfomas. Sociedad Argentina de Hematología.*

melizerga@hotmail.com; natalia.schutz@hospitalitaliano.org.ar; astridp@intramed.net

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 - Número Educacional
6° Jornadas Latinoamericanas de Hematología: 326-335, 2026

Palabras claves: mentoría; programa de entrenamiento; programa mentoría EHA.

Keywords: mentorship; training program; EHA mentorship program.

¿QUÉ ES UNA MENTORÍA?

Marta Zerga

La mentoría es tan antigua como la civilización misma. Filósofos como Platón y Aristóteles fueron verdaderos mentores al transmitir conocimientos de vida a sus discípulos. El origen del término proviene de la mitología griega: Méntor, amigo de Ulises, actuó como maestro y consejero de su hijo Telémaco. Más adelante, en la Edad Media, los maestros guiaban a los aprendices en conocimientos y habilidades, integrándolos activamente a la sociedad.

Definición y propósito

La mentoría es un proceso de acompañamiento liderado por una persona con experiencia comprobada en un área específica. Consiste en una serie de encuentros acordados —con frecuencia y duración definidas— con aprendices o mentees que buscan recorrer un camino similar.

Competencias clave del mentor

Para llevar a cabo un acompañamiento efectivo, el mentor debe reunir las siguientes cualidades:

- Empatía y escucha activa: Conectar emocionalmente con el mentee, escuchando de forma genuina, sin interrupciones ni prejuicios.
- Feedback constructivo: Reconocer los logros y señalar con claridad las oportunidades de mejora.
- Adaptabilidad y paciencia: Aceptar y respetar el ritmo de aprendizaje individual de cada persona.
- Inspiración y guía: Liderar con el ejemplo y facilitar el aprendizaje sin dar todas las respuestas de forma directa.
- Integridad y compromiso: Mantener una conducta ética, coherente y transparente durante todo el acuerdo.
- Visión estratégica e independencia: Definir metas claras y alcanzables para empoderar al mentee en la toma de decisiones autónomas.

Impacto y beneficios

El proceso de mentoría potencia el talento innato de cada individuo, acelera el desarrollo profesional y personal, y fortalece el rendimiento y la productividad gracias al incremento de la motivación. Asimismo, genera un impacto positivo en las organizaciones al fomentar la colaboración, mejorar la comunicación interna y brindar herramientas de adaptabilidad frente a diversos escenarios[1,2].

Etapas del proceso de mentoring

1. Construcción de la relación: Primeros contactos para conocerse y definir la frecuencia de los encuentros.
2. Intercambio de información: Evaluación del punto de partida y fijación de los objetivos del proceso.
3. Desarrollo y acción: Reuniones periódicas para trazar y ejecutar los planes de acción necesarios para alcanzar las metas establecidas.
4. Final: Evaluación del programa de mentoría y establecimiento de planes futuros[3].

EL MODELO DE MENTORÍAS DE ASH Y EHA

Natalia Schütz

La formación de las nuevas generaciones de hematólogos constituye hoy uno de los pilares de desarrollo de las sociedades científicas. Más allá de la actualización de conocimientos, los programas dirigidos a hematólogos en formación y profesionales jóvenes buscan acompañar su crecimiento mediante mentorías, entrenamiento en investigación, construcción de redes, desarrollo de liderazgo y acceso progresivo a becas y oportunidades académicas.

Este apartado se centra en el modelo desarrollado por las principales sociedades internacionales de hematología para acompañar la transición desde la etapa de formación hacia una carrera profesional independiente y, posteriormente, hacia roles de mentoría y liderazgo. Más allá del beneficio individual, estas iniciativas pueden generar un efecto multiplicador al favorecer la transferencia de conocimientos, fortalecer las capacidades de las instituciones de origen y contribuir a la consolidación de comunidades profesionales y científicas más sólidas, colaborativas y sostenibles.

De trainee a mentor: oportunidades de formación, mentoría e investigación para jóvenes hematólogos

La formación de un hematólogo no termina al finalizar la residencia o el fellowship. Probablemente allí comience una etapa diferente e igualmente desafiante: definir un área de interés, encontrar mentores, aprender a investigar, construir redes profesionales, acceder a experiencias internacionales y, progresivamente, desarrollar una identidad académica propia.

En una especialidad caracterizada por la rápida evolución del conocimiento científico, la formación continua resulta indispensable. Sin embargo, el desarrollo profesional de los hematólogos jóvenes requiere también otros componentes fundamentales, entre ellos la integración en redes académicas, la capacitación en investigación y generación de evidencia, la construcción de vínculos de colaboración internacional, el desarrollo de proyectos, el acceso a fuentes de financiamiento y, en etapas posteriores, la formación en liderazgo.

En este contexto, las principales sociedades internacionales, en particular la American Society of Hematology (ASH)[4] y la European Hematology Association (EHA)[5], han desarrollado programas específicamente diseñados para acompañar a los hematólogos en formación y a quienes transitan las primeras etapas de su carrera. Estas iniciativas combinan educación, mentoría, capacitación en investigación, construcción de redes de colaboración y desarrollo progresivo de competencias de liderazgo[6].

Este enfoque refleja un compromiso que va más allá del fortalecimiento de competencias individuales. Su propósito es también favorecer la construcción de una comunidad profesional sólida, colaborativa y con capacidad de generar conocimiento, liderar proyectos y formar nuevas generaciones.

A largo plazo, este recorrido busca promover la formación de profesionales capaces no sólo de consolidar una trayectoria propia, sino también de convertirse en referentes, mentores y generadores de nuevas oportunidades para quienes los sucedan.

La perspectiva desde la mirada de Latinoamérica

Para quienes desarrollamos nuestra actividad en Latinoamérica, estas oportunidades adquieren una dimensión adicional. Las diferencias en recursos, acceso a tecnología, financiamiento para investigación y posibilidades de movilidad internacional pueden constituir barreras importantes.

Por eso, los programas específicamente orientados a nuestra región —o aquellos que permiten la participación de investigadores internacionales— pueden tener un impacto que trasciende al individuo: contribuyen también a fortalecer instituciones y construir redes regionales.

A. Programas de la American Society of Hematology (ASH)

A.1- Clinical Reaserch Training Institute - Latin America (CRTI-LA)

El ASH Clinical Research Training Institute (CRTI) in Latin America es un programa presencial e intensivo, de carácter altamente interactivo, dirigido a hematólogos en formación avanzada y a profesionales en etapas iniciales o intermedias de su carrera académica que desarrollan su actividad en América Latina. Inspirado en el modelo del Clinical Research Training Institute de Norteamérica, adapta sus contenidos y metodología a las necesidades, oportunidades y desafíos específicos de la región[7] .

Su objetivo central es fortalecer la capacidad local para desarrollar investigación clínica de calidad en América Latina y contribuir a la construcción de una red regional e internacional de investigadores con potencial para asumir, en el futuro, funciones de liderazgo científico y académico. Para ello, el programa reúne un cuerpo docente integrado por profesionales de Estados Unidos y América Latina, combinando experiencia internacional con conocimiento directo de las realidades, recursos y desafíos propios de la región.

El programa combina sesiones didácticas, trabajo en pequeños grupos y mentoría individualizada, e integra contenidos fundamentales para el desarrollo de investigación clínica, entre ellos bioestadística, búsqueda y gestión de la literatura, diseño de estudios, desarrollo de registros, ética y conflictos de interés, así como la preparación de proyectos y solicitudes de financiamiento. Estos contenidos se abordan en el contexto de los desafíos, recursos y particularidades propias de la investigación en América Latina[7].

Un componente central del programa es el desarrollo de una pregunta de investigación y de un proyecto propio, que cada participante presenta y discute con docentes y pares en un entorno orientado a la revisión crítica, el intercambio de experiencias y la identificación de oportunidades de colaboración.

Un aspecto relevante del programa es la continuidad de la participación más allá de la experiencia inicial. Muchos ex-alumnos permanecen vinculados a ASH, incorporándose como docentes del CRTI-LA, participando en comités u otras iniciativas de esta Sociedad. Asimismo, pueden postularse posteriormente al CRTI de Norteamérica, ampliando su formación y su integración en redes internacionales[8,9].

De este modo, el CRTI-LA no sólo fortalece la capacidad de investigación, sino que también contribuye a formar futuros mentores, referentes y líderes en hematología, y a consolidar una red regional de colaboración con impacto más allá de la investigación.

A.2- Visitor Training Program (VTP)

El Visitor Training Program (VTP) de ASH[10] tiene como objetivo fortalecer las capacidades diagnósticas y terapéuticas en hematología en países de ingresos bajos y medios, mediante el financiamiento de experiencias de formación de hasta 12 semanas en centros de Estados Unidos o Europa.

El entrenamiento se desarrolla en el centro de referencia o laboratorio de un miembro de ASH y está orientado a adquirir conocimientos, competencias o técnicas específicas que respondan a una necesidad concreta de la institución de origen y que no se encuentren disponibles, no se realicen de manera habitual o no puedan adquirirse localmente en el país del participante.

La postulación requiere contar con un mentor en el centro receptor, responsable de supervisar y orientar la experiencia formativa, así como con un proyecto de desarrollo claramente definido y un compromiso explícito de aplicar y transferir los conocimientos o tecnologías adquiridos al regresar a la institución de origen.

De este modo, el objetivo del programa trasciende la capacitación individual. El VTP busca promover una transferencia efectiva de conocimientos, capacidades y tecnologías hacia programas locales, de manera que la experiencia del participante contribuya al fortalecimiento sostenido de su institución y amplifique su impacto en la comunidad hematológica de origen.

A.3- Latin American Training Program (LATP)

El Latin American Training Program (LATP) de ASH[11] tiene como objetivo fortalecer las capacidades locales en hematología en instituciones de América Latina, mediante experiencias de formación de aproximadamente 12 semanas en áreas consideradas prioritarias para la región.

La formación se lleva a cabo en centros seleccionados de América Latina con experiencia reconocida en cada área específica. Cada centro dispone de un programa estructurado de entrenamiento y adquisición de competencias, que el participante

desarrolla durante su período de formación bajo la supervisión de un mentor responsable de orientar, acompañar y evaluar su progreso.
Entre las áreas de entrenamiento se incluyen, entre otras, hematopatología, citometría de flujo, biología molecular, trombosis y hemostasia, trasplante de médula ósea y trasplante pediátrico, de acuerdo con las necesidades y prioridades de cada centro y de la región.
Un aspecto distintivo del LATP es la evaluación longitudinal de su impacto, con seguimientos posteriores a la formación orientados a conocer en qué medida los conocimientos y competencias adquiridos pudieron implementarse en la institución de origen y qué efecto tuvieron sobre el desarrollo profesional del participante.
De este modo, el programa no se limita a la capacitación individual, sino que busca favorecer la transferencia efectiva de conocimientos y habilidades hacia los programas locales. El hecho de que la formación se realice en centros de América Latina, con contextos asistenciales, disponibilidad de recursos y desafíos comparables, facilita la adaptación de lo aprendido y potencia su impacto a nivel institucional y regional.

A.4- Ash Global Research Award
El ASH Global Research Award está dirigido a hematólogos que han completado su formación y se encuentran en la etapa de transición hacia una carrera independiente. Su objetivo es apoyar el desarrollo de futuros líderes científicos internacionales, fortalecer la capacidad de investigación en hematología y promover la colaboración global.
El programa ofrece financiamiento para proyectos de investigación de hasta tres años de duración y requiere que cada postulante cuente con un mentor local y un mentor internacional, ubicado en un país o región diferente de la del investigador. Este modelo busca combinar el conocimiento del contexto local con la experiencia y las redes de colaboración internacionales.
Un aspecto especialmente relevante es que las postulaciones se evalúan considerando el nivel de desarrollo y el contexto del país de origen, lo que favorece una competencia más equitativa y amplía las oportunidades para investigadores de países de ingresos bajos y medios.
Más allá del apoyo económico, el programa busca favorecer la consolidación de una línea de investigación propia, fortalecer redes internacionales y acompañar la transición hacia una mayor independencia científica y académica.

A.5- -ASH-a-Palooza
ASH-a-Palooza es una iniciativa de la American Society of Hematology (ASH) especialmente diseñada para hematólogos en formación, que se realiza el viernes previo al inicio formal del Congreso Anual.
Su objetivo es favorecer, en un entorno dinámico e informal, el desarrollo profesional temprano, la construcción de redes y el acceso a referentes y oportunidades de formación dentro de la especialidad.
El programa combina actividades educativas breves con espacios de mentoría e intercambio: las ASH Talks son presentaciones de 15–20 minutos, con un formato similar a las TED Talks; los Blood Drops ofrecen cápsulas de aprendizaje sobre trayectorias profesionales y herramientas para el desarrollo de carrera; los Blood Buddies permiten encuentros breves de mentoría individual con líderes de distintas áreas de la hematología; y los Blood Booths acercan información sobre programas, becas, investigación y otras oportunidades de ASH.
A estas propuestas se suman actividades interactivas, como el Red Cell Rumble, y espacios sociales destinados a facilitar el encuentro entre jóvenes hematólogos de diferentes países. De este modo, ASH-a-Palooza busca que quienes están iniciando su trayectoria no solo incorporen conocimientos, sino que también identifiquen mentores, conozcan distintos caminos profesionales y comiencen a construir una red de colaboración dentro de la comunidad hematológica internacional.

B.Programas de la European Hematology Association (EHA)
B.1- Young EHA
Uno de los ejes centrales de la Asociación Europea de Hematología es "Young EHA" [12], una comunidad destinada a trainees y jóvenes profesionales que busca facilitar su participación dentro de la sociedad, favorecer el networking y acercarlos a oportunidades educativas, científicas y de liderazgo.
Participar precozmente de estas estructuras puede ser particularmente valioso. Permite conocer profesionales de otros países que se encuentran en etapas similares de su carrera y establecer vínculos

que, con el tiempo, pueden transformarse en colaboraciones científicas.

B.2- EHA Mentorship Program

El EHA Mentorship Program establece un marco formal de vinculación entre hematólogos en las primeras etapas de su carrera y profesionales con mayor experiencia, facilitando un acompañamiento estructurado en su desarrollo académico y profesional.

Este modelo contribuye a ampliar el acceso a la mentoría más allá de las redes personales o de la pertenencia a determinados centros de referencia. En instituciones donde no siempre existen expertos disponibles en todas las áreas de la especialidad, la posibilidad de vincularse con un mentor externo puede resultar especialmente valiosa para orientar una línea de investigación, profundizar un área de interés o desarrollar competencias específicas.

De este modo, el programa favorece un acceso más equitativo a referentes internacionales y puede contribuir de manera significativa a la consolidación de trayectorias profesionales y académicas. Por el momento este programa no está abierto para médicos de latinoamérica.

B.3- EHA Tutorials

Dentro de la propuesta educativa de EHA, los EHA Tutorials constituyen una herramienta especialmente valiosa para hematólogos en formación y profesionales jóvenes. A diferencia de una sesión científica tradicional, están diseñados para profundizar áreas específicas de la hematología mediante un formato estructurado, interactivo y con una marcada orientación clínica.

La combinación de actualización científica, discusión de casos y actividades interactivas de autoevaluación facilita la integración de conocimientos y su aplicación en la práctica clínica. Este formato ofrece, además, la posibilidad de plantear dudas y discutir situaciones concretas directamente con expertos en cada área temática. Al mismo tiempo, su dinámica cercana y participativa promueve el intercambio entre pares, el contacto con referentes internacionales y la construcción de redes profesionales.

En conjunto, los Tutorials ofrecen una experiencia formativa que combina actualización, aplicación práctica del conocimiento e interacción directa con expertos y colegas, favoreciendo no sólo el aprendizaje clínico, sino también la integración de los participantes a la comunidad profesional internacional.

B.4- European Hematology Exam.

Otra herramienta de particular valor para los hematólogos en formación es el European Hematology Exam, desarrollado en el marco del *European Hematology Curriculum*. El examen permite evaluar de manera integral los conocimientos de la especialidad y ofrece a los profesionales jóvenes la posibilidad de contrastar su formación con un estándar internacional.

Un aspecto especialmente relevante para nuestro medio es que el examen puede realizarse en sedes internacionales y la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) participa como sede en nuestro país. Esto facilita el acceso de los hematólogos argentinos a una instancia de evaluación internacional, reduciendo las barreras económicas y logísticas asociadas al traslado a Europa.

La preparación para el examen constituye, además, una oportunidad formativa en sí misma. El *European Hematology Curriculum* proporciona un marco estructurado para revisar de manera sistemática las distintas áreas de la especialidad, incluyendo aquellas que pueden tener menor exposición durante una formación predominantemente asistencial.

La posibilidad de acceder al European Hematology Exam a través de la SAH representa, por lo tanto, un ejemplo concreto del valor de la articulación entre sociedades científicas internacionales y nacionales, acercando estándares y herramientas educativas globales a los hematólogos en formación y ampliando las oportunidades de desarrollo profesional desde nuestro propio medio.

B.5- Clinical Research Training in Hematology (CRTH)

El Clinical Research Training in Hematology (CRTH)[13] de la EHA es un programa especializado de formación y mentoría dirigido a investigadores en etapas tempranas de su carrera que buscan consolidar sus competencias en investigación clínica y avanzar hacia una trayectoria académica independiente.

A diferencia de otros programas más amplios de investigación, el CRTH tiene un foco particularmente marcado en el diseño, planificación y conducción de ensayos clínicos. El programa tiene una duración

aproximada de nueve meses e incluye dos talleres presenciales intensivos en Europa y una actividad específica durante el Congreso de la EHA. Combina sesiones didácticas, trabajo interactivo en grupos pequeños y mentoría, con un fuerte énfasis en el desarrollo y perfeccionamiento de un proyecto de ensayo clínico propio.

Un componente central es la interacción con mentores, docentes y pares, que permite revisar y fortalecer el proyecto individual y, al mismo tiempo, ampliar las redes profesionales. El programa también incorpora experiencias de referentes en investigación hematológica, ofreciendo a los participantes distintos modelos de desarrollo académico y científico.

Si bien el CRTH acepta postulantes de distintas regiones, incluyendo América Latina, no es un programa específicamente diseñado para la región. Su estructura y actividades están principalmente centradas en Europa, por lo que su enfoque refleja en mayor medida el contexto académico, regulatorio y de investigación clínica europeo.

Otros programas y oportunidades

Tanto EHA como ASH disponen además de materiales educativos, recursos específicos y otras oportunidades de desarrollo dirigidas a médicos en formación y hematólogos jóvenes. A ello se suman iniciativas promovidas por otras sociedades científicas internacionales, entre ellas SOHO, ISTH, EBMT e IMS, que ofrecen becas y reconocimientos destinados a autores jóvenes de trabajos científicos, resúmenes o pósteres seleccionados. Estas oportunidades pueden facilitar la participación en congresos, la presentación de resultados propios y el contacto directo con investigadores y referentes internacionales.

Algunas sociedades ofrecen también becas para rotaciones en centros especializados y programas de entrenamiento focalizado, orientados a la adquisición de competencias específicas. En paralelo, son cada vez más frecuentes los programas formales de mentoría, en los que los participantes son vinculados con expertos que no sólo los orientan en un área determinada de la hematología, sino que también acompañan aspectos más amplios de su desarrollo profesional, como la construcción de redes, la planificación de la trayectoria académica, la identificación de oportunidades y la generación de nuevos proyectos clínicos, educativos o de investigación.

Estas iniciativas contribuyen además a ampliar la integración de los jóvenes hematólogos en redes científicas internacionales y a generar vínculos que pueden sostenerse más allá de la experiencia inicial de formación. Muchas de estas oportunidades están abiertas a profesionales de Latinoamérica, ofreciendo vías concretas para fortalecer su desarrollo académico, ampliar sus colaboraciones y favorecer una participación más activa de la región en la comunidad hematológica internacional.

Formar para transformar

El desarrollo profesional de los hematólogos jóvenes constituye una inversión en el futuro de la especialidad. La formación, la mentoría y el acceso a oportunidades académicas adquieren mayor valor cuando se integran con la construcción de redes de colaboración locales, regionales e internacionales, capaces de sostener proyectos, compartir experiencias y generar nuevas iniciativas.

El verdadero impacto de estos programas, sin embargo, trasciende la trayectoria individual. Su mayor potencial reside en que los conocimientos, competencias y vínculos adquiridos puedan transferirse a las instituciones y comunidades de origen, traducirse en nuevos proyectos asistenciales, educativos o de investigación y contribuir a modificar realidades locales. De esta manera, una oportunidad otorgada a un profesional puede transformarse en capacidad instalada para un equipo, una institución o incluso una región.

Promover este recorrido —desde la formación y la mentoría hacia la autonomía, la colaboración y, finalmente, el liderazgo y la formación de otros— permite construir una comunidad hematológica más integrada, comprometida y capaz de generar oportunidades para las generaciones futuras.

PROGRAMA DE MENTORÍA ACADÉMICA EN LINFOMAS

Astrid Pavlovsky

La mentoría como herramienta de desarrollo académico

En medicina y, particularmente, en investigación clínica, la mentoría puede constituir una herramienta de desarrollo profesional que va más allá de la trans-

misión de conocimientos. El acompañamiento de un profesional con experiencia puede facilitar la identificación de oportunidades, el desarrollo de habilidades metodológicas, la toma de decisiones de carrera y la incorporación progresiva a redes académicas. Su finalidad no es generar dependencia, sino favorecer una autonomía creciente hasta alcanzar la capacidad de desarrollar proyectos y tomar decisiones de manera independiente.

La formación médica y científica no depende únicamente de los conocimientos adquiridos durante la residencia, una beca o un curso. El desarrollo académico también está condicionado por el acceso a referentes, la posibilidad de participar tempranamente en proyectos, el aprendizaje práctico de la metodología de investigación y la existencia de redes que permitan transformar una pregunta clínica en un proyecto concreto. Estos elementos no se encuentran distribuidos de manera uniforme entre instituciones ni regiones.

¿Por qué promover un programa desde la Sociedad Argentina de Hematología?

En nuestro medio, una proporción relevante de la producción científica se concentra en un número limitado de centros con mayor tradición académica. Sin embargo, hay muchos hematólogos con interés por la investigación, con deseo de perseguir una alta calidad profesional, tienen gran número de pacientes y las preguntas clínicas relevantes. La diferencia suele estar en el acceso a herramientas, orientación, proyectos y redes de colaboración.

Un programa estructurado de mentoría permitiría que el acceso a estas oportunidades dependa menos del lugar de formación, de la institución de pertenencia o de las redes personales de cada profesional. En este sentido, la Sociedad Argentina de Hematología se encuentra en una posición privilegiada para conectar generaciones, instituciones y regiones, y para transformar relaciones de mentoría que muchas veces se producen de manera espontánea en una oportunidad institucionalmente organizada y más accesible.

Los principales fundamentos para promover esta iniciativa serían:

- Promover la excelencia profesional y científica mediante el intercambio de experiencia entre distintas generaciones de hematólogos.
- Generar mayor igualdad de oportunidades, facilitando el acceso a referentes independientemente del lugar de residencia o de la institución de pertenencia.
- Impulsar el desarrollo de hematólogos en formación o en etapas tempranas de su carrera académica.
- Fortalecer la investigación clínica, desde la formulación de preguntas hasta la presentación y publicación de resultados.
- Facilitar la creación de redes profesionales y colaboraciones entre centros de distintas regiones del país.
- Favorecer la transferencia de experiencia y contribuir al desarrollo de nuevas generaciones de investigadores y futuros líderes.
- Consolidar el rol de la SAH como ámbito de desarrollo profesional, además de su función científica y educativa.

El objetivo final sería contribuir a una hematología argentina más integrada, colaborativa y federal, en la que el acceso a oportunidades de desarrollo académico no dependa exclusivamente del centro en el que cada profesional se haya formado o de sus contactos personales.

La mentoría en medicina académica

La experiencia publicada en medicina académica respalda el valor de la mentoría. Una revisión sistemática clásica de Sambunjak y colaboradores mostró que la mentoría se relaciona con el desarrollo personal y profesional, la orientación de carrera y distintos indicadores de productividad académica. También señaló que el acceso a mentores no es uniforme, lo que constituye uno de los argumentos a favor de programas institucionales que permitan ampliar su alcance[14].

La mentoría debe entenderse, sin embargo, como una herramienta facilitadora y no como una garantía de éxito académico. La productividad científica depende de múltiples factores, entre ellos el tiempo protegido, los recursos institucionales, el acceso a datos, la formación metodológica y las oportunidades de colaboración. Un programa de mentoría puede ayudar a integrar estos componentes, orientar prioridades y evitar que ideas con potencial se pierdan por falta de acompañamiento.

Modelos existentes: la experiencia de la American

Society of Hematology

La American Society of Hematology (ASH) ha incorporado la mentoría de manera explícita en distintos programas de formación e investigación. El Clinical Research Training Institute (CRTI) combina formación intensiva en investigación clínica con mentoría longitudinal durante un año para fellows y profesionales en etapas tempranas de su carrera. Otros programas de la ASH también incluyen la asignación de mentores o la evaluación formal de un plan de mentoría como parte de sus becas y oportunidades de desarrollo[6].

Las evaluaciones de egresados del CRTI muestran una alta permanencia en actividades académicas y de investigación: aproximadamente el 90% continuaba vinculado con la hematología académica entre dos y nueve años después del programa y cerca del 95% seguía involucrado en investigación. Asimismo, las encuestas realizadas a más de 300 egresados encontraron una asociación entre una mayor participación en el programa, un mayor número de publicaciones y más tiempo dedicado a investigación. Estos resultados deben interpretarse teniendo en cuenta que se trata de estudios observacionales basados en encuestas y sin grupo control; por lo tanto, demuestran asociación y no causalidad[8,9].

El modelo también comenzó a adaptarse a Latinoamérica. El CRTI in Latin America combina formación, revisión entre pares y mentoría individual, e incluye a la Argentina entre los países elegibles. Más recientemente, la sociedad mexicana de hematología desarrolló una experiencia nacional basada en este modelo, con selección competitiva de participantes. Estos antecedentes muestran que una sociedad científica nacional puede adaptar programas de mentoría a sus propias necesidades y escala[15].

Una propuesta para la Subcomisión de Linfomas

A partir de estos antecedentes, se propone desarrollar un Programa Formal de Mentoría Académica dentro de la Subcomisión de Linfomas de la SAH. Su objetivo general sería promover el desarrollo académico y la producción científica en linfomas mediante la vinculación de hematólogos con experiencia en investigación clínica con colegas en formación o en etapas tempranas de su desarrollo profesional.

Como objetivos específicos, el programa podría:

- facilitar la formación práctica en metodología de investigación clínica;
- estimular la generación de proyectos multicéntricos;
- fomentar la integración entre centros;
- incrementar la producción científica presentada en congresos nacionales e internacionales;
- promover la publicación en revistas nacionales e internacionales;
- consolidar una red académica sostenible dentro de la Subcomisión;

. colaborar en el desarrollo profesional de jóvenes hematólogos.

Participantes y responsabilidades

Los mentores podrían ser miembros de la SAH que participen voluntariamente y cuenten con experiencia en publicaciones, dirección de proyectos, congresos, registros o estudios multicéntricos. Su función sería acompañar periódicamente al mentee, aportar orientación metodológica, facilitar la resolución de obstáculos y revisar críticamente el producto académico final. El rol del mentor no sería realizar el trabajo por el participante, sino ayudarlo a adquirir las herramientas necesarias para hacerlo con autonomía creciente.

Los mentees serían hematólogos en formación, en etapas tempranas de su carrera, miembros activos de la SAH, seleccionados a partir de una carta de motivación, un área temática de interés, una idea preliminar de proyecto, un currículum abreviado y, cuando corresponda, aval institucional.

La Subcomisión tendría un rol central en la coordinación: realizar la convocatoria, seleccionar y vincular las duplas, formalizar el compromiso de ambas partes, acompañar el proceso y evaluar el cumplimiento de los hitos establecidos.

Asignación de las duplas

El proceso de matching debería contemplar varios criterios. En primer lugar, la concordancia temática entre los intereses del mentee y la experiencia del mentor. En segundo lugar, las necesidades metodológicas del proyecto, que pueden ser diferentes para un registro, una serie retrospectiva, una revisión o un estudio prospectivo. También debería considerarse la distribución federal, priorizando la inclusión de profesionales de centros del interior y de instituciones con menor acceso a estructuras académicas. Sería un mentee por mentor.

Duración y desarrollo del ciclo

Un ciclo inicial de 9 a 12 meses permitiría establecer objetivos concretos y alcanzables. Al comienzo, cada dupla debería definir una pregunta de investigación y acordar un plan de trabajo. A partir de allí, el proyecto podría avanzar en cuatro etapas: formulación de la pregunta; desarrollo de un protocolo breve con objetivos, diseño y variables; construcción de la base de datos y análisis preliminar; y elaboración del producto final, ya sea un abstract, una presentación o un manuscrito.

Una meta concreta para una primera cohorte podría ser desarrollar proyectos con capacidad de presentar resultados en el Congreso de la SAH 2027. La existencia de una fecha objetivo ayudaría a organizar el trabajo, establecer hitos intermedios y sostener el compromiso de las duplas.

Resultados esperados y evaluación

Al cierre del ciclo, cada dupla debería haber alcanzado al menos un producto académico o un hito claramente documentado. Entre los resultados posibles se incluyen el envío de un abstract a un congreso nacional o internacional, un manuscrito enviado a una revista científica, un artículo remitido a la revista de la SAH o una presentación oral en una actividad de la Subcomisión.

No obstante, el éxito del programa no debería evaluarse exclusivamente por el número de publicaciones. Los tiempos editoriales exceden con frecuencia la duración de un programa educativo. También deberían considerarse indicadores de proceso, como la elaboración de un protocolo, la construcción de una base de datos, la realización de un análisis, la presentación de un trabajo y el cumplimiento de los objetivos individuales definidos al inicio.

Además de estos productos, un ciclo de mentoría puede generar beneficios de más largo plazo: mayor claridad en los objetivos profesionales y académicos, identificación de fortalezas y áreas de mejora, adquisición de competencias en metodología, escritura y presentación científica, ampliación de la red profesional, incorporación a proyectos colaborativos y mayor autonomía para desarrollar futuras iniciativas. La continuidad informal de algunas relaciones mentor-mentee después del programa podría constituir otro resultado valioso.

Para acompañar el proceso podría considerarse un comité académico designado por la Subcomisión, con evaluación periódica de hitos y acceso a apoyo metodológico adicional cuando fuera necesario. El reconocimiento institucional del compromiso de mentores y mentees mediante certificación formal también contribuiría a jerarquizar la iniciativa.

Impacto esperado y proyección

Si el programa demuestra ser factible, su impacto podría extenderse más allá de los proyectos individuales. Entre los resultados esperados se encuentran una mejor calidad académica de la producción en linfomas, una reducción de las brechas formativas entre centros, mayor representación argentina en congresos internacionales, fortalecimiento de la identidad académica de la Subcomisión y el desarrollo progresivo de nuevas generaciones de investigadores clínicos.

En una segunda etapa, la experiencia podría expandirse a otras subcomisiones de la SAH, articularse con registros nacionales y grupos cooperativos, vincularse con iniciativas latinoamericanas y favorecer el desarrollo de líneas de investigación multicéntricas estructuradas.

Consideraciones finales

Una primera experiencia debería plantearse como un programa piloto, de escala acotada y con objetivos evaluables. Entre los aspectos a definir se encuentran el número inicial de duplas, el cronograma de convocatoria, los criterios de selección, la frecuencia mínima de encuentros, la forma de reconocer el tiempo de los mentores y los indicadores de seguimiento.

La principal fortaleza de una iniciativa de este tipo sería utilizar un recurso que ya existe dentro de la Sociedad: la experiencia acumulada de sus miembros. Organizar esa experiencia, conectarla con profesionales interesados en desarrollarse y facilitar que nuevas ideas se transformen en proyectos concretos podría contribuir a ampliar y federalizar la investigación clínica en linfomas en la Argentina.

El desafío no es que todos los participantes se conviertan en investigadores académicos, sino generar una estructura en la que quienes tengan interés, capacidad y una pregunta relevante puedan encontrar orientación y oportunidades para desarrollarlas. En última instancia, una mentoría exitosa debería conducir a mayor independencia: que quien inicialmen-

te necesitó acompañamiento pueda, con el tiempo, desarrollar sus propios proyectos, incorporarse a redes colaborativas y eventualmente convertirse también en mentor de nuevas generaciones.

Declaración de Conflicto de Intereses: las autoras declaran no poseer conflictos.

Bibliografía

1. González Miguel S, Mayor Ruiz C, Hernández de la Torre E. Obstáculos y necesidades en la trayectoria formativa y profesional del profesor mentor principiante. Estudios Pedagógicos. 2019;45:7-30.
2. Delgado García M, Conde Vélez S, Boza Carreño A. Perfiles y funciones del tutor universitario y sus efectos sobre las necesidades tutoriales del alumnado. Revista Española de Pedagogía. 2020;78(275):119-143.
3. Boza Carreño A, Coronel Llamas JM. Metodologías y Enseñanza de la Investigación en los Programas de Doctorado en Educación. En: Actas del XIV Congreso Nacional de Modelos de Investigación Educativa. Universidad de Huelva; 2009.
4. American Society of Hematology. About ASH [Internet]. Washington (DC): American Society of Hematology; [citado 4 oct 2026]. Disponible en: https://www.hematology.org/about
5. European Hematology Association. European Hematology Association [Internet]. The Hague: European Hematology Association; [citado 4 oct 2026]. Disponible en: https://ehaweb.org/
6. American Society of Hematology. Research Programs & Awards; Mentorship Resources; Annual Report 2024.
7. American Society of Hematology. Clinical Research Training Institute (CRTI) in Latin America [Internet]. Washington (DC): American Society of Hematology; 2026 [citado 4 oct 2026]. Disponible en: Clinical Research Training Institute (CRTI) in Latin America
8. Evaluation of the American Society of Hematology Clinical Research Training Institute. Blood. 2016;128(25):2881.
9. Long-term evaluation of participants in the American Society of Hematology Clinical Research Training Institute. Blood Advances. 2021;5(14):2919.
10. American Society of Hematology. Visitor Training Program [Internet]. Washington (DC): American Society of Hematology; [citado 4 oct 2026]. Disponible en: https://www.hematology.org/awards/career-enhancement-and-training/visitor-training-program-spanish
11. American Society of Hematology. Latin American Training Program [Internet]. Washington (DC): American Society of Hematology; [citado 4 oct 2026]. Disponible en: https://www.hematology.org/awards/career-enhancement-and-training/latin-american-training-program
12. European Hematology Association. Young EHA [Internet]. The Hague: European Hematology Association; [citado 4 oct 2026]. Disponible en: https://ehaweb.org/about-eha/organization/committees-and-units/young-eha
13. European Hematology Association. Research Training Programs [Internet]. The Hague: European Hematology Association; [citado 4 oct 2026]. Disponible en: https://ehaweb.org/education-training/mentoring-and-career-development/research-training-programs
14. Sambunjak D, Straus SE, Marušić A. Mentoring in academic medicine: a systematic review. JAMA. 2006;296(9):1103-1115.
15. American Society of Hematology. Clinical Research Training Institute in Latin America; Adapting the ASH CRTI-LA model to build clinical research capacity in Mexico (AMEH-I3). Blood. 2025; abstract

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.

REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

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 Anatomo-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

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 enumerase como colaboradoras en esta sección, identificadas con nombre y apellido/s o nombre de la institución, especificando la contribución concreta para la realización del trabajo de investigación.

b) **Resumen y palabras clave**

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

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

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

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

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

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

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

g) **Referencias bibliográficas:**

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

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

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

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

Datos respaldatorios

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

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

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

2) La sección **Yo opino** está destinada a expresar la opinión de un experto sobre un tema controvertido solicitado por el comité editor.
La disidencia respecto a esta opinión se podrá dar a través de la sección correo de lectores. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

3) Los **Ateneos anatomo-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
Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

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

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomo-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/15.1555/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 Ftirie 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