

# HEMATOLOGIA

## ARTÍCULO ORIGINAL

Disponibilidad y distribución de los recursos de hemostasia y trombosis en Argentina en el año 2022

Linfomas no Hodgkin de células B en Panamá: realidad de un centro de referencia nacional

Características clínicas y respuesta al tratamiento del linfoma en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un centro de referencia de Latinoamérica

Resultados de dos protocolos de tratamiento para la leucemia linfoide aguda infantil en un hospital peruano

Diferencias en la conclusión final de la búsqueda de anticoagulante lúpico en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

La trombocitosis: Una condición compleja con múltiples causas

## CASO CLÍNICO

Unveiling complex interaction of sickle cell hemoglobin with another hemoglobinopathy – A Rare Entity

Gammapatía biclonal transitoria posterior a infección por SARS-CoV-2. Reporte de un caso

Deficiencia de factor VII: reporte de un caso

## NUEVAS DROGAS

Teclistamab, cambiando el paradigma de pacientes con Mieloma Múltiple

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Células precursoras hematopoyéticas en sangre periférica





# 5<sup>tas</sup> JORNADAS LATINOAMERICANAS DE LA SAH

GOLDENCENTER EVENTOS  
BUENOS AIRES | 30 OCT AL 1 NOV | 2024

# HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

Esta revista está indizada en la Base de Datos NÚCLEO BÁSICO, LILACS, BIREME BRASIL, LATINDEX, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC Data Bases) Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico - REDIB, DOAJ  
ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



## Comisión Directiva

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

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

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

**Director:** Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

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

## Comité Editor

Brodsky, Andrés - Hospital de Clínicas J de San Martín, Bs. As., Argentina

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

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

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

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

Mariela Escalante  
Producción y Comercialización

Glicela Díaz  
Diseño Gráfico

Dr. Gustavo Chiappe  
Corrector Gramatical

## Consejo Científico Asesor

Altuna, Diana  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Arbelbide, Jorge  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

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

Baques, Alejandra  
Hospital Cesar Milstein. CABA, Argentina

Basquiera, Ana Lisa  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

Belli, Carolina  
Academia Nacional de Medicina. CABA, Argentina

Bendeck, Georgina  
Hospital Italiano, CABA, Argentina

Bertolaccini, María Laura  
King's College London, UK

Bezares, Raimundo  
Hospital Álvarez. CABA, Argentina

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

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

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

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

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

Custidiano, Rosario  
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

De Goycochea, Diego  
CHUV (Centre Hospitalier Universitaire

Vaudois). Lausanne - Suiza

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

Duarte, Patricio  
CEMIC. CABA, Argentina

Dupont, Juan  
CEMIC. CABA, Argentina

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

Erramospe, Beatriz  
Hospital César Milstein. CABA, Argentina

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

Fernández, Isolda  
Fundaleu. CABA, Argentina

Fondevila, Carlos  
Sanatorio Bazterrica. CABA, Argentina

Forastiero, Ricardo  
Fund. Favaloro. CABA, Argentina

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

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

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

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

Heller, Paula  
IDIM E Lanari. CABA, Argentina

Iastrebner, Marcelo  
Sanatorio Sagrado Corazón. CABA, Argentina

Korin, Jorge  
Sanatorio Los Arcos. CABA, Argentina

Kuperman, 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 Churrucua-Visca. CABA, Argentina

Martínez Rolón Juliana  
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Milovic, Vera  
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela  
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

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

Palmer, Silvina  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid  
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel  
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Quarochioni, Micaela  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Remaggi, Guillermina  
Fundaleu. CABA, Argentina

Rey, Irene  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Rivas, María Marta  
Instituto Alexander Fleming. CABA, Argentina

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

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

Rossi, Andrea  
Fundación Favaloro. CABA, Argentina

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

Sackman, Federico  
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Shanley, Claudia  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Shultz, Natalia  
Hospital Italiano. CABA, Argentina

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

Stemmelin, Germán  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Torres, Oscar  
Maternidad Sardá. CABA, Argentina

Varela, Ana  
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina

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

Wannesson, Luciano  
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta  
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 28 N° 1 • Enero - Abril 2024 • Publicada en Abril de 2024 • Buenos Aires, Argentina

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

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

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

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual N° 155751

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



# HEMATOLOGÍA

## ARGENTINA

VOLUMEN 28 Nº 1 • Abril 2024

### CONTENIDO

#### ARTÍCULO ORIGINAL

##### **Disponibilidad y distribución de los recursos de hemostasia y trombosis en Argentina en el año 2022**

*Chuliber F, Gutiérrez A, Kordys E, Rossi E, Romañano V, Lobo E, Horrach B, Castoldi V, Martí A.*..... 5

##### **Linfomas no Hodgkin de células B en Panamá: realidad de un centro de referencia nacional**

*Salehji A; Cooke A.*..... 25

##### **Características clínicas y respuesta al tratamiento del linfoma en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un centro de referencia de Latinoamérica**

*Angeles-Uribe J, Reyes-Pérez EN, Reyes-Ruiz JM, Martínez-Mier G, Chávez-Guitron LE, Martínez-Jiménez MC, Audelo-Guzmán M.*..... 36

##### **Resultados de dos protocolos de tratamiento para la leucemia linfocítica aguda infantil en un hospital peruano**

*Cueva-Arica, D.*..... 48

##### **Diferencias en la conclusión final de la búsqueda de anticoagulante lúpico en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.**

*Bertoncin A; Duboscq C; Bossio F; Lopez Romera J; Ceresetto J; Stemmelin G.*..... 58

#### ARTÍCULO DE REVISIÓN

##### **La trombocitosis: Una condición compleja con múltiples causas**

*Miranda J, Acedo C, Castro-Vizosa O, Coral-Salvador K, Alva E, Ramos Y.*..... 66

#### CASO CLÍNICO

##### **Unveiling complex interaction of sickle cell hemoglobin with another hemoglobinopathy – A Rare Entity**

*Morales-Taborda J.C., Montoya-Castillo M., Duque-Restrepo D., Ramírez Atehortúa N.A.*..... 77

##### **Gammapatía biclonal transitoria posterior a infección por SARS-CoV-2. Reporte de un caso**

*Rodríguez N, Conte G, Samaniego F.*..... 83

##### **Deficiencia de factor VII: reporte de un caso**

*Bueso Contreras OJ; Beltrán Lima JM; Alfaro Ictech AA.*..... 88

#### NUEVAS DROGAS

##### **Teclistamab, cambiando el paradigma de pacientes con Mieloma Múltiple**

*Funes, ME.*..... 92

#### IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

##### **Células precursoras hematopoyéticas en sangre periférica**

*Sánchez N, Minissale C, Martínez E, Malusardi C, Sciacaluga D, Auat M, Altube A.*..... 98

# Disponibilidad y distribución de los recursos de hemostasia y trombosis en Argentina en el año 2022

Availability and distribution of hemostasis and thrombosis resources in Argentina in 2022

Chuliber F<sup>1,2</sup>, Gutiérrez A<sup>1,3</sup>, Kordys E<sup>1,4</sup>, Rossi E<sup>1,5</sup>, Romañano V<sup>1,6</sup>, Lobo E<sup>1,7</sup>, Horrach B<sup>1,6</sup>, Castoldi V<sup>1,8</sup>, Martí A<sup>1,6</sup>.

<sup>1</sup> Grupo Promoción del Acceso a los Recursos en Hemostasia y Trombosis - Grupo CAHT.

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA, Argentina.

<sup>3</sup> Hospital San Martín, La Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Hospital El Carmen. Mendoza, Argentina.

<sup>5</sup> Laboratorio de Salud Pública. Tucumán, Argentina.

<sup>6</sup> Hospital El Cruce Néstor Kirchner. Buenos Aires, Argentina.

<sup>7</sup> Hospital San Bernardo. Salta, Argentina.

<sup>8</sup> Hospital San Martín de Paraná. Entre Ríos, Argentina.

grupoaccesocaht@gmail.com;  
fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 13/3/2024

Fecha aprobación: 26/3/2024

GRUPO COOPERATIVO ARGENTINO DE HEMOSTASIA Y TROMBOSIS - CAHT.  
GRUPO DE TRABAJO: PROMOCIÓN DEL ACCESO A LOS RECURSOS  
EN HEMOSTASIA Y TROMBOSIS.



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 5-23  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** hemostasia, trombosis, recursos de salud.

**Keywords:** hemostasis, thrombosis, health resources.

## Resumen

**Introducción.** En Argentina la información sobre la disponibilidad de los recursos en hemostasia y trombosis es muy escasa. El grupo Promoción del Acceso a los Recursos del grupo CAHT (Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis) desarrolló un amplio relevamiento de los recursos en Argentina para conocer el estado de situación de la especialidad.

**Objetivos.** Describir la disponibilidad de los recursos humanos y físicos (diagnósticos y terapéuticos) en hemostasia y trombosis en los centros asistenciales de Argentina en 2022 e identificar diferencias regionales y/o entre los sectores privado y público.

**Materiales y métodos.** Estudio de cohorte transversal. Se incluyeron centros asistenciales de la República Argentina: instituciones con internación, centros ambulatorios y laboratorios. Se obtuvieron datos respecto a la disponibilidad de recursos humanos, diagnósticos, y terapéuticos en hemostasia y trombosis, en algún momento del año 2022, mediante una encuesta a profesionales de la salud. En los recursos analíticos se definió disponibilidad cuando la prueba se realizaba en la institución o se derivaba la muestra/paciente.

**Resultados.** En el estudio se incluyeron 215 centros de 77 ciudades argentinas. El 85,5% de los centros contaban con internación.

La mediana de especialistas en hematología por institución fue de 3 (RIC 1-5). Se encontraron diferencias entre las medianas de las regiones: CABA-Ciudad Autónoma de Buenos Aires-(5), Centro/Cuyo (3,5) GBA/LP-Gran Buenos Aires/La Plata-(2), NOA-Noroeste Argentino-(2), NEA-Nordeste Argentino-(1) y SUR (1). El 27% de los centros contaban con 1 (“trabajo solitario”) o ningún especialista en hematología. El 59% de los centros reportaron que contaban con bioquímicos especialistas en hemostasia/hematología. La región con menor porcentaje de centros con especialistas fue GBA/LP (37%). Se observó una alta disponibilidad de pruebas básicas de la coagulación. Por el contrario, en los estudios de mayor complejidad la disponibilidad fue subóptima y se detectaron marcadas asimetrías regionales (GBA/LP, NOA y NEA presentaron la menor proporción de centros con los recursos). Algunas pruebas, como la agregación plaquetaria o el anti-factor plaquetario 4 / heparina (anti-PF4/hep), no estuvieron disponibles en amplias áreas del país. En la mayoría de los recursos terapéuticos se detectó una mayor disponibilidad en el sector privado.

**Conclusiones.** Detectamos una disponibilidad sub-óptima de los recursos físicos de alta complejidad y disparidades público-privada y regionales. Consideramos que el establecimiento de redes integradas es una estrategia que permitirá reducir las inequidades de acceso. Desde su lugar, las sociedades científicas podrían realizar valiosos aportes para obtener esa meta.

### Abstract

**Introduction.** In Argentina, information regarding the availability of resources in hemostasis and thrombosis is very scarce. The “Grupo Promoción del Acceso” del grupo CAHT (Cooperativo Argentino de Hemostasia y trombosis) conducted an extensive survey of resources in Argentina to understand the current state of the specialty.

**Objectives.** To describe the availability of human and physical resources (diagnostic and therapeutic) in hemostasis and thrombosis in healthcare centers across Argentina in 2022 and to identify regional differences or disparities between the private and public sectors.

**Materials and methods.** Cross-sectional cohort study. Healthcare centers from the Argentine Republic were included: institutions with inpatient

services, outpatient centers, and laboratories. Data regarding the availability of human, diagnostic, and therapeutic resources in hemostasis and thrombosis were obtained at some point during the year 2022 through surveys conducted among healthcare professionals. Availability in analytical resources was defined when the test was performed within the institution or when the sample/patient was referred elsewhere for testing.

**Results.** The study included 215 centers from 77 cities across Argentina. 85.5% of the centers had inpatient services.

The median number of hematologists per institution was 3 (IQR 1-5). Differences were found among the median numbers across regions: CABA-Ciudad Autónoma de Buenos Aires-(5), Centro/Cuyo (3.5), GBA/LP-Gran Buenos Aires/La Plata-(2), NOA-Noroeste Argentino-(2), NEA-Nordeste Argentino-(1), and SUR (1). 27% of the centers had 1 or no hematologist. 59% of the centers reported employing specialized biochemists in hemostasis/hematology. The region with the lowest percentage of centers with specialists was GBA/LP (37%).

There was a high availability of basic coagulation tests observed. Conversely, for more complex tests, availability was suboptimal and marked regional asymmetries were detected (GBA/LP, NOA, and NEA presented the lowest proportion of centers with resources). Some tests, such as platelet aggregation or anti-platelet factor 4/heparin, were not available in wide areas of the country.

In most therapeutic resources, greater availability was detected in the private sector.

**Conclusions.** We identified suboptimal availability of high-complexity physical resources and public-private and regional disparities. We believe that the establishment of integrated networks is a strategy that will help reduce access inequities. Scientific societies, from their position, can make valuable contributions to achieve this goal.

### Introducción

En los últimos años, el acceso a los recursos de salud ha adquirido mayor relevancia, constituyendo un tema central de debate en los sistemas de salud en distintas partes del mundo<sup>(1,2)</sup>. En Argentina, cuyo sistema de salud tiene altos niveles de fragmentación y segmentación, existen indicios respecto a la presencia de inequidades en el acceso a los recursos de

salud. En el ejercicio asistencial cotidiano se observan las múltiples barreras de acceso y el desarrollo de disparidades. Además, ya existen publicaciones nacionales en este sentido<sup>(3)</sup>. Sin embargo, en hematología la información publicada es muy escasa.

Acceso es un concepto complejo y multidimensional, y de difícil evaluación en estudios de investigación<sup>(4,5)</sup>. Uno de sus aspectos es la disponibilidad, es decir, su oferta a la población, la presencia de los recursos para que puedan ser utilizados. Sin embargo, la mera disponibilidad no garantiza el acceso, ya que pueden interponerse múltiples barreras (geográficas, económicas, religiosas, culturales, entre otras). La presencia de barreras es otra de las dimensiones del acceso.

En marzo de 2022 se constituyó el grupo Promoción del Acceso a los Recursos en Hemostasia y Trombosis, integrado por socios y socias del grupo CAHT (Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis), de distintos lugares del país, especialistas en hematología y bioquímica con experiencia en hemostasia y trombosis. El proyecto surgió por la fuerte convicción del grupo CAHT respecto al lugar central que deben tener las problemáticas de acceso en las actividades de las sociedades científicas.

El primer paso del grupo fue el desarrollo de un relevamiento nacional de los recursos disponibles en hemostasia y trombosis que presentaremos a continuación. Los objetivos del estudio fueron:

- Describir la disponibilidad de los recursos humanos y físicos (diagnósticos y terapéuticos) en hemostasia y trombosis en los centros asistenciales de Argentina en 2022
- Identificar diferencias regionales y/o entre los sectores privado y público en la disponibilidad de los recursos mencionados

### Materiales y métodos

Estudio de cohorte transversal. Se incluyeron centros asistenciales de la República Argentina. Se obtuvieron datos respecto a la disponibilidad de recursos humanos, diagnósticos, y terapéuticos durante el año 2022. Para ello se envió una encuesta en formulario de Google mediante las vías oficiales de comunicación del Grupo CAHT. Además, la misma fue distribuida en el XV Congreso Argentino del grupo CAHT 2022 y por envíos informales a profesionales de nuestro país. No fueron incluidos los centros que aportaron un porcentaje menor del 70% de los datos solicitados.

Las unidades de análisis fueron los centros asistenciales. Los mismos se clasificaron en instituciones con internación, centros de atención ambulatoria y laboratorios. Los centros con internación fueron clasificados en complejidad según las categorías del registro REFES (Registro Federal de Establecimientos de Salud)<sup>(6)</sup>. El registro caracteriza a los centros con *Unidad de Terapia Intensiva (UTI) especializada* a aquéllos en los que se atienden pacientes de muy alta complejidad, como post operatorios de cirugías cardíacas o trasplantes. Además, las instituciones fueron agrupadas según el tipo de gestión en públicos y privados. También se registró el tipo de población asistida por el centro: adulta, pediátrica, mixto (pediátrico y adultos).

Los centros asistenciales fueron agrupados en seis regiones:

- CABA
- Gran Buenos Aires y La Plata (GBA/LP)
- Centro y Cuyo: resto de la provincia de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, La Pampa, Mendoza, San Luis y San Juan
- Noroeste (NOA): Tucumán, Salta, Jujuy, La Rioja, Catamarca, Santiago del Estero
- Nordeste (NEA): Entre Ríos, Corrientes, Formosa, Chaco, Misiones
- Sur: Río Negro, Neuquén, Chubut, Santa Cruz, Tierra del Fuego

Se colectaron datos sobre la disponibilidad de recursos humanos en los centros asistenciales, diagnósticos y terapéuticos. Se relevó información sobre los recursos diagnósticos y terapéuticos de las enfermedades de mayor prevalencia y/o morbi-mortalidad del área.

A continuación se detallan los recursos relevados:

- **Variables de recursos humanos:** modo de organización de la atención hematológica (servicio, especialista sin conformar un servicio, ausencia de especialistas), número de especialistas en hematología por institución, presencia de sistema de formación en hematología, bioquímicos especialistas en hemostasia/hematología;
- **Variables de recursos diagnósticos:** TP/APTT/RIN, corrección de TP y APTT con plasma normal, recuento de plaquetas por contador automatizado, fibrinógeno por Clauss, fibrinógeno derivado del TP, tiempo de trombina (TT), tiempo de reptilasa, dímero D (DD)/productos de degradación de la fibrina (PDF), heparinemia por Anti

Xa, medición de algún anticoagulante oral directo (DOAC), determinación de los factores de la coagulación, pruebas de 1<sup>er</sup> nivel para enfermedad de von Willebrand -EvW- (FVIII:C, VWF:Ag, VWF:RCo -o actividad de VWF-), pruebas de 2<sup>o</sup> nivel para EvW (prueba de agregación plaquetaria inducida por ristocetina-RIPA- a bajas dosis, análisis de multímeros del VWF, ensayo de unión del VWF al FVIII (VWF: FVIIIIB), ensayo de unión de VWF al colágeno (VWF:CB), cuantificación de VWFpp -propéptidos-), prueba de desmopresina, prueba de agregación plaquetaria, evaluación de adhesividad plaquetaria, estudios genéticos de mutación factor V Leiden y protrombina 20210, determinación de antitrombina, proteína C y S, estudios de síndrome antifosfolípido (inhibidor lúpico, anticardiolipinas, anti-beta 2 glicoproteínas), inhibidor de FVIII, ADAMTS 13 (antígeno, actividad, inhibidor), pruebas viscoelásticas, anti-factor plaquetario 4 / heparina (anti-PF4/hep), ecodoppler venoso, angiogramía de pulmón.

- **Variables de recursos terapéuticos:** enoxaparina o heparina no fraccionada para tromboprofilaxis, disponibilidad de DOACs o enoxaparina para el tratamiento de trombosis asociada a cáncer, disponibilidad de enoxaparina para profilaxis o tratamiento en embarazadas, terapias endovasculares en enfermedad trombo-embólica, inserción de filtro de vena cava inferior (FVCI), transfusión de plaquetas, transfusión de plasma, administración de concentrados protrombóticos, administración de concentrado de fibrinógeno o transfusión de crioprecipitados, utilización de desmopresina previo a procedimientos, plasmaféresis terapéutica, inmunoglobulina G endovenosa (IGEV) para el tratamiento de urgencia en trombocitopenia inmune (TI), y terapias de 2<sup>a</sup> línea en TI.

En los recursos analíticos se evaluó si la determinación se realizaba en la institución o se derivaba la muestra de sangre o al paciente para la medición en otro centro. Se definió disponibilidad del recurso ante la existencia de alguna de las dos situaciones previas (realización en centro o derivación de muestra/paciente). Además, en el caso de la derivación, se definió un tiempo máximo de obtención del resultado según el estudio y la lógica en la necesidad del resultado para la decisión terapéutica.

En cuatro recursos terapéuticos (anticoagulación en trombosis asociada a cáncer, indicación de

enoxaparina en embarazadas y las 2 variables de terapias en TI) se utilizó un amplio abanico de opciones de respuesta contemplando los distintos escenarios de disponibilidad del recurso. Para el análisis comparativo se consideró disponibilidad en estos dos escenarios: “Disponible en todos los pacientes” y “Dependiente de la cobertura, lo obtengo en la mayoría de los pacientes”.

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables categóricas fueron presentadas como valores absolutos y relativos, y las numéricas con media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil (RIC 25-75) según su distribución. Además, se realizaron comparaciones entre los centros de gestión pública versus privada, y entre distintas regiones, utilizando Chi cuadrado.

## Resultados

### Datos generales

En el estudio se incluyeron 215 centros de 77 ciudades argentinas. Se obtuvieron datos de instituciones de todas las provincias. En la figura 1 y en la tabla 1 se muestra la distribución de los centros por regiones. La mayoría de los encuestados fueron especialistas en hematología. El 85,5% de los centros analizados contaban con internación. Como se observa en la tabla 2, predominaron las instituciones con UTI.

Ciento seis instituciones (46%) atendían a adultos y 15 (7%) brindaban atención exclusiva a pacientes pediátricos. El resto atendía a ambos tipos de pacientes. La distribución según el tipo de gestión (pública o privada) fue equivalente (Tabla 2).

### Recursos humanos

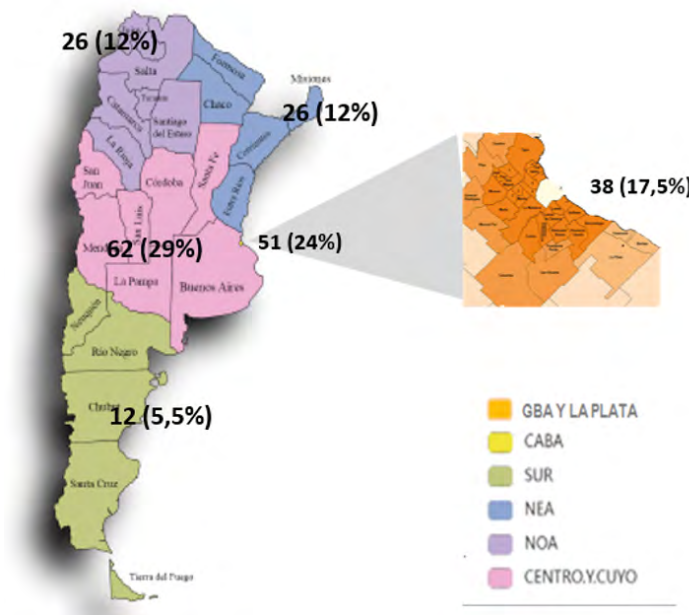
En los centros con atención a pacientes (n=204, se excluyeron los laboratorios) se analizó cómo se organizaba la prestación de servicios hematológicos. En 107 (52%) de las instituciones existía servicio de hematología, en 88 (44%) centros había especialistas en hematología sin conformar un servicio, y el resto de las instituciones no contaban con especialistas. En el total de la cohorte, la mediana de especialistas en hematología por institución fue de 3 (RIC 1-5). Se encontraron diferencias marcadas entre las medianas de las regiones: CABA (5), Centro/Cuyo (3,5) GBA/LP (2), NOA (2), NEA (1) y SUR (1). Considerando los centros con internación (n=184), el 27% contaba con 1 o ningún especialista en hematología. En la figura 2 se pueden observar las disparidades entre las regiones en el porcentaje de centros con 1 o ningún especialista.

En el estudio se relevó el porcentaje de centros con internación (n=184) que poseían sistemas de formación en hematología. En 116 (63%) la respuesta fue negativa, 49 (27%) contaban con residencias, 10 tenían sistemas de concurrencia (5%) y 9 formación mediante becas (5%). En este aspecto se encontraron diferencias entre las regiones. Destacamos que el 54% de los centros de CABA poseía algún sistema de

formación, en cambio el porcentaje se reducía marcadamente en GBA/LP (30%), NEA (23%) y NOA (26%). Un solo centro del SUR reportó que brindaba formación en hematología.

En la figura 3 se muestra el porcentaje de centros con bioquímicos especialistas en hemostasia/hematología. El 59% de los centros del país reportaron que trabajaban especialistas. El porcentaje fue similar en

**Figura 1.** Distribución por regiones de los centros incluidos



CABA: Ciudad autónoma de Buenos Aires; GBA/LP: Gran Buenos Aires y La Plata; NOA: Noroeste Argentino; NEA: Noreste Argentino

**Tabla 1.** Distribución y caracterización de los centros incluidos

Regiones	Cantidad de centros N (%)	Cobertura (%)		Centros con internación (%)
		Público	Privado	
CABA	51 (24)	35%	65%	90%
Gran Buenos Aires y La Plata	38 (17,5)	63%	37%	97%
Centro y Cuyo	62 (29)	48,5%	51,5%	100%
NOA	26 (12)	65,5%	34,5%	73%
NEA	26 (12)	61,5%	38,5%	84,5%
SUR	12 (5,5)	25%	75%	75%

Centros por provincias

Centro y Cuyo: Resto de la provincia de Buenos Aires (15), Córdoba (18), Santa Fe (16), La Pampa (2), San Luis (4), Mendoza (5), San Juan (2)

NOA: Tucumán (7), Salta (10), Jujuy (1), Santiago del Estero (4), La Rioja (1), Catamarca (3)

NEA: Entre Ríos (10), Corrientes (5), Chaco (3), Misiones (7), Formosa (1)

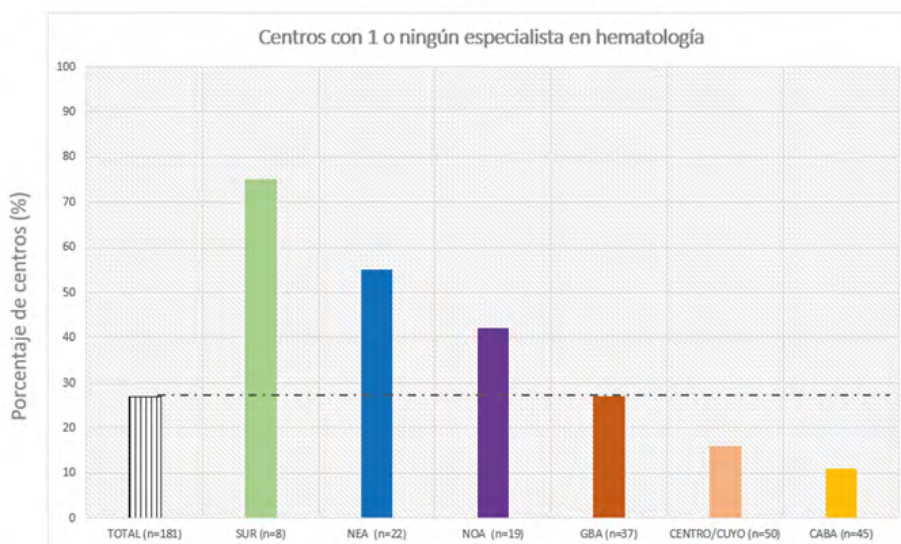
SUR: Neuquén (5) Río Negro (2), Chubut (2), Santa Cruz (2), Tierra del Fuego (1)

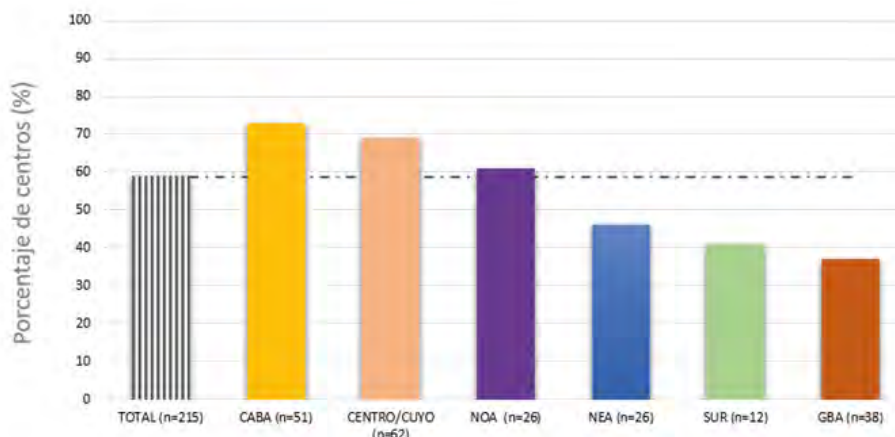
Tabla 2. Datos generales

<b>Instituciones incluidas, n</b>	<b>215</b>
Centros con internación, n (%)	184 (85,5)
Internación con UTI, n	91
Internación con UTI especializada, n	55
Internación de complejidad baja o mediana, n	38
Centros sin internación, n (%)	20 (9,5)
Laboratorios, n (%)	11 (5)
<b>Especialidad del encuestado, n (%)</b>	
Hematólogo	116 (54)
Bioquímico	62 (29)
Hematólogo y bioquímico*	27 (12)
Internista	5 (2,5)
Otro	5 (2,5)
<b>Años de trabajo en la institución del encuestado, mediana (RIC)</b>	<b>12 (5-22)</b>
<b>Población de pacientes de la institución, n (%)</b>	
Adultos	106 (49)
Pediátricos	15 (7)
Ambos	94 (44)
<b>Tipo de gestión, n (%)</b>	
Pública	108 (50)
Privada	107 (50)

\*La encuesta fue respondida por un médico hematólogo y por un bioquímico  
 UTI: Unidad de terapia intensiva; RIC: Rango inter-cuartil

Figura 2. Porcentaje de centros por región con 1 o ningún especialista médico en hematología



**Figura 3.** Porcentaje de centros con bioquímico especialista en hemostasia/hematología

los centros con UTI y superior (71%) en los efectores con UTI especializadas.

En un mayor porcentaje de centros públicos se desempeñaban bioquímicos especialistas (70% vs 53%,  $p=NS$ ), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. La región con menor porcentaje de centros con especialistas fue GBA/LP (37%).

### Recursos diagnósticos

#### Pruebas básicas de la coagulación

Se detectó una amplia disponibilidad de las pruebas básicas de la hemostasia: TP-APTT-RIN (96,5%), recuento de plaquetas por contador automatizado (96%) y corrección de APTT con plasma normal (88,5%). Un alto porcentaje de centros realizaban la determinación de fibrinógeno por Clauss (80%) o derivaban la muestra con resultado en menos de 48 horas (9%). Respecto al tiempo de trombina (TT), el 72% de los centros reportaron que lo realizaban, el 14% derivaba la muestra (con resultado antes de las 48 horas) y el 14% no disponía de la prueba.

#### Monitoreo especializado de la coagulación

Del total de los centros relevados, el 47% ( $n=101$ ) realizaban heparinemia por anti Xa, 21,5% ( $n=47$ ) derivaban la muestra a otra institución con resultado en 48 horas y el 31,5% ( $n=68$ ) no lo tenía disponible. En la figura 4 se muestra la disponibilidad de heparinemia por anti Xa en las distintas regiones. La disponibilidad (por realización en centro o derivación) fue del 70% en las instituciones con UTI ( $n=91$ ) y del 85% en las instituciones con UTI especializadas ( $n=55$ ). Una mayor proporción de centros privados tenían disponible la prueba (por

realización o derivación) comparado con los centros públicos (88% vs 59%,  $p<0,0001$ ).

La amplia mayoría de los centros del país 73% ( $n=158$ ) no contaban con pruebas para medición de algún DOAC. El 13% ( $n=27$ ) derivaba la muestra con obtención del resultado en 48 horas, y sólo el 9% ( $n=19$ ) realizaba la determinación en la institución (5% de los encuestados no reportaron información). La mayoría de los centros que contaban con la prueba eran de CABA ( $n=7$ ) o Centro/Cuyo ( $n=7$ ). En el 2022, ningún centro del NOA informó que contaba con la prueba (3 derivaban muestras a otras regiones), y sólo uno del SUR la poseía. La disponibilidad en GBA/LP fue muy baja: 5% ( $n=2$ ) de los centros contaban con la prueba y 8% ( $n=3$ ) derivaban la muestra. Sólo 6 instituciones públicas disponían de la prueba en el centro o por derivación.

#### Factores de la coagulación

En la tabla 3 se muestra la proporción de centros con disponibilidad de los distintos factores de la coagulación. El 52% de los centros del país relevados no tenían disponible para sus pacientes la determinación de factor XIII (por realización en el centro o derivación). El 9% de los centros reportaron que realizaban la medición de todos los factores, y el porcentaje ascendía a 39% cuando también se contemplaba la derivación.

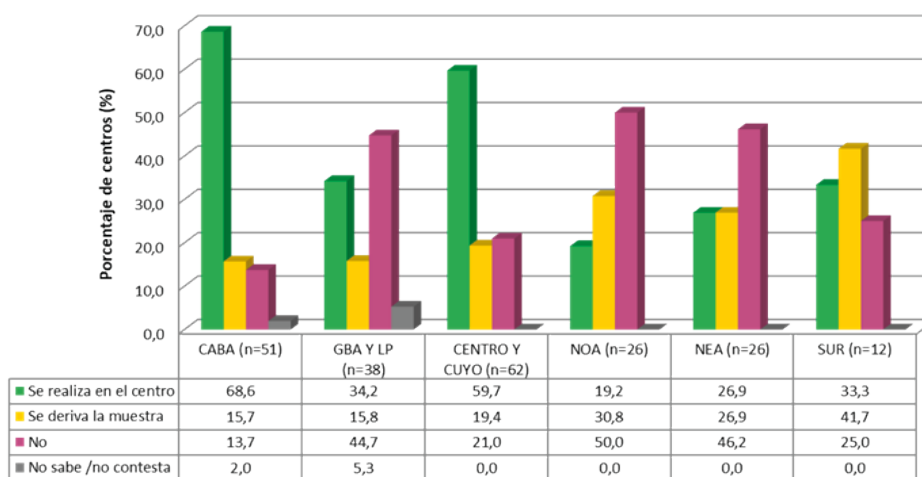
#### Patologías hemorrágicas: enfermedad de von Willebrand, trombocitopatías y hemofilia adquirida

En la EvW, el 36% ( $n=77$ ) de las instituciones reportaron que realizaban las pruebas de primer nivel, 32% ( $n=69$ ) derivaba la muestra a otro centro con

resultado en menos de 72 horas y un porcentaje similar no tenía disponibilidad de las pruebas. Se detectaron disparidades regionales (Figura 5) y entre los sectores público y privado (Figura 6). La disponibilidad de las pruebas de diagnóstico de 2° nivel de EvW fue muy baja: el 12% contaba con alguna prueba y el 26% tenían capacidad para derivar al paciente. Se evaluó la disponibilidad de la prueba de la desmopresina en los centros con atención de pacientes

(n=204, se excluyeron los laboratorios). El 22% reportaron que realizaban la prueba en su centro, en 27,5% que derivaban el paciente a otra institución, mientras que un 47% no tenía capacidad de ofrecer el estudio a sus pacientes (un 3,5% de los encuestados no reportaron información). Un alto porcentaje de los centros (42%) que realizaban estudios de 1er nivel de EvW no efectuaban pruebas de la desmopresina (Figura 7).

**Figura 4.** Disponibilidad en las regiones de heparinemia por Anti Xa (n=215)

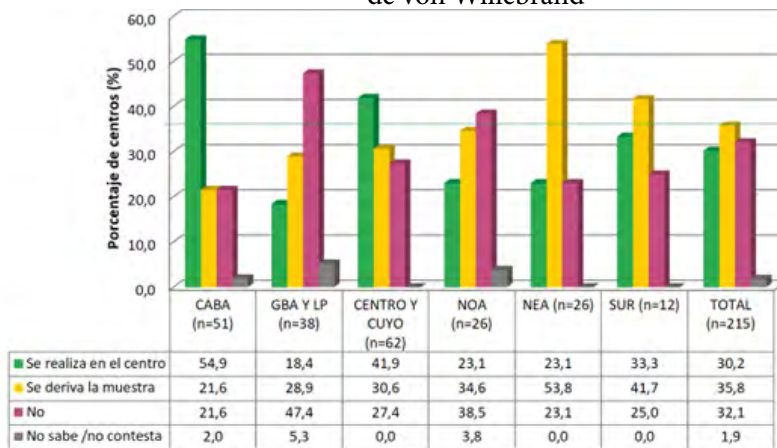


**Tabla 3.** Disponibilidad de factores de la coagulación por regiones.

Factores II, V, VII, VIII, IX, X (Todos ellos), %	Total	CABA	GBA/ LP	Centro/ Cuyo	NOA	NEA	SUR
Se realiza en el centro	52,5	74,5	34	61,5	46	34,5	25
Se deriva la muestra*	17	15,5	26,5	24	38,5	46	58
No está disponible	29	10	34	14,5	15	15,5	17
No sabe/ no contesta	1,5	0	5,5	0	1,5	0	0
<b>Factor XI y XII, %</b>							
Se realiza en el centro	34	59	21	39	19	19	0
Se deriva la muestra*	26	11,5	21	21	38,5	46	58
No está disponible	36	23,5	52,5	37	35	35	42
No sabe/ no contesta	4	6	5,5	3	7,5	0	0
<b>Factor XIII, %</b>							
Se realiza en el centro	16	27,5	10,5	19	4	4	16
Se deriva la muestra*	26	19,5	18,5	21	38,5	42	26
No está disponible	52	39	66	55	50	54	51,5
No sabe/ no contesta	6	13	5	5	7,5	0	6,5

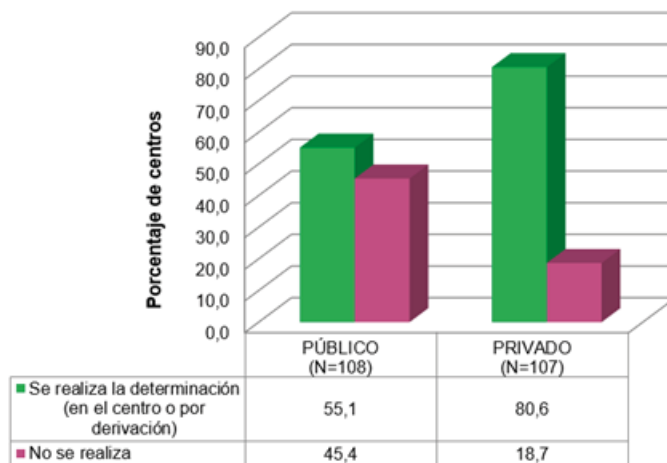
\*Se deriva la muestra y se obtiene el resultado en menos de 48 horas

**Figura 5.** Disponibilidad por regiones de las pruebas diagnósticas de 1° nivel en enfermedad de von Willebrand



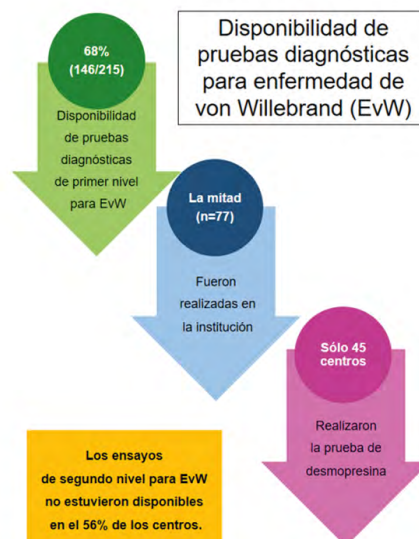
P=0,018

**Figura 6.** Comparación entre los sectores en la disponibilidad de pruebas de 1er nivel en enfermedad de von Willebrand



P<0,0001

**Figura 7.** Relación entre las pruebas diagnósticas en enfermedad de von Willebrand y prueba de la desmopresina



La mayoría de los centros del país (50,5%) reportaron que no podían brindar a sus pacientes pruebas de agregación plaquetaria. Por otro lado, el 13,5% informaron que realizaban la prueba y un 32% tenían capacidad de derivar al paciente (el 4% de los encuestados no reportaron respuesta). En la figura 8 se puede observar la proporción de centros por regiones que contaban con agregación plaquetaria o que tenían capacidad para derivar al paciente. Se observaron disparidades, y GBA/LP era la región con menor porcentaje de disponibilidad de la prueba. En los siguientes distritos se detectaron instituciones con agregómetros: CABA, GBA/LP, Santa Cruz, Corrientes, Misiones, Santa Fe, Tucumán, Córdoba y Neuquén, aunque en estas últimas dos provincias sólo en centros privados. Una mayor proporción de centros privados tenían disponibilidad de la prueba (por realización o derivación del paciente) comparado con los públicos (55% vs 37%,  $p=0,008$ ). La disparidad fue más notoria en el AMBA-Área Metropolitana de Buenos Aires- (56% vs 28,5%,  $p=0,01$ ). La disponibilidad de la determinación de inhibidor de factor VIII se puede describir en tercios: 31% realizaban la prueba en el centro, 32% derivaban la muestra y 34% no contaban con el recurso (3% no reportaron información). En la figura 9 se muestran las disparidades regionales. También se detectaron diferencias según el tipo de gestión de los centros, ya que se observó una mayor proporción de centros privados con disponibilidad (realizada en centro o por derivación) de la prueba (72,9% vs 51,9%,  $p=0,001$ ).

### Estudios de trombofilias

En la figura 10 se describe la disponibilidad de los estudios de trombofilia. Se detectaron marcadas disparidades entre las regiones en la proporción de instituciones que realizaban la determinación de inhibidor lúpico: CABA (63%), GBA/LP (39,5%), Centro/Cuyo (61%), NOA (19%), NEA (23%), SUR (42%). Se evaluó la relación entre la realización de inhibidor lúpico en los centros y la presencia de bioquímico especialista en hemostasia/hematología (figura 11). Una mayor proporción de centros en los que se realizaba inhibidor lúpico presentaba bioquímico especialista en hemostasia/hematología (80, 2% vs 40,4%,  $p<0,0001$ ).

### Diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina (HIT)

Se detectó una muy baja disponibilidad de las

pruebas de anticuerpos anti-PF4/hep. Teniendo en cuenta los centros con internación ( $n=184$ ), el 79% ( $n=146$ ) respondieron que no disponían del estudio, 11,5% ( $n=21$ ) derivaba la muestra con resultado en menos de 48 horas y sólo el 4% ( $n=8$ ) realizaba la determinación (5% no reportaron información). Centros de 3 regiones reportaron que realizaban la prueba: CABA ( $n=5$ , 11%), GBA/LP ( $n=2$ ; 5,5%) y Centro/Cuyo ( $n=1$ ; 2,2%). El NEA y el SUR no tenían disponibilidad de la prueba diagnóstica (Figura 12). En la figura 13 se muestra la diferencia en la disponibilidad entre los sectores privado y público (26,5% vs 5,9%,  $p<0,0001$ ). Una minoría de centros públicos realizaba la prueba o derivaba la muestra.

### Otras pruebas analíticas

Se registró una alta disponibilidad de dímero D (DD) cuantitativo y de PDF: 72% por realización en la institución y 15% por derivación con resultado en las primeras 48 horas.

Como contrapartida, la disponibilidad de ADAMTS 13 (antígeno, actividad, anticuerpos) fue baja: 3% ( $n=7$ ) se realizaba en el centro, 35,5% ( $n=76$ ) se derivaba la muestra, y el 57,5% (124) no contaba con disponibilidad del estudio (4% no informado).

### Diferencias público-privado de pruebas analíticas en AMBA

En la región del AMBA, detectamos asimetrías muy marcadas entre los sectores público y privado en la disponibilidad de la mayoría de las pruebas de laboratorio (Tabla 4).

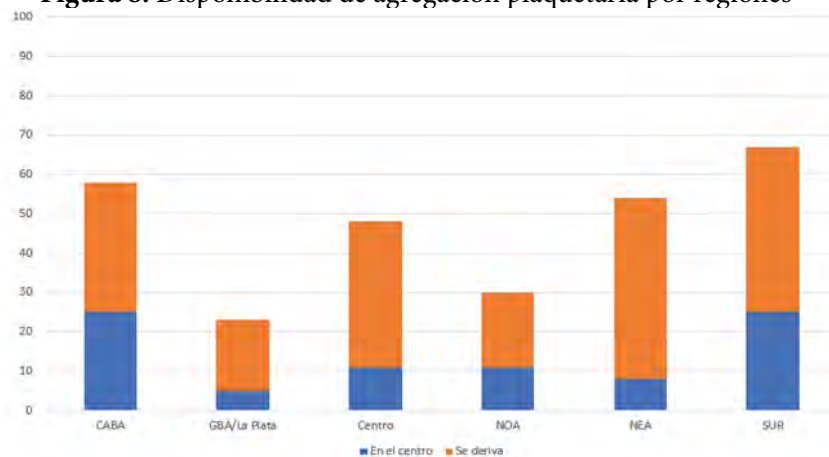
### Pruebas viscoelásticas

Se evaluó la disponibilidad de tromboelastograma/ROTEM en los centros con UTI especializada ( $n=55$ ). En la mayoría de ellos el recurso no estaba disponible (Figura 14).

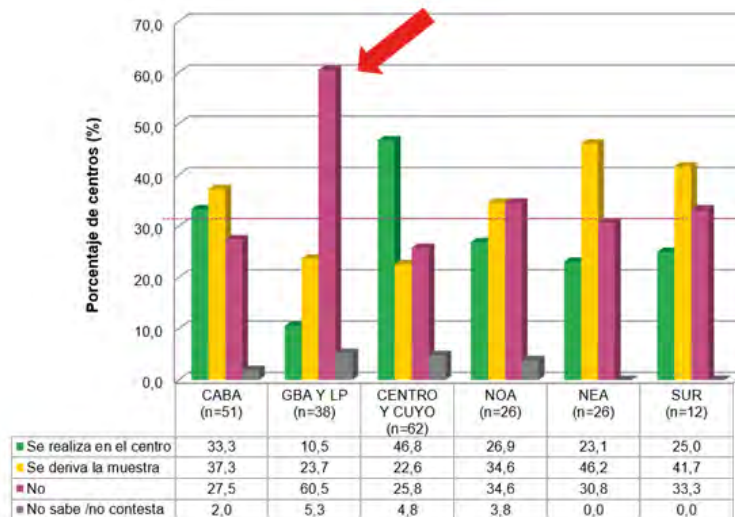
### Estudios por imágenes

En la tabla 5 se describe la disponibilidad de la ecografía doppler y de angiogramografía para el diagnóstico de tromboembolismo de pulmón. Respecto a este último estudio, se detectó que una mayor proporción de centros privados contaban con el recurso (76% vs 56%,  $p=0,003$ ). No se observaron diferencias regionales notorias. Las áreas con menor proporción de centros con el recurso fueron GBA/LP (58%) y el NOA (54%).

**Figura 8.** Disponibilidad de agregación plaquetaria por regiones



**Figura 9.** Disponibilidad de inhibidor de FVIII por regiones



La región de GBA/LP fue la que presentó el mayor porcentaje de centros sin disponibilidad de inhibidor de FVIII. La diferencia con las otras regiones fue marcada.

**Figura 10.** Análisis de disponibilidad de estudios de trombofilias

ESTUDIO GENETICOS DE MUTACION FV LEIDEN Y PROTROMBINA 20210A		n	%
Se realiza en el centro		46	21,4
Se deriva la muestra		105	48,8
No		60	27,9
No sabe /no contesta		4	1,9

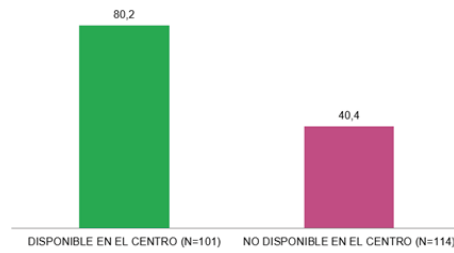
  

ANTITROMBINA III, PROTEINA C, PROTEINA S LIBRE Y RESISTENCIA A LA PROTEINA C ACTIVADA		n	%
Todas las pruebas		66	30,7
Algunas de ellas		38	17,7
Se deriva la muestra		74	34,4
No		32	14,9
No sabe /no contesta		5	2,3

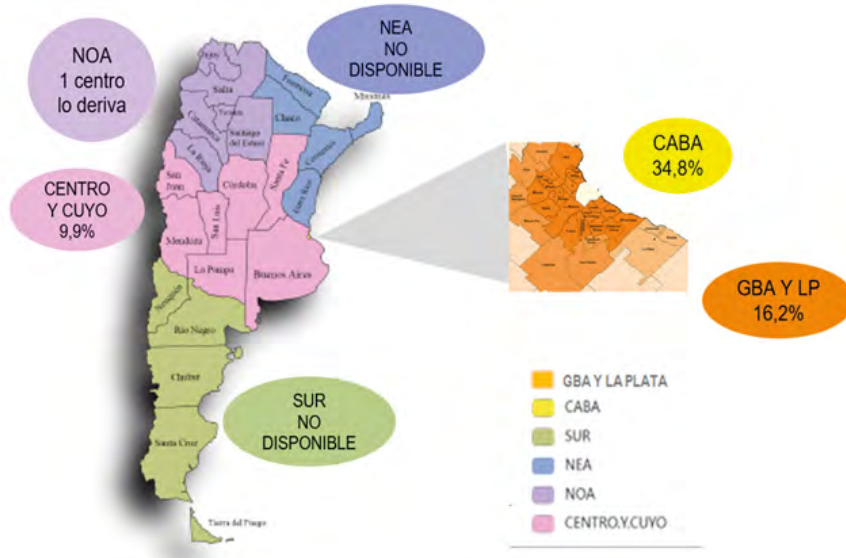
  

INHIBIDOR LUPICO, ANTICARDIOLIPINAS/ ANTIB2 GLICOPROTEINAS		n	%
Todas las pruebas		101	47,0
Algunas de ellas		31	14,4
Se deriva la muestra		54	25,1
No		23	10,7
No sabe /no contesta		6	2,8

**Figura 11.** Comparación entre los sectores público y privado en el porcentaje de centros con disponibilidad de anti-PF4/hep

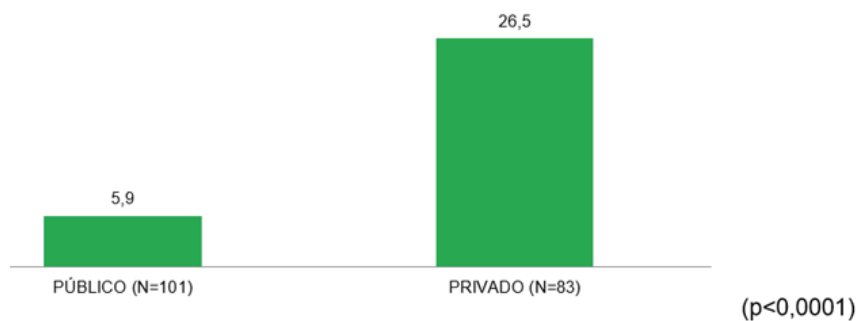


**Figura 12.** Disponibilidad de anti-PF4/hep en centros con internación (n=184) en las regiones argentinas



Anti-PF4/hep: Anticuerpos anti complejo heparina/factor plaquetario 4

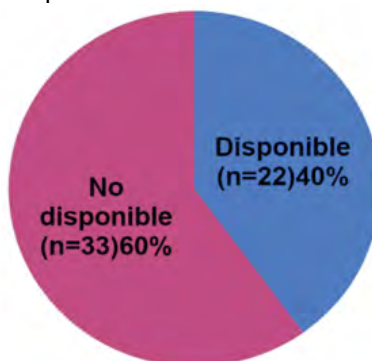
**Figura 13.** Comparación entre los sectores público y privado en el porcentaje de centros con disponibilidad de anti-PF4/hep



**Tabla 4.** Comparación de las pruebas de laboratorio entre los sectores público y privado en la región del AMBA

	<b>Público</b> N=42 n (%)	<b>Privado</b> N=41 n (%)	<b>p</b>
Anti Xa	25 (59,5)	33 (80,5)	0,037
DOACs	4 (9,5)	14 (34)	0,007
FXIII	13 (31)	19 (46)	0,150
EvW 1° nivel	19 (45)	34 (83)	0,0001
Agregación plaquetaria	12 (28,5)	23 (56)	0,011
Inhibidor de VIII	13 (31)	32 (78)	0,0001
Anti-H/PF4	3 (7)	19 (46)	0,0001

Anti Xa: heparinemia por anti Xa; DOACs: anticoagulantes orales directos; EvW: enfermedad de von Willebrand; anti-PF4/hep: Anti complejo heparina/factor plaquetario 4

**Figura 14.** Disponibilidad de pruebas viscoelásticas en centros con UTI especializada**Tabla 5.** Disponibilidad de pruebas para diagnóstico de enfermedad tromboembólica venosa

	<b>Ecodoppler</b> n (%)	<b>Angiotomografía</b> n (%)
Se realiza en el centro	157 (77)	134 (66)
No disponible	35 (17)	53 (26)
No sabe /no contesta	12(6)	17 (8)

### Recursos terapéuticos

#### Terapias anticoagulantes

En los centros con internación (n=184), se observó una amplia disponibilidad de heparina no fraccionada (91%), enoxaparina (91%), ambas para profilaxis, y enoxaparina para el inicio de tratamiento de enfermedad tromboembólica venosa (92%).

En la tabla 6 se describe la disponibilidad de enoxaparina para la profilaxis/tratamiento de las embarazadas y, además, la disponibilidad de enoxaparina o DOACs para el tratamiento de la trombosis asociada a cáncer. Respecto a este último recurso se

observaron diferencias entre los sectores privado y público (privado 77% vs público 42%, p=0,0001).

#### Terapias endovasculares

En los centros con internación (n=184) se evaluó la posibilidad de inserción de filtro de vena cava inferior (FVCI). Se obtuvieron las siguientes respuestas: disponible en 50,5% (n=93), no disponible 32,5% (n=60), y no se obtuvieron datos en 17% (n=31). La disponibilidad en los centros privados duplicó a la de los públicos (70% vs 35%, p=0,0001). El GBA/LP fue el área con menor proporción de centros con

internación relevados con posibilidad de inserción de FVCI: 48,5%. La disponibilidad en el resto de las regiones fue: CABA (59%), Centro/Cuyo (61%), NOA (58%), NEA (64%), SUR (78%).

Respecto a las terapias endovasculares para ETV, se detectó una disponibilidad del 48% en los centros con internación encuestados. Al igual que con FVCI, un porcentaje marcadamente mayor de los centros privados contaban con el recurso (69% vs 31%,  $p=0,0001$ ).

### Terapias con hemocomponentes y hemoderivados

Se observó una alta disponibilidad para transfusión de plaquetas y plasma en los centros con internación (Figura 15).

En la tabla 7 se describe la disponibilidad, en los centros con internación, para la infusión de concentrado protrombínico y para la administración de fibrinógeno/crioprecipitados. Como se puede observar, el porcentaje de centros con este último recurso fue más elevado respecto a la disponibilidad de concentrados protrombínicos. Una proporción más alta de centros privados contaban con concentrado protrombínico (70% vs 47,5%,  $p=0,002$ ). Como contrapartida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en fibrinógeno/crioprecipitados entre los sectores público y privado, ni tampoco entre las regiones (rango de disponibilidad entre 72% y 82% en las regiones); aunque sí las hubo en la disponibilidad de concentrado protrombínico. El NEA (50%) y NOA (36%) fueron las regiones con un porcentaje menor de centros relevados con acceso a la terapia.

### Indicación de desmopresina previo a procedimientos

El 49% de los centros con internación ( $n=184$ ) reportaron que habitualmente tenían a disposición desmopresina para los procedimientos y un 20% tenían acceso con una disponibilidad irregular. No se observaron diferencias significativas entre las regiones. El NOA mostró el porcentaje menor de centros con disponibilidad (32%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los centros privados y públicos (57% vs 43%,  $p=0,058$ ).

### Terapia de recambio plasmático

En la figura 16 se detalla la proporción de centros con internación con terapia de recambio plasmático en

cada región. En este recurso también se observaron diferencias entre los sectores privado y público (72% vs 48%,  $p=0,003$ ).

### Tratamiento para trombocitopenia inmune (PTI)

En el estudio se relevó la disponibilidad de algunas terapias para la TI. Se evaluaron el acceso a la inmunoglobulina G EV (IGE EV) con hemorragia severa en las primeras 12 horas desde su indicación y a esquemas de 2ª línea (agonistas del receptor de la trombopoyetina o rituximab) en los primeros 7 días desde la prescripción médica. En la tabla 7 se resume la información obtenida. En ambos recursos se detectaron diferencias significativas en la disponibilidad (Respuestas a “todos los pacientes” o “a la mayoría de los pacientes”), con una mayor proporción para las instituciones privadas (Figura 17). Además, en ambas terapias se observó que las regiones del GBA/LP y NOA presentaban la menor proporción de centros con disponibilidad: en IGEV NOA 42% y GBA/LP 41%, y en terapias de 2ª línea, NOA 42% y GBA/LP 43%.

### Discusión

Presentamos un amplio relevamiento de los recursos de hemostasia y trombosis disponibles en Argentina en el año 2022. En el relevamiento se logró obtener información de instituciones de todas las provincias argentinas y 77 ciudades estuvieron representadas. Consideramos que es un aporte valioso para la gestión de los recursos del área. Hasta el momento existía muy escasa información al respecto, con datos fragmentados según algunas patologías específicas. En el relevamiento observamos una baja disponibilidad en general de los recursos de mayor complejidad. Además, se detectaron notorias disparidades regionales, principalmente en los recursos diagnósticos, con una tendencia a una distribución centralista. También los datos mostraron diferencias profundas entre los sectores públicos y privados, fundamentalmente en los recursos terapéuticos.

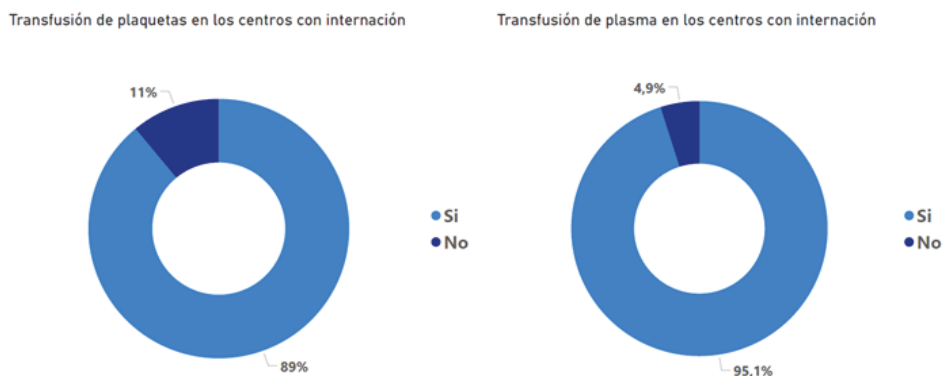
Los recursos humanos fueron evaluados desde la perspectiva de las instituciones, debido a que fueron las unidades de análisis. Por las características del estudio no se pudo determinar la cantidad y distribución de los especialistas en hematología o bioquímica en el país. Respecto a los especialistas en hematología, observamos un alto porcentaje de “trabajo solitario”, es decir, instituciones con sólo un

**Tabla 6.** Disponibilidad de enoxaparina para el manejo de pacientes embarazadas

	Enoxaparina para profilaxis/ tratamiento de embarazadas n (%)	Enoxaparina o DOACS para el tratamiento de ETV asociado a cáncer n (%)
Sí, en todos los pacientes	107 (53)	73 (36)
Depende de la cobertura, lo obtengo en la mayoría	31 (15)	47 (23)
Depende de la cobertura, lo obtengo en la minoría	8 (4)	16 (8)
No, en ocasiones se obtiene por otros medios (donaciones, préstamos)	11 (5)	11 (5)
Sí, pero la disponibilidad es muy irregular	0	14 (7)
No	2 (1)	20 (10)
No sabe/ no contesta	45 (22)	23 (11)

**Figura 15.**

Transfusión de plaquetas o PFC en todos los centros con internación (n=184)



**Tabla 7.** Disponibilidad de concentrados protrombínicos y concentrado de fibrinógeno/transfusión de crioprecipitados

	Infusión de concentrados protrombínicos n (%)	Concentrado de fibrinógeno o transfusión de crioprecipitados n (%)
Se realiza en el centro	106 (57)	142 (77)
La disponibilidad es muy irregular	26 (14)	15 (8)
No	35 (19)	16 (9)
No sabe/ no contesta	17 (9)	11 (6)

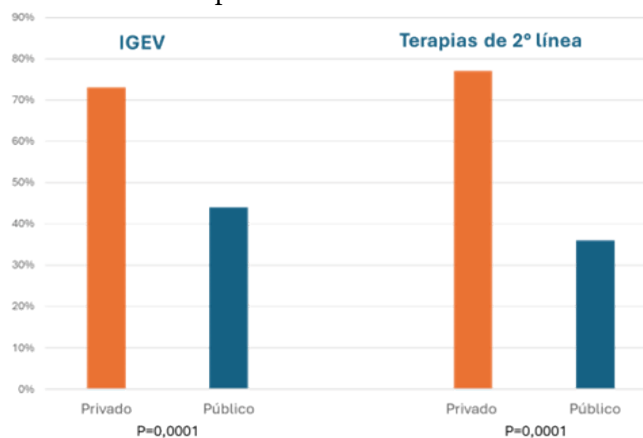
**Figura 16.** Disponibilidad en las regiones de la terapia de recambio plasmático



**Tabla 8.** Disponibilidad de IGEV y terapias de 2ª línea en TI

	IGEV para TI con sangrado severo n (%)	Terapias de segunda línea en PTI n (%)
Sí, en todos los pacientes	68 (37)	43 (21)
Depende de la cobertura, lo obtengo en la mayoría	37 (20)	71 (35)
Depende de la cobertura, lo obtengo en la minoría	8 (4)	12 (6)
No, en ocasiones se obtiene por otros medios (donaciones, préstamos)	7 (4)	14 (7)
La disponibilidad es muy irregular	28 (15)	16 (8)
No	15 (8)	25 (12)
No sabe/ no contesta	21 (11)	23 (11)

**Figura 17.** Comparación entre los sectores público y privado en la disponibilidad de IGEV y en las terapias de 2ª línea en TI



especialista. Esta condición suele generar problemas en el desempeño asistencial, principalmente por sobrecarga de trabajo o imposibilidad de discusión de casos complejos, barreras para el desarrollo académico, entre otros. La proporción de centros con trabajo solitario fue particularmente alta en el NOA, NEA y SUR. En las dos últimas regiones mencionadas superó el 50%. CABA fue la región con menor proporción, un dato esperable considerando la mayor densidad de profesionales médicos.

Aproximadamente el 60% de las instituciones reportaron que contaban con bioquímicos especialistas en hemostasia/hematología. Resulta sumamente complejo estimar si ese porcentaje es el adecuado para nuestro sistema de salud, teniendo en cuenta la escasa información publicada y algunas características de nuestro sistema, como su alta fragmentación. Sin embargo, pudimos observar que en alrededor de un 30% de los centros con UTI especializadas no trabajaban bioquímicos expertos en hemostasia/hematología. Consideramos que las instituciones que asisten a pacientes de una complejidad tan alta necesitan contar con este tipo de especialistas para brindar atención de calidad. Por otro lado, detectamos diferencias regionales marcadas en el porcentaje de centros con bioquímicos especializados. Resulta llamativamente bajo el porcentaje en GBA/LP (37%), la mitad que en otras regiones como CABA y Centro/Cuyo.

De manera interesante, la presencia de bioquímico especialista fue un factor que influyó en la disponibilidad de pruebas de mayor complejidad, como por ejemplo el inhibidor lúpico, que requiere un alto nivel de entrenamiento en el área.

En los recursos analíticos se consideró disponibilidad ante la presencia de la prueba en el centro o la derivación de la muestra/paciente. Se definió que el recurso estaba disponible para los pacientes atendidos en el centro relevado cuando podía ser ofrecido por realización en la institución o derivación. En ningún sistema del mundo todos los efectores de salud cuentan con la totalidad de las pruebas. Sin embargo, para evitar inequidades en el acceso es imprescindible que el sistema se organice según niveles de complejidad para que el recurso esté disponible cuando sea necesario. Para cumplir con ese objetivo es esencial desarrollar redes integradas de servicios de salud (RISS). Los modelos sanitarios con perspectiva de RISS tienen ventajas en la gestión y

asignación de los recursos<sup>(7,8)</sup>. Cuando las instituciones se organizan en red es más probable que se obtenga el objetivo de brindar asistencia de forma equitativa e integrada. Las RISS mejoran la accesibilidad del sistema, reducen la fragmentación. El desarrollo de las RISS debe estar orientado a las necesidades de la población que asiste. Por ese motivo, requiere ajustes continuos.

Existe un amplio desarrollo teórico respecto a las clasificaciones de las RISS. Una de las más útiles es la que se refiere a redes geográficas, que asisten a una población de una región determinada, o redes de aseguramiento, población definida según tipo de cobertura<sup>(9)</sup>. Las redes geográficas integradas verticalmente según niveles de complejidad con mecanismos aceitados de referencia y contra-referencia pueden ser un camino para optimizar el acceso a la salud.

Observamos una alta disponibilidad de las pruebas básicas de la coagulación. Sin embargo, la situación no fue similar en los estudios de mayor complejidad. La disponibilidad del dosaje de DOACs fue muy baja en el país (menor al 25%), y una minoría de centros de las regiones distintas a CABA y Centro/Cuyo podían ofrecer el estudio a sus pacientes. La disponibilidad de la prueba de heparinemia por anti Xa fue mayor, posiblemente debido a su mejor estandarización y uso expandido. Sin embargo, un porcentaje alto de centros de alta complejidad no tenían la prueba (30% centros con UTI y 15% con UTI especializada).

Detectamos dificultades significativas en el diagnóstico de los desórdenes hemorrágicos. Aproximadamente un tercio de los centros no tenían posibilidad de ofrecer a sus pacientes los estudios de 1<sup>er</sup> nivel de EvW. Además, se observaron notorias disparidades regionales y entre los sectores público y privado, a favor de este último. Un hallazgo relevante fue el alto porcentaje de centros que con capacidad de realizar estudios de 1<sup>er</sup> nivel de EvW que no realizaban la prueba de desmopresina. En el grupo hipotetizamos que razones logísticas (requerimiento de hospital de día, disponibilidad de recurso humano, acceso a la droga) y dificultad en el recupero de costos, podrían ser explicaciones de esta brecha. Además, hallamos barreras en el diagnóstico de hemofilia adquirida, ya que alrededor de un tercio de los centros no tenían capacidad de ofrecer a sus pacientes la detección de inhibidor de FVIII.

En este relevamiento detectamos una notoria limitación en el estudio de las disfunciones plaquetarias. Alrededor de la mitad de los centros reportados no podían ofrecer a sus pacientes la prueba de agregación plaquetaria. En el 2022, la mayoría de las provincias no tenían instituciones equipadas con agregómetros. Si tenemos en cuenta la imposibilidad técnica de derivar la muestra para obtener un resultado confiable, se plantea, como una posible solución, expandir la disponibilidad del equipamiento para incrementar el acceso al diagnóstico de las disfunciones plaquetarias.

La disponibilidad de la detección de anti-PF4/hep fue muy baja en el país en 2022. En amplias regiones, como el SUR y NEA, ninguna institución tenía capacidad para realizar diagnóstico de HIT por realización de la prueba o derivación. Los centros públicos excepcionalmente pudieron ofrecer la prueba a sus pacientes. En un estudio reciente conducido por nuestro grupo (en proceso de publicación) detectamos que una de las principales causas de la falta de disponibilidad era la baja sospecha clínica con la consecuente subestimación de la solicitud del estudio. El fortalecimiento de la formación en esta patología es una herramienta valiosa para optimizar el diagnóstico.

El análisis de los recursos terapéuticos mostró una asimetría muy notoria entre los sectores público y privado. En varias de las terapias de mayor complejidad, la proporción de instituciones privadas con el recurso disponible duplicaba a las públicas. Del análisis de estos resultados se afirma el grado de segmentación según tipo de cobertura del sistema de salud argentino.

El relevamiento cuenta con debilidades que es necesario poner en relieve para una mejor interpretación de los datos. Tal vez la de mayor peso sea el marcado predominio en el relevamiento de instituciones de complejidad alta y muy alta. Por ello, es

muy probable que la disponibilidad en la realidad sea inferior. Además, no se pudo determinar el impacto asistencial de las instituciones incluidas, es decir, el tamaño poblacional que cada centro atiende, permitiendo una determinación más precisa de la disponibilidad de cada recurso. Por otro lado, debido a que las unidades de análisis fueron los centros asistenciales, no se pudo estimar adecuadamente la fuerza de trabajo en el área en cuanto a cantidad de profesionales y su distribución.

En el grupo consideramos que las sociedades científicas están en condiciones de realizar aportes valiosos para ampliar el acceso a los recursos y reducir disparidades. Aunque la tarea no es sencilla, si tenemos en cuenta la complejidad del problema y las limitaciones de acción e incumbencia. Como se demostró en este proyecto, cuando conducen un relevamiento de los recursos disponibles, se puede alcanzar una amplia representación debido a las fuertes redes de profesionales establecidas en este tipo de organizaciones. Además, la formación de profesionales y la asesoría de los gestores de salud son acciones muy relevantes para disminuir las inequidades de acceso.

### Conclusiones

En este amplio relevamiento detectamos una disponibilidad sub-óptima de los recursos físicos de alta complejidad y un alto porcentaje de "trabajo solitario". Además, pudimos mensurar las disparidades público-privada y regionales en la disponibilidad en los recursos del área. Consideramos que el establecimiento y expansión de redes integradas es una estrategia que permitirá reducir las inequidades de acceso. Sin lugar a dudas, son necesarias políticas sanitarias activas para afrontar las notorias brechas de acceso a los servicios. Desde su lugar, las sociedades científicas pueden realizar valiosos aportes para obtener esa meta.

**Agradecimientos:** "A los profesionales que participaron con el envío de datos para el relevamiento, a Roberto Pozner y a la CD del CAHT 2021-2023, a Luis Bastos y a la CD del CAHT 2023-2024, a Miguel Castro Ríos".

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

### References

1. Zelmer J. Measuring Progress in Access to Health Services. *Health Policy*. 2018;14:6-9. doi: 10.12927/hcpol.2018.25554.
2. Almeida APSC, Nunes BP, Duro SMS, Facchini LA. Socioeconomic determinants of access to health services among older adults: a systematic review. *Rev Saude Publica*. 2017;51:50. doi: 10.1590/S1518-8787.2017051006661.
3. Navarro Pérez P, Jesús Contreras Sánchez A, Junco Gómez MC, Sánchez Villegas P, Sánchez-Cantalejo Garrido C, Luque Martin N. ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE MÉDICOS ESPECIALISTAS EN LA REPÚBLICA ARGENTINA. Informe del Ministerio de Salud Argentino, 2015.
4. Gulliford M, Figueroa-Munoz J, Morgan M, y col. What does 'access to health care' mean? *J Health Serv Res Policy*. 2002;7:186-8. doi: 10.1258/135581902760082517.
5. Garcia MM, Barbosa MM, Silva RM, Reis EA, Alvarez J, Assis Acurcio F, Godman B, Guerra Junior AA. Indicator of access to medicines in relation to the multiple dimensions of access. *J Comp Eff Res*. 2019 Sep;8(12):1027-1041. doi: 10.2217/cer-2019-0031.
6. [https://sisa.msar.gov.ar/sisadoc/docs/050101/refes\\_home.jsp](https://sisa.msar.gov.ar/sisadoc/docs/050101/refes_home.jsp)
7. Barrios O, Méndez C, Holder Morrison R, Suárez Jiménez J. Redes integradas de servicios e salud: el desafío de los hospitales. Presentación OMS/OPS Chile. Número 1, 2011.
8. Booth M, Hill G, Moore MJ, Dalla D, Moore MG, Messenger A. The new Australian Primary Health Networks: how will they integrate public health and primary care? *Public Health Res Pract*. 2016; 26:e2611603. doi: 10.17061/phrp2611603.
9. Vásquez Navarrete M, Vargas Lorenzo I. Redes integradas de servicios de salud: ¿solución o problema? *Revista de Ciencias de la Salud*. 2006; 4:5-9.



**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.

# kemex laboratorio

*Compañía líder en la producción de medicamentos oncológicos y oncohematológicos, inyectables y orales*



# Linfomas no Hodgkin de células B en Panamá: realidad de un centro de referencia nacional

Non-Hodgkin B cell lymphomas in Panama.  
Describing the reality of a national reference center

Salehji A<sup>1</sup> ; Cooke A<sup>2</sup> .

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Ciudad de Panamá, Panamá

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. Ciudad de Panamá, Panamá

Abdullahsalehji302@hotmail.com

Fecha recepción: 26/1/2024

Fecha aprobación: 9/4/2024



ARTÍCULO  
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 25-34  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** linfoma,  
epidemiología,  
Panamá.

**Keywords:** lymphoma,  
epidemiology,  
Panama.

## Resumen

**Introducción.** Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan aproximadamente el 3% de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial y, dentro de las neoplasias linfoides, representan un 90% del total. Panamá no cuenta con ningún estudio epidemiológico sobre los LNH y tampoco se han publicado datos que evidencien nuestra realidad en cuanto a esta entidad neoplásica, por lo que resulta necesario conocer los datos de esta entidad heterogénea.

**Material y métodos.** Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de corte transversal realizado en un centro de tercer nivel de complejidad. La muestra del estudio corresponde a 196 pacientes. Se evaluaron los expedientes físicos y digitales de cada uno de los casos. La información recolectada fue analizada mediante el programa SPSS 25.0. El objetivo principal es determinar las características clínicas y

epidemiológicas de los pacientes con LNH de células B incluidos en el estudio.

**Resultados.** 53% de los pacientes incluidos en el estudio corresponden al sexo masculino y 47% al sexo femenino. 74.8% debutaron en estadios avanzados de la enfermedad, relacionado probablemente a que un porcentaje similar reportó síntomas B. El linfoma difuso de células B grandes representa el subtipo más frecuente con más del 60% de los casos registrados. Valores de LDH >500 U/L y la presencia de síntomas B se asociaron a menor sobrevida global.

**Discusión.** Las características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de nuestra población son similares a las descritas en la región. Sin embargo, existe una mayor proporción de pacientes que debutan con síntomas B y estadios avanzados de la enfermedad. Se pudieron validar en nuestra población, factores de mal pronóstico descritos en otras latitudes.

## Abstract

**Introduction.** Non-Hodgkin lymphomas (NHL) represent approximately 3% of all cancers diagnosed worldwide and, within lymphoid neoplasms, they represent 90% of all cases. Panama does not have any epidemiological study on NHL and no data has been published that demonstrates our reality regarding this neoplastic entity, so it is necessary to know the data on this heterogeneous entity.

**Material and methods.** Observational, retrospective, analytical, cross-sectional study carried out in a third level complexity center. The study sample corresponds to 196 patients. The records of each of the cases were evaluated. The information collected was analyzed using the SPSS 25.0 program. The main objective is to determine the clinical and epidemiological characteristics of patients with B-cell NHL included in the study.

**Results.** 53% of the patients were male and 47% were female. 74.8% debuted in advanced stages of the disease, associated with a similar percentage reporting B symptoms. Diffuse large B cell lymphoma represents the most common subtype with more than 60% of registered cases. LDH values  $>500$  U/L and the presence of B symptoms were associated with lower overall survival.

**Discussion.** The epidemiological, clinical and therapeutic characteristics of our population are similar to those described in the region, however there is a greater proportion of patients who debut with B symptoms and advanced stages of the disease. It was possible to validate in our population poor prognostic factors that were described in other latitudes.

## Introducción

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas. Representan aproximadamente el 3% de todos los cánceres diagnosticados a nivel mundial y se describe que son el grupo de neoplasias hematológicas más frecuentes en la práctica clínica<sup>(1)</sup>. Dentro del grupo de las neoplasias linfoides, representan un 90% del total, mientras que el otro 10% corresponde a los linfomas de Hodgkin<sup>(2)</sup>.

Este grupo de neoplasias hematológicas pueden ser de células B en el 90% de los casos o de células T en el 10% restante<sup>(3)</sup>.

Los únicos datos disponibles en Panamá sobre neoplasias linfoproliferativas datan de 2022<sup>(4)</sup>, cuando se

realizó un análisis de incidencia del linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y linfoma folicular de 3 países de la región. Sin embargo, aparte de este estudio, no contamos con ningún estudio epidemiológico sobre los LNH, y tampoco se han publicado datos que evidencien nuestra realidad en cuanto a esta entidad neoplásica, por lo que todavía sigue siendo un misterio cuál es el tipo más frecuente, la edad media de presentación, en qué sexo predominan los LNH y otra serie de interrogantes epidemiológicas de relevancia.

## Materiales y métodos

Estudio observacional, retrospectivo, analítico, de corte transversal realizado en un centro público de tercer nivel de complejidad y de referencia nacional, donde se tratan la mayoría de los pacientes asegurados con neoplasias hematológicas, por lo que existe una heterogeneidad importante en la población que abarca.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LNH de células B diagnosticados y tratados en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid (CHDrAAM) desde enero 2015 hasta diciembre 2021.

El universo correspondía a 364 pacientes y la muestra mínima para un nivel de confianza de 95% y margen de error de 5% correspondía a 187 pacientes. Se excluyeron 42 casos por diagnóstico erróneo y 26 por no contar con expediente físico. Durante la recolección de datos, se excluyeron 54 casos cuyos expedientes no permitieron completar al menos el 50% del instrumento de recolección de datos, obteniendo una muestra de 196 pacientes.

Para la recolección de datos se evaluaron los expedientes físicos y digitales de cada uno de los casos y se procedió a completar el instrumento de recolección de datos. Cabe resaltar que las variables asociadas a valores de laboratorio al diagnóstico, tratamiento y seguimiento (respuesta obtenida) se obtuvieron a partir de información digital, el resto de datos se obtuvo según lo consignado en los expedientes. Toda la información fue recopilada en una hoja electrónica Excel y fue analizada mediante el programa SPSS 25.0. Se utilizaron cálculo de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas y para las cuantitativas, medias y desviación estándar. El análisis de sobrevivencia se realizó utilizando el método de Kaplan Meier, ajustado a los parámetros evaluados. Se tomó

la fecha de la primera consulta como evento inicial y la de última consulta como evento final para determinar sobrevida global.

El objetivo principal era determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con LNH de células B incluidos en el estudio. Los objetivos secundarios fueron conocer los subtipos más frecuentes, respuesta obtenida a la primera línea de tratamiento, esquemas utilizados en segunda línea y factores asociados a la sobrevida global.

El protocolo de investigación se realizó conforme a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Ética institucional, ubicado en la Policlínica Manuel Ferrer Valdéz.

### Resultados

Se incluyeron 196 pacientes, de los cuales 53% (n=104) eran del sexo masculino y el 47% (n=91)

del sexo femenino. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 59 años + 15.9 (Tabla 1).

En relación a la procedencia de los pacientes incluidos en este estudio, un 61% (n=92), provenían de la provincia de Panamá, seguidos de un 12% (n=24) de la provincia de Coclé y 10% (n=20) de las provincias de Veraguas y Los Santos.

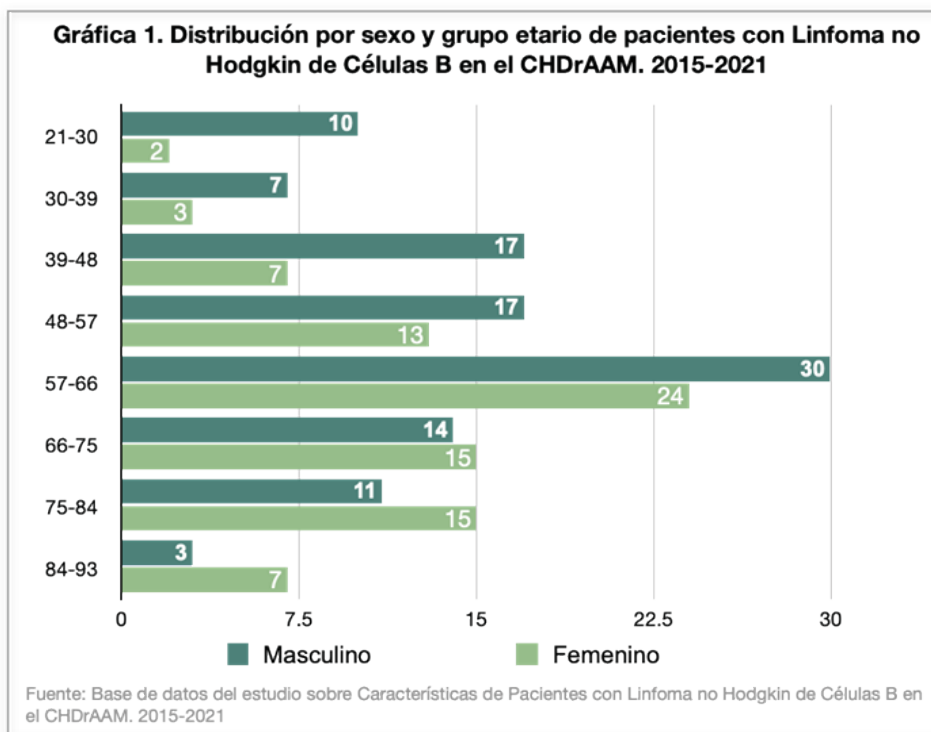
La figura 1 representa la distribución poblacional incluida en el estudio por grupo etario y sexo. El mayor porcentaje de la población, un 28% (n=54), se ubicaba entre el grupo de 57 a 66 años sin diferencia según el sexo. La mayoría de los pacientes tenían un buen estado funcional al diagnóstico. 141 pacientes (74.8%) debutaron con estadios avanzados de la enfermedad (Ann Arbor III y IV) y 54 pacientes (27.6 %) con estadios clínicos tempranos (Ann Arbor I y II).

En la tabla 2 se describen los hallazgos de laboratorio más relevantes al debut de la enfermedad.

**Tabla 1.** Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con LNH de Células B atendidos en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. 2015-2021

Variable	n	%	p
<b>Edad</b>			
Promedio global	59 + 15.9	-	<0.05
Sexo masculino	55 + 16.6	-	
Sexo femenino	63 + 14.2	-	
<b>Sexo</b>			
Masculino	104	53%	-
Femenino	91	47%	
<b>ECOG</b>			
0	37	20%	-
1	76	42.6%	
2	52	29.2%	
3	13	16.6%	
<b>Ann Arbor</b>			
I	26	13.3%	-
II	28	14.3%	
III	55	28.2%	
IV	86	44.1%	
<b>Síntomas B</b>			
Sí	121	70%	-
No	51	30%	

Fuente: Base de datos del estudio sobre características de paciente con linfoma no Hodgkin de células B en el CHDrAAM. 2015-2021



**Tabla 2.** Promedio de diversos parámetros al debut de la enfermedad en pacientes con LNH de células B atendidos en el Complejo Hospitalario Doctor Arnulfo Arias Madrid. 2015-2021

Variable	Valores normales	Promedio	DE
Hemoglobina (g/dL)	11.5 – 14.5	11.3	2.48
Glóbulos blancos (x 106/L)	4.540-10.050	8.044	4.508
Plaquetas (x 106/L)	150.000-400.000	273.922	149.422
Lactato deshidrogenasa (U/L)	105-333	392	346
B2 microglobulina (mg/L)	0.7-3.4	3.62	2.2
Creatinina (mg/dL)	0.78-11	0.9	0.8

Fuente: Base de datos del estudio sobre características de paciente con linfoma no Hodgkin de células B en el CHDrAAM. 2015-2021

En cuanto a los subtipos más frecuentes de LNH de células B, el LDCBG representó el 64% de los casos (n=121), seguido del linfoma folicular con un 16% (n=30), linfoma del manto con 9% (n=16) y linfoma de Burkitt con 5% (n=10). Otros casos reportados en menor frecuencia incluyeron el linfoma linfoplasmocítico (n=4), MALT (n=4), marginal de zona esplénica (n=1) y marginal nodal (n=1).

En cuanto a la infiltración medular, sólo pudimos obtener los datos de 85 pacientes, de éstos, un 79% de los casos (n=69) no tenía infiltración a médula ósea, mientras que un 21% de los casos (n=16) sí tenían infiltración medular al momento del diagnóstico. De estos pacientes, 62.5% tenían linfomas agresivos (LDCBG o Burkitt) y un 37.5% tenían linfomas de

bajo grado (Manto y Folicular).

En la población con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) incluida en el estudio (n=10), un 73% (n=8) de casos presentaba linfoma Burkitt ( $p < 0.05$ ) y un 27% (n=3) LDCBG. Desconocemos la adherencia al tratamiento antirretroviral y el recuento de CD4 de estos pacientes.

En relación a la afección extranodal de los LNH de células B, el 38% (n=14) debutó con afección gástrica (10 de ellos eran LDCBG y 4 MALT gástricos), 27% (n=10) con afección primaria del sistema nervioso central (todos LDCBG) y 19% (n=7) con afección a intestino grueso (5 LDCBG y 2 Burkitt).

En la tabla 3 se describen los resultados en relación a los índices pronósticos según los diversos tipos de

**Tabla 3.** Índices pronósticos en pacientes con linfoma no Hodgkin y porcentaje de recaída según grupo de riesgo. CHDrAAM. 2015-2021

Índice	n	Recaída	
		Sí	No
<b>IPI</b>			
-Alto	40	26 (65%)	14
-Intermedio alto	50	17 (34%)	33
-Intermedio bajo	29	9 (31%)	20
-Bajo	16	7 (43%)	9
<b>R-IPI</b>			
-5	8	4	2
-4	32	10	15
-3	48	16	28
-2	31	10	17
-1	15	6	8
<b>MIPI</b>			
-Alto	3	3	0
-Intermedio	10	5	5
-Bajo	3	2	1
<b>FLIPI</b>			
-Alto	13	5	8
-Intermedio	8	5	3
-Bajo	5	2	3

Fuente: Base de datos del estudio sobre características de paciente con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021

linfoma.

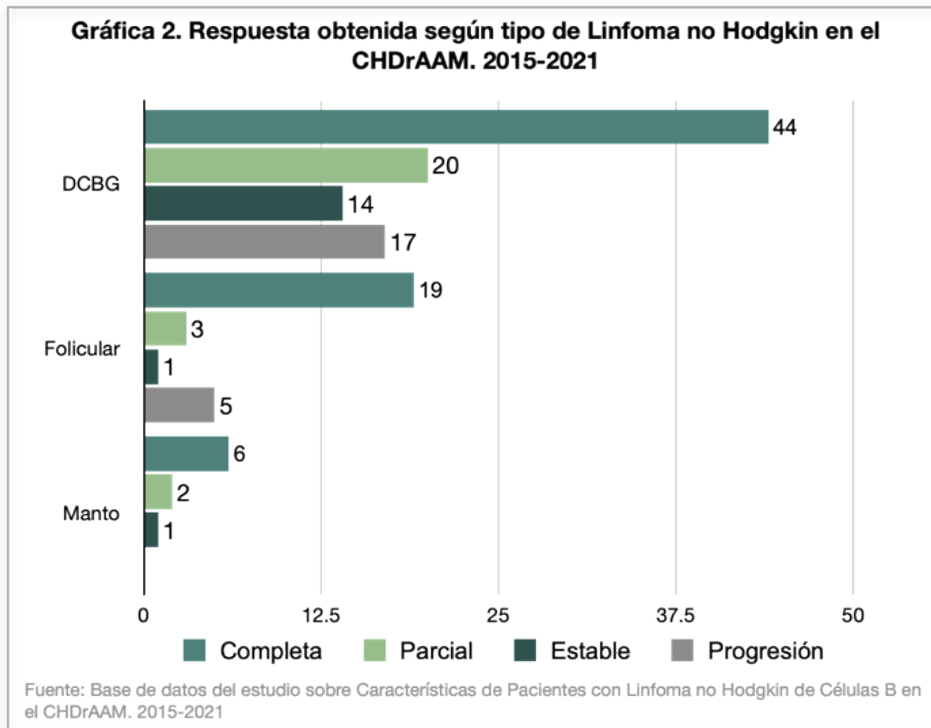
En el caso del linfoma difuso de células grandes B la descripción histopatológica incluyó tinciones para BCL2, BCL6 y MUM1, pero no para MYC, por lo cual no se pudo describir si se trataban de doble o triple expresores. No contamos con FISH. De los pacientes en los que se pudo realizar estas tinciones, un 10 (19.6%) expresaba BCL2, 15 (29.4%) BCL6 y 26 (51%) fueron positivos para ambas.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 35 (18%) se reportaron con valores de Ki67 >90%. En relación a aquéllos con diagnóstico de LDCBG que tuvieron valores de Ki67 elevado (>70%), 27 (51%) tuvieron recaída de la enfermedad y 26 (49%) no presentaron recaída. Esto contrasta con los pacientes con Ki67 bajos (<70%) (n=18), en donde sólo 4 (22%) tuvieron recaída vs 14 (78%) que no presentaron recaída en el transcurso de la enfermedad (p<0.05). De

igual forma, la presencia de síntomas B al debut de la enfermedad se asoció con probabilidad de recaída (p<0.05). No pudimos demostrar relación estadísticamente significativa entre recaída y valores de LDH,  $\beta$ 2 microglobulina y puntaje en índices predictivos.

El esquema R-CHOP fue el de primera línea utilizado en más del 70% de los casos. El resto de casos fue tratado con esquemas ajustados a comorbilidades y características de los estudios histopatológicos de cada paciente. La figura 2 representan de forma general las respuestas obtenidas a la primera línea de tratamiento según el tipo de linfoma.

La figura 3 describe los esquemas de tratamiento de segunda línea utilizados en pacientes con LDCBG. En nuestra institución, el 58% de los pacientes que presentaron recaída (n=18), recibieron R-ESHAP como esquema de rescate, mientras que el resto recibió diversos esquemas como R-DAEPOCH, R-ICE,



R-GDP, entre otros.

Para los pacientes con LPSNC, el esquema de tratamiento se basó en dosis alta de metotrexato (3.5 g/m<sup>2</sup>) y citarabina. No tenemos disponibilidad institucional de tiotepa para dar un esquema Matrix completo.

Las figuras 4, 5 y 6 muestran la supervivencia acumulada de pacientes con LNH según diversos criterios. Pacientes con valores de lactato deshidrogenasa (LDH) >500 U/L tuvieron una supervivencia acumulada de 36 meses vs 56 meses de aquellos con valores < 500 U/L ( $p < 0.05$ ). De igual forma fue estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), la diferencia de supervivencia global en aquellos pacientes con síntomas B al momento del debut de la enfermedad (43 meses) vs 63 meses de aquellos que no tenían estos síntomas en la presentación inicial. La anemia fue otro de los factores estudiados en relación a supervivencia global. Pacientes con Hb > 10 g/dL tuvieron una supervivencia global de 56 meses vs 38 meses de aquellos pacientes con Hb < 10 g/dL ( $p = 0.051$ ).

### Discusión

En la población estudiada el LDCGB representa el 64% de los casos, seguido del linfoma folicular con un 16%. Este hallazgo es similar a los reportados en

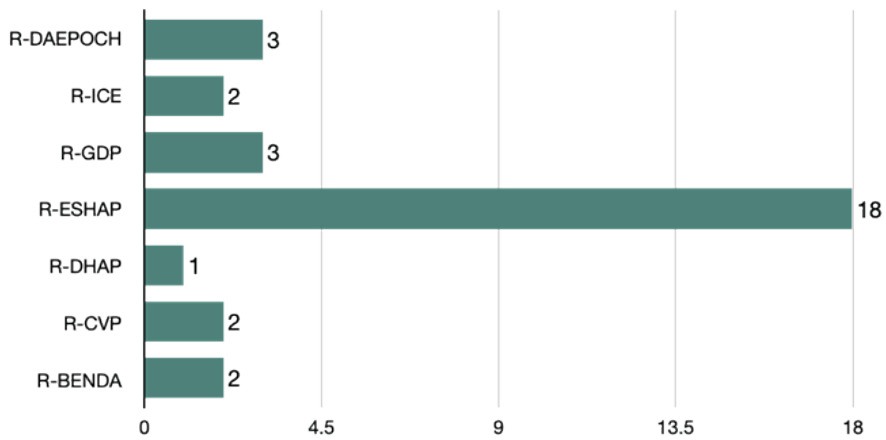
países de la región. En México, Hernández-Ruiz et al describieron un 64% de pacientes con LDCGB en una corte de 545 pacientes, seguido en frecuencia del linfoma folicular con 18% de los casos<sup>(5)</sup>. En un estudio realizado en Ecuador se describe una distribución similar con 64% de pacientes con LDCGB y 12% con linfoma folicular, siendo estas 2 estirpes las más frecuentemente diagnosticadas<sup>(6)</sup>.

En nuestro estudio la distribución por sexo es bastante similar, con discreto predominio en hombres (53%) vs mujeres (47%). Esto es similar a las estadísticas reportadas en Estados Unidos en 2022, donde un 55% de los pacientes diagnosticados con LNH son hombres<sup>(7)</sup>. De igual forma, un reciente estudio sueco encontró un predominio en hombres, con el 56% de casos reportados entre 2007 a 2019<sup>(8)</sup>. A nivel latinoamericano, también se ha descrito mayor prevalencia en hombres, con un promedio de 51% de casos diagnosticados<sup>(9)</sup>.

Comparado con la estadística nacional, el único estudio publicado con datos locales es de 2022, donde se analizaron características de pacientes con LDCGB y linfoma folicular, encontrando un ligero predominio en hombres (56% de los casos)<sup>(4)</sup>.

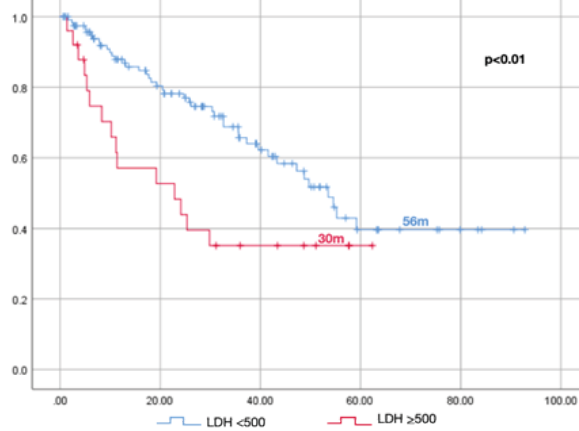
La edad al momento de diagnóstico fue en promedio de 59 años (DE: 15.9). Álvarez-Alvarado et

**Gráfica 3. Esquemas de segunda línea utilizados en pacientes con Linfoma Difuso de Células B Grandes en el CHDrAAM. 2015-2021**



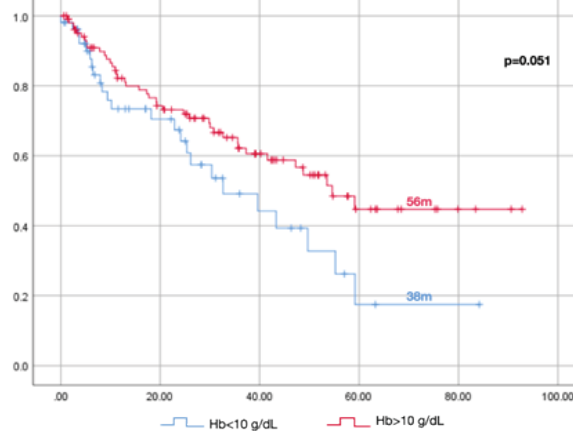
Fuente: Base de datos del estudio sobre Características de Pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021

**Gráfica 4. Supervivencia acumulada de pacientes con Linfomas no Hodgkin de Células B según valores de LDH**

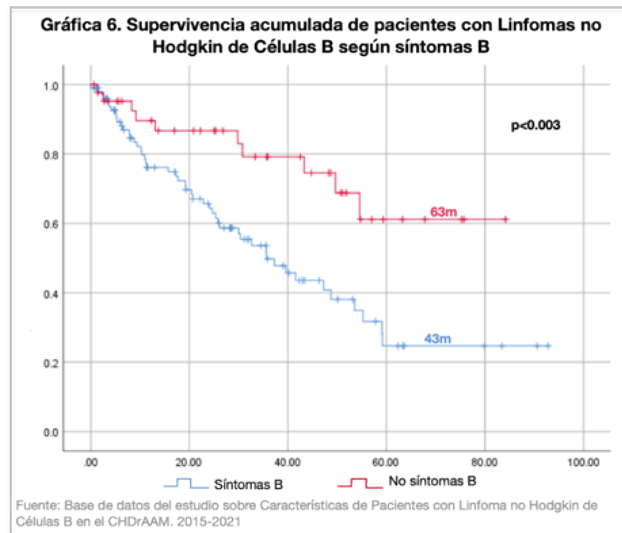


Fuente: Base de datos del estudio sobre Características de Pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021

**Gráfica 5. Supervivencia acumulada de pacientes con Linfomas no Hodgkin de Células B según valores de hemoglobina**



Fuente: Base de datos del estudio sobre Características de Pacientes con Linfoma no Hodgkin de Células B en el CHDrAAM. 2015-2021



al describen una media de presentación en la población panameña de 57.6 años. En los hombres la media fue de 55 años vs 63 años en las mujeres ( $p < 0.05$ ). Estos hallazgos son similares a los descritos en México, Colombia y Estados Unidos, que reportan edades promedio de presentación de 59, 60 y 67 años respectivamente<sup>(1,10,11)</sup>.

Al estratificar por grupo etario, la incidencia es directamente proporcional a la edad del paciente, con el mayor porcentaje en el grupo entre 57 a 66 años (28%). El 55% de los pacientes ( $n=107$ ) tenían más de 60 años, dato similar al reportado en múltiples estudios, con evidencia de que después de los 60 años el riesgo de padecer la enfermedad aumenta hasta 20 veces<sup>(12)</sup>. Hallazgo similar también se describe en Estados Unidos, donde más del 55% de los pacientes tiene una edad promedio de  $>60$  años al momento del diagnóstico<sup>(1)</sup>.

La estadificación al momento del diagnóstico mostró que el 74% de los pacientes debutaron en estados tardíos (III y IV), en contraste con el resultado descrito por Prakash et al, quienes en su serie describieron sólo un 47% de pacientes que debutaron en estos estadios<sup>(13)</sup>. De igual forma, en comparación con un país de la región (México), Hernández et al reportaron que un 55% de pacientes que debutaron en etapas avanzadas<sup>(14)</sup>. En el CHDrAAM el estadiaje y reestadiaje de los pacientes se basa en la tomografía, ya que institucionalmente no se tiene acceso a PET/CT al momento del diagnóstico. Se solicita mediante aprobación especial para estadiaje final. El ET sólo está disponible previa aprobación especial, para estadificación al final, tomando en cuenta la demora

en la aprobación formal. Pocas veces es posible programar los CT interinos a tiempo, por lo que resulta complicado detectar refractariedad a tiempo.

El 70% de nuestros pacientes presentó síntomas B al debut de la enfermedad, dato que contrasta con el 23.5% reportado por Hernández en México<sup>(14)</sup>. Probablemente esto se deba a que la mayor parte de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada, debido a retrasos en el diagnóstico y referencia oportuna desde primer nivel de atención, además de los retrasos en la realización de biopsias óptimas

El Ki-67 es un antígeno nuclear expresado en células en proliferación. En el estudio encontramos una relación significativa entre niveles elevados de este antígeno y la probabilidad de recaída en pacientes con LDCBG. Este hallazgo fue descrito igualmente por Yoon et al, quienes demostraron que los pacientes con Ki-67 elevado tenían mayor tasa de recaída que aquéllos con valores inferiores<sup>(15)</sup>.

Encontramos que, entre nuestros pacientes con VIH, el linfoma de Burkitt representa la neoplasia más frecuente con un 73% de los casos. Esto contrasta con la estadística internacional, donde el LDCBG representa aproximadamente el 60-70% de los casos y el Burkitt un 30-35% de casos<sup>(16,17)</sup>. No pudimos obtener el recuento de CD4 de estos pacientes ni su adherencia al tratamiento, por lo cual resulta complicado inferir asociaciones.

Los valores elevados de LDH están bien descritos como factores de mal pronóstico en pacientes con enfermedades linfoproliferativas. Desde la década de los 80 ya se había demostrado su relación con probabilidad de recaída y mortalidad<sup>(18,19)</sup>. Sin

embargo, no teníamos estudios nacionales y regionales recientes que constataran esta realidad.

La anemia es otro de los factores evaluados en relación a la sobrevida global. Esta descrita de manera intermitente como factor de mal pronóstico. Los pacientes con Hb <10 g/dL tuvieron menor sobrevida global en comparación a aquéllos con valores >10 g/dL. Este resultado es similar al descrito por Matsumoto et al en un estudio publicado en 2018<sup>(20)</sup>. Este estudio tiene las múltiples limitaciones asociadas a un diseño retrospectivo. A pesar que se incluyeron pacientes de un único centro hospitalario, éste

es el más grande a nivel nacional y donde se trata el mayor porcentaje de la población. Éste es el primer estudio que evalúa a detalle las características nacionales con el objetivo de conocer la realidad de nuestra población.

Podemos concluir que las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con LNH de células B en Panamá son similares a las descritas en la región. Típicamente se presenta en formas avanzadas de la enfermedad, por lo cual las tasas de respuesta al tratamiento son menores, con mayor probabilidad de recaída.

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

**Conflictos de interés:** Ana Cooke declara haber recibido honorarios por conferencias por parte de Roche y Janssen. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Padala SA, Barsouk A, Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005
2. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012;380(9844):848-857
3. Smith A, Crouch S, Lax S, Li J, Painter D, Howell D, Patmore R, et al. Lymphoma incidence, survival and prevalence 2004-2014: sub-type analyses from the UK's Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2015;112(9):1575-1584
4. Álvarez-Alvarado AM, López-Barquero A, Buitrón N, Quiel D, Cumba T, Matos C, Vasallo R, Torselli S. Análisis de la incidencia del linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular en tres países de América Central y el Caribe (República Dominicana, Guatemala y Panamá). *Hematol Méx*. 2022; 23 (3): 131-145.
5. Hernandez E, Alvarado-Ibarra M, Lien-Chang LE, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):28-33. doi: 10.14740/wjon1351.
6. Vite, L. Linfoma no Hodgkin: perfil clínico, epidemiológico y sus complicaciones en pacientes adultos mayores atendidos en Instituto Oncológico Nacional "Dr. Juan Tanca Marengo" periodo 2012-2015. 2017. Universidad de Guayaquil
7. American Cancer Society: Cancer Facts & Statistics (no date) American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics.
8. Cecilia Radkiewicz, Johanna Borg Bruchfeld, Caroline Weibull et al. Sex Differences in Lymphoma Incidence and Excess Mortality By Subtype: A Comprehensive National Study. *Blood*. 2021;138 (Supplement 1): 2534. ISSN 0006-4971. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood-2021-146604>

9. Perry AM, Diebold J, Nathwani BN et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematologica*. 2016 Oct;101(10):1244-1250. doi: 10.3324/haematol.2016.148809
10. Hernandez-Ruiz E, Alvarado-Ibarra M, Juan Lien-Chang LE, et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):28-33. doi: 10.14740/wjon1351
11. Cuenta de Alto Costo. Consenso basado en evidencia. Indicadores de gestión del riesgo en pacientes con linfoma No Hodgkin y linfoma Hodgkin en Colombia [En línea]. 2018. 1-114
12. Leukemia and Lymphoma Society. Non-Hodgkin Lymphoma. 2017. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/nhl.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/nhl.pdf)
13. Prakash G, Sharma A, Raina V, et al. B cell non-Hodgkin's lymphoma: Experience from a tertiary care cancer center. *Ann Hematol*. 2012 Oct;91(10):1603-11. doi: 10.1007/s00277-012-1491-5
14. Hernandez E, Alvarado-Ibarra M, Lien-Chang LE et al. Epidemiology and Clinical Characteristics of Non-Hodgkin Lymphoma in Mexico. *World J Oncol*. 2021 Feb;12(1):28-33. doi: 10.14740/wjon1351.
15. Yoon DH, Choi DR, Ahn HJ et al. Ki-67 expression as a prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP. *Eur J Haematol*. 2010 Aug;85(2):149-57. doi: 10.1111/j.1600-0609.2010.01467.x
16. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM et al. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv*. 2021 Jul 27;5(14):2852-2862. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004458.
17. Mantina H, Wiggill TM, Carmona S et al. Characterization of Lymphomas in a high prevalence HIV setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Apr;53(5):656-60. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181bf5544. Erratum in: *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 Jun;54(2):221.
18. Cowan RA, Jones M, Harris M, Steward WP, Radford JA, Wagstaff J, Deakin DP, Crowther D. Prognostic factors in high and intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Cancer*. 1989 Feb;59(2):276-82. doi: 10.1038/bjc.1989.57.
19. Qi J, Gu C, Wang W, Xiang M, Chen X, Fu J. Elevated Lactate Dehydrogenase Levels Display a Poor Prognostic Factor for Non-Hodgkin's Lymphoma in Intensive Care Unit: An Analysis of the MIMIC-III Database Combined With External Validation. *Front Oncol*. 2021 Oct 28;11:753712. doi: 10.3389/fonc.2021.753712.
20. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol*. 2018 Aug 3;35(3):181-184. doi: 10.4274/tjh.2017.0437.



**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.



**IMPULSADOS  
POR NUESTRA  
PROMESA**

**Líderes Mundiales en Biotecnología.**  
Impulsados desde hace más de **100 años**  
por la promesa de salvar y mejorar vidas



[www.cslobehring.com.ar](http://www.cslobehring.com.ar)

**CSL Behring**

# Características clínicas y respuesta al tratamiento del linfoma en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un centro de referencia de Latinoamérica



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 36-47  
Enero - Abril 2024

Clinical characteristics and response to lymphoma treatment in people living with the human immunodeficiency virus (HIV) in a reference center in Latin America

Angeles-Uribe J<sup>1</sup>, Reyes-Pérez EN<sup>1</sup>, Reyes-Ruiz JM<sup>1,2</sup>,  
Martínez-Mier G<sup>1</sup>, Chávez-Guitron LE<sup>1</sup>, Martínez-Jiménez MC<sup>1</sup>,  
Audelo-Guzmán M<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No. 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Veracruz, México

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Región Veracruz, Universidad Veracruzana (UV). Veracruz, México.

jose.reyesr@imss.gob.mx

Fecha recepción: 14/12/2023  
Fecha aprobación: 29/4/2024

**Palabras claves:** linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), América Latina

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, human immunodeficiency virus (HIV), Latin America.

## Resumen

**Introducción.** Los linfomas son neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación clonal de linfocitos. Las personas portadoras del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desarrollan los subtipos más agresivos de linfoma. En México se conoce poco acerca de las características clínicas y la respuesta al tratamiento del linfoma en las personas que viven con el VIH.

**Material y métodos.** Un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal fue realizado en un hospital de referencia en el estado de Veracruz, México, la tercera entidad federativa mexicana con mayor número de casos de VIH. Pacientes  $\geq 18$  años,

portadores del VIH y diagnosticados con linfoma no Hodgkin o Hodgkin entre junio 2017 a junio 2022 fueron incluidos en el estudio. Además del análisis descriptivo, se calcularon las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia y las *hazard ratio* (HR) mediante regresión de Cox para determinar el riesgo de muerte asociada a los diferentes factores.

**Resultados.** Se analizó una cohorte de 32 personas que viven con el VIH con linfoma no Hodgkin (n=30) o linfoma de Hodgkin (n=2). El 90% del total de los pacientes fueron del sexo masculino con una mediana de edad de 39.3 años (25-68). El 40% de los pacientes presentó el linfoma y VIH al mismo tiempo, el 60% restante desarrollaron el linfoma en un

período entre 1 y 22 años, con una media de tiempo de 6.8 años, de los cuales el 79% recibió terapia antirretroviral y registraba carga viral indetectable. El linfoma más frecuente fue el linfoma difuso de células grandes B (37.5%). La media de supervivencia global de los pacientes fue 6.65 años, con intervalos de confianza (IC) del 95% de 3.93 a 9.37 años con error estándar de 1.38 años; la probabilidad acumulada de supervivencia fue 0.4, con un error estándar de 0.1. En la regresión de Cox la albúmina  $\leq 3$  g/dL tuvo un alto cociente de riesgo (HR= 5.69; IC 95%: 1.38-23.45,  $p= 0.016$ ) para mortalidad, donde los pacientes con estos niveles de albúmina tuvieron una media de supervivencia de 9.8 meses.

**Discusión.** A pesar de que los linfomas asociados a VIH son agresivos y se presentan en estadios avanzados, la supervivencia global alcanzada en este estudio fue similar a estudios previos. El esquema R-CHOP mostró buena respuesta en el LDCGB, pero continúa siendo controvertido el manejo de los otros tipos de linfoma. La hipoalbuminemia fue un factor de riesgo para mortalidad, por lo que podría incluirse en nuevas escalas pronósticas.

## Abstract

**Introduction.** Lymphomas are malignant neoplasms characterized by clonal proliferation of lymphocytes. Persons carrying the human immunodeficiency virus (HIV) develop the most aggressive subtypes of lymphoma. In Mexico, little is known about the clinical characteristics and response to treatment of lymphoma in people living with HIV.

**Material and methods.** A descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted at a referral hospital in the state of Veracruz, Mexico, the third Mexican federative entity with the highest number of HIV cases. Patients  $\geq 18$  years old, HIV carriers and diagnosed with non-Hodgkin's or Hodgkin's lymphoma between June 2017 to June 2022 were included in the study. In addition to the descriptive analysis, Kaplan-Meier curves for survival and hazard ratio (HR) by Cox regression were calculated to determine the risk of mortality associated with the different factors.

**Results.** A cohort of 32 people living with HIV with non-Hodgkin's lymphoma ( $n=30$ ) or Hodgkin's lymphoma ( $n=2$ ) was analyzed. Ninety percent of the total patients were male with a median age of 39.3 (25-68). The remaining 60% developed lymphoma

in a period between 1 and 22 years, with a mean time of 6.8 years, of which 79% received antiretroviral therapy and had an undetectable viral load. The most frequent lymphoma was diffuse large B-cell lymphoma (37.5%). The mean overall survival of the patients was 6.65 years, with a 95% confidence interval (CI) of 3.93 to 9.37 years and standard error of 1.38 years; the cumulative probability of survival was 0.4, with a standard error of 0.1. In Cox regression albumin  $\leq 3$  g/dL had a high hazard ratio (HR= 5.69; 95% CI: 1.38-23.45,  $p= 0.016$ ) for mortality, where patients with these albumin levels had a mean survival of 9.8 months.

**Discussion.** Despite the fact that HIV-associated lymphomas are aggressive and present in advanced stages, the overall survival achieved in our unit is similar to that reported in the world literature. The R-CHOP scheme has a good response in DLBCL, but the management of other types of lymphoma remains controversial. Hypoalbuminemia was found to be the most important predictor of mortality, so it could be included in new prognostic scales.

## Introducción

Previo a la incorporación del uso de la terapia antirretroviral, el cáncer más común en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era el sarcoma de Kaposi, ahora el linfoma representa en algunos estudios más del 50% de neoplasias en esta población<sup>(1-3)</sup>. De acuerdo con datos de la UNAIDS del 2022, hay un estimado de 38.4 millones de personas que viven con el VIH en el mundo y sólo dos tercios se encuentran con terapia antirretroviral<sup>(4)</sup>. En México, la Secretaría de Salud reportó hasta el segundo trimestre de 2022, un total de 341.313 casos de VIH, tres de las entidades federativas con mayor número de casos son la Ciudad de México con 13.7%, Estado de México con 10%, y el estado de Veracruz con un 9.4%<sup>(5)</sup>. Las personas que viven con el VIH tienen un riesgo de desarrollar un cáncer de 100-500 veces en comparación con la población general, debido a su estado de inmunodeficiencia crónica por un índice CD4:CD8 invertido como su principal efecto oncogénico<sup>(6-8)</sup>. Los linfomas más frecuentes en personas que viven con el VIH son los de alto grado, como el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), linfoma de Burkitt, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), linfoma de derrame pleural y linfoma plas-

mablástico<sup>(9,10)</sup>. En cuanto al linfoma de Hodgkin, su incidencia se mantiene igual, o incluso en aumento con el uso de la terapia antirretroviral, debido a la reconstitución inmune secundaria, siendo los subtipos celularidad mixta y depleción linfocitaria los más comunes<sup>(7,11,12)</sup>. No están identificadas las causas por las cuales la presentación de los linfomas es preferentemente en estadios tardíos, pero algunos estudios reportan que la cuenta de linfocitos T CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>, sexo masculino y edad mayor de 29 años son predictores de presentación tardía<sup>(13,14)</sup>. La mayoría debuta con enfermedad voluminosa, síntomas B y frecuentemente actividad extra ganglionar, sobre todo en tejido gástrico, SNC, médula ósea, esplénica y hepática<sup>(10,15)</sup>. Las escalas pronósticas definen que los pacientes con un recuento de linfocitos T CD4 <100 células/μL y un índice pronóstico internacional (IPI) intermedio o alto tienen una supervivencia corta<sup>(3)</sup>. La estadística internacional reporta que la supervivencia global en pacientes que viven con el VIH y tienen linfoma ha aumentado en los últimos años hasta un 80%, pero en México son muy pocos los estudios que informan la demografía del linfoma en pacientes que viven con el VIH, con respuestas inferiores cuando se compara con otros países<sup>(16-19)</sup>.

## Materiales y métodos

### Diseño de estudio

Este fue un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en un hospital de tercer nivel (Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades No 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines" del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Veracruz, México, lugar de referencia de una gran parte del centro y sureste mexicano. Este estudio fue aprobado (R-2022-3001-057) por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital (CLIS-3001) y se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki de 1975.

### Población de estudio

Se incluyeron personas de edad igual o mayor de 18 años que tuvieron diagnóstico de infección con VIH confirmado por Western Blot y diagnóstico de linfoma no Hodgkin o linfoma de Hodgkin confirmado por un estudio de inmunohistoquímica y definido por los criterios de la OMS 2016 en el período de junio 2017 a junio 2022, que tuvieran reportada carga

viral por RT-PCR y niveles de linfocitos T CD4 por citometría de flujo al diagnóstico del linfoma.

### Procedimiento de estudio

Se recolectó información directamente de expedientes clínicos físicos y material electrónico de laboratorio. Las variables que se analizaron fueron edad, género, preferencia sexual, toxicomanías, comorbilidades, fecha del diagnóstico de VIH y el tiempo en que transcurrió hasta el diagnóstico de linfoma, carga viral de VIH y nivel de linfocitos T CD4. El estado funcional se midió usando la escala de ECOG, la estadificación del tumor por la escala Ann Arbor y el índice pronóstico con IPI. En cuanto a las características basales del linfoma, se documentó si presentó síntomas B, masa voluminosa y actividad tumoral extra ganglionar, y se analizaron los estudios bioquímicos iniciales. Se documentó el protocolo de quimioterapia utilizado en cada caso, y la respuesta al tratamiento se midió con la escala de Lugano como completa, parcial, sin respuesta o enfermedad progresiva. Se documentaron todos los fallecimientos corroborando la copia del certificado de defunción.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se mostraron como el número o el porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como la media ( $\pm$  desviación estándar) o mediana (rango). La distribución de los datos se analizó con la prueba de Shapiro-Wilks, histogramas y Q-Q plots. Las gráficas de sobrevivencia fueron elaboradas a través de curvas de Kaplan-Meier. Se realizó un análisis de regresión logística de COX univariado y multivariado para las variables que mostraron significancia estadística. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado una diferencia estadísticamente significativa. El análisis de los datos se elaboró con los programas estadísticos SPSSv.25 y MedCalc.

## Resultados

### Características demográficas de la población de estudio

Se analizó un total de 32 personas que viven con el VIH de las cuales 30 sujetos tuvieron diagnóstico de linfoma no Hodgkin y 2 tuvieron linfoma de Hodgkin. Todas las personas que viven con el VIH incluidas en este estudio fueron residentes del estado de Veracruz y tuvieron una media de edad de 39.3 años (rango= 25-68 años), donde el grupo

de 30-39 años fue el más afectado. El 90% de los pacientes fueron hombres, de los cuales el 62% (n= 18) se identificaron como homosexuales (Figura 1). La conducta sexual de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres podría haber sido un factor para la transmisión del VIH, debido a que los masculinos que se identificaron como homosexuales declararon haber tenido esta práctica sexual. El 81% del total de las personas que viven con el VIH fueron consumidores frecuentes de alcohol y 68% tuvieron un hábito tabáquico regular. Un porcentaje relativamente pequeño utilizaba algún tipo de droga recreativa y tenían alguna comorbilidad o enfermedad crónica. Las demás características de los pacientes incluidos en el estudio se observan en la tabla 1.

### Tiempo transcurrido desde la detección del VIH y el diagnóstico de linfoma

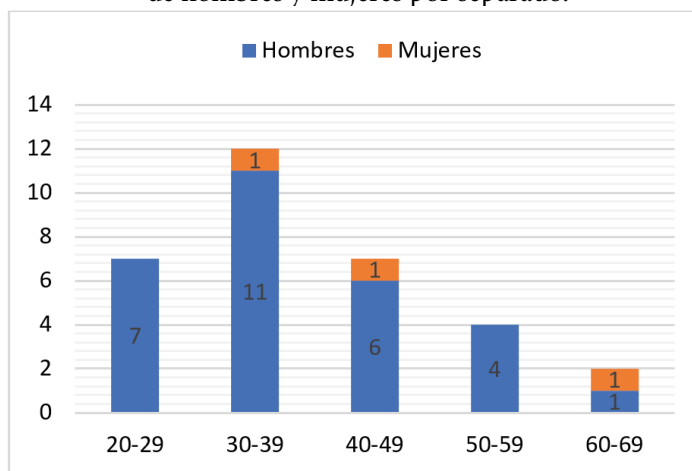
Respecto a la relación entre las personas que viven con el VIH y la aparición de linfoma, el 40% (n= 13) de las personas desconocían que tuvieran la infección del virus al diagnóstico de la neoplasia y presentaron una cantidad de linfocitos T CD4 más baja y carga viral más alta en comparación con los pacientes con VIH que después presentaron linfoma (n= 19), de éstos sólo el 79% tenía terapia antirretroviral (Tabla 2). De toda la cohorte, el 35% tenía carga viral indetectable y una presentación de la enfermedad menos agresiva, mientras que el 47% tuvo una cuenta de linfocitos T CD4 <200 células/ $\mu$ L y una presentación de la enfermedad más agresiva. El tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de VIH y el linfoma no Hodgkin en las personas que

viven con el VIH previamente identificado fue desde uno hasta 22 años, con una media de 6.8 años. Cinco pacientes tenían más de 10 años viviendo con el VIH. En cuanto a los pacientes con linfoma de Hodgkin, el tiempo que transcurrió entre el VIH y el linfoma fue de 3 a 19 años, ambos con terapia antirretroviral de manera irregular.

### Subtipos de linfoma en las personas que viven con el VIH y sus características basales

La proporción de los subtipos de linfoma no Hodgkin en este estudio fueron como sigue: LDCGB 36.66%, linfoma plasmablastico 26.66%, linfoma de Burkitt 16.66%, linfoma de SNC 6.66%. También se encontraron linfomas que no son tan comunes en esta población como el linfoma folicular (3.33%), el linfoma asociado a mucosas (3.33%) y el linfoma linfoblástico (6.66%). Los dos casos de linfoma de Hodgkin fueron de subtipo celularidad mixta. La mayoría de los pacientes con VIH y linfoma tuvieron marcadores de actividad tumoral elevados y un estadio clínico avanzado. Estas personas tuvieron una mediana de 447 U/L (rango= 106-5,268) y 4.1 mg/L (rango= 1.6-14.1) para la deshidrogenasa láctica (DHL) y la  $\beta$ 2 microglobulina, respectivamente (Tabla 3). Al comparar estos niveles con los valores de referencia de laboratorio para cada parámetro, se encontraron elevados los valores de DHL y  $\beta$ 2 microglobulina en el 59% y 68% de los pacientes, respectivamente. Al analizar el ECOG, la mitad de los pacientes debutaron con una escala  $\geq$  2. El 79% de las personas fue clasificada en un estadio clínico avanzado de acuerdo con la estadificación de Ann

**Figura 1.** Edad al diagnóstico de linfoma en personas que viven con el VIH representando la población de hombres y mujeres por separado.



**Tabla 1.** Características de las personas que viven con el VIH al diagnóstico de linfoma

Característica	Valor	N= 32 (100%)
Sexo		
Hombre	29	90
Mujer	3	10
Edad en años, mediana(rango)	39.3 (25-68)	-
Tabaquismo	22	68
Alcoholismo	26	81
Uso de drogas	4	12
Condición médica previa		
Diabetes mellitus	3	9
Hipertensión arterial	2	6
Infecciones		
Tuberculosis	3	9
Toxoplasmosis	1	3
Sífilis	1	3
VHC	1	3
Tipo de linfoma		
LDCGB	11	34.4
Linfoma plasmablastico	8	25
Linfoma de Burkitt	5	15
Linfoma de SNC	2	6
Linfoma folicular	1	3
Linfoma linfoblástico	2	6
Linfoma tipo MALT	1	3
Linfoma de Hodgkin	2	6
Enfermedad voluminosa	14	43.7
Extra ganglionar	22	68.7
Ann Arbor		
I-II	7	21
III-IV	25	79
ECOG		
I-2	16	50
3-4	16	50
IPI		
Bajo	1	3
Intermedio	4	12.5
Alto	27	84.5

Abreviaturas: VHC= virus de la hepatitis C, LDCGB= linfoma difuso de células grandes B, SNC= sistema nervioso central, MALT= tejido linfoide asociado a mucosas.

**Tabla 2.** Carga viral y estado inmunológico de las personas que viven con el VIH y que debutan con linfoma

Pacientes que debutan con VIH y linfoma (N = 13)	Pacientes con VIH que después presentaron linfoma (N= 19)	N= 32 (100%)
Carga viral media (copias)	Carga viral media (copias)	21 (65%)
121,247	12,541	
Rango (434-564,415)	Rango (0-157,087)	
	Indetectable: 11	11 (35%)
Linfocitos T CD4 (células/ $\mu$ L)	Linfocitos T CD4 (células/ $\mu$ L)	
< 200 11 (84%)	< 200 4 (21%)	15 (47%)
> 200 2 (16%)	> 200 15 (79%)	17 (53%)

**Tabla 3.** Parámetros hematológicos y bioquímicos de las personas que viven con el VIH al diagnóstico de linfoma

Variable	Valor	Medida de dispersión
Hb, g/dL (media, desviación estándar)	10.6	$\pm$ 2.25
Plaquetas, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	259	67-665
Leucocitos, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	7,740	850-14,640
Neutrófilos, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	5,230	290-11,650
Linfocitos, $10^3/\mu$ L (mediana, rango)	1,645	233-2,900
Creatinina, mg/dL (mediana, rango)	0.90	0.4-10.1
Albúmina, g/dL (mediana, rango)	3.35	1.7-4.5
Globulina, g/dL (mediana, rango)	2.95	1.8-5.8
DHL, U/L (mediana, rango)	447	106-5,268
$\beta$ 2 microglobulina, mg/L (mediana, rango)	4.1	1.6-14.1

Arbor con un IPI 3 o 4 en el 84.5% de los pacientes.

#### Respuesta al tratamiento

El tratamiento más utilizado fue el CHOP-R en 18 pacientes (56%), pero los esquemas variaron de acuerdo con el tipo de linfoma. También fueron utilizados esquemas intensivos como el DHAP, ICE, EPOCH, CODOX-MIVAC. Todos los pacientes recibieron antirretrovirales como parte del tratamiento de quimioterapia. El rituximab fue administrado en los pacientes que expresaban CD20+. La respuesta del tratamiento asignado para los pacientes con VIH y LDCGB, linfoma plasmablastico, linfoma de Burkitt y otros linfomas (linfoma de SNC, linfoma tipo MALT, linfoma folicular y linfoma linfoblástico) se puede observar en la figura 2. En cuanto al linfoma de Hodgkin, los dos fueron de subtipo celularidad mixta, ambos recibieron esquema ABVD, tuvieron una respuesta completa y continuaron en

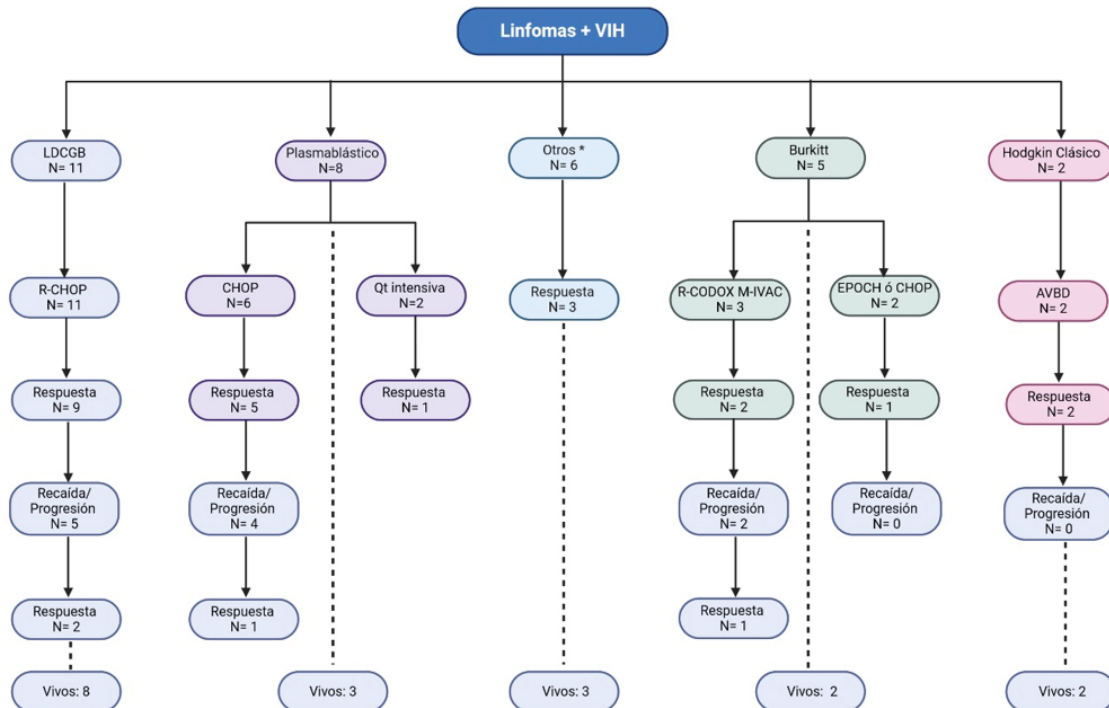
vigilancia.

#### Variabes asociadas al riesgo de mortalidad

Un análisis de regresión de COX univariado fue realizado con 22 variables para determinar la asociación de éstas con la mortalidad de los pacientes. Este análisis demostró que la globulina y la albúmina fueron asociadas con la mortalidad, donde sólo la globulina tuvo una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 4).

Se calcularon curvas de ROC para determinar el valor predictivo asociado a mortalidad de los linfocitos T CD4, albúmina, DHL y el índice DHL-albúmina (Figura 3). El punto de corte óptimo obtenido a través del índice de Youden para los linfocitos TCD4 fue  $\leq$  214 células/ $\mu$ L (área bajo la curva (AUC)= 0.623; IC 95%: 0.43-0.78; p= 0.2486), con una sensibilidad de 71.4% y especificidad del 66.7%. La albúmina tuvo un punto de corte óptimo  $\leq$  3 g/dL (AUC= 0.736;

**Figura 2. Esquema de respuesta a la quimioterapia en personas con VIH y distintos tipos de linfoma.**  
Otros linfomas: linfoma de SNC, linfoma tipo MALT, linfoma folicular y linfoma linfoblástico. Esta figura fue creada con Biorender.com



**Tabla 4. Análisis de regresión de COX univariado y multivariado**

Variable	COX univariado			COX multivariado		
	HR	IC 95%	Valor de <i>p</i>	HR	IC 95%	Valor de <i>p</i>
Hb, g/dL (media, desviación estándar)						
Género, masculino	0.94	0.12-7.34	0.956	-----	-----	-----
Orientación sexual	1.75	0.60-5.11	0.301	-----	-----	-----
Tabaquismo	1.20	0.37-3.87	0.756	-----	-----	-----
Alcoholismo	1.55	0.34-6.97	0.562	-----	-----	-----
CD4 células/μL	0.99	0.98-1	0.168	-----	-----	-----
Carga viral detectable	0.74	0.25-2.18	0.595	-----	-----	-----
Carga viral	1	0.99-1.01	0.625	-----	-----	-----
Uso de antirretroviral	0.94	0.31-2.83	0.912	-----	-----	-----
Hemoglobina	0.83	0.66-1.05	0.137	-----	-----	-----
Leucocitos	1	0.99-1.01	0.696	-----	-----	-----
Linfocitos	0.99	0.98-1	0.052	-----	-----	-----
Neutrófilos	1	0.99-1.01	0.276	-----	-----	-----
Plaquetas	0.99	0.98-1	0.372	-----	-----	-----
Creatinina	0.95	0.69-1.30	0.754	-----	-----	-----
Albúmina	0.32	0.15-0.67	0.002*	0.50	0.24-1.04	0.067
Globulina	0.22	0.07-0.64	0.005*	0.34	0.11-0.99	0.049
DHL	1	1-1.01	0.135	-----	-----	-----
Índice DHL-albúmina	1	0.99-1.1	0.054	-----	-----	-----

\**p*<0.05 fue considerado como una diferencia estadísticamente significativa.

IC 95%: 0.55-0.875;  $p= 0.018$ ), una sensibilidad de 64.2% y especificidad de 83.3%. Para la DHL el punto de corte óptimo fue  $> 446$  U/L (AUC= 0.744; IC 95%: 0.56-0.88;  $p= 0.0073$ ), mostrando un sensibilidad de 78.57% y especificidad de 72.2%. Mientras que el índice DHL-albúmina tuvo un punto de corte  $> 92.65$  (AUC= 0.73; IC 95%: 0.54-0.87,  $p= 0.011$ ) con una sensibilidad de 85.71% y especificidad del 61.1%. Los niveles de globulina tuvieron un punto de corte  $\leq 2.5$  g/dL (AUC= 0.782; IC 95%: 0.6-0.9;  $p= 0.0005$ ), su especificidad fue 94.44%, sin embargo, su sensibilidad (50%) fue menor en comparación con la sensibilidad de los otros parámetros. Con los puntos de corte óptimo obtenidos, se realizó un análisis de regresión de COX multivariado para determinar las variables asociadas a la mortalidad de los pacientes (Tabla 5). En este análisis fue excluida la globulina debido a que mostró una sensibilidad baja. El análisis reveló que sólo el nivel de albúmina  $\leq 3$  g/dL fue un factor predictor independiente de mortalidad (HR= 5.69; IC 95%: 1.38-23.45,  $p= 0.016$ ) en las personas que viven con el VIH y tienen linfoma.

Se calcularon curvas de Kaplan-Meier para estimar la supervivencia a partir del punto de corte óptimo para los linfocitos T CD4, albúmina, DHL e índice DHL-albúmina obtenidos previamente. Cuando la cuenta de linfocitos T CD4 fue  $\leq 214$  células/ $\mu$ L la supervivencia media de los pacientes fue 27 meses (IC 95%= 12.5-42.7,  $p= 0.046$ ) (Figura 4A). Los pacientes con valores de albúmina  $\leq 3$  g/dL tuvieron una supervivencia media de 9.8 meses (IC 95%= 4.50-15.25,  $p= 0.0001$ ) (Figura 4B). En cuanto a los pacientes con niveles de DHL  $> 446$  U/L, éstos tuvieron una supervivencia media de 20.5 meses (IC 95%= 8.79-32.21,  $p= 0.001$ ) (Figura 4C), mientras que los pacientes con un índice DHL-albúmina  $> 92.65$  mostraron una supervivencia media de 23.58 meses (IC 95%= 11.86-35.31,  $p= 0.004$ ) (Figura 4D). La supervivencia global también fue evaluada con el método de Kaplan-Meier, obteniendo una media de 6.65 años (IC 95%= 3.93-9.37 años; error estándar= 1.38 años). Además, el análisis de la escala de IPI reveló una supervivencia media de 170 meses para un IPI bajo o intermedio bajo, mientras que para un IPI intermedio alto o

**Figura 3.** Curvas ROC para determinar el valor predictivo para mortalidad de los linfocitos T CD4, albúmina, DHL y el índice DHL-albúmina.

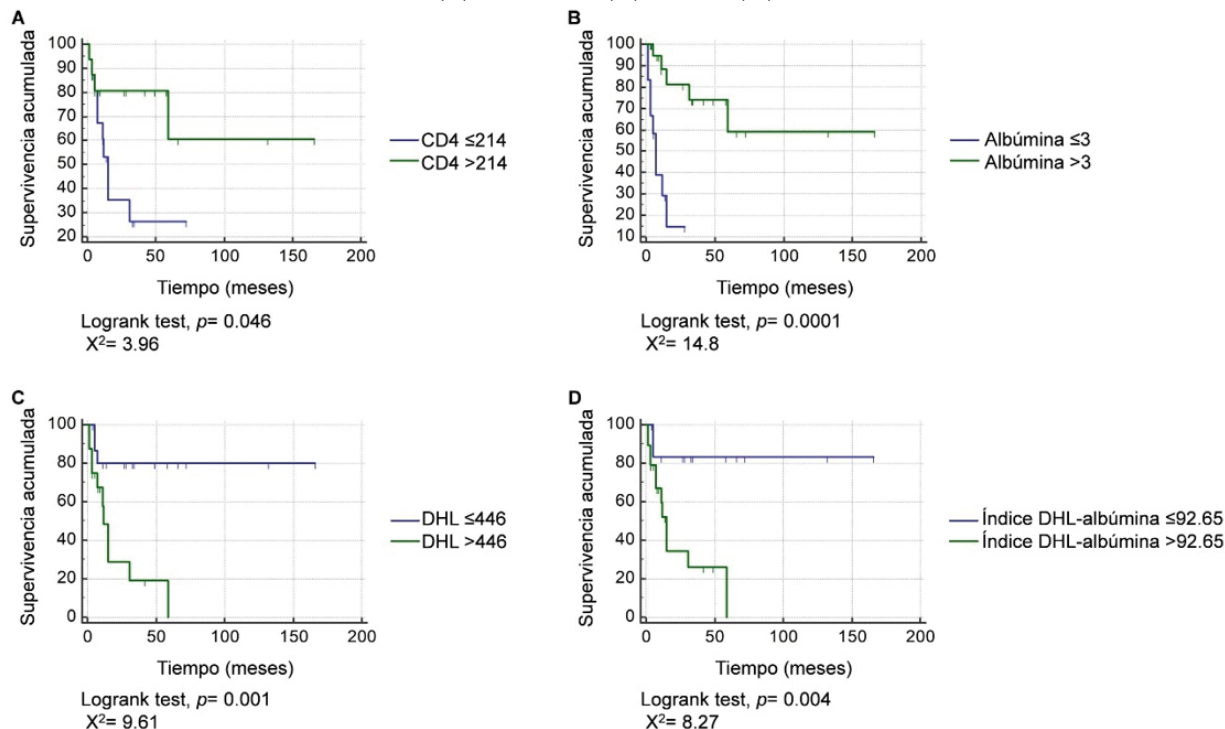


**Tabla 5.** Análisis de regresión de COX multivariado para determinar las variables asociadas a la mortalidad.

Parámetro	COX multivariado		
	HR	IC 95%	Valor de $p$
CD4 células $\leq 214/\mu$ L	1.64	0.43-6.21	0.465
Albúmina $\leq 3$ g/dL	5.69	1.38-23.45	0.016*
DHL $>446$ U/L	3.57	0.45-28.17	0.226
Índice DHL-albúmina $>92.65$	1.59	0.13-19.37	0.715

\* $p < 0.05$  fue considerado como una diferencia estadísticamente significativa.

**Figura 4. Análisis de los biomarcadores de mortalidad usando Curvas de Kaplan-Meier.** Las curvas de Kaplan-Meier fueron calculadas para estimar la supervivencia a partir del punto de corte óptimo para (A) los linfocitos T CD4, (B) albúmina, (C) DHL e (D) índice DHL-albúmina.



alto, la supervivencia media fue de 35 meses.

### Discusión

Este estudio fue realizado en uno de los estados de México con mayor número de casos de VIH y en él fueron descritas las características basales de 32 personas que viven con el VIH y desarrollaron linfoma. Las variables demográficas fueron estudiadas tanto para el linfoma de Hodgkin como para el linfoma no Hodgkin, encontrando similitudes con estudios realizados en el extranjero. La media de edad al diagnóstico fue en la cuarta década de la vida para ambas patologías, con un 90% de personas del sexo masculino, de los cuales el 62% declararon identificarse como homosexuales. No se encontró significativo el grado de escolaridad ni alguna condición médica previa. Mohamad W. y colaboradores reportaron que el alcoholismo y el tabaquismo son factores involucrados en el desarrollo de linfoma en personas que viven con el VIH, en nuestro estudio casi todos los afectados tenían hábito tabáquico y alcohólico de manera regular<sup>(7)</sup>.

Un informe reciente del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reportó que el 30% de la población mexicana con linfoma y VIH no se co-

nocía como portadora del virus. En nuestro estudio el porcentaje de desconocimiento fue del 40%<sup>(20)</sup>. En estos pacientes no tratados es posible relacionar el estado inmunodeficiente con el desarrollo de neoplasia, ya que el 84% tuvo una cuenta de linfocitos T CD4  $< 200$  células/ $\mu\text{L}$ <sup>(7,8)</sup>. En nuestro estudio, 19 personas tenían conocimiento de vivir con el VIH, de las cuales 11 tuvieron una carga viral indetectable y 15 una cuenta de linfocitos T CD4  $> 200$  células/ $\mu\text{L}$ . Esta observación podría estar asociada con la hipótesis de que el portador crónico del virus, a pesar de un estado inmunológico competente, tiene un estado inflamatorio crónico local a nivel de los ganglios linfáticos que lo pone en un riesgo elevado de desarrollar algún tipo de linfoma durante la vida<sup>(3,7,8)</sup>.

De las características basales del linfoma, el 78% de las personas presentaba un grado de anemia crónica con una media de hemoglobina de 10.6 g/dL ( $\pm 2.25$ ). Kethuria y colaboradores informaron que el 46% de las personas que viven con el VIH tienen algún grado de anemia atribuible al propio virus, pero el estado del portador es sólo uno de los factores asociados a la anemia en este estudio<sup>(9)</sup>. Algunos marcadores de inflamación aguda pueden asociarse a la ane-

mia, pero en el paciente con linfoma éstos pueden ser utilizados en las escalas de estadificación, como la DHL y  $\beta_2$  microglobulina, los cuales estuvieron elevados en el 60% de los pacientes de nuestro estudio. Al utilizar las escalas de etapa del linfoma fue observado que el 79% de los pacientes debutó en un estadio clínico III y IV de Ann Arbor y el 50% tuvo un ECOG de 2-4. Estos resultados sugieren que el 84% de nuestros pacientes tuvo un riesgo alto por escala de IPI, reflejando la agresividad de linfomas en esta población<sup>(13,15)</sup>.

El tipo de linfoma más común en nuestra cohorte fue el linfoma difuso de células grandes B con un 37.5%, seguido de linfoma plasmablastico con 25%, y posteriormente el linfoma de Burkitt con 18.7%. Dos pacientes (6%) tuvieron un diagnóstico de linfoma de sistema nervioso central, ambos con linfocitos T CD4 <100 células/ $\mu$ L y una carga viral muy elevada al diagnóstico, características que coinciden con la descripción de este linfoma<sup>(1,10,21)</sup>. Identificamos una pequeña proporción (12.5%) de linfomas no característicos del VIH, que incluye al linfoma linfoblástico, linfoma folicular y linfoma asociado a mucosas; es importante destacar que la información que relacionara estos tipos de linfomas con el VIH fue ausente. En cuanto al linfoma de Hodgkin, sólo hubo dos casos (6%), ambos del subtipo celularidad mixta; este número de casos coincide con la proporción de 1:10 casos con respecto a linfoma no Hodgkin<sup>(10,22)</sup>.

Todos los pacientes tuvieron inmunohistoquímica diagnóstica, sin embargo, la tinción para algunos marcadores como el Ki-67 en 20 (62%) de los casos no fue realizada; mientras que a los pacientes que sí se les realizó mostraron un índice de proliferación muy alto de 85% al 100%, característico de linfomas agresivos en esta población.

El esquema R-CHOP fue el protocolo más utilizado como primera línea, con una respuesta completa global en el 38.8%. Por tipo de linfoma, el LDCGB alcanzó una respuesta completa de 81.8%, todos recibieron de 6 a 8 ciclos de R-CHOP como primera línea de quimioterapia. La elección de este esquema en estos pacientes está justificada en varias revisiones, un estudio chino publicado recientemente, que defendió la postura del uso de R-CHOP como primera línea de quimioterapia en pacientes con VIH y LDCGB ya que no observaron diferencia significativa con otro esquema más intensivo<sup>(23,24)</sup>. Para el

linfoma de Burkitt, el esquema elegido en más de la mitad de los casos fue el R-CODOX-M-IVAC, que alcanzó una respuesta completa al término del tratamiento del 75%, y una sobrevida global del 40%. Un estudio reportó que los pacientes con linfoma de Burkitt alcanzan una remisión del 92% y sobrevida global del 42% con el esquema R-CODOX-M-IVAC, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la sobrevida global pero no para las tasas de respuesta completa, por lo tanto, esto podría ser clave para un siguiente estudio<sup>(25,26)</sup>. Hubo ocho casos de linfoma plasmablastico (26%), de los cuales seis recibieron CHOP como primera línea de quimioterapia y alcanzaron una respuesta del 84% y sobrevida global del 38%. Los informes sobre la respuesta del linfoma plasmablastico son escasos, debido a que los estudios comentan que este linfoma representa un 3% a 12% de los linfomas relacionados con el VIH, sin embargo, en nuestra cohorte observamos una tasa superior a lo reportado en la literatura mundial<sup>(23)</sup>. Con respecto al linfoma de sistema nervioso central no se alcanzó ninguna respuesta clínica con dosis altas de metotrexato y citarabina, esquema estándar para este tipo de linfoma, y lamentablemente estos pacientes fallecieron durante la quimioterapia<sup>(12)</sup>.

De manera global, los pacientes que no tuvieron respuesta o una respuesta parcial, alcanzaron una segunda respuesta completa en el 40% con una segunda línea de quimioterapia, en todos los casos se utilizó un esquema de mayor intensidad.

En los dos casos que reportamos de linfoma de Hodgkin y VIH, la quimioterapia se basó en ABVD, ya que, de acuerdo con varios estudios, la respuesta es similar entre este esquema y el BEACOPP, pero con mayor riesgo de mortalidad con el segundo esquema<sup>(3)</sup>. Los dos mostraron una respuesta completa y continuaron en vigilancia, demostrando así que, aún en pacientes con infección por VIH, el comportamiento clínico de linfoma de Hodgkin es igual que en los pacientes que no tienen la infección aun cuando debuten en una etapa avanzada y con factores histológicos y clínicos de mal pronóstico.

Cuando los factores asociados con un mayor riesgo de mortalidad fueron determinados, encontramos que la albúmina  $\leq 3$  g/dL tuvo una significancia pronóstica. Al realizar el análisis de regresión COX multivariado, la albúmina  $\leq 3$  g/dL tuvo el mayor impacto en la mortalidad y el único con valor significativo

( $p= 0.004$ ). En este sentido, las escalas pronósticas para el linfoma no Hodgkin no involucran la hipoalbuminemia y aunque varios estudios han examinado este marcador como factor de mortalidad, aún no ha sido considerado para ser incluido en alguna escala pronóstica. Previamente se ha reportado que el índice DHL-albúmina es un predictor de la supervivencia de los pacientes con linfoma de Hodgkin<sup>(27)</sup>, sin embargo, su utilidad como biomarcador fue ausente en nuestro estudio. Por último, al analizar la escala de IPI encontramos que aquéllos con un IPI bajo la supervivencia es de 170 meses, mientras que para el grado intermedio alto o alto, la supervivencia global fue de apenas 35 meses, por lo que se confirma que sigue siendo una escala útil que podría dictar la pauta en la elección del tratamiento en los pacientes con estas características.

### Conclusiones

El linfoma no Hodgkin es actualmente la neoplasia más común en las personas que viven con el VIH.

Los resultados de este estudio sugieren que el 86% de los linfomas asociados al VIH son agresivos y que más de la mitad debutan en estadios avanzados. Resulta interesante el hallazgo de que el 40% de los pacientes con linfoma desconocían vivir con el VIH, lo que sugiere la implementación de un trabajo de divulgación y campañas para diagnosticar a tiempo y contener la propagación del virus. Los valores de laboratorio muestran un patrón inflamatorio, con anemia y marcadores de inflamación elevados. El esquema R-CHOP como tratamiento de primera línea para el LDCGB está bien justificado con una respuesta similar cuando se compara con los que no tienen VIH, sin embargo, sigue siendo controvertido el manejo de otros linfomas como el Burkitt y plasmablastico que no alcanzaron una mejor respuesta, incluso con esquemas intensivos. Finalmente, nuestro estudio sugiere que la hipoalbuminemia es un factor de riesgo para mortalidad, por lo que podría incluirse en nuevas escalas pronósticas de la enfermedad.

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

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Hentrich M, Barta SK, editores. HIV-associated Hematological Malignancies. Cham: Springer International Publishing; 2016.
2. Little RF, Dunleavy K. Update on the treatment of HIV-associated hematologic malignancies. *Hematology*. 2013(1):382-8.
3. Rios A. HIV-Related Hematological Malignancies: A Concise Review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14:S96-103.
4. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS; IN DANGER: UNAIDS Global AIDS Update 2022. 2022;376.
5. Informe histórico de VIH Segundo trimestre de 2022. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. Secretaría de Salud. Gobierno de México 2022.
6. Shiels MS, Engels EA. Evolving epidemiology of HIV-associated malignancies. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(1):6-11.
7. Mohamad WMW, Ab Rahman WSW, Al-Salih SAA, Hussin CMC. Immunological and Haematological Changes in HIV Infection. En: Ibeh BO, editor. *Trends in Basic and Therapeutic Options in HIV Infection - Towards a Functional Cure*. InTech; 2015.
8. de Carvalho PS, Leal FE, Soares MA. Clinical and Molecular Properties of Human Immunodeficiency

- Virus-Related Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Front Oncol.* 2021;11:675353.
9. Kathuria S, Bagga P, Malhotra S. Hematological Manifestations in HIV Infected Patients and Correlation with CD4 Counts and Anti Retroviral Therapy. *Int J Contemp Med Res.* 2016;4.
  10. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th Edition. Lyon Cedex, France: IARC; 2017. 585 p. (Book and Report Series; vol. 2).
  11. Jacobson CA, Abramson JS. HIV-Associated Hodgkin's Lymphoma: Prognosis and Therapy in the Era of cART. *Adv Hematol.* 2012;2012:1-8.
  12. Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. Longo DL, editor. *N Engl J Med.* 2018;378(11):1029-41.
  13. Rubinstein PG, Aboulafla DM, Zloza A. Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. *AIDS.* 2014;28(4):453-65.
  14. Azamar-Alonso A, Bautista-Arredondo SA, Smaill F, Mbuagbaw L, Costa AP, Tarride JE. Patient characteristics and determinants of CD4 at diagnosis of HIV in Mexico from 2008 to 2017: a 10-year population-based study. *AIDS Res Ther.* 2021;18(1):84.
  15. Khwaja J, Burns JE, Ahmed N, Cwynarski K. HIV-associated lymphoma—advances in clinical management. *Ann Lymphoma.* 2021;5:26-26.
  16. Hernandez E, Gomez X, Villasis A. Linfomas no-Hodgkin asociados a SIDA: 1. Evolución durante los 20 años de la pandemia. 2. Experiencia en el INCMNSZ. *Rev Investig Clínica.* 2004;56(2):186-92.
  17. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Avilés-Salas A, Calderón-Flores E. AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico. *Rev Invest Clin.* 2008 Sep-Oct;60(5):375-81.
  18. Sotomayor G, Colunga PR, Colunga PE, Lozano R, Bugarin E, Gomez D. Linfoma no Hodgkin e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Experiencia de 10 años en un centro de referencia universitario. *Rev Hematol.* 2017;18(4):155-60.
  19. Cardenas-Ortega A, Ramírez-Ibarguen AF, Rivera-Buendía F, Pérez-Jiménez C, Volkow-Fernández P, Martin-Onraet A. Clinical characteristics and outcomes of HIV positive patients with lymphoma in an oncological reference center in Mexico City. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(40):e22408.
  20. ESTADÍSTICAS A PROPÓSITO DEL DÍA MUNDIAL DE LA LUCHA CONTRA EL VIH/SIDA (1 DE DICIEMBRE). INEGI. 2021;5.
  21. Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood.* 2020;135(23):2041-8.
  22. Verdu-Bou M, Tapia G, Hernandez-Rodriguez A, Navarro JT. Clinical and Therapeutic Implications of Epstein-Barr Virus in HIV-Related Lymphomas. *Cancers.* 2021;13(21):5534.
  23. Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T, Hübel K. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat.* 2017;40(3):82-7.
  24. Sun JJ, Liu L, Wang JR, Shen YZ, Qi TK, Wang ZY, et al. Clinical outcomes of people living with human immunodeficiency virus (HIV) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Shanghai, China. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(23):2796-802.
  25. Evens A, Jagadeesh D, Clinic C, Farooq U, Bond D. Burkitt Lymphoma in the Modern Era: Real World Outcomes and Prognostication Across 30 US Cancer Centers. *21;137(3):374-386.*
  26. Alderuccio JP, Olszewski AJ, Evens AM, Collins GP, Danilov AV, Bower M, et al. HIV-associated Burkitt lymphoma: outcomes from a US-UK collaborative analysis. *Blood Adv.* 2021;5(14):2852-62.
  27. Reyes-Pérez EN, Flores-Cuevas LM, Martínez-Mier G, Chávez-Güitrón LE, Martínez-Jiménez MC, Aude-lo-Guzmán M, Calderón-García J, Reyes-Ruiz JM. Predictive value of the lactate dehydrogenase-to-albumin ratio (LAR) in classical Hodgkin's lymphoma. *Ann Blood* 2023;8:32.



**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.

# Resultados de dos protocolos de tratamiento para la leucemia linfoide aguda infantil en un hospital peruano

Results of two treatment protocols for children's acute lymphoid leukemia in a Peruvian hospital

Cueva-Arica, D<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Hematología Clínica, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, Perú

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú

doris.cueva@unmsm.edu.pe

Fecha recepción: 4/1/2024

Fecha aprobación: 5/3/2024



ARTÍCULO ORIGINAL  
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 48-57  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** leucemia linfoblástica aguda, pediatría, quimioterapia.

**Keywords:** acute lymphoblastic leukemia, pediatrics, chemotherapy.

## Resumen

**Introducción.** La leucemia linfoide aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente. Existen diversos protocolos de tratamiento, por lo que resulta importante conocer su impacto en la supervivencia.

**Materiales y métodos.** Estudio comparativo, cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes menores de 16 años con diagnóstico de LLA tratados con protocolo ALL IC-BFM 2009 o esquema LLA 2008 durante enero 2020 a noviembre 2023. Se revisaron historias clínicas de los pacientes. Como instrumento se tuvo una ficha de recolección de datos. Se empleó el análisis de supervivencia de Kaplan Meier para determinar la sobrevida global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE).

**Resultados.** Se incluyeron 107 pacientes. El grupo etario de 2-9 años fue el más prevalente en ambos grupos (57.1% y 63.3%). La SG a 32.2 meses fue 73.6% con el protocolo ALL IC BFM 09 y 43.5%

con el esquema LLA 2008 ( $p=0.03$ ). La SLE a 30.8 meses fue 82.3% y 51.8% respectivamente ( $p=0.04$ ).

**Discusión.** En nuestro estudio, la SG y SLE fue mayor al 70% para el protocolo ALL IC BFM 09, siendo estos hallazgos similares a lo reportado por literatura internacional. La supervivencia con el protocolo ALL IC BFM 2009 fue superior al esquema LLA 2008.

## Abstract

**Introduction.** Acute lymphoid leukemia is the most common childhood neoplasm. There are various treatment protocols, so it is important to know their impact on survival.

**Material and methods.** Comparative study, retrospective cohort. Patients under 16 years of age with a diagnosis of ALL treated with the ALL IC-BFM 2009 protocol or the LLA 2008 scheme were included during January 2020 to November 2023. The

patients' medical records were reviewed, and a data collection sheet was used as an instrument. Kaplan Meier survival analysis was used to determine overall survival (OS) and disease-free survival (DFS).

**Results.** 107 patients were included. The age group of 2-9 years was the most prevalent in both groups (57.1% and 63.3%). OS at 32.2 months was 73.6% with the ALL IC BFM 2009 protocol and 43.5% with the LLA 2008 scheme (p=0.03). The DFS at 30.8 months was 82.3% and 51.8% respectively (p=0.04).

**Discussion.** In our study, OS and DFS were greater than 70% for the ALL IC BFM 2009 protocol, these findings being similar to those reported in international literature. Survival with the ALL IC BFM 2009 protocol was superior to the previous institutional protocol.

### Introducción

La leucemia linfóide aguda (LLA) es la neoplasia infantil más frecuente. Corresponde al 26% de todos los cánceres infantiles en Estados Unidos, 30% en Europa y países de bajos recursos<sup>(1)</sup>, con un pico de incidencia entre los 2 y 5 años<sup>(2)</sup>. En la actualidad, las tasas de supervivencia han mejorado drásticamente, alcanzando más del 90% en países desarrollados, debido en parte a un régimen quimioterápico multiagente adaptado al riesgo. Sin embargo, en países de bajos recursos las tasas de supervivencia oscilan entre 40-70%. Estas tasas de supervivencia menores se asocian a factores como un diagnóstico tardío, acceso limitado a la atención y abandono de tratamiento<sup>(3-4)</sup>.

Existen variedad de protocolos disponibles para el manejo de la LLA en población pediátrica, destacando el del grupo Berlín-Frankfurt- Münster 2009 (ALL IC-BFM 2009), el cual ha sido validado en población

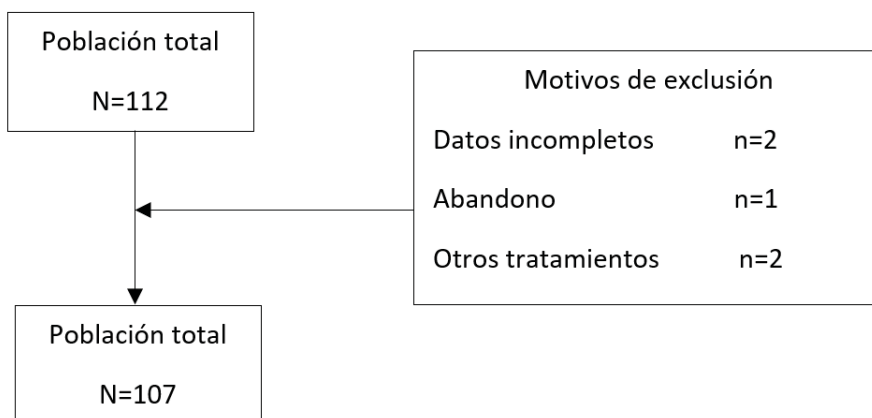
latinoamericana y ha reportado una supervivencia superior al 70% debido a una disminución de la mortalidad asociada a infecciones y recaídas<sup>(5-6)</sup>. Por el contrario, en el Perú se reportan supervivencias menores al 50% y tasas de recaída superiores al 40% con el uso de esquemas institucionales (como el esquema LLA 2008) a nivel del Seguro Social de Salud<sup>(7-8)</sup>. Por tanto, resulta importante conocer el impacto de los protocolos de tratamiento en nuestra población pediátrica, ya que un manejo adecuado de la LLA, permite mejorar la calidad de vida, reducir la mortalidad y disminuir las complicaciones.

El objetivo de este trabajo fue comparar los resultados del protocolo ALL IC-BFM 2009 frente al esquema LLA 2008 en la supervivencia de la población pediátrica con LLA.

### Materiales y métodos

La investigación fue de tipo cuantitativo, comparativo, cohorte retrospectiva. Se realizó en el servicio de Hematología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) en Lima, Perú. Se incluyeron todos los pacientes menores de 16 años con diagnóstico reciente de LLA (documentada por inmunofenotipo) que recibieron protocolo ALL IC-BFM 2009 o esquema LLA 2008 durante el período de enero 2020 a noviembre 2023. Se excluyeron pacientes con historias clínicas incompletas, abandono de tratamiento o uso de otros esquemas quimioterápicos (Figura 1). Se procedió a revisar las historias clínicas y el instrumento fue una ficha de recolección de datos elaborada por la investigadora y validada mediante juicio de 8 expertos en Hematología. El protocolo ALL IC-BFM 2009 está conformado por cuatro fases: inducción, intensificación temprana,

**Figura 1.** Diagrama de flujo de nuestros pacientes



consolidación, reinducción y mantenimiento, y ha sido validado intercontinentalmente en países en desarrollo (Gráfico 1). Por otro lado, el esquema LLA 2008 cuenta con las fases de inducción, consolidación, intensificación y mantenimiento (Gráfico 2).

Para el diagnóstico de LLA se empleó citometría de flujo multiparamétrica (panel de anticuerpos Euroflow de 8 colores), citogenética (cariotipo convencional mediante técnica directa o cultivo) y biología molecular (RT-PCR cualitativo GEN TCF3-PBX, ETV6-RUNX1, KMT2A-AFF1, BCR-ABL1 y RUNX1-RUNX1T1). Los pacientes se estratificaron en grupos de riesgo: riesgo estándar (RE), riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) según los criterios que se muestran en el cuadro 1.

Se consideró compromiso del sistema nervioso central (SNC) positivo a la presencia de pleocitosis  $>5/\mu\text{l}$ , lesión infiltrativa en estudios de imagen cerebral y/o meninges o parálisis de nervios craneales no relacionada con otro origen, incluso si el líquido cefalorraquídeo está libre de blastos. La enfermedad mínima residual (EMR) fue evaluada al final de la inducción (día 33) mediante citometría de flujo, considerándose positiva si  $\geq 0.01\%$ . Se definió recaída a la presencia  $\geq 25\%$  de blastos en médula ósea o afectación de la enfermedad en otro lugar.

La sobrevida global (SG) se definió como el tiempo en meses transcurrido entre el inicio de tratamiento y la muerte o último control. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue definida como el tiempo en meses transcurrido entre el inicio de tratamiento y el diagnóstico de recaída.

La estadística descriptiva de las variables cualitativas fue presentada en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas fueron presentadas como medidas de tendencia central y de dispersión. Para el análisis de SG y SLE se utilizó el método de análisis de supervivencia de Kaplan Meier, considerando un intervalo de confianza de 95% y, como técnica comparativa de las curvas de supervivencia, se empleó la prueba *Log-rank*. Finalmente, para el análisis de datos se empleó el programa IBM SPSS Statistics 22.0. Esta investigación contempla los principios de la "Declaración de Helsinki" y cuenta con la aprobación por el Comité de Ética de la institución.

## Resultados

Un total de 107 pacientes con diagnóstico de LLA

atendidos en el servicio de Hematología del HNGAI durante el período de enero 2020 a noviembre 2023 fueron elegibles para el estudio. Se excluyeron a 5 pacientes por abandono de tratamiento, datos incompletos o ser tratados con otros esquemas quimioterápicos.

Respecto a las características demográficas de la población, el 53.3% fue de sexo masculino, la edad media al diagnóstico fue  $7.43 \pm 4.16$  años, predominó el tipo LLA-B en 93.5% y el grupo de edad más prevalente fue el de 2-9 años (58.9%). El grupo de RA fue el más prevalente (77.6%) seguido del grupo de RI (16.8%). El protocolo ALL IC-BFM 2009 estuvo conformado por 77 pacientes y, el esquema LLA 2008 por 30 pacientes. El grupo etario de 2-9 años fue el más prevalente en ambos grupos (57.1% y 63.3% respectivamente) seguido de 10-15 años (36.4% y 26.7% respectivamente). Según la clasificación de riesgo, en el protocolo ALL IC-BFM 2009 el 75.3% fue de RA, 19.5% RI y 5.2% RE. Por otro lado, en el esquema LLA 2008 el 83.3% fue de RA, 10% RI y 6.7% RE. La EMR al final de la inducción fue  $<0.01\%$  en el 71.4% (ALL IC -BFM 2020) y 90% (esquema LLA 2008) respectivamente (Tabla 1).

La incidencia acumulada de recaída (ICR) fue de 14.2% y 43.3% respectivamente. La localización medular fue la más frecuente para ambos grupos (81.8% y 92.3% respectivamente) seguida de la extramedular (afectación al SNC). La mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) se vio incrementada en el grupo que recibió el esquema LLA 2008 (56.7%) respecto al protocolo ALL IC-BFM 2009 (15.6%), atribuida al grupo de RA (Tabla 2).

La toxicidad relacionada al tratamiento de tipo infecciosa fue similar en ambos grupos (55.8% y 56.7% respectivamente), atribuida al grupo de RA en su mayoría (56.1%). El sitio de infección más frecuente fue la vía sanguínea (30%) seguido del tracto respiratorio (21.5%) (Tabla 3).

Según las curvas de Kaplan Meier, la SG a 32.2 meses fue superior con el protocolo ALL IC BFM 2009 (73.6%) frente al esquema LLA 2008 (43.5%) ( $p=0.03$ ) (Figura 2). La SG en el grupo RA fue 65.3% con el protocolo ALL-IC BFM 2009 frente a 46.7% con el esquema LLA 2008 ( $p=0.08$ ). La SLE a 30.8 meses fue de 82.3% y 51.8% respectivamente ( $p=0.04$ ) (Figura 3), alcanzando un 77.4% en el grupo de RA con el protocolo ALL IC-BFM 2009.

**Gráfico 1. Protocolo ALL IC-BFM 2009**

<b>INDUCCIÓN</b>		
Fármaco	Dosis	Días
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> /día	1-28
Vincristina	1.5 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Daunorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Asparaginasa	5000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	36, 64
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /dosis	38-41,45-48,52-55, 59-62
Mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	36-63
Metotrexate/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1, 15, 33
<b>CONSOLIDACIÓN</b>		
<b>PROTOCOLO M</b>		
Metotrexato	5000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 22, 36, 50
Mercaptopurina	25 mg/m <sup>2</sup> /día	1-56
Metotrexate/dexametasona/citarabina IT	Según edad	8, 22, 36, 50
<b>BLOQUE HR1 (x2)</b>		
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1, 6
Metotrexato	5000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup> /dosis	2-4
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	5
Asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
<b>BLOQUE HR2 (x2)</b>		
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1, 6
Metotrexato	5000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1
Ifosfamida	800 mg/m <sup>2</sup> /dosis	2-4
Daunorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /dosis	5
Asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
<b>BLOQUE HR3 (x2)</b>		
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1-2
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> /dosis	3-5
Asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
<b>REINDUCCIÓN</b>		
<b>PROTOCOLO II FASE 1</b>		
Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> /día	1-21
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Asparaginasa	25.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	8, 11, 15, 18
<b>PROTOCOLO II FASE 2</b>		
Ciclofosfamida	1000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	36
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /dosis	38-41, 45-48
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	36-49
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	36, 45
<b>MANTENIMIENTO</b>		
Metotrexato	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1 vez/semana
Mercaptopurina	50 mg/m <sup>2</sup> /día	Diario

Gráfico 2. Esquema LLA 2008

<b>INDUCCIÓN</b>		
Fármaco	Dosis	Días
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> /día	1-29
Vincristina	1.5mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Daunorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Asparaginasa	5000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	12, 15, 16, 21, 24, 27, 30, 33
Ciclofosfamida	800 mg/m <sup>2</sup> /dosis	43, 71
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /dosis	45-48, 52-55, 59-62, 66-69
Mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	43-69
Metotrexate/dexametasona/citarabina IT	Según edad	15, 29, 45, 59
<b>CONSOLIDACIÓN</b>		
<b>BLOQUE I (x2)</b>		
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1, 6
Metotrexato	4000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1
Citarabina	1000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	5
Asparaginasa	10.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	6
Mercaptopurina	100 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1-5
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
<b>BLOQUE II</b>		
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1, 6
Metotrexato	4000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1
Ciclofosfamida	150 mg/m <sup>2</sup> /dosis	2-5
Daunorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> /dosis	5
Asparaginasa	10.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	5
Tioguanina	100 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	1
<b>BLOQUE III</b>		
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1-5
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> /dosis	1-2
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> /dosis	3-5
Asparaginasa	10.000 UI/m <sup>2</sup> /dosis	6
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	5
<b>INTENSIFICACIÓN</b>		
<b>IA (x2)</b>		
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> /día	1-21
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> /dosis	8, 15, 22, 29
<b>IB (x2)</b>		
Ciclofosfamida	800 mg/m <sup>2</sup> /dosis	36
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /dosis	38-41, 45-48
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	36-49
Metotrexato/dexametasona/citarabina IT	Según edad	38, 45
<b>MANTENIMIENTO</b>		
Metotrexato	20 mg/m <sup>2</sup> /día	1 vez/semana
Mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> /día	1-21
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> /dosis	22
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> /día	22-26

**Cuadro 1.** Criterios de estratificación de riesgo.

	ALL IC-BFM 2009	ESQUEMA LLA 2008
RE	Blastos <1000/μl el día 8 y edad ≥1 año a <6 años y leucocitos <20000/μl y EMR <0,1% el día 15 o M1/M2 el día 15 y M1 el día 33	Edad >1 a <10 años y t(12; 21) y LLA-B con leucocitos <50000/μl y blastos <1000/ul el día 8 y ausencia de afectación extramedular y M1 el día 14 y EMR <0.1% a las 4 semanas y <0,001 % a las 12 semanas
RI	Blastos <1000/μl el día 8 y edad <1 año o ≥6 años y/o leucocitos >20000/μl y EMR >0,1%<10% el día 15 o M1/M2 el día 15 y M1 el día 33	RE+ hiperdiploidías >50cr o presencia de translocación de cromosomas 4, 10, 7
RA	Blastos >1000/μl el día 8 o t(9;22) o t(4;11) o hipodiploidía <44 o EMR >10% el día 15 o M3 el día 15 o M2/M3 el día 33	Edad <1 año o >10 años o LLA B con leucocitos >50 000/ul o LLA T o LLA Pre B con t(1; 19) o EMR >0,1% semana 4 o EMR >0,001% semana 12 o M2/M3 día 14 o blastos >1000/ul o hipodiploidías 30-45 cr o hiperdiploidías 47-50 cr o casi tetraploidía 82-94 cr o compromiso extramedular o síndrome Down o t(9;22) o t(4;11).

EMR: enfermedad mínima residual; Médula ósea: M1: <5% blastos;  
M2: ≥5%<25% blastos; M3: ≥25% blastos

**Tabla 1.** Características demográficas de la población

	ALL IC-BFM 2009 Número de pacientes (%) 77 (100)	ESQUEMA LLA 2008 Número de pacientes (%) 30 (100)	Número total de pacien- tes (%) 107 (100)
<b>Sexo, n (%)</b>			
Femenino	37 (48.1)	13 (43.3)	50 (46.7)
Masculino	40 (51.9)	17 (56.7)	57 (53.3)
<b>Edad, años, media ±SD</b>	<b>7.54 ± 3.95</b>	<b>7.13 ± 4.73</b>	<b>7.43 ± 4.16</b>
≤1 año, n (%)	5 (6.5)	3 (10)	8 (7.5)
2-9 años, n (%)	44 (57.1)	19 (63.3)	63 (58.9)
10-15 años, n (%)	28 (36.4)	8 (26.7)	36 (33.6)
<b>Grupo de riesgo, n (%)</b>			
RE	4 (5.2)	2 (6.7)	6 (5.6)
RI	15 (19.5)	3 (10)	18 (16.8)
RA	58 (75.3)	25 (83.3)	83 (77.6)
<b>EMR, n (%)</b>			
<0.01%	55 (71.4)	27 (90)	82 (76.6)
≥0.01%	22 (28.6)	3 (10)	25 (23.4)
<b>Inmunofenotipo, n (%)</b>			
LLA-B	71 (92.2)	29 (96.7)	100 (93.5)
LLA-T	6 (7.8)	1 (3.3)	7 (6.5)
<b>Recaída, n (%)</b>			
SÍ	11 (14.3)	13 (43.3)	24 (22.4)
NO	66 (85.7)	17 (56.7)	83 (77.6)
<b>Muerte, n (%)</b>			
SÍ	12 (15.6)	17 (56.7)	29 (27.1)
NO	65 (84.4)	13 (43.3)	78 (72.9)

SD: desviación estándar; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; EMR: enfermedad mínima residual al final de la inducción

**Tabla 2.** Supervivencia, recaída y mortalidad por grupo de riesgo.

	ALL IC-BFM 2009 Número de pacientes (%) 77 (100)	ESQUEMA LLA 2008 Número de pacientes (%) 30 (100)
<b>SLE 2.5 años, %</b>	83.2	51.8
RE	100	100
RI	100	100
RA	77.4	49.75
<b>SG 2.5 años, %</b>	73.6	43.5
RE	100	50
RI	100	100
RA	65.3	46.7
<b>Recaída, n (%)</b>		
RE	0	0
RI	0	0
RA	11 (14.3)	13 (43.3)
<b>Sitio de recaída, n (%)</b>		
Medular	9 (81.8)	12 (92.3)
Extramedular	2 (18.2)	1 (7.7)
<b>MRT, n (%)</b>		
RE	0	1 (3.3)
RI	0	0
RA	12 (15.6)	16 (53.4)

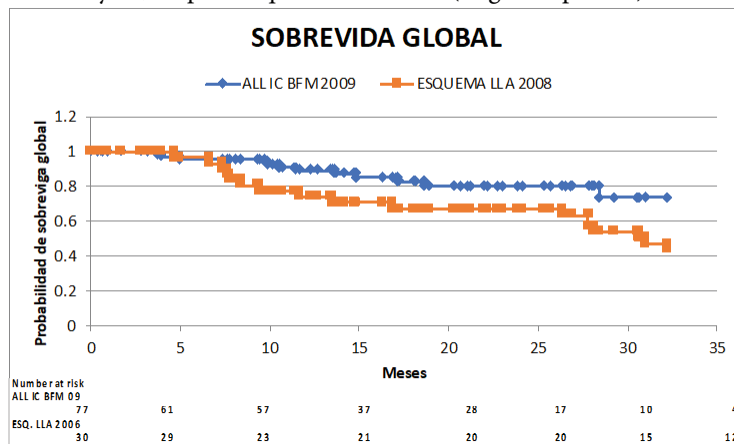
SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: sobrevida global; RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto; MRT: mortalidad relacionada al tratamiento

**Tabla 3.** Toxicidad infecciosa por grupo de riesgo.

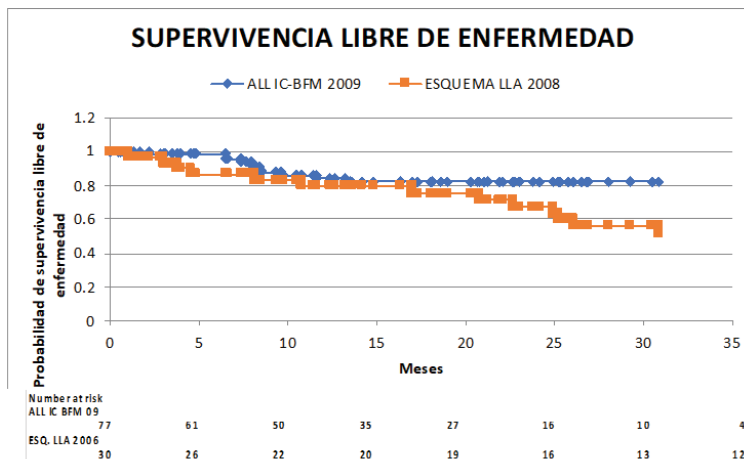
	ALL IC-BFM 2009 Número de pacientes (%) 77 (100)	ESQUEMA LLA 2008 Número de pacientes (%) 30 (100)	Número total de pacientes (%) 107 (100)
<b>Complicación infecciosa, n (%)</b>			
RE	0	1 (3.3)	1 (0.9)
RI	6 (7.8)	1 (3.3)	7 (6.5)
RA	43 (55.8)	17 (56.7)	60 (56.1)
<b>Sitio de infección, n %</b>			
Sangre	24 (49)	8 (42.1)	32 (30)
Orina	3 (6.1)	1 (5.3)	4 (3.7)
Tracto digestivo	4 (8.2)	3 (15.8)	7 (6.5)
Tracto respiratorio	17 (34.7)	6 (31.6)	23 (21.5)
Piel y partes blandas	1 (2)	1 (5.3)	2 (1.9)

RE: riesgo estándar; RI: riesgo intermedio; RA: riesgo alto

**Figura 2. Curva de Kaplan Meier para sobrevida global a 32.2 meses. SG: 73.6% para protocolo ALL IC-BFM 2009 y 43,5% para esquema LLA 2008 (Log rank p=0.03).**



**Figura 3. Curva de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad a 30.8 meses. SLE: 82.3% para protocolo ALL IC-BFM 2009 y 51.8% para esquema LLA 2008 (Log rank p=0.04).**



### Discusión

Determinar la supervivencia en los pacientes pediátricos con LLA es de vital importancia ya que nos permite evidenciar el impacto de los resultados de los nuevos protocolos de tratamiento en dicha población. En países desarrollados que cuentan con óptimos ambientes hospitalarios, servicios de salud accesibles, menores tasas de diferimiento y acceso a inmunoterapia o medicamentos de alto costo, se reportan tasas de supervivencia a 5 años superiores al 90%.

En 2019, el Seguro Social de Salud (EsSalud) publicó la Guía de Práctica Clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda recomendando el uso del esquema ALL IC BFM 2009 en pacientes pediátricos, que fue puesto en práctica en el lugar

de estudio a finales del 2020<sup>(9-10)</sup>. Previamente a ello, se empleó el protocolo institucional esquema LLA 2008, con evidencia de estudios nacionales como el de Castro-Arechaga et al., que reportaron una SG de 67.5%, SLE a 5 años de 33.9% y tasa de recaída de 66.1%<sup>(7)</sup>. Nuestro estudio reportó una SG e ICR menor a lo reportado (43.5% y 43.3% respectivamente) con dicho esquema y una SLE superior a lo encontrado por los autores (51.8%).

Campbell et al. publicaron los resultados del ensayo aleatorizado multicéntrico ALL IC BFM 2009 realizado en países en desarrollo, evidenciando una SLE y SG a 5 años de 75.2% y 82.6% respectivamente. Según grupos de riesgo, la SLE y SG del RI fue 77.9% y 85.7% y del RA fue 60.8% y 68.4%<sup>(5)</sup>. Nuestro estudio evidenció una supervivencia similar en

el grupo tratado con protocolo BFM (SG: 73% y SLE 82.3%), logrando superar el 60% en RA; difiere con respecto al grupo tratado con esquema LLA 2008 (SG y SLE de 43.5% y 51.8%). Hallazgos similares también a los reportados por Verdezoto, Estrella y Robles en pacientes tratados con protocolo BFM en Ecuador<sup>(11)</sup>.

Estudios realizados en Colombia por Ozaeta et al. reportaron una SG a 4 años de 71.1% y SLE de 69.4% y, el grupo de RA tuvo una SG de 39.8%. La recaída se presentó en un 14% y las muertes en un 23.5%<sup>(12)</sup>. En nuestro estudio se evidenció una supervivencia mayor para el grupo de RA tratado con protocolo ALL IC BFM 2009 (SG: 65% y SLE 77%). La recaída fue similar en el grupo tratado con protocolo BFM (ICR=14.3%) y se vio incrementada para el esquema LLA 2008 (43.3%). Por otro lado, la MRT fue superior en nuestro estudio para el esquema LLA 2008 (56.7%).

Estudios realizados en países desarrollados reportaron que la remisión completa al final de la inducción se presentó en un 89.6%, la recaída fue de 11,2%, la SG y SLE fue 81.6% y 76.1% respectivamente y la muerte ocurrió en un 15.2%, siendo las infecciones (57.8%) la principal causa<sup>(13-15)</sup>. Los resultados en términos de SG y SLE fueron superiores a los encontrados en nuestro estudio. La toxicidad de tipo infecciosa fue similar a la reportada en nuestro estudio.

Zawitkowska et al. demostraron que el protocolo ALL IC-BFM 2009 mejoró los resultados clínicos en comparación con regímenes más antiguos, logrando

SG y SLE a 3 años de 87% y 84% respectivamente, sobre todo en los grupos de RI y RA<sup>(16)</sup>. Resultados que evidencian el impacto del protocolo ALL IC-BFM 2009 en cuanto a supervivencia, siendo superiores a los encontrados en nuestro estudio, esto debido en gran parte a que se trata de países desarrollados con un sistema de salud más accesible.

Como limitaciones al estudio se debe mencionar la menor cantidad de pacientes que conformaron el esquema LLA 2008, debido a que, tras la aprobación institucional del protocolo ALL IC BFM 2009, los pacientes con nuevo diagnóstico fueron tratados bajo dicho protocolo. Cabe mencionar que los pacientes inicialmente tratados con esquema LLA 2008, continuaron con el mismo hasta el fin de tratamiento.

### Conclusión

El protocolo ALL IC BFM 2009 presentó resultados superiores respecto al esquema LLA 2008 en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos, evidenciado en supervivencias superiores al 70%, debido a su enfoque terapéutico adaptado al riesgo, logrando optimizar resultados en el grupo de riesgo alto. La mortalidad y recaída fue menor en el grupo tratado con protocolo BFM y no hubo diferencias significativas en la toxicidad de tipo infecciosa. Se recomienda realizar más estudios a nivel nacional que permitan conocer la situación actual de la leucemia linfocítica aguda infantil en el Perú con el fin de optimizar políticas públicas a favor de dicho sector.

**Conflictos de interés:** La autora declara no poseer conflictos de interés.

**Contribución de autores:** La autora ha contribuido en la concepción del diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos; ha participado en la redacción del artículo, revisión crítica de su contenido intelectual, ha aprobado la versión final del manuscrito y es capaz 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.

### References

1. Ward E, DeSanti, C, Robbin, A, Kohler B & Jemal A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. CA: a cancer journal for clinicians. 2014;64(2), 83-103. <https://doi.org/10.3322/caac.21219>
2. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2020 Apr 4;395(10230):1146-1162. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33018-1.

3. Tandon S. Acute leukemia treatment in low- and middle-income countries: Is it time for tailored therapy? *Cancer Research, Statistics, and Treatment*. 2020;3(3),642-643. [https://journals.lww.com/crst/fulltext/2020/03030/acute\\_leukemia\\_treatment\\_in\\_low\\_and\\_middle\\_income.52.aspx](https://journals.lww.com/crst/fulltext/2020/03030/acute_leukemia_treatment_in_low_and_middle_income.52.aspx)
4. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2524-2539. doi: 10.3324/haematol.2020.247031.
5. Campbell M, Kiss C, Zimmermann M, Riccheri C, Kowalczyk J, Felice MS, Kuzmanovic M, Kovacs G, Kosmidis H, Gonzalez A, Bilic E, Castillo L, Kolenova A, Jazbec J, Popa A, Konstantinov D, Kappelmayer J, Szczepanski T, Dworzak M, Buldini B, Gaipa G, Marinov N, Rossi J, Nagy A, Gaspar I, Sary J, Schrappe M. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Acute Lymphoblastic Leukemia Intercontinental-Berlin-Frankfurt-Münster 2009 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 1;41(19):3499-3511. doi: 10.1200/JCO.22.01760.
6. Sunamak EÇ, Özdemir N, Koka A, Yantiri L, Apak H, Celkan T. Comparison of outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia treated with BMF protocol across 2 decades. *Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Mar;38(2):134-146. doi: 10.1080/08880018.2020.1825573.
7. Castro-Arechaga S, Ronceros-Salas L, Vega-Centeno S, Moreno, M & Soto A. . Sobrevida global y libre de enfermedad en una cohorte peruana de pacientes con leucemia linfoblástica aguda. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2018;35(3), 416. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.2947>
8. Tello-Vera S, Colchado-Aguilar J & Carpio-Vásquez W. (2018). Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la seguridad social del Perú. *Revista Venezolana de Oncología*. 2018; 30(1), 9. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375653993006>
9. Rojas N, Moreno M, Pizarro M, Aranda L, Arteta C, Eyzaguirre R, Goicochea S, Nieto W, Garcia-Solorzano F, Taype-Rondan A & Timaná R. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Seguro Social del Perú (EsSalud). *Acta Médica Peruana*. 2021;38(1), 64-78. <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2021.381.1038>
10. Seguro Social de Salud - EsSalud. Guía de práctica clínica para el manejo inicial de leucemia linfoblástica aguda. 2019; 29, 29.
11. Verdezoto S, Estrella B & Robles R. Sobrevida en población pediátrica con leucemia linfoblástica aguda tratada con protocolo ALLIC-BFM de quimioterapia. Revisión sistemática. *Revista Eugenio Espejo*-202217(1),78-97. <https://doi.org/10.37135/ee.04.16.09>
12. Ozaeta D, Casalla, A, Martínez L, Castillo A, Baquero O & Cobos O. Supervivencia de los niños con Leucemia Linfoide Aguda manejados con protocolo Basado en ALL-IC-BFM 2009 en Bogotá D.C. Colombia. *Pediatría*. 2021 53(4), 145-152. <https://doi.org/10.14295/rp.v53i4.205>
13. Alecsa MS, Moscalu M, Trandafir LM, Ivanov AV, Rusu C, Miron IC. Outcomes in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-A Single-Center Romanian Experience. *J Clin Med*. 2020 Dec 15;9(12):4052. doi: 10.3390/jcm9124052.
14. Jovanovska A, Trakova-Antevska Z, Kocheva S, Stan-kovikj S, Panovska-Stavridis I, Dimovski A, Martinova K. Clinical Characteristics and Treatment Results of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in North Macedonia. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2020 Sep 1;41(2):37-47. doi: 10.2478/prilozi-2020-0031.
15. Kowalczyk JR, Zawitkowska J, Lejman M, Drabko K, Samardakiewicz M, Matysiak M, Romiszewski M, Balwierz W, Ćwiklińska M, Kazanowska B, Owoc-Lempach J, Wachowiak J, Derwich K, Adamkiewicz-Drożyńska E, Niedźwiecki M, Trelińska J, Młynarski W, Wysocki M, Kołtan A, Szczepański T, Krawczuk-Rybak M, Kitszel A, Wieczorek M, Urasiński T, Ociepa T, Sobol-Milejska G, Mizia-Malarz A, Karolczyk G, Sary J. Long-term treatment results of Polish pediatric and adolescent patients enrolled in the ALL IC-BFM 2002 trial. *Am J Hematol*. 2019 Nov;94(11):E307-E310. doi: 10.1002/ajh.25619. Epub 2019 Aug 30.
16. Zawitkowska J, Lejman M, Romiszewski M, Matysiak M, Ćwiklińska M, Balwierz W, Owoc-Lempach J, Kazanowska B, Derwich K, Wachowiak J, Niedźwiecki M, Adamkiewicz-Drożyńska E, Trelińska J, Młynarski W, Kołtan A, Wysocki M, Tomaszewska R, Szczepański T, Płonowski M, Krawczuk-Rybak M, Urbańska-Rakus J, Machnik K, Ociepa T, Urasiński T, Mizia-Malarz A, Sobol-Milejska G, Karolczyk G, Kowalczyk J. Results of two consecutive treatment protocols in Polish children with acute lymphoblastic leukemia. *Sci Rep*. 2020 Nov 19;10(1):20168. doi: 10.1038/s41598-020-75860-6



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

# Diferencias en la conclusión final de la búsqueda de anticoagulante lúpico en pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K.

Differences in the final conclusion of the search for lupus anticoagulant in patients anticoagulated with vitamin K antagonists.

Bertoncin A<sup>2</sup> ; Duboscq C<sup>1</sup> ; Bossio F<sup>1</sup> ; Lopez Romera J<sup>2</sup> ; Ceresetto J<sup>1</sup> ; Stemmelin G<sup>1</sup> .

<sup>1</sup> Servicio Hematología. Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

<sup>2</sup> Laboratorio Central. Hospital Británico de Buenos Aires. Argentina.

ayelenbertoncin@gmail.com

Fecha recepción: 8/3/2024

Fecha aprobación: 29/4/2024



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 58-65  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** anticoagulante lúpico, antagonistas de la vitamina K, síndrome antifosfolipídico.

**Keywords:** lupus anticoagulant, vitamin K antagonist, antiphospholipid syndrome.

## Resumen

**Introducción.** La detección de anticoagulante lúpico (AL) en pacientes que reciben el tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) es todavía una asignatura pendiente. Algunas guías recomiendan realizar todas las pruebas en la mezcla equimolar del plasma del paciente y el *pool* de plasmas normales (PN+PP), en aquellos pacientes con RIN < 3. Sin embargo, la última guía de la ISTH sugiere no determinar AL en pacientes con AVK.

**Objetivo.** Comparar la conclusión final de los estudios de AL, realizando las pruebas de tamizaje y confirmatorias en el plasma puro (PP) y en la mezcla (PP+PN), en pacientes en tratamiento con AVK.

**Población.** 90 pacientes con diagnóstico previo de AL persistente, que al momento de su inclusión estaban en tratamiento con AVK con RIN < 3. Todos habían sido estudiados por segunda vez para confirmar el diagnóstico de AL persistente, a los tres meses, bajo tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y luego continuaron con

el tratamiento con AVK.

**Materiales y métodos.** Se realizaron los ensayos de tamizaje y confirmatorio del tiempo de veneno de víbora de Russell (dRVVT y cRVVT) y del tiempo de coagulación de sílice (sSCT y cSCT). Se preparó el *pool* de plasmas normales con 40 donantes de sangre, que fueron negativos para la evaluación de AL. Los puntos de corte fueron establecidos localmente de acuerdo a la guía ISTH.

**Resultados.** 33/90 pacientes fueron AL positivo tanto en PP como en PP+PN, 27 negativos y 30 discordantes. 46 de las 90 muestras fueron positivas por dRVVT en PP, pero sólo 18/90 fueron positivas por ensayo de dRVVT en PP+PN. El valor de kappa para la medida de la concordancia entre el ensayo dRVVT en ambas situaciones fue de 0,21 (IC del 95 % = 0,047-0,374). 52/90 fueron negativos por ensayo SCT en PP y 50/90 fueron negativos en PP+PN. 31/90 fueron positivos en ambos casos. Sólo 9/90 fueron positivos por SCT en PP+PN y negativos en PP. El índice kappa para el SCT fue 0,64 (0,431-0,844).

**Discusión.** Aunque realizar las pruebas de AL en PP+PN en pacientes anticoagulados con AVK es una práctica habitual, de acuerdo con estos resultados no es una buena opción, porque podría dar un diagnóstico falsamente negativo o positivo, dependiendo del ensayo. La discrepancia entre usar o no la mezcla es mayor en el ensayo de dRVVT.

## Abstract

**Introduction.** The detection of lupus anticoagulant (LA) in patients who are on vitamin K antagonist (VKA) treatment is still an unresolved issue. Some guidelines recommend performing all tests on the equimolar mixture of the patient's plasma plus normal plasma pool (PN+PP) in those patients with INR < 3. However, the latest ISTH guideline suggests not determining LA in patients with VKA.

**AIM.** To compare the final conclusion of LA studies, performing screening and confirmatory tests in pure plasma (PP) and in the mixture (PP+PN), in patients receiving VKA treatment.

**Population.** 90 patients with a previous diagnosis of persistent AL, who at the time of inclusion were in treatment with VKA with INR < 3. All had been studied for a second time to confirm the diagnosis of persistent LA, three months later, under anticoagulant treatment with low molecular weight heparin and then continued treatment with VKA.

**Materials and methods.** Screening and confirmatory tests of Russell's viper venom time (dRVVT and cRVVT) and silica coagulation time (sSCT and cSCT) were performed. The normal plasma pool was prepared with 40 blood donors, who were negative for the AL evaluation. The cut-off points were established locally according to the ISTH guideline.

**Results.** 33/90 patients were LA positive considering PP and PP+PN, 27 were negative and 30 discordant. 46 of the 90 samples were positive by dRVVT in PP but only 18/90 were positive by dRVVT assay in PP+PN. The kappa value for the measure of agreement between the dRVVT test in both situations was 0.21 (95% CI = 0.047-0.374). 52/90 were negative by SCT assay in PP and 50/90 were positive in PP+PN. Only 9/90 were positive by SCT in PP+PN and negative in PP. The kappa index for the SCT was 0.638 (0.431-0.844).

**Discussion.** Although performing LA tests on the PP+PN mixture in anticoagulated patients with

VKA is a common practice, according to these results, it is not a good option because they could give a false negative or positive diagnosis, depending on the assay. The discrepancy between using or not using the mixture is greater in dRVVT's assay.

## Introducción

La detección de anticoagulante lúpico (AL) es uno de los tres parámetros de laboratorio que, junto con la determinación de anticuerpos anti cardiolipina (aCL) y anti  $\beta_2$ -glicoproteína I (anti  $\beta_2$ GPI), participan en la definición de síndrome antifosfolípido (SAF). Se denomina AL a un conjunto de auto anticuerpos con especificidad contra fosfolípidos asociados a proteínas, como la protrombina o la  $\beta_2$  glicoproteína I, que prolongan *in vitro* las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos (FL)<sup>(1)</sup>. La detección adecuada del AL es fundamental para el manejo clínico de los pacientes a largo plazo.

Los criterios diagnósticos de AL establecidos por el SSC (*Subcommittee on Lupus Anticoagulant/ Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardization Committee*) de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis son cuatro:

- prolongación de los ensayos de coagulación dependientes de FL (pruebas de tamizaje),
- evidencia del efecto inhibitorio a través de los ensayos de mezcla con pool de plasmas normales (PN),
- demostración de la dependencia de FL del inhibidor (pruebas confirmatorias),
- diferenciar AL de otras coagulopatías o considerar que puedan ocurrir simultáneamente.

Disponemos de tres guías publicadas por grupos de expertos: la ISTH 2009 con actualización 2020 (Guía de la Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis)<sup>(1)</sup>, la BCSH 2012 (Comité Británico para Estándares Clínicos en Hematología)<sup>(2)</sup> y la CLSI 2014 (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio)<sup>(3)</sup>, que concuerdan en que la detección de AL se debe realizar con, al menos, dos pruebas de tamizaje dependientes de FL, pero basadas en diferentes vías de activación de la coagulación: el APTT o pruebas derivadas de éste, como silica clotting time (SCT) y el dRVVT. El dRVVT es más específico para AL, mientras que el APTT es más sensible, aunque depende en gran medida del reactivo utilizado.

Las tres guías aconsejan interpretar los resultados de los ensayos mediante la utilización de la razón normatizada definida como:

$$\text{Razón de la prueba de tamizaje} = \frac{\text{Tiempo de la prueba de tamizaje del paciente (s)}}{\text{Tiempo de la prueba de tamizaje media normales (s)}}$$

$$\text{Razón de la prueba confirmatoria} = \frac{\text{Tiempo de la prueba confirmatoria del paciente (s)}}{\text{Tiempo de la prueba confirmatoria media normales (s)}}$$

$$\text{Razón normatizada} = \frac{\text{Razón de la prueba de tamizaje}}{\text{Razón de la prueba confirmatoria}}$$

Los puntos de corte deben ser establecidos en cada laboratorio como el percentilo 99.0 (ISTH) o el 97.5 (CLSI).

Para la determinación de anticuerpos aCL y a $\beta$ 2GPI no existen interferencias con los anticoagulantes y es posible su repetición estando bajo tratamiento, pero en el caso del AL sí hay interferencias a nivel de la medición en el laboratorio. La interpretación puede ser errónea en presencia de anticoagulantes, ya que éstos prolongan los tiempos de coagulación de las pruebas dependientes de FL y, por lo tanto, podrían modificar la interpretación de las pruebas de detección, de mezcla y de confirmación<sup>(1,4)</sup>.

Según las recomendaciones de la ISTH 2020<sup>(1)</sup> como CLSI 2014<sup>(3)</sup> se debe tener precaución al interpretar los resultados obtenidos en pacientes que reciben heparina no fraccionada, mientras que BCSH 2012<sup>(2)</sup> especifica que no debe realizarse la búsqueda de AL. Los pacientes bajo tratamiento con heparina de bajo peso molecular (HBPM) pueden ser diagnosticados realizando la toma de muestra al menos 12 horas después de la última dosis (se recomienda que la actividad anti factor X activado sea menor a 0.3 UI/mL). En el caso de algunos anticoagulantes orales directos (DOACs), incluso si están presentes en niveles mínimos, pueden dar lugar a resultados falsamente positivos o negativos, utilizando APTT o dRVVT<sup>(5-8)</sup>.

La detección de AL en pacientes que están en tratamiento con AVK es todavía una asignatura pendiente. Algunas guías recomiendan realizar todas las pruebas en la mezcla equimolar del plasma del paciente más el *pool* de plasmas normales (PP+PN) en aquellos pacientes con  $1,5 < \text{RIN} < 3$ , sin embargo, la última guía de la ISTH sugiere no determinar AL en pacientes con AVK.

El objetivo de este trabajo es comparar la conclusión final de los estudios de AL, realizando las pruebas de tamizaje y confirmatorias en el plasma puro (PP) y en la mezcla (PP+PN) en pacientes bajo tratamiento con AVK.

## Población

Se incluyeron 90 pacientes mayores de 18 años, que presentaron un evento trombótico confirmado por imágenes, con diagnóstico de AL positivo, antes de iniciar la anticoagulación con AVK.

Todos habían sido estudiados por segunda vez para confirmar el diagnóstico de AL persistente, a los tres meses del primer estudio. Debido a que ya habían iniciado el tratamiento con AVK, se los rotó a HBPM para el estudio y luego de la extracción de sangre, retomaron los AVK.

Todos los pacientes contaron con el consentimiento informado para participar del estudio de investigación.

## Materiales y métodos

La sangre obtenida por punción venosa fue colocada en tubos de citrato de sodio 3,2% (1:9 citrato:sangre) como anticoagulante. El plasma se obtuvo por doble centrifugación a 2000 xg por 15 min. Las muestras se conservaron a temperatura ambiente y se procesaron antes de las 4 horas de haber sido extraídas<sup>(9,10)</sup>. Se realizaron: anticuerpos anti cardiolipinas y anti  $\beta_2$  glicoproteína I, en ambos IgG e IgM (Elisa manual -Biosystem), tiempo de protrombina (Neoptimal -STAGO), tiempo de tromboplastina parcial activada (Cephascreen -STAGO).

Detección de AL. Los ensayos de screening y confirmatorios para dRVVT y cRVVT (STACLOT DRVV Screen y Confirm- STAGO) y del tiempo de coagulación de sílice, sSCT y cSCT (HemosIL Silica clotting time - Werfen Company) se realizaron por método coagulométrico automatizado en un equipo de detección por viscosidad (STA Compact Max 3 -Stago).

Los puntos de corte fueron establecidos localmente de acuerdo con la guía ISTH (Tabla 1).

**Criterios.** Se tomó AL positivo cuando al menos una prueba (dRVVT o SCT) presentaba una razón normatizada superior al punto de corte. Se consideró AL negativo cuando las razones normatizadas de ambas pruebas fueron inferiores al valor de corte.

Todas las pruebas para la detección del AL fueron realizadas en el plasma puro del paciente (PP) y en la mezcla equimolar PP+PN en el mismo día.

**Preparación de pool normal.** El pool de plasmas normales se preparó mezclando muestras de 40 donantes de sangre con TP y APTT normales, siendo negativos para la evaluación de AL<sup>(10)</sup>.

**Resultados**

La media de edad de la población fue de 49 años

(rango: 15 - 83), 57 mujeres y 33 hombres. Al momento de este estudio, todos los pacientes presentaban un RIN <3.

En la figura 1 podemos ver las manifestaciones clínicas de la población en estudio.

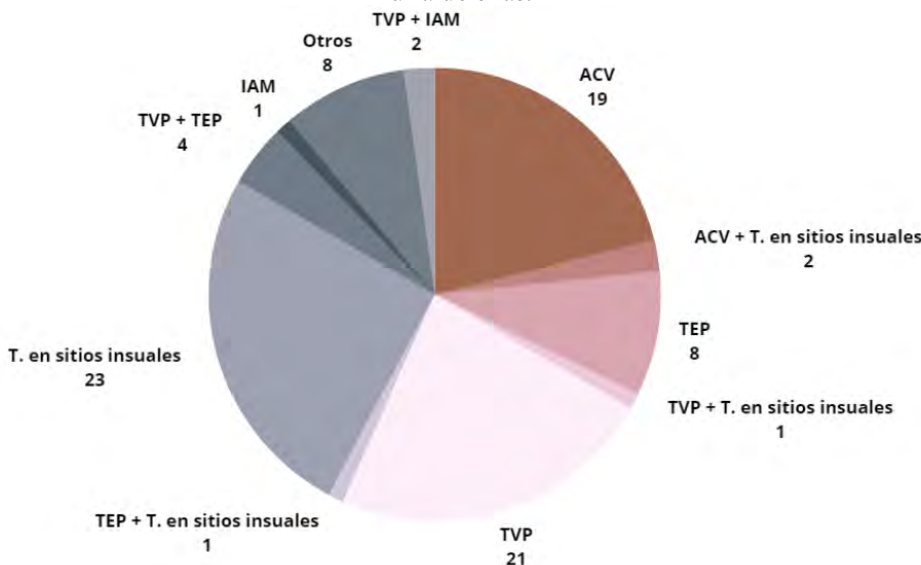
Se evaluaron los riesgos de la población a través de los siguientes índices: aPL-S (*antiphospholipid score*)<sup>(11)</sup>, GAPSS (*Global Anti-Phospholipid Syndrome Score*)<sup>(12)</sup> y triple positividad representada por la positividad de las pruebas de AL, aβ2GP1 y aCL simultáneamente (Tabla 2).

**Tabla 1.** Valores de referencia y puntos de corte calculados.

Determinación	Valor de ref/ corte	Determinación	Valor de ref/corte
dRVVT	28-38 seg	SCT	40-54 seg
dRVVT confirmatorio	28-30 seg	SCT confirmatorio	38-46 seg
Razón normalizada de Russell	Menor a 1.20	Razón normalizada de SCT	Menor a 1.26

En la tabla se representan los valores de corte calculados por el laboratorio. dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido. SCT: *silica clotting time*.

**Figura 1.** Manifestaciones clínicas en la población estudiada, indicando el número de pacientes en cada una de ellas.



TVP: trombosis venosa profunda. TEP: tromboembolismo pulmonar. ACV: accidente cerebrovascular. T: trombosis. IAM: infarto agudo de miocardio.

**Tabla 2.** Índices de riesgo en los pacientes en estudio

	Valor	Pacientes	Porcentual
aPL-S	≥30	22/90	24%
GAPSS	≥10	16/90	18%
Triple positividad: AL / aβ2GP1 / aCL		8/90	9%

Tabla 2. Muestra el número de pacientes que presenta índices elevados sobre el total de pacientes y el porcentual que representa. Los valores por encima de 30 y 10 para aPL-S y GAPSS respectivamente, representan un riesgo mayor. aPL-S: *antiphospholipid score*. GAPSS: *Global Anti-phospholipid Syndrome Score*. AL: anticoagulante lúpico. aβ2GP1: anticuerpos anti beta 2 glicoproteína I. aCL: anti cardiolipin

En los estudios de detección del AL, del total de 90 pacientes, 33 fueron positivos para AL tanto en PP como en PP+PN (14 por ambos ensayos, 17 sólo por SCT y 2 únicamente por dRVVT); 27/90 fueron negativos estudiados tanto en el PP como en la PP+PN y 30/90 presentaron resultados discordantes en una o en ambas pruebas (Tabla 3).

A partir de los datos de la tabla 3, se definieron 3 grupos: grupo positivos: aquellos pacientes que fueron positivos estudiados tanto en el PP como en PP+PN; grupo negativos: aquéllos cuya conclusión final fue AL negativo, tanto en PP como PP+PN y grupo discordantes: aquéllos que presentaron diferencia en la conclusión final cuando se estudiaron en PP y en PP+PN. Evaluando valores de RIN de los pacientes al momento del estudio (Figura 2) se observa que no hay

diferencias en la distribución de datos según los valores de RIN en los distintos grupos.

Se evaluó la cantidad de resultados positivos cuando los ensayos se realizaron en las muestras puras y en las mezclas equimolares, en los ensayos utilizados para el diagnóstico de AL (SCT y dRVVT) (Figura 3).

De las 90 muestras, 47 fueron positivas por dRVVT en PP, pero sólo 18/90 fueron positivas por dRVVT en PP+PN. Según la prueba SCT 38/90 fueron positivas en PP y 40/90 fueron positivas en PP+PN.

Se evaluaron los valores de concordancia para la conclusión final entre PP y PP+PN para dRVVT (Tabla 4) y para SCT (Tabla 5) a través del índice kappa. Para el ensayo de dRVVT se observó una concordancia baja (IC:0,21) y para SCT se observó un grado de concordancia bueno (IC:0,64).

**Tabla 3.** Grado de concordancia de los resultados considerando las pruebas empleadas en la detección del AL

Conclusión final		PP (plasma del paciente)		Total
		Negativo (-)	Positivo (+)	
PP+PN (mezcla equimolar)	Negativo (-)	27	21	48
	Positivo (+)	9	33	42
Total		36	54	90

Tabla 3. Se describe el grado de concordancia de los resultados entre las pruebas realizadas con PP o con PP+PN. Se tomó AL positivo cuando al menos una prueba (dRVVT o SCT) presentaba una razón normalizada superior al punto de corte. Se consideró AL negativo cuando las razones normalizadas de ambas pruebas fueron inferiores al valor de corte.

**Figura 2.** Valor de RIN en los grupos definidos según la conclusión final del estudio de AL



Figura 2. Se evaluó la influencia del RIN sobre los 3 grupos definidos como positivos, negativos y discordantes, según los resultados del estudio de AL en PP y en PP+PN.

De los 22 pacientes que presentaron el índice aPLS elevado, 15 fueron positivos con PP y con PP+PN, 2 negativos con ambas muestras y 5 discordantes, donde todos eran negativos con PN+PP. Por otro lado, de los 16 pacientes con el índice de GAPSS elevado, 10 fueron positivos en ambos casos y 6 discordantes, donde también todos los negativos correspondían a la muestra de PP+PN.

### Discusión

Idealmente, las pruebas de anticoagulante lúpico deberían ser realizadas en pacientes no anticoagulados<sup>(1,5)</sup>. Sin embargo, el estudio que se debe realizar para confirmar la positividad persistente luego de las 12 semanas, suele hacerse cuando los pacientes ya están anticoagulados con AVK, y la interrupción del tratamiento anticoagulante para la prueba de

**Figura 3.** Cantidad de positivos según la prueba diagnóstica empleada, para las muestras PP o PP+PN

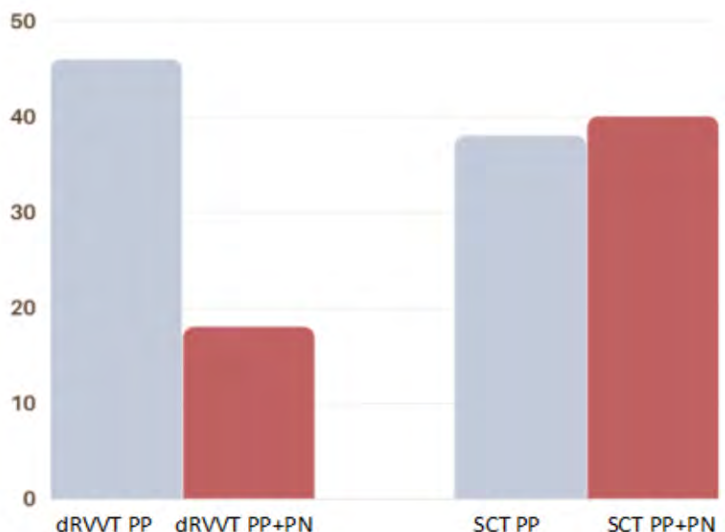


Figura 3. Se muestra la cantidad de pacientes positivos para cada ensayo, comparando las muestras PP y PP+PN. dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido. SCT: *silica clotting time*. PP: plasma puro. PP+PN: plasma puro más plasma normal.

**Tabla 4.** Valor de concordancia para dRVVT

dRVVT		PP+PN	
		(-)	(+)
PP	(-)	39	4
	(+)	33	14
Índice kappa: 0,20 (IC del 95 % = 0,038-0,360)			

**Tabla 5.** Valor de concordancia para SCT

SCT		PP+PN	
		(-)	(+)
PP	(-)	43	9
	(+)	7	31
Índice kappa: 0,64 (IC del 95 % = 0,431-0,844)			

Tablas 4 y 5. Se describen los valores de concordancia para cada prueba con las muestras PP y PP+PN. dRVVT: tiempo de veneno de víbora Russell diluido. SCT: *silica clotting time*. PP: plasma puro. PP+PN: plasma puro más plasma normal.

AL podría aumentar el riesgo trombótico para el paciente, especialmente poco después de un evento tromboembólico.

Aunque la mezcla del plasma del paciente con PN es ampliamente utilizada<sup>(13,14)</sup> y aceptada por distintas guías internacionales, de acuerdo con estos resultados no sería una buena opción, porque podría dar un diagnóstico falsamente negativo, dependiendo del ensayo y el tipo de anticuerpo.

Los pacientes que mostraron discordancia en la conclusión final en este trabajo fueron aquéllos con razones normatizadas del dRVVT y SCT cercanas a los puntos de corte en el PP como era esperable. La discrepancia entre hacer el diagnóstico con el PP o en la mezcla PP+PN es mayor con el ensayo de dRVVT, 47 de las 90 muestras fueron positivas por dRVVT en PP, pero sólo 18/90 fueron positivas por ensayo de dRVVT en PP+PN (29 discrepantes). En cambio, con el ensayo de SCT sólo discreparon 2 muestras, ya que los AVK disminuyen la funcionalidad de los factores dependientes de vitamina K que afectan principalmente al ensayo de dRVVT.

Los resultados obtenidos concuerdan con la recomendación de la guía ISTH actualizada en 2020, que recomienda no trabajar con la mezcla PP+PN para las pruebas de AL en pacientes anticoagulados con AVK, ya que dan resultados discordantes en la

conclusión final entre los ensayos realizados en el PP y los realizados en el PP+PN. Este hecho dificulta la confirmación de la persistencia de AL, ya que al momento de realizarla, el paciente suele estar anticoagulado con AVK y no todos los pacientes pueden pasar a heparina de bajo peso molecular por su alto costo.

Trabajos recientes demuestran que la combinación de las pruebas tiempo de veneno de serpiente Taipan con el tiempo de Ecarin podrían ser una solución para las pruebas de AL en este tipo de pacientes<sup>(15)</sup>. Se necesita más evidencia de estudios colaborativos con ensayos estandarizados antes de poder recomendar su uso general y todavía no se encuentran disponibles en Argentina.

La investigación de laboratorio del AL para el diagnóstico y la estratificación del riesgo de SAF sigue siendo un desafío, tanto para los médicos como para el personal de laboratorio, ya que todos los ensayos de AL utilizados actualmente tienen sus limitaciones y son propensos a múltiples fuentes de interferencia, como las drogas anticoagulantes. Los informes interpretativos de los resultados de AL deben ser siempre proporcionados por profesionales de laboratorio calificados y sería utilidad colocar el estatus anticoagulante del paciente al momento del estudio.

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

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

## References

1. Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B y col. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020 Nov;18(11):2828-2839.
2. Keeling D, Mackie I, Moore GW y col. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012 Apr;157(1):47-58.
3. Ledford-Kraemer M, Moore GW, Bottenus R y col. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Laboratory testing for the Lupus Anticoagulant: Approved Guideline. 2014; CLSI document H60
4. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R y col. APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol.* 2023 Oct;75(10):1687-1702.
5. Tripodi A. Diagnostic Challenges on the Laboratory Detection of Lupus Anticoagulant. *Biomedicines.* 2021 Jul 20;9(7):844.
6. Moore GW, Maloney JC, de Jager N, y col. Application of different lupus anticoagulant diagnostic algorithms to the same assay data leads to interpretive discrepancies in some samples. *Res Pract Thromb Haemost.* 2017 Jun 20;1(1):62-68.
7. Arachchillage DRJ, Gomez K, Alikhan R y col; British Society for Haematology Haemostasis and Thrombosis Taskforce. Addendum to British Society for Haematology Guidelines on Investigation and Management of Antiphospholipid syndrome, 2012 (*Br. J. Haematol.* 2012; 157: 47-58); use of direct acting oral anticoagulants. *Br J Haematol.* 2020 Apr;189(2):212-215.
8. Martinuzzo ME, Barrera LH, D'Adamo MA y col. Frequent False-positive results of lupus anticoagulant tests in plasmas of patients receiving the new oral anticoagulants and enoxaparin. *Int Jnl Lab Hem.* 2014;36:144-150.
9. Scazziota, A, Adamczuk, Y, Annetta, E y col. Aspectos destacados del Taller de Laboratorio de Anticuerpos Antifosfolípidos XIII Congreso Argentino de Hemostasia y Trombosis, organizado por el GRUPO CAHT. *Revista Hematología,* 2019; 22(3), 326–347.
10. Wayne PA. CLSI. Collection, Transport, and Processing of Blood Specimens for Testing Plasma-Based Coagulation Assays and Molecular Hemostasis Assays; Approved Guideline—Fifth Edition. CLSI document H21-A5. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.
11. Oku K, Amengual O, Yasuda S, y col. How to Identify High-Risk APS Patients: Clinical Utility and Predictive Values of Validated Scores. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Aug;19(8):51.
12. Sciascia S, Sanna G, Murru V y col. GAPSS: the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score. *Rheumatology (Oxford).* 2013 Aug;52(8):1397-403.
13. Pennings MT, De Groot PG, Meijers JC, y col. Optimisation of lupus anticoagulant tests: should test samples always be mixed with normal plasma? *Thromb Haemost.* 2014 Oct;112(4):736-42.
14. Moore GW, Savidge GF. The dilution effect of equal volume mixing studies compromises confirmation of inhibition by lupus anticoagulants even when mixture specific reference ranges are applied. *Thromb Res.* 2006;118(4):523-8.
15. Moore GW, Jones PO, Platton S y col. International multicenter, multiplatform study to validate Taipan snake venom time as a lupus anticoagulant screening test with ecarin time as the confirmatory test: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2021 Dec;19(12):3177-3192.



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

# La trombocitosis: Una condición compleja con múltiples causas

Thrombocytosis: A complex condition with multiple causes

Miranda J<sup>1</sup> , Acedo C<sup>1</sup> , Castro-Vizosa O<sup>1</sup> , Coral-Salvador K<sup>1</sup> ,  
Alva E<sup>1</sup> , Ramos Y<sup>2</sup> .

<sup>1</sup> Estudiante de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú.

<sup>2</sup> Médico especialista en Medicina Interna, docente. Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú.

carlosfehrenbanch123@gmail.com

Fecha recepción: 16/12/2023

Fecha aprobación: 16/4/2024



ARTÍCULO  
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 66-76  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** trombocitosis, etiología, elevación plaquetaria, hematología, plaquetas.

**Keywords:** thrombocytosis, etiology, platelet elevation, hematology, platelets.

**Resumen.** El recuento plaquetario elevado es un signo de una variedad de trastornos que pueden conllevar a cuadros graves o significar enfermedades subyacentes, como el cáncer o enfermedades inflamatorias. Por ello es importante determinar la etiología de la trombocitosis para evaluar el riesgo e indicar el tratamiento adecuado.

**Objetivo.** Investigar las causas asociadas a la trombocitosis mediante una revisión sistemática de la literatura.

**Método.** De acuerdo a las pautas de PRISMA se realizó una revisión sistemática. La búsqueda utilizó la base de datos de PubMed, SCOPUS y Springer. La búsqueda incluyó palabras clave y los operadores booleanos *AND* y *OR*. Se consideraron estudios y artículos de revisión en inglés publicados entre 2019 y 2023.

**Resultados.** Se analizaron 17 artículos recientes de un total de 1634, demostrando una etiología diversa y compleja de la trombocitosis. Dentro de la etiología destacan condiciones primarias, como la mutación MPL y JAK2V617F, edad prematura. También están

las causas secundarias como el infarto esplénico, EPOC, espondiloartritis, anemia ferropénica, los procesos neoplásicos como el cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer epitelial de ovario, entre otros. Enfermedades que desarrollaron trombocitosis en la edad pediátrica fueron el COVID-19, epilepsia e infecciones por *Clostridium perfringens*.

**Conclusión.** Si bien es cierto que las enfermedades y condiciones que conllevan a la trombocitosis son múltiples, todas tienen mecanismos similares que pueden ser explicados con la etiología primaria. Este análisis resalta la importancia de considerar el recuento plaquetario como indicador en el diagnóstico y terapia.

**Abstract.** High platelet count leads to a variety of disorders that can lead to serious conditions or signify underlying diseases such as cancer or inflammatory diseases. Therefore, it is important to determine the etiology of thrombocytosis to evaluate the risk and provide appropriate treatment.

**Objective.** To investigate the causes associated with

thrombocytosis through a systematic review of the literature.

**Method.** According to PRISMA guidelines, a systematic review was carried out. The search used the PubMed, SCOPUS and Springer databases. The search included keywords and boolean AND and OR connections. Studies and review articles in English published between 2019 and 2023 were considered.

**Results.** 17 recent articles out of a total of 1634 were analyzed, demonstrating a diverse and complex etiology of thrombocytosis. Within the etiology, primary conditions stand out such as the MPL and JAK2V617F mutation, premature age. There are also secondary causes such as splenic infarction, COPD, spondyloarthritis, iron deficiency anemia, neoplastic processes such as colorectal cancer, lung cancer, epithelial ovarian cancer, among others. Diseases that developed thrombocytosis in pediatric age were COVID-19, epilepsy and Clostridium perfringens infections.

**Conclusion.** Although it is true that the diseases and conditions that lead to thrombocytosis are multiple, they all have similar mechanisms that can be explained with the primary etiology. This analysis highlights the importance of considering platelet count as an indicator in diagnosis and therapy.

## Introducción

La trombocitosis es una condición que ha recibido considerablemente menos atención y estudio en comparación con su contraparte, la trombocitopenia. A menudo pasa desapercibida y es menos comprendida en comparación con la disminución de plaquetas en la sangre, lo que resalta la necesidad de una mayor investigación y conciencia. La trombocitosis es una condición en la que el recuento de plaquetas en la sangre está por encima del límite superior. El valor de corte normal más comúnmente aceptado es de  $450 \times 10^3/\mu\text{L}$ , aunque este valor umbral varía ampliamente. Las principales complicaciones médicas de la trombocitosis son la hemorragia y los eventos trombóticos, pero a menudo ocurre sin síntomas<sup>(1-3)</sup>. La trombocitosis se puede dividir en dos grupos principales: primaria y secundaria. La trombocitosis primaria se debe a una anomalía no regulada de la producción de plaquetas en las células progenitoras de la médula ósea. Por lo general, se asocia con el grupo de neoplasias mieloproliferativas. Las trom-

bocitosis primarias, especialmente la trombocitemia esencial y la policitemia vera, tienen un mayor riesgo de trombosis y hemorragia en comparación con la trombocitosis secundaria<sup>(1,4-6)</sup>.

La trombocitosis secundaria, también conocida como trombocitosis reactiva, se define como un recuento de plaquetas anormalmente alto debido a eventos subyacentes, enfermedades o el uso de ciertos medicamentos. La trombocitosis secundaria es el tipo más común, y generalmente se identifica en los resultados de laboratorio de rutina. Entre los pacientes con trombocitosis, se sabe que entre el 80 y el 90% tiene trombocitosis secundaria. Las causas reactivas de la trombocitosis incluyen procesos transitorios como pérdida aguda de sangre, infección aguda, deficiencia de hierro, asplenia, cáncer, enfermedades inflamatorias crónicas o infecciosas<sup>(3,7)</sup>.

El objetivo de esta revisión sistemática es investigar las causas asociadas a la trombocitosis mediante una revisión sistemática de la literatura. Se centra en la trombocitosis primaria y secundaria, y explora las causas subyacentes de cada tipo. Esta revisión sistemática proporciona una visión general actualizada de la etiología de la trombocitosis. La información obtenida puede ayudar a los médicos a diagnosticar y tratar esta condición.

## Metodología

Esta revisión sistemática incluyó artículos actualizados sobre patologías asociadas a la manifestación de trombocitosis. La estrategia de búsqueda, bases de datos consultadas y criterios de selección se muestran a continuación:

### 1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda para identificar literatura que describa patologías que pueden causar un aumento del número de plaquetas, llegando hasta niveles categorizados como trombocitosis. Además, se establecieron límites de tiempo e idioma. Se vincularon adecuadamente las palabras clave mediante operadores booleanos para maximizar la relevancia de los resultados obtenidos ("*thrombocytosis*" OR "*elevated platelet count*" OR "*increased platelet count*" OR "*essential thrombocytosis*") AND ("*etiology*" OR "*causes*" OR "*risk factors*" OR "*mechanisms*"). La búsqueda quedó limitada a artículos publicados en los últimos 5 años y a artículos en inglés, dado que es el idioma de predominio en la literatura científica relevante.

## 2. Bases de datos consultadas

Las principales bases de datos consultadas para la búsqueda fueron PubMed, Scopus y Springer, que están especializadas en el área de investigación de la salud, con las que se desarrolló la revisión sistemática.

## 3. Criterios de selección

Se realizó un primer tamizado por los revisores, mediante el descarte por la lectura de los títulos. De los artículos no descartados, se realizó la lectura del resumen por 2 revisores, descartando a los que no contaban con los temas de relevancia para la revisión sistemática. A continuación, se realizó un filtrado mediante la lectura completa del artículo por todos los revisores. Se resolvieron los conflictos luego de una conclusión en consenso. Dentro de los criterios de selección en estas últimas fases se tienen:

Criterios de inclusión:

Se incluyeron múltiples tipos de estudios y artículos de revisión, que fueron publicados en buscadores

científicos como PubMed, Scopus y Springer. La antigüedad máxima considerada fue de hasta 5 años. Adicionalmente, los artículos debían estar redactados en inglés y ser de acceso libre para su revisión y lectura.

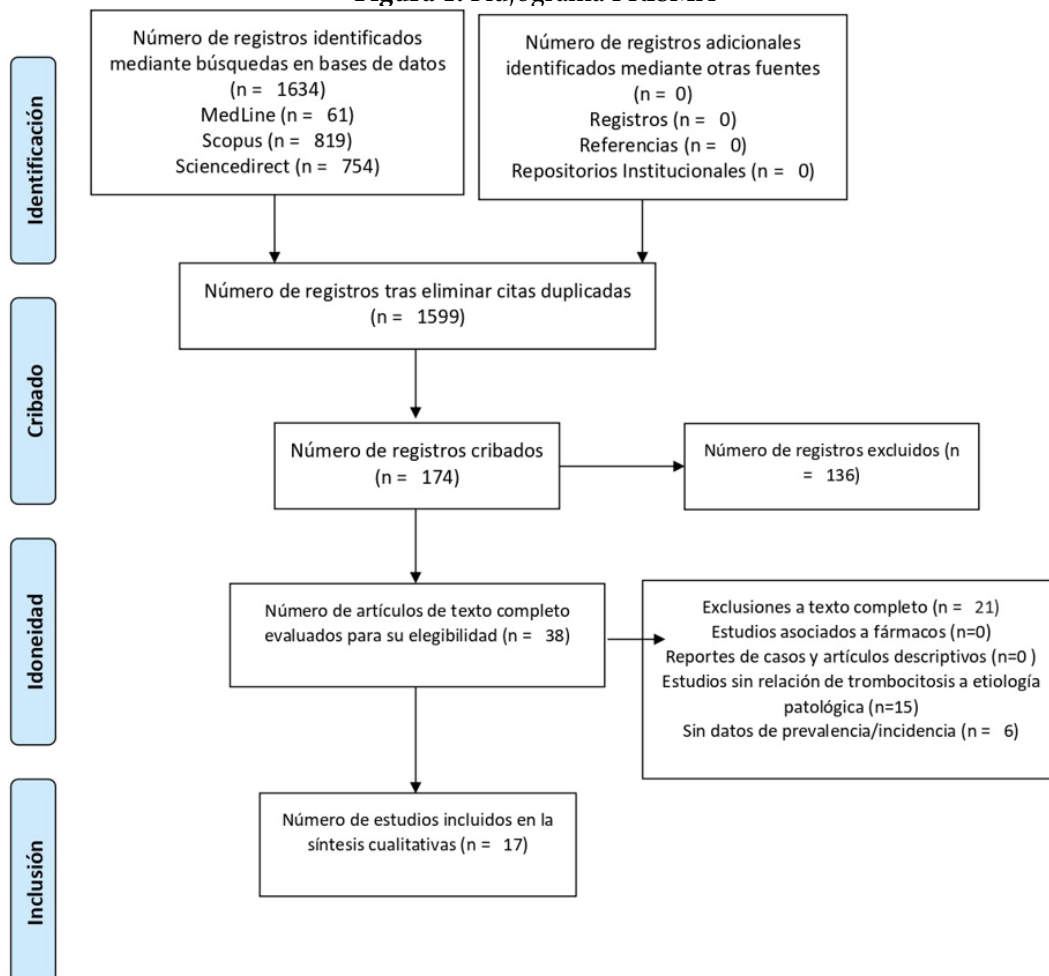
Criterios de inclusión:

Se incluyeron aquellas fuentes que presentaron: (1) Estudios realizados en humanos, (2) estudios que cuenten con exámenes de recuento plaquetario  $\geq 350 (\times 10^3/\mu\text{L})$ , (3) estudios con muestra de participantes  $\geq 5$ , (4) estudios que proporcionen datos del evento patológico que cause la trombocitosis.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron aquellas fuentes si eran: (1) estudios asociados a fármacos, (2) estudios de reportes de casos y descriptivos, (3) estudios que no relacionen la trombocitosis a una etiología patológica, (4) estudios sin cifras de prevalencia o asociación de trombocitosis; donde no se cumplan los requisitos de los criterios de inclusión, y los que tuvieron conflictos de interés.

Figura 1. Flujograma PRISMA



**Resultados**

**Tabla 1.** Neoplasias asociadas a la manifestación de trombocitosis.

Autor- año	Objetivo	Diseño/Muestra	Método	Resultados
<b>Bailey (2020)</b> (8)	Establecer si la trombocitosis tiene un valor de estratificación significativo en pacientes atendidos en atención secundaria.	Revisión retrospectiva que incluye 2236 pacientes con sospecha de cáncer colorrectal (CCR)	Recuento de células sanguíneas periféricas	El diagnóstico de CCR fue más probable en pacientes con trombocitosis (12,4% frente a 5,2%, chi-cuadrado 17,70, $p < 0,0001$ ) en comparación con aquellos con recuento normal.
<b>Yuan et al. (2020)</b> (9)	Determinar el papel preciso de los recuentos de plaquetas previo al tratamiento de cáncer de pulmón	Metaanálisis de 40 estudios que incluyó 16.696 pacientes con cáncer de pulmón	Valor de corte para aumento del recuento plaquetario < 300 ( $p < 0,05$ ), 300-400 y $\geq 400$ ( $P < 0,001$ )	El recuento plaquetario elevado se asoció con mal pronóstico (HR=1,54 [IC95% 1,37-1,72], $P < 0,001$ ), y permitió diferenciar el estadio I-III (HR= 1.52, IC 95 %: 1,22-1,89, $p < 0,001$ ) y estadio >III (HR= 1.7, IC 95 %: 1,26-2,29, $p < 0,001$ )
<b>Hu, Hada y Han (2020)</b> (10)	Determinar el impacto de los niveles de plaquetas, DD y fibrinógeno en plasma previo tratamiento en cáncer de ovario epitelial recurrente (COE).	Cohorte retrospectiva que incluye 104 mujeres COE.	Plaquetas antes del tratamiento, niveles y parámetros clínico-patológicos.	Al momento del diagnóstico se presentó trombocitosis y aumentaron en el momento de la recurrencia ( $p = 0,007$ ).
<b>Ha et al (2023)</b> (11)	Investigar la utilidad de la puntuación de Khorana (SK) actual para la predicción de la trombosis asociada al cáncer en pacientes coreanos con cáncer	Cohorte retrospectiva de 11714 pacientes con cáncer diagnosticados y con quimioterapia 2015 - 2021.	Hemograma antes de la quimioterapia obtenido de historia clínica.	Se encontró una prevalencia de trombocitosis del 19,7% entre los pacientes. La trombocitosis no se asoció con el desarrollo de tromboembolismo venoso a los 6 meses.
<b>Ham et al. (2023)</b> (12)	Investigar la importancia clínica de la composición corporal en pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneo.	Cohorte retrospectiva de 216 pacientes con EOFPC	Valores plaquetarios obtenidos de historia clínicas	La trombocitosis fue significativamente más frecuente en los pacientes del grupo de RMFv alta (25,4%) que en los pacientes del grupo de RMFv baja (10,5%) ( $p < 0,02$ )

**Tabla 2.** Enfermedades infecciosas asociadas a la manifestación de trombocitosis.

Autor- año	Objetivo	Diseño/Muestra	Método	Resultados
<b>Alkan (2022)</b> (13)	Evaluar parámetros hematológicos en niños con COVID-19 y determinar los efectos de los biomarcadores inflamatorios en la evaluación de la hospitalización.	Revisión retrospectiva. 633 niños con COVID-19	Recuento de células sanguíneas periféricas	Se encontró trombocitosis en el 8.8% de los pacientes. La trombocitosis fue un indicador significativo (OR 1.004 [IC 95% 1.001-1.007]; $p < 0.022$ ) para predecir la hospitalización.
<b>Ji et al. (2021)</b> (14)	Evaluar resultados de laboratorio relacionados con la inflamación en distintos grupos de edad de pacientes pediátricos con COVID-19	Observacional retrospectivo. 217 pacientes con COVID-19 en estadio moderado	Análisis sanguínea al ingreso. Análisis por grupos de edad	Los pacientes menores de 1 año eran los más vulnerables a tener trombocitosis a comparación del resto de los grupos ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 3.** Enfermedades hematológicas asociadas a la manifestación de trombocitosis.

Autor- año	Objetivo	Diseño/Muestra	Método	Resultados
<b>Elstrott et al (2022)</b> (15)	Determinar la relación entre la anemia por deficiencia de hierro (IDA) y la función plaquetaria	Cohorte retrospectiva que incluyó a 231 mujeres premenopáusicas.	Recuento de plaquetas en sangre periférica	Se detectó trombocitosis en 7.8% antes de la toma de suplemento de hierro, y en 3%, después del suplemento, ( $p < 0.05$ ).
<b>Wang (2022)</b> (16)	Usar la trombocitosis preoperatoria para predecir la existencia de infarto esplénico post esplenectomía	Revisión retrospectiva que incluyó 6 casos de torsión esplénica	Recuento de plaquetas preoperatorio	4 pacientes con infarto esplénico tuvieron trombocitosis y los dos con bazo viable tuvieron un recuento normal de plaquetas.
<b>Yang et al. (2021)</b> (17)	Comparar eventos trombóticos y recuentos de células sanguíneas periféricas entre pacientes con MPL+ y JAK2V617F	Metaanálisis de 7 estudios (5 prospectivos y 2 retrospectivos). 3453 pacientes con trombocitemia esencial.	Recuento de células sanguíneas periféricas	El recuento de plaquetas es mayor en pacientes con mutación MPL a comparación de mutación JAK2V617F [DMP=81.18 (31.77-130.60), $P = 0.001$ ]

**Tabla 4.** Enfermedades inmunológicas asociadas a la manifestación de trombocitosis.

Autor- año	Objetivo	Diseño/Muestra	Método	Resultados
<b>Fawzy, A et al (2017)</b> (18)	Determinar asociación de la trombocitosis y EPOC, incluyendo la EACOPD reportada, los síntomas respiratorios y la capacidad de ejercicio.	Cohorte observacional multicéntrica. 1820 participantes de SPIROMICS y 2185 de COPDGene	Recuento de plaquetas en sangre periférica	Se detectó trombocitosis en el 6,8% (n=124) de los participantes de SPIROMICS y en el 5,1% (n=111) (5.1%) de COPDGene. Se asoció con EPOC grave ([ORa] 1,5; [IC 95%]: 1.1-2.0).
<b>Fawzy et al (2019)</b> (19)	Evaluar la relación entre el recuento de plaquetas y la mortalidad en pacientes con EPOC estable, en un análisis secundario del Estudio SUMMIT.	Fumadores actuales o exfumadores de 40 a 80 años con EPOC moderada y riesgo cardiovascular.	Recuento de plaquetas en sangre periférica, muestras de sangre venosa antes de la aleatorización y a los 3 meses	El 9% de los pacientes con trombocitosis murieron por todas las causas, el 6% tuvieron una morbilidad cardiovascular, 38% tuvieron una exacerbación moderada/ grave y el 10% una exacerbación grave de la EPOC.
<b>Deng L y Zheng P. (2023)</b> (20)	Investigar características clínicas, de laboratorio y radiológicas de pacientes con espondiloartritis (EspA) que presentan trombocitosis	Observacional retrospectivo y prospectivo con 145 pacientes con EspA, de los cuales 69 tenían trombocitosis	Recuento de plaquetas en sangre periférica	Se encontró trombocitosis en 69 pacientes (47,59%), ( $239,51 \pm 41,08 \times 10^9/uL$ )

**Tabla 5.** Otras enfermedades asociadas a la manifestación de trombocitosis

Autor- año	Objetivo	Diseño/Muestra	Método	Resultados
<b>Duker et al. (2023)</b> (21)	Evaluar las complicaciones, como la vasculopatía, en pacientes con enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II (MOPDII)	Estudio retrospectivo, revisión de 47 pacientes de edades entre 3 y 41 años con MOPDII.	Recuento de plaquetas en sangre periférica	El 90% (37 de 41) mostraron hallazgos de laboratorio que indicaban trombocitosis, y se registró un recuento de plaquetas máximo de $1803 \times 10^3/\mu\text{L}$ .
<b>Dressler 2020</b> (22)	Evaluar el recuento de plaquetas antes y durante la dieta cetogénica (KD) en la epilepsia infantil.	Cohorte prospectiva. 162 niños con epilepsia que recibieron KD	Mediciones seriadas de recuentos de plaquetas	Se observó trombocitosis leve en el 24% antes del tratamiento con KD, que fue más pronunciada en la epilepsia aún no tratada, pero que se normalizó al recibir la dieta.
<b>Huang et al. (2023)</b> (23)	Demostrar la asociación entre colonización intestinal de <i>Clostridium perfringens</i> en bebés con alergias alimentarias	Estudio observacional. 358 bebés de 0 a 6 meses, de los cuales 270 con seguimiento por 12 meses	Síntomas, muestras de heces para cultivo y análisis de sangre.	18,18% (42/231) de los pacientes tenían trombocitosis ( $>400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). 34.82% <i>Clostridium perfringens</i> (39, $p<0.001$ ). Hubo correlación positiva entre alergia alimentaria y niveles plaquetarios.
<b>Hovgesen et al. (2022)</b> (24)	Comparar la función plaquetaria en neonatos prematuros nacimientos y a la edad esperada a término con función plaquetaria	Artículo de investigación de 43 neonatos prematuros	Recuento de plaquetas en sangre periférica	Los neonatos prematuros tuvieron una mediana de recuento de plaquetas significativamente menor que los recién nacidos a término al nacer.

En un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 2236 pacientes adultos con sospecha de CCR, se detectaron 130 CCR (5.8%) y, de éstos, el 19.2% tuvo trombocitosis. Se identificó a la trombocitosis como un factor de riesgo importante para el diagnóstico de CCR, dado que ésta se asoció significativamente con el diagnóstico de CCR en estadio avanzado y otros cánceres del lado derecho. En algunos casos de CCR en etapa temprana, la trombocitosis fue el único indicador anormal<sup>(8)</sup>.

Como manifestación del cáncer del pulmón, se utilizó el recuento plaquetario para predecir la supervivencia y el avance de la enfermedad. Estos valores plaquetarios se asociaban a la presencia de la enfermedad antes del tratamiento (HR = 1.54, IC del 95 %: 1,37-1,72,  $p<0,001$ ), e incluso permitió reconocer el estadio del cáncer de pulmón, estadio I-III (HR = 1.52, IC 95 %: 1,22-1,89,  $p<0,001$ ) y en el estadio >III (HR = 1.7, IC 95 %: 1,26-2,29,  $p<0,001$ ). Por ello es que el cáncer de pulmón forma parte de la etiología de trombocitosis<sup>(9)</sup>.

Un estudio de cohorte retrospectivo<sup>(10)</sup> encontró trombocitosis al medir los niveles de plaquetas de

104 mujeres con cáncer de ovario epitelial recurrente, sin antecedentes de otras neoplasias, antes del tratamiento. Se encontró trombocitosis en el 57,7% (n=60) de las pacientes al momento del diagnóstico. Durante la terapia se redujeron los niveles de plaquetas a valores normales en el 86,5% de los casos y aumentaron en el momento de la recurrencia ( $p=0,007$ ). En la recurrencia, entre las pacientes que sí respondieron al tratamiento primario, un 56% (51/91) tenía trombocitosis y los casos de trombocitosis se normalizaron en el 92.3% de los casos.

Un estudio unicéntrico de cohorte retrospectiva encontró una prevalencia de trombocitosis ( $\geq 350 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) del 19,7% entre 11714 pacientes con cáncer de diversas etiologías en tratamiento quimioterápico. El estudio mostró que la trombocitosis no se asociaba al desarrollo de tromboembolismo venoso<sup>(11)</sup>.

Un estudio retrospectivo multicéntrico evaluó los índices de músculo esquelético (IMS) y visceral (RMFv) y de la relación grasa-músculo total (RMFt) en 153 pacientes con cáncer epitelial de ovario, trompas de Falopio y peritoneo (EOFPC). Se encontró una mayor prevalencia de trombocitosis ( $> 400$

x  $10^3/\mu\text{L}$ ) en los pacientes con RMFv alta (25,4%, n=17/67) que en los pacientes del grupo de RMFv baja (10,5%, 9/86) ( $p < 0,02$ ). Además, los RMFv alta eran mayores y con mayor prevalencia de obesidad, DM e HTA y su subtipo de cáncer era predominantemente seroso<sup>(12)</sup>.

Se realizó un estudio en 633 niños con COVID 19, donde se compararon los parámetros hematológicos al ingreso de dos grupos: ambulatorios y hospitalizados. Se encontró que el 8.8% del total de los pacientes tuvo trombocitosis, y que los recuentos diferenciales de plaquetas en ambos grupos sugirieron una diferencia significativa con  $p < 0.05$ . La trombocitosis se identificó como uno de los indicadores estadísticamente significativos para predecir la hospitalización (OR 1.004; IC 95% 1.001-1.007;  $p=0.022$ ), pues los pacientes hospitalizados del estudio tuvieron recuentos más altos de plaquetas que los pacientes ambulatorios<sup>(13)</sup>.

En un estudio observacional retrospectivo<sup>(14)</sup> se encontró una prevalencia de trombocitosis del 20,7% (n=45) entre 217 pacientes pediátricos con COVID-19 moderado. Se registró trombocitosis en el 5,6% (n=3) de 11 a 15 años, 10,8% (n=7) de 7 a 10 años, 22,4% (n=13) de 1 a 6 años, y en el 55% (n=22) de menores de 12 meses, siendo el grupo más vulnerable a presentar trombocitosis. No hubo diferencias significativas según sexo.

Un estudio de cohortes multicéntrico evaluó la función plaquetaria en 217 pacientes posmenopáusicas con déficit de hierro. Se encontró una disminución de la prevalencia de trombocitosis ( $\geq 400 \times 10^3/\text{ul}$ ) del 7,8% (n=18 pacientes) al 3% (n=7) luego de administrar hierro por vía endovenosa<sup>(15)</sup>.

En un estudio realizado en seis niños diagnosticados de torsión esplénica, se encontró que cuatro de los pacientes con trombocitosis preoperatoria tenían infarto esplénico, mientras que dos de los pacientes con recuentos de plaquetas preoperatorios normales tenían bazo viables. Además, informaron que el 100% presentó trombocitosis en el quinto día postoperatorio<sup>(16)</sup>.

En estudios observacionales multicéntricos de 1820 participantes de SPIROMICS y 2185 de COPDGene se buscó determinar la asociación de la trombocitosis con la morbilidad por EPOC mediante el recuento de plaquetas en sangre periférica. Se detectó trombocitosis en 124 (6,8%) de los participantes en SPIROMICS y en 111 (5,1%) de los participantes

de COPDGene. Además, se asoció el desarrollo de EPOC en pacientes con trombocitosis obtenido que el *odds ratio* ajustado (ORa), lo que indica que las personas con trombocitosis tienen 1,5 veces más probabilidades de desarrollar EPOC grave que las personas con un recuento normal de plaquetas, con un [IC 95%]: 1,1-2,0<sup>(17)</sup>.

Se realizó un análisis secundario *post hoc* en una submuestra de 1797 pacientes del estudio SUMMIT, con el objetivo de evaluar la relación entre el recuento de plaquetas y la mortalidad en pacientes con EPOC estable. Se observó una relación compleja entre el recuento de plaquetas y la mortalidad por todas las causas a largo plazo, sin una asociación clara con un nivel específico de recuento de plaquetas<sup>(18)</sup>. Se obtuvo que el 9% de los pacientes con trombocitosis murieron por todas las causas asociadas al EPOC, el 6% tuvo una morbilidad cardiovascular, 38% tuvo una exacerbación moderada/grave de la EPOC y el 10% una exacerbación grave de la EPOC<sup>(18)</sup>.

Se evaluaron características clínicas, de laboratorio y radiológicas, como los factores de riesgo asociados a la trombocitosis en pacientes con espondiloartritis (EspA). La muestra fue de 145 pacientes, de los cuales 69 presentaron trombocitosis y, de ellos, 38 recibieron terapia anti-TNF- $\alpha$ . Los resultados revelaron que los pacientes con EspA y trombocitosis tenían una mayor actividad de la enfermedad, valores más elevados en la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y fibrinógeno. Además, la terapia anti-TNF- $\alpha$  demostró ser más efectiva en dichos pacientes<sup>(19)</sup>.

El enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II (MOPDII) fue el tema de investigación en donde se buscó evaluar la vasculopatía. Al revisar los registros médicos de 41 individuos entre 3 y 41 años se encontró que el 64% de ellos tenía diagnóstico de moyamoya, aneurismas intracraneales o ambas afecciones. En los exámenes de laboratorio se obtuvo que el 90% presentó trombocitosis con el recuento de plaquetas más alto de  $1803 \times 10^3/\text{uL}$ <sup>(20)</sup>. En niños con dieta cetogénica (KD) como tratamiento no farmacológico de su epilepsia se observó un progreso de trombocitosis de leve a moderada en el 24% de los pacientes antes de la KD, siendo más pronunciada en pacientes que no habían recibido tratamiento anteriormente, la cual se resolvió con la KD<sup>(21)</sup>.

Un metaanálisis de 7 estudios evaluó las mutaciones genéticas en pacientes con trombocitemia esencial (TE), comparando las mutaciones en MPL y JAK2V617F. Recuentos de plaquetas mayores a  $400 \times 10^3/\mu\text{L}$  fueron más frecuentes en mutaciones del gen MPL en comparación con JAK2V617F [DMP=81,18 (31,77-130,60),  $p = 0,001$ ]<sup>(22)</sup>.

Un estudio observacional<sup>(23)</sup> evaluó bebés de 0 a 6 meses, con síntomas gastrointestinales y cultivos fecales sugerentes de colonización por *Clostridium perfringens*. Dentro de los cultivos positivos un 34.82% (n=39) tuvo trombocitosis ( $> 400 \times 10^3/\mu\text{L}$ ). Por otro lado, hubo correlación positiva entre la alergia alimentaria y el aumento de los niveles de plaquetas ( $p < 0,0001$ ); entre los niveles de plaquetas y uso de antibióticos ( $p < 0,0001$ ) y sangre oculta en heces ( $p < 0,0001$ ). También hubo una correlación negativa con los niveles de hemoglobina sérica ( $p < 0,0001$ ).

Se evaluaron 43 neonatos prematuros nacidos en la edad gestacional (EG)  $28 + 0$  a  $34 + 0$  y 21 neonatos nacidos a término en EG  $38 + 0$  a  $41 + 0$ , con el objetivo de comparar la función plaquetaria mediante un examen de plaquetas en sangre periférica. Se obtuvo que los neonatos prematuros tuvieron una mediana de recuento de plaquetas significativamente menor que los recién nacidos a término al nacer. Cuando los recién nacidos prematuros alcanzaron la edad prevista de término, la mediana del recuento de plaquetas fue de  $476 \times 10^3/\mu\text{L}$  (RIQ,  $374-560 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), que fue significativamente mayor que en los recién nacidos prematuros y a término al nacer<sup>(24)</sup>.

## Discusión

La trombocitosis puede ser de tres tipos: fisiológica, primaria o secundaria (reactivas). Fisiológicamente puede suceder durante el embarazo o ejercicio; las formas primarias se refieren a trastornos mieloproliferativos; y las secundarias son una manifestación de otros procesos como inflamación crónica, cáncer, infecciones, anemia ferropénica, daños tisulares, etc.<sup>(25-27)</sup>. En el caso específico de las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPN), hay subtipos que se pueden clasificar debido a una trombocitosis secundaria. De hecho, la Organización Mundial de la Salud (OMS) actualmente reconoce las neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas con sideroblastos en anillo y trombocitosis (MDS/MPN-RS-T) como una entidad distinta. Esta condición se caracteriza por mutaciones genéticas, siendo las mutaciones

en *SF3B1* las más comunes, presentes en el 60-90% de los pacientes, mientras que la mutación JAK2 V617F ocurre en un porcentaje menor<sup>(28)</sup>.

La trombocitemia esencial se caracteriza por la trombocitosis. Sin embargo, las diversas etiologías genéticas pueden resultar en recuentos de plaquetas significativamente diferentes. Algunas de las mutaciones se encuentran en *CALR*, *JAK2* (V617F) o *MPL*, siendo las dos primeras las más frecuentes. El grado de trombocitosis también se encuentra diferenciado según la mutación presente. La alteración en *CALR* afecta los receptores de trombopoyetina, causando su activación y las vías de señalización subsiguientes, presenta recuentos plaquetarios mayores comparada a las otras mutaciones, condicionado en el pronóstico y tratamiento de la TE<sup>(29, 30)</sup>. En un estudio comparativo entre JAK2V617F y *MPL* encuentra que los recuentos plaquetarios son mayores en pacientes con mutaciones en *MPL*<sup>(22)</sup>.

La trombocitosis se ha asociado al desarrollo de cáncer, particularmente con la enfermedad metastásica en caso de recuentos muy elevados. Incluso forma parte de algunos algoritmos pronósticos, siendo un indicador desfavorable<sup>(8,9,31,32)</sup>. Los cánceres de mayor incidencia asociados a trombocitosis son los de la cavidad abdominal, en especial de páncreas, vesícula biliar y riñón<sup>(8,11)</sup>.

Se sugiere que la base fisiopatológica de esta asociación es la secreción de citocinas por parte de las células tumorales, particularmente IL-6, que estimula la síntesis hepática de trombopoyetina, y factor estimulante de colonias<sup>(33)</sup>. Luego, el aumento de la actividad plaquetaria favorece el desarrollo tumoral al interferir con la actividad inmune. De hecho, se ha demostrado en estudios murinos que el uso de AINEs y coxibs regula los niveles de plaquetas y reduce la progresión tumoral<sup>(34,35)</sup>.

La trombocitosis como condición secundaria a un estado proinflamatorio se ha explorado en otras enfermedades, como la artritis reumatoide, EPOC, epilepsia y procesos infecciosos e inflamatorios en niños, cuyo sistema inmune inmaduro aumenta la susceptibilidad a infecciones y a tener trombocitosis reactiva<sup>(21,36,37)</sup>.

En este sentido, las plaquetas también se han evaluado como marcadores de infección bacteriana, sepsis y de la propia actividad inmune<sup>(38-41)</sup>. No obstante, la relación con el sistema inmune podría ser recíproca, ya que la trombocitosis se relaciona con enfer-

medades con complicaciones, pero se ha postulado que las plaquetas son componentes importantes de la actividad inmunitaria<sup>(18,39)</sup>. Entonces, su hallazgo podría significar un estado inflamatorio con una respuesta inmune presente. Esto podría explicar por qué la trombocitosis es uno de los principales hallazgos en el curso clínico del COVID en niños, particularmente en el COVID-19 de tipo leve.

Finalmente, otras causas secundarias son: la liberación desde la reserva esplénica, la esplenectomía en pacientes con secuestro esplénico o la asplenia funcional y la trombocitosis reactiva, que es una respuesta normal del organismo a la pérdida de sangre o a la inflamación. En el caso de la anemia ferropénica, se considera que el aumento de las plaquetas es un intento del organismo de compensar la pérdida de glóbulos rojos y la disminución del flujo sanguíneo<sup>(15,16)</sup>. Como también puede ser consecuencia de una regulación fisiológica durante el desarrollo de niños prematuros justificada debido a un aumento de la agregación plaquetaria y de los marcadores de activación plaquetaria en comparación con sus niveles al nacer a término<sup>(24)</sup>.

### Limitaciones del estudio e importancia de la investigación

Este estudio se centra en pacientes con condiciones

médicas específicas, lo que podría limitar su aplicabilidad a otros contextos. Además, algunos de los resultados se basan en hallazgos de otros estudios revisados, lo que puede introducir posibles sesgos o limitaciones inherentes a estudios previos.

La importancia de esta investigación radica en su contribución a la comprensión de las diversas causas de trombocitosis, lo que puede ser relevante para una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes, un diagnóstico más integral y abrir nuevas vías de investigación en el campo de la medicina.

### Conclusión

Los estudios analizados revelan una asociación significativa entre la trombocitosis y diversas patologías. La trombocitosis se ha identificado como un indicador estadísticamente significativo en el diagnóstico y pronóstico de estas condiciones, lo que subraya la importancia de su monitoreo en la práctica clínica. Además, se destaca la diversidad de factores y condiciones subyacentes que pueden contribuir a la trombocitosis, incluyendo mutaciones genéticas, procesos inflamatorios, y tratamientos médicos. Debido a eso se necesita una mayor investigación para comprender completamente las implicancias clínicas de la trombocitosis en cada contexto específico y su impacto en la salud pública.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. *Cells*. 2021;10(12):3551.
2. Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. *Journal of Perinatology*. 2009;29(2):130-6.
3. Ashorobi D, Gohari P. Essential Thrombocytosis. 2023 Aug 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
4. Karagianni A, Ravid K. Myeloproliferative disorders and their effects on bone homeostasis: the role of megakaryocytes. *Blood*. 2022;139(21):3127-37.
5. Rokkam VR, Killeen RB, Kotagiri R. Secondary Thrombocytosis. 2023.
6. Babacan A, Şenol FF. Thrombocytosis in children. *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69(6).
7. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(12):1599-613.
8. Bailey JA, Hanbali N, Premji K, Bunce J, Mashlab S, Simpson JA et al. Thrombocytosis helps to stratify risk

- of colorectal cancer in patients referred on a 2-week-wait pathway. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35(7):1347-50.
9. Yuan Y, Zhong H, Ye L, Li Q, Fang S, Gu W et al. Prognostic value of pretreatment platelet counts in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2020;20(1):96.
  10. Hu Q, Hada A, Han L. Platelet count as a biomarker for monitoring treatment response and disease recurrence in recurrent epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020 Jul 18;13(1):78.
  11. Ha H, Ko YH, Kim K, Hong J, Lee GW, Jeong SH et al. Application of the Khorana score for cancer-associated thrombosis prediction in patients of East Asian ethnicity undergoing ambulatory chemotherapy. *Thromb J.* 2023;21(1):63.
  12. Ham S, Choi JH, Shin SG, Lee EJ. High visceral fat-to-muscle ratio is an independent factor that predicts worse overall survival in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):19.
  13. Alkan G, Sert A, Emiroglu M, Tuter Oz SK, Vatansev H. Evaluation of hematological parameters and inflammatory markers in children with COVID-19. *Irish Journal of Medical Science (1971 -).* 2022;191(4):1725-33.
  14. Ji SQ, Zhang M, Zhang Y, Xia K, Chen Y et al. Characteristics of immune and inflammatory responses among different age groups of pediatric patients with COVID-19 in China. *World J Pediatr.* 2021 Aug;17(4):375-384.
  15. Elstrott BK, Lakshmanan HHS, Melrose AR, Jordan KR, Martens KL, Yang C et al. Platelet reactivity and platelet count in women with iron deficiency treated with intravenous iron. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(2):e12692.
  16. Wang Z, Peng C, Wu D, Wang K, Chen Y. Diagnosis and treatment of splenic torsion in children: preoperative thrombocytosis predicts splenic infarction. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):440.
  17. Yang E, Wang M, Wang Z, Li Y, Wang X, Ming J et al. Comparison of the effects between MPL and JAK2V617F on thrombosis and peripheral blood cell counts in patients with essential thrombocythemia: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2021;100(11):2699-706.
  18. Fawzy A, Putcha N, Paulin LM, Aaron CP, Labaki WW, Han MK et al. Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPD-Gene cohorts. *Respir Res.* 2018;19(1):20.
  19. Fawzy A, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Wise R, Yates JC et al. Association of platelet count with all-cause mortality and risk of cardiovascular and respiratory morbidity in stable COPD. *Respir Res.* 2019;20(1):86.
  20. Deng L, Zheng P. Thrombocytosis in patients with spondyloarthritis: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023;24(1):195.
  21. Duker AL, Kinderman D, Jordan C, Niiler T, Baker-Smith CM, Thompson L et al. Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II is associated with global vascular disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):231.
  22. Dressler A, Chiara H, Benninger F, Waldhoer T, Gröppel G, Trimmel-Schwahofer P et al. Effects of the ketogenic diet on platelet counts and global coagulation tests in childhood epilepsy. *Seizure.* 2020;80:31-7.
  23. Huang KY, Liang BS, Zhang XY, Chen H, Ma N et al. Molecular characterization of *Clostridium perfringens* isolates from a tertiary children's hospital in Guangzhou, China, establishing an association between bacterial colonization and food allergies in infants. *Gut Pathog.* 2023 Oct 8;15(1):47.
  24. Hovgesen NT, Hviid CVB, Grevsen AK, Hansen AK, Hvas A. Reduced platelet function in preterm neonates compared with term neonates. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(5):e12751.
  25. Penman ID, Ralston S, Strachan MWJ, Hobson RP. *Haematology and transfusion medicine*. En: *Davidson's principles and practice of medicine* [Internet]. 24a ed. 2022 [citado 30 de octubre de 2023]. p. 921-88. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780702083471000259?scrollTo=%23hl0005583>
  26. Wijeyesundera DN, Finlayson E. *Evaluación preoperatoria*. En: *Miller Anestesia* [Internet]. 9a ed. 2021 [citado 30 de octubre de 2023]. p. 918-98. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491137368000314?scrollTo=%23hl0004521>
  27. Prieto JM, Ramón J. *Hematología clínica*. En: *Balcells La clínica y el laboratorio* [Internet]. 23a ed. 2019 [citado 30 de octubre de 2023]. p. 3-38. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9788491133018000011?scrollTo=%23hl0000786>
  28. Mangaonkar AA, Lasho TL, Ketterling RP, Reichard KK, Gangat N et al. Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T): Mayo-Moffitt collaborative study of 158 patients. *Blood Cancer J.* 2022 Feb 1;12(2):26.

29. Wu Z, Zhang C, Ma X, Guan M. Clinical relevance between CALR mutation and myeloproliferative neoplasms. *Stem Cell Investig.* 2015 Feb 16;2:4..
30. Guglielmelli P, Calabresi L. The MPL mutation. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2021;365:163-178..
31. Liu P, Hsu C, Su C, Huang Y, Hou M, Rich NE et al. Thrombocytosis is associated with worse survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver International.* 2020;40(10):2522-34.
32. Kuter DJ. Treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with non-hematologic malignancies. *Haematologica.* 2022;107(6):1243-63.
33. Suzuki-Inoue K. Platelets and cancer-associated thrombosis: focusing on the platelet activation receptor CLEC-2 and podoplanin. *Blood.* 2019;134(22):1912-8.
34. Hufnagel DH, Cozzi GD, Crispens MA, Beeghly-Fadiel A. Platelets, Thrombocytosis, and Ovarian Cancer Prognosis: Surveying the Landscape of the Literature. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8169.
35. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, Honn KV. Platelets and cancer: a casual or causal relationship: revisited. *Cancer Metastasis Rev.* 2014 Mar;33(1):231-69.
36. Stockklauser C, Duffert CM, Cario H, Knöfler R, Streif W, Kulozik AE. Thrombocytosis in children and adolescents—classification, diagnostic approach, and clinical management. *Ann Hematol.* 2021;100(7):1647-65.
37. Kucine N, Chastain KM, Mahler MB, Bussel JB. Primary thrombocytosis in children. *Haematologica.* 2014;99(4):620-8.
38. D'Angelo G. Microbiota and Hematological Diseases. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2022 Jul 1;16(3):164-173.
39. Maouia A, Rebetz J, Kapur R, Semple JW. The Immune Nature of Platelets Revisited. *Transfus Med Rev.* 2020 Oct;34(4):209-220.
40. Buchrits S, Gafer-Gvili A, Bishara J, Atamna A, Ayada G, Eynath Y, Avni T. The Importance of Abnormal Platelet Count in Patients with *Clostridioides difficile* Infection. *J Clin Med.* 2021 Jun 30;10(13):2957.
41. Lagrange J, Lacolley P, Wahl D, Peyrin-Biroulet L, Regnault V. Shedding Light on Hemostasis in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jun;19(6):1088-1097.e6.



**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.

# Unveiling complex interaction of sickle cell hemoglobin with another hemoglobinopathy – A Rare Entity



CASO CLÍNICO

Neha Singh<sup>1</sup>, Garima Baweja<sup>2</sup>, Akanksha Bhatia<sup>3</sup>, Vijay Kumar<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Senior resident, Department of Pathology, Atal Bihari Vajpayee institute of medical sciences and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, New Delhi, India

<sup>2</sup> Consultant Pathologist, Department of Pathology, Atal Bihari Vajpayee institute of medical sciences and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, New Delhi, India

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Pathology, Atal Bihari Vajpayee institute of medical sciences and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, New Delhi, India

<sup>4</sup> Professor, Department of Pathology, Atal Bihari Vajpayee institute of medical sciences and Dr. Ram Manohar Lohia Hospital, New Delhi, India

vijaypgi1@gmail.com

Fecha recepción: 2/11/2023

Fecha aprobación: 2/5/2024

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 1: 77-82

Enero - Abril 2024

**Keywords:** Sickle cell, Hb S/D<sup>Punjab</sup>, hemoglobinopathy, high performance liquid chromatography.

## ABSTRACT

Hemoglobinopathies constitute one of the most common inherited hematological disorders in the world with an increasing global disease burden each year. One among them is sickle cell disease with diverse genotypes and wide phenotypic heterogeneity. Many subgroups exist within the umbrella of sickle cell disease. Hb S/D<sup>Punjab</sup>, a rare hemoglobinopathy, is one of them, mimics sickle cell disease, and is discussed in the present study. We describe one such unusual clinical case of a young child who presented with intermittent fever and joint problems. The study case was found to have Hb S/D<sup>Punjab</sup> by high

performance liquid chromatography. Clinical and hematological details of this rare condition is only briefly discussed in the literature. Precise diagnosis can be made using high performance liquid chromatography in conjunction with family studies.

## INTRODUCTION

Hemoglobinopathies constitute a major burden of the inherited hematological disorders worldwide. Sickle cell disease (SCD) constitutes one such disorder caused by a structural variant of hemoglobin that damages and deforms red blood cells and affects multiple organ systems. It is categorized as SS,

SC, SD<sup>Punjab</sup> (Los Angeles), SO-Arab, S- $\beta$ -thalassemia, S-hereditary persistence of fetal hemoglobin and SE<sup>(1)</sup>. Among these, S/D<sup>Punjab</sup> is a rare compound heterozygous hemoglobinopathy characterised by interaction of Hb S with Hb D-Los Angeles (Hb D<sup>Punjab</sup>) and the coexistence of two globin gene variants: HBB 6(GAG>GTG) and HBB 121(GAA>-CAA)<sup>(2)</sup>. Clinically, these patients present with a variable course and often mimic sickle cell anemia. Hb D<sup>Punjab</sup> comigrates with Hb S on alkaline electrophoresis gel, making this mutation look like SCD and causes moderate to severe chronic hemolytic anaemia as both beta chains are involved with presence of splenomegaly in many cases. Some patients have severe vaso-occlusive complications<sup>(3)</sup>. We present here one such rare case diagnosed on high performance liquid chromatography (HPLC) and confirmed by parental studies.

## CASE REPORT

A 12-year-old male patient came to pediatric out patient department complaining of intermittent fever and multiple site-joint pain and swelling involving bilateral knees, ankles, elbows and wrists since 2 days. Patient also reported easy fatigability and joint pain associated with tenderness due to which he was not able to stand. Patient had history of similar episodes in the past since age of 2 years which followed the pattern of 3-4 episodes per year lasting for few days. On clinical follow-up, he presented with innumerable painful crises. On examination, patient was found to be pale and icteric. Ultrasound abdomen showed hepatosplenomegaly with presence of multiple subcentric hyperechoic foci in spleen. Liver and spleen size were 13.8 cm and 11.4 cm, respectively. Magnetic resonance imaging of right ankle revealed marrow reconversion in right foot bones with multiple foci of osteonecrosis in distal tibia, fibula, talus, calcaneum, cuneiforms, cuboid and proximal aspects of 1<sup>st</sup> to 4<sup>th</sup> metatarsals and complete osteonecrosis of navicular bone. His initial hematological workup (Table 1) showed microcytic hypochromic anaemia with moderate to marked red cell anisopoikilocytosis with presence of sickle cells, target cells and fragmented RBCs in peripheral smear (Figure 1A). Reticulocyte count was 5.7%. Liver function tests revealed mildly elevated total and indirect bilirubin as 3.7 mg/dL and 2.81 mg/dL, respectively. Sickling test was carried out which came positive (Figure 1B). Possi-

bility of sickle cell disease was suggested and high performance liquid chromatography (HPLC) was advised. No history of similar complaints in the family members was reported. HPLC graph showed major hemoglobin peak in D window with a second prominent peak of Hb S (Twin peak sign) and no peak at Hb A position. HbF was elevated (18.9%) and HbA2 was reduced (1.9%). It was suggestive of compound heterozygous state for Hb D<sup>Punjab</sup> and hemoglobin S or hemoglobin S/D (Hb S/D) disease (Figure 2A). Family screening and DNA analysis were advised for confirmation since diagnosis of Hb D<sup>Punjab</sup> was presumptive based on HPLC analysis (Figure 3). HPLC of father showed prominent peaks of Hb A and Hb S, the pattern was consistent with heterozygous state for Hb A/S (Figure 2C), whereas of mother showed prominent peaks of Hb A and an abnormal hemoglobin within Hb D retention time, suggestive of heterozygous state for Hb A/D<sup>Punjab</sup> (Figure 2B). HPLC of the patient's younger brother showed that he was also heterozygous for HbA/S (Figure 2D). Hemoglobin electrophoresis along with family history was suggested for confirmation in all these cases. While hemoglobin electrophoresis may suffice for relatives from a single line of ancestry (paternal or maternal) in routine practice, it also becomes crucial to conduct the sickling test for descendants displaying any anomalous bands in electrophoresis. Patient was started on treatment with hydroxyurea and folic acid.

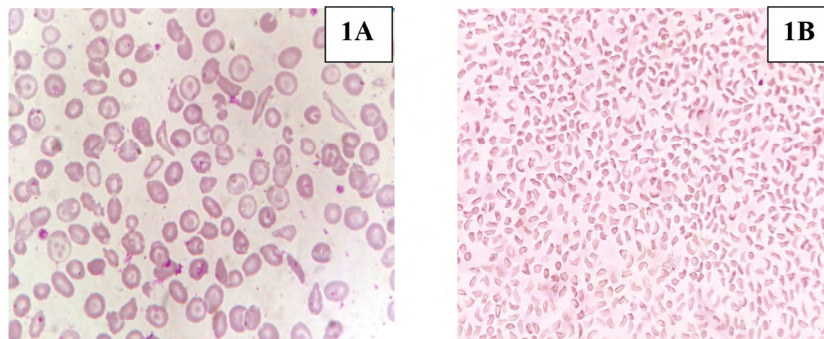
## DISCUSSION

Hemoglobinopathies are the most common genetic diseases, affecting approximately 7% of the world's total population<sup>(4)</sup>. More than 300,000 children are born each year with inherited hemoglobin disorders and approximately 80% among these are from mid to low-income countries<sup>(5)</sup>. Sickle cell disease (SCD) is currently the most prevalent severe monogenic condition in the world, with significant prevalence in sub-Saharan Africa, the Middle East, areas of the Mediterranean, and India. In South Asia region, India has the greatest disease prevalence accounting to around 20 million cases<sup>(6)</sup>. SCD involves a group of hereditary diseases that affect haemoglobin by a single nucleotide change at position 6 of the  $\beta$ -globin gene. Clinical symptoms arise from the polymerization of the resultant sickle-shaped variation of haemoglobin (Hb S), which sets off a series of changes in RBCs. Both acute and chronic consequences cause

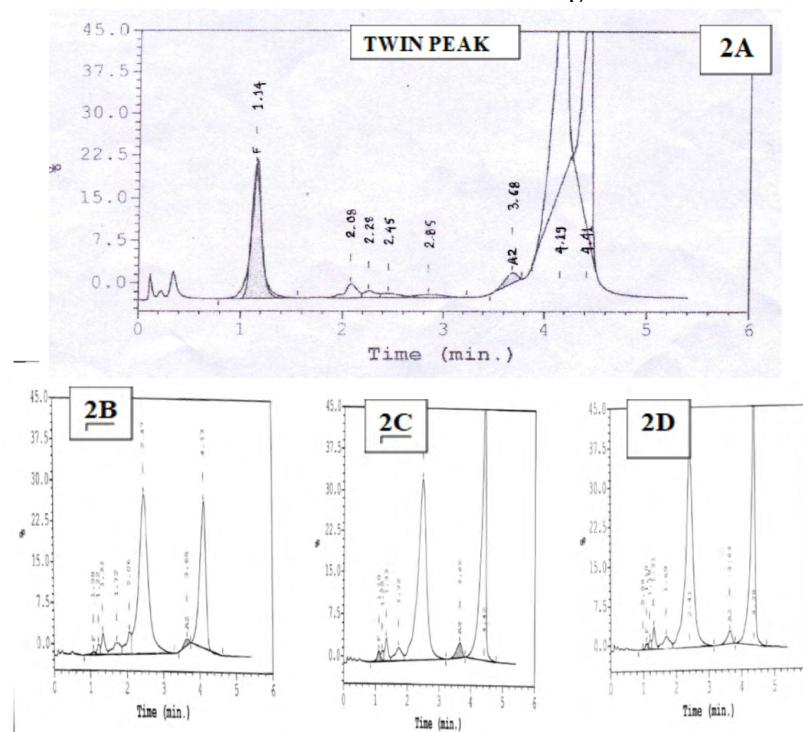
**Table 1.** Complete blood count parameters

CBC parameter	Value
Hemoglobin (g/dL)	8.8
RBC count (million/ $\mu$ L)	3.61
HCT (%)	27.5
MCV (fl)	76.2
MCH (pg)	24.4
MCHC (g/dL)	32.0
RDW%	22.6
TLC (per $\mu$ L)	5000
Platelets (per $\mu$ L)	1,50,000

**FIGURE 1. A.** Peripheral smear of case showing microcytic hypochromic RBCs with many sickle cells and few target cells. **B.** Positive sickling test using 2% sodium metabisulfite



**FIGURE 2. Haemoglobin HPLC chromatogram. A.** Case showing Twin peak sign characteristic of Hb S/D<sup>Punjab</sup> variant **B.** Mother of case showing heterozygous state for Hb D<sup>Punjab</sup> **C.** Father of case showing sickle cell trait. **D.** Brother of case showing sickle cell trait



significant morbidity in these patients<sup>(7)</sup>. The most severe condition in the clinical spectrum of SCD is sickle cell anemia characterized by frequent vaso-occlusive crises with early death in exceptional cases. Intermediate in severity are S/D, S/C, and sickle cell beta thalassemia. The main clinical feature of hemoglobin S/D (Hb S/D) disease is a moderately severe hemolytic anemia, characterized by persistent, intermittent episodes of jaundice and bone pain. Increase in hemolysis and jaundice was noted in association with infection and pregnancy. The distinction between sickle cell anemia and Hb S/D disease is important because of different prognosis in the two diseases<sup>(8)</sup>. Although there is a wide range in the disease phenotype, the majority of patients with Hb S/D disease present with severe disease. Apart from that, Hb F levels in these patients is not associated with disease severity, instead play a protective role<sup>(2)</sup>.

Itano first described Hb S/D in 1951 in a Caucasian family as hemoglobin D-Los Angeles. Hemoglobin D was the fifth hemoglobin to be described. Biochemically, four types of hemoglobin D have been described, D-alpha thalassemia, D-beta thalassemia, D-beta<sup>Punjab</sup> and D-beta Ibadan. Among these, Hb D<sup>Punjab</sup> is the most common. In a report of structural hemoglobin variants, Hb D<sup>Punjab</sup> constituted 0.55% (38/6889) of all screened samples. Of these, double heterozygous Hb S/D<sup>Punjab</sup> cases constituted 0.03% (3/6889)<sup>(9)</sup>. Patients homozygous for haemoglobin D do not exhibit sickling, hence the process of sickling in heterozygous Hb S/D disease patients is somewhat similar to those with sickle cell anaemia. According to proven studies, beta chains of haemoglobin S form a hydrophobic bond when the oxygen tension is low. This bond extends from the abnormally substituted valine at the sixth position of N-terminus of one beta chain to the N-terminal amino acid of another beta chain along with the formation of paracrystalline aggregates, distorting the cell shape like a sickle<sup>(8)</sup>.

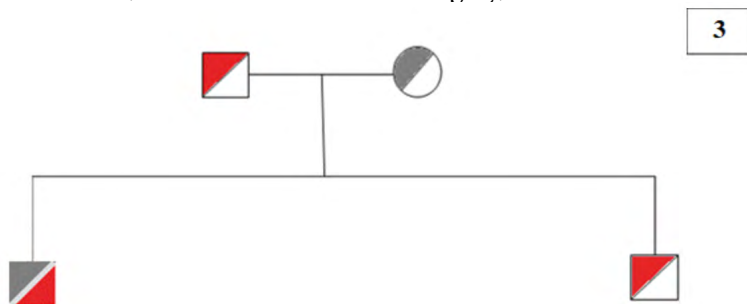
Interaction of Hb S with Hb D<sup>Punjab</sup> is an uncommon hemoglobinopathy with a variable clinical expression. Our patient was a young adolescent boy who presented with severe anemia, fever and multiple-site joint pain with history of similar complaints in the past since the age of 2 years. On examination, there was marked pallor and presence of hepatosplenomegaly. No previous history of jaundice or blood transfusion or easy bruising from any sites in the past was documented. However, in the current

visit, 1 unit packed RBC was transfused. With the above clinical picture, following clinical possibilities were suggested – hemolytic anemia, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, malignancy and acute renal failure. On investigations, serum iron, ferritin, vitamin B12, folic acid, vitamin D3, rheumatoid factor, ESR, ECG findings, C3, C4 levels were within normal limits. Brewer test for G6PD deficiency and direct antiglobulin test were negative. Serum total, direct and indirect bilirubin levels were elevated and parathyroid hormone levels were low. Peripheral smear did not reveal any atypical cells. However, there was presence of many sickle cells along with target cells and fragmented RBCs. Sickling test was advised which came out to be positive following which HPLC was suggested.

HPLC showed elevated Hb F (18.9%) and variant Hb peaks at the D (42.1%) and S (32.2%) windows. Hb A peak was virtually not visible. Based on this result, the diagnosis of sickle cell/haemoglobin D<sup>Punjab</sup> compound heterozygosity was made. Patient's family was counselled and advised to undergo HPLC. All the family members including patient's father, mother and younger brother were asymptomatic. Patient's father HPLC revealed a peak in the S-window (40.4%) along with Hb A peak (50%) and patient's brother HPLC showed similar result with an S-window peak (37.9%) and Hb A peak (52.3%) indicating sickle cell trait. Patient's mother HPLC showed an abnormal peak in the D-window (31.7%) along with Hb A peak (55.6%), suggesting heterozygosity for Hb A/D<sup>Punjab</sup> (Figure 3).

In Hb S/D disease, the glutamine residue in Hb D<sup>Punjab</sup> facilitates the polymerization of Hb S resulting in a moderately severe hemolytic anemia, characterized by jaundice and bone pain. In 2019, Ali et al reported a single case of Hb S/D from Uttar Pradesh out of 2200 patients screened for HPLC (0.04%)<sup>(9)</sup>. Rohilla et al<sup>(10)</sup>, reported first case of Hb S/D<sup>Punjab</sup> in a 24 years old primigravida, from Punjab during routine antenatal investigation at 13 weeks period of gestation and was under regular follow up. Nogueira et al<sup>(3)</sup>, reported first case of Hb S/D on HPLC in the state of Brazil. Subsequent molecular study of chromosomal polymorphism with betaglobin S gene, revealed the Bantu haplotype. Many studies assessed cohorts of Hb S/D<sup>Punjab</sup> patients and observed moderate or severe anemia, as well as complications such as painful crises, gall-

**FIGURE 3.** Family pedigree chart showing inheritance of Hb SD<sup>Punjab</sup>.  
Hb S – Labelled with red, Hb D<sup>Punjab</sup> – Labelled with grey, Hb SD<sup>Punjab</sup> – Labelled with red/grey.



stones, and aseptic necrosis of femoral head, and the need for blood transfusion by some patients<sup>(3)</sup>. Transfusion requirement has been reported to vary from 0 to 80% in different studies<sup>(9)</sup>.

A proper differentiation of these variants is essential to avoid erroneous counselling of these rare clinically important Hb S compound heterozygote patients<sup>(2)</sup>. As a protocol, all samples showing a single band at the hemoglobin S position should be confirmed by sickling test and acid pH electrophoresis in conjunction with family studies. This step is crucial to exclude the possibility of a compound heterozygote. HPLC should be preferred as it is an excellent tool for detection of compound heterozygotes. However, a major limitation of HPLC is that there can be overlap and more than one variants may co-elute within a given retention time. Few other variants such as Hb C-Georgetown and Hb S Memphis also exhibit sickling<sup>(4)</sup>.

Hb D<sup>Punjab</sup> can be readily distinguished from Hb S by its normal solubility, difference in electrophoretic mobility on agar gel at acidic pH and its failure to produce sickling. Hemoglobin S and D may be easily separated by agar electrophoresis at pH 6.2. Some factors affecting variability in clinical manifestation of Hb S/D<sup>Punjab</sup> include co-inheritance of  $\alpha$ -thalassaemia, enhanced Hb F levels and the type of haplotype framework on which  $\beta$ /S is inherited<sup>(9)</sup>.

Since the pathophysiology of Hb S/D<sup>Punjab</sup> is similar to Hb S disease, management guidelines for sickle cell anaemia may be adopted in severe cases of Hb S/D<sup>Punjab</sup> to reduce morbidity and mortality<sup>(10)</sup>.

## CONCLUSION

A proper diagnosis of hemoglobinopathy is essential to rule out its interaction with another sickle cell variants, which may exhibit variable

clinical expression. Accurate delineation of this variant is very important to facilitate an effective response as it may have life threatening complications. All samples showing an abnormal hemoglobin HPLC should be worked up for detailed family history. This step is crucial to detect the presence of an interaction with another hemoglobinopathy. Family studies play an important role for carrier detection, which further help in premarital counselling. In consanguineous marriages, risk of inherited disorders is higher due to shared genetic ancestry, so genetic counseling should emphasize the potential presence of both hemoglobinopathies (such as sickle cell disease) and thalassemias. Testing should include a comprehensive panel for common hemoglobin variants and thalassemia mutations relevant to the specific ethnic background of the family. For non-consanguineous relatives, genetic counseling should focus on the presence or absence of any hemoglobinopathy, whether structural variants like hemoglobin D<sup>Punjab</sup> or thalassemic mutations. Diagnosis of hemoglobin D<sup>Punjab</sup> was presumptive in this study based on HPLC findings and regional prevalence data. Necessity of DNA confirmation should be emphasized in similar cases to ensure diagnostic precision. Hence, it is desirable to do a DNA analysis for definite categorisation of hemoglobinopathy. While DNA testing was proposed to the family, it could not be performed due to financial constraints. Extensive testing, family screening with proper and detailed history and timely diagnosis helps to prevent poor outcome of patient. Preconceptional counselling and possible obstetric complications also have a major role in achieving the best maternal and neonatal outcome. Precise genotype diagnosis aids further in error free counselling and proper management.

**Authors' contributions:** Dr. Neha Singh collected data and formulated the manuscript, Dr. Garima Baweja and Dr. Akanksha Bhatia helped in case report design and its review. Dr. Vijay Kumar provided additional valuable inputs into the study and reviewed the case report.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

### References

1. Rodak., Carr. Clinical hematology atlas. St. Louis: Elsevier; 2017.
2. Hassan M, Ali Al-Barazanchi Z, Abdulateef S, Jaber R. Double heterozygosity for hemoglobin S and D Punjab in Basra, Iraq: A Clinical and hematological study of 42 patients. *Journal of Applied Hematology*. 2019;10(4):134.
3. Nogueira R, Leite C, Souza L, Barbosa A. Clinical and laboratory repercussions in patient with hemoglobin SD-Punjab disease: a case report. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2017;53(5).
4. Randolph TR. Hemoglobinopathies (Structural Defects in Hemoglobin). In Rodak BF, Fritsma GA, and Doig K (eds.): *Hematology: Clinical Principles and Applications*, 3rd ed, St. Louis: Saunders, Elsevier, 2007:333-54.
5. Weatherall, D. J. The challenges of haemoglobinopathies in resource-poor countries. *Br J Haematol*. 2011; 154:736-744.
6. Brousse V, Rees D. Sickle cell disease: More than a century of progress. Where do we stand now?. *Indian Journal of Medical Research*. 2021;154(1):4.
7. Hockham C, Bhatt S, Colah R, Mukherjee M, Penman B, Gupta S et al. The spatial epidemiology of sickle-cell anaemia in India. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
8. Cawein M. Hemoglobin S-D Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1966;64(1):62.
9. Ali W, Jain M, Agarwal S, Kumar A. A Case of Hemoglobin Sickle-D Punjab. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2019;36(1):205-207.
10. Rohilla Rakhi, Rohilla M, Malhotra P, Das R, Jain V et al. Compound Heterozygous Hemoglobin SD Disease Presenting as Sickle Cell Crisis in Pregnancy. *Journal Of Woman's Reproductive Health*. 2016; 1(2):25-28.



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

# Gammopatía biclonal transitoria posterior a infección por SARS-CoV-2. Reporte de un caso

Transient biclonal gammopathy after SARS-CoV-2 infection.  
A case report

Rodríguez N<sup>1</sup>, Conte G<sup>2</sup>, Samaniego F<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Internista. Residente de Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile. <sup>2</sup>

Hematólogo. Jefe sección Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>3</sup> Hematólogo. Médico sección Hematología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

n\_rodriguez@ug.uchile.cl

Fecha recepción: 7/11/2023

Fecha aprobación: 3/4/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 1: 83-87

Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** SARS-CoV-2,  
gammopatía,  
biclonal,  
transitoria.

**Keywords:** SARS-CoV-2,  
gammopathy,  
biclonal,  
transitory.

## Resumen

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentan un curso clínico variable, desde asintomáticos o con síntomas respiratorios leves hasta una evolución grave con gran reacción inflamatoria e inmune. La aparición de un componente monoclonal como manifestación de este estado inflamatorio e inmune está poco descrito.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 74 años que inicia en 2020 con síndrome anémico, *livido reticularis* y acrocianosis, gatillados por frío y aliviados por calor. El laboratorio evidencia anemia hemolítica por anticuerpos fríos y su estudio complementario es compatible con enfermedad por crioprecipitinas. Se trata con rituximab sin respuesta, posteriormente recibe rituximab-bendamustina resolviendo síntomas, disminuyendo el título de

crioprecipitinas, mejorando la anemia y normalizando el perfil bioquímico. En febrero de 2022 presenta neumonía multifocal por SARS COV 2, requiriendo hospitalización por 19 días, con reactivación mínima de su enfermedad de base. En esta etapa se detecta en electroforesis e inmunofijación en suero dos componentes monoclonales IgG kappa e IgG lambda, sumados a su IgM kappa conocido por su enfermedad por crioprecipitinas. El seguimiento muestra que dichos componentes persisten detectables por 4 meses, pero un control posterior evidencia la persistencia de sólo IgM kappa en inmunofijación, con desaparición de los nuevos componentes. La electroforesis es también negativa.

Usualmente las infecciones virales generan hiper gammaglobulinemias policlonales, en contraste mostramos como en este caso la infección por

SARS-CoV-2 se asocia a gammapatía biclonal transitoria, la que planteamos como manifestación de la intensa reacción inmune generada por el virus.

### Abstract

Patients infected by SARS-CoV-2 present a variable clinical course, from asymptomatic or mild respiratory symptoms to a severe evolution with a major inflammatory and immune reaction. The appearance of a monoclonal component as a manifestation of this inflammatory and immune state is poorly described.

We present the case of a 74-year-old male patient, who began in 2020 with anemic syndrome, livedo reticularis and acrocyanosis triggered by cold and relieved by heat. The laboratory showed hemolytic anemia due to cold antibodies and its complementary study was compatible with cold agglutinin disease. He was treated with rituximab without response, subsequently receiving rituximab-bendamustine, resolving symptoms, decreasing cold agglutinin titer, improving anemia and normalizing biochemical profile. In February 2022, he presented multifocal pneumonia due to SARS-CoV-2, requiring hospitalization for 19 days, with minimal reactivation of his underlying disease. At this stage, two monoclonal components IgG kappa and IgG lambda are detected in electrophoresis and immunofixation in serum, added to their IgM kappa known for cold agglutinin disease. The follow-up shows that these components remain detectable for 4 months, a subsequent control shows the persistence of only IgM kappa in immunofixation, with the disappearance of the new components. The electrophoresis is also negative.

Usually viral infections generate polyclonal hypergammaglobulinemias, in contrast we show how in this case the SARS-CoV-2 infection is associated with transient biclonal gammopathy, which we propose as a manifestation of the intense immune reaction generated by the virus.

### Introduction

Los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 suelen presentar curso clínico variable. Reportes anteriores han identificado a las neoplasias hematológicas como un factor de riesgo para un curso clínico desfavorable, con infección severa y mayor riesgo de mortalidad. Lo anterior se suma a la evidencia de

menor seroconversión, tanto en respuesta a dicha infección como a la inmunización activa mediante vacunas<sup>(1)</sup>.

Habitualmente los síntomas son leves, caracterizados por fiebre, compromiso del estado general y tos seca. Algunos infectados permanecerán asintomáticos, mientras que otros desarrollarán síntomas graves, como insuficiencia respiratoria severa, pudiendo incluso asociarse a estados hiperinflamatorios y protrombóticos. Estos últimos se han asociado a la activación de neumocitos, de células endoteliales y de leucocitos con la consecuente elevación de citoquinas como IL-1, TNF alfa, IL-6 e IL-8<sup>(2)</sup>. Una alteración descrita con menos frecuencia es la aparición de gammapatías monoclonales asociadas al cuadro. Presentamos el caso de un paciente con antecedente de enfermedad por crioaglutininas, la cual pertenece a la familia de las denominadas gammapatías monoclonales de significado clínico, tiene una prevalencia de 5 a 20 casos por millón, y una incidencia de 0.5 a 1.9 casos por millón/año, con registros variables dependiendo de las zonas climáticas. Corresponde al 15 a 30% de las anemias hemolíticas autoinmunes. Se define como una anemia hemolítica autoinmune con test de Coombs directo monoespecífico fuertemente positivo para C3d (y negativo o débilmente positivo para IgG) y un estudio de crioaglutininas con título de 1/64 o mayor a 4°. Las crioaglutininas corresponden a anticuerpos monoclonales producidos por una proliferación clonal de linfocitos B, que en la mayoría de los casos es IgM kappa. Dicha proliferación de linfocitos B es detectable en médula ósea o sangre periférica y sus características suelen ser similares al linfoma linfoplasmocítico y al linfoma de la zona marginal. Por definición, en la enfermedad por crioaglutininas no existe evidencia de otra enfermedad, denominándose síndrome por crioaglutininas cuando ésta existe<sup>(3)</sup>. Compartimos el caso de nuestro paciente, no sólo por presentar una enfermedad de baja prevalencia, sino también por evolucionar de manera poco habitual en relación a la infección severa por SARS-CoV-2, evidenciándose durante ésta la aparición de una gammapatía biclonal transitoria.

### Caso clínico

Paciente masculino de 74 años con antecedentes de poliomielitis e hipotiroidismo. En noviembre 2020 refiere síndrome anémico con gran fatigabilidad,

acrocianosis y *livedo reticularis* asociados al frío y aliviados con el calor. Al examen físico sin adenopatías ni visceromegalias. Laboratorio Hb: 11.5 g/dl, Hto: 31%, VCM: 93 fL, CHCM 36 g/dL, I.R.: 1.97, leucocitos: 9100/ul, RAN: 4368/ul, plaquetas: 270.000 /ul, VSG 20 mm, aglutinación intensa en el frotis. Haptoglobina: 37,3 mg/dL (VN 41-165). LDH: 271 UI/L (VN < 246). Bilirrubina total: 1.78 mg/dl, directa: 0.19 mg/dl. Se plantea sospecha de anemia hemolítica, complementándose estudio: Coombs directa: C3d +++++, IgG +. Crioaglutininas en título 1024, electroforesis de proteínas (EFP): albúmina 3.3 g/dl, alfa1: 0.2 g/dl, alfa2: 0.6 g/dl, beta 0.8 g/dl, gamma 1.6 g/dl, presencia de paraproteína de 0.3 g/dl en gamma, inmunofijación (IF) IgM kappa monoclonal. Biopsia de médula ósea: proliferación de linfocitos B no concluyente de síndrome linfoproliferativo. Citometría de flujo en médula ósea: pequeña población de linfocitos B con restricción clonal kappa y fenotipo inespecífico. Se diagnostica enfermedad por crioaglutininas. Recibe tratamiento con 4 dosis de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) en febrero 2021, no obteniendo respuesta. En mayo 2021 inicia rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>)- bendamustina (70 mg/m<sup>2</sup>), recibiendo 4 dosis, con mejoría dada por la normalización del hemograma, del perfil bioquímico y resolución completa de síntomas. El componente monoclonal desaparece en la electroforesis de proteínas, el título de crioaglutininas desciende a 1/256 y la inmunofijación persiste positiva para IgM kappa. Presenta infección por SARS-CoV-2 en febrero de 2022, evolucionando con neumonía multifocal objetivada en TC de tórax, con requerimiento de oxígeno suplementario y parámetros de gravedad al

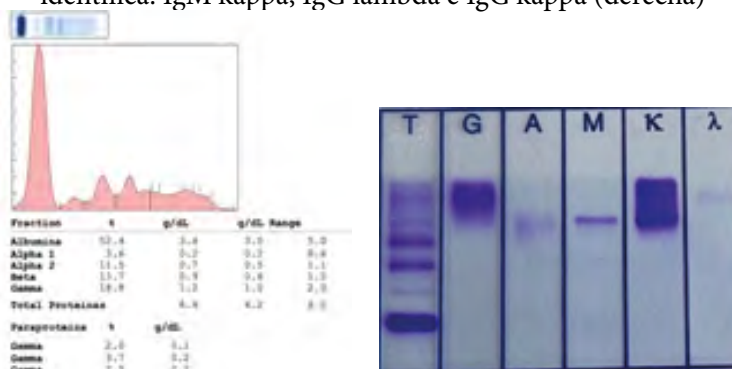
laboratorio dados por AKI KDIGO II (creatininemia: 1.65 mg/dl, basal: 0.6 mg/dl), dímero D: 987 ng/ml (VN < 500) y PCR: 49 mg/l (VN < 10), lo que motiva tratamiento con dexametasona endovenosa. En lo hematológico no presenta evidencia de reactivación de su enfermedad de base. Presenta mejoría clínica, siendo dado de alta el día 19 de hospitalización.

El control posterior a los 2 meses evidencia la presencia de una gammapatía triclonal en la EFP: Se identifican tres picos en la zona gamma, uno de 0,1 g/dl y dos de 0,2 g/dl cada uno. La IF identifica un componente IgG kappa, un segundo IgG lambda y un tercer IgM kappa, este último, conocido previamente por su enfermedad de base. Se mantiene asintomático, sin evidencia que sugiriera reactivación de enfermedad. Durante el seguimiento, los componentes monoclonales persisten identificables a los 4 meses, sin cambios clínicos. En un tercer control a los seis meses los tres componentes han desaparecido en EFP, mientras que la IF detecta sólo su componente monoclonal IgM kappa.

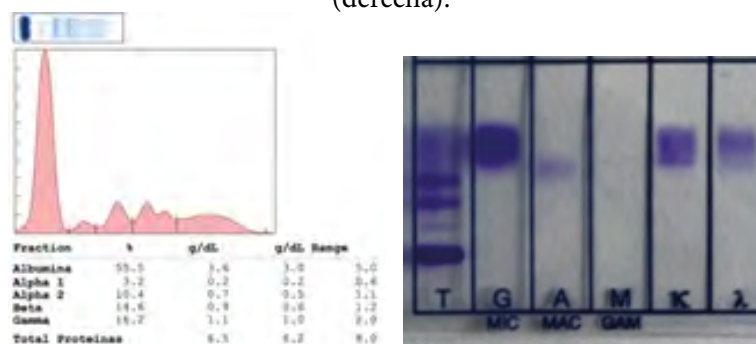
**Discusión**

A la fecha los reportes de diferentes síndromes asociados a la enfermedad por SARS-CoV-2 son variados. En lo que respecta a la hematología, la mayoría de ellos se limitan a pacientes con diagnóstico de gammapatías monoclonales de significado incierto o MGUS (por sus siglas en inglés) que adquieren enfermedad por SARS-CoV-2. Es importante en este punto mencionar las observaciones del reciente estudio iStopMM que, en contraste a reportes previos, nos muestra que no existe un aumento de

**Figura 1.** Electroforesis de proteínas (EFP) e inmunofijación en suero (IF) 2 meses después de la infección por SARS-COV2. Se informa la presencia de tres componentes monoclonales en EFP (izquierda). La IF identifica: IgM kappa, IgG lambda e IgG kappa (derecha)



**Figura 2.** Electroforesis de proteínas (EFP) e inmunofijación en suero (IF) 6 meses después de la infección por SARS-COV2. La EFP no detecta componente monoclonal (izquierda). En la IF se esboza IgM kappa (derecha).



mortalidad en las cohortes de MGUS, planteando que estudios anteriores que sí reportan un aumento de ésta, han sufrido un sesgo de selección debido a que incluyen pacientes con antecedente de MGUS. Dicho antecedente suele tenerse en pacientes con mayor carga comórbida, al no ser un diagnóstico que se busque activamente en pacientes sanos. Por tanto, estos estudios deben realizarse en cohortes donde se realice tamizaje de MGUS<sup>(4)</sup>.

Por otro lado, el registro de aparición de gammopatías monoclonales en relación a la infección por SARS-CoV-2 es escaso, existiendo al momento dos reportes en los cuales se ha identificado su aparición en concomitancia con la infección, sin poder demostrarse la transitoriedad de éstos<sup>(5)</sup>.

Pese a lo habitual de las hipergammaglobulinemias policlonales en respuesta a infecciones, la incidencia de gammopatías monoclonales en pacientes con COVID-19 es desconocida y no está descrita previamente la aparición de una gammapatía biclonal transitoria posterior a una infección. En base a lo expuesto postulamos que la identificación de dichos componentes asociados a este cuadro es inferior a la real, ya que la electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero no suelen formar parte del estudio de rutina. En el caso que mostramos se decidió la búsqueda activa, una práctica que no se encuentra ampliamente extendida fuera del área de la hematología.

Hasta el momento se ha postulado que la aparición de gammopatías monoclonales es producto de dos mecanismos fisiopatológicos diferentes propios de la infección por SARS-CoV-2: la acentuada desregulación inmune y la hiperinflamación. La depleción

de linfocitos T citotóxicos y “*natural killers*” podría llevar a una pérdida de la actividad supresora de linfocitos T sobre clones pre-existentes, a lo que se suma la liberación masiva de IL-6, un factor de crecimiento crucial en la diferenciación terminal de linfocitos B a células plasmáticas<sup>(6,7)</sup>.

En los registros mencionados, la aparición de estas gammopatías monoclonales se han interpretado como MGUS. En contraste postulamos que su relevancia clínica debe reevaluarse. Por una parte, puede tener relación pronóstica al tener asociación con el grado de desregulación inmune y estado inflamatorio, de manera similar a otros marcadores conocidos, como la proteína C reactiva, la láctico deshidrogenasa y la ferritina. Por otro lado, es posible que contribuyan a la patogenia de síndromes asociados a la infección, como el estado protrombótico, el compromiso renal o neurológico, considerando que dichos cuadros se han descrito como manifestaciones potencialmente asociadas a gammopatías monoclonales de significado clínico<sup>(8)</sup>.

En conclusión, planteamos que el desarrollo de un componente monoclonal en relación a la infección por SARS-CoV-2 puede reflejar el grado de desregulación inmune y estado hiperinflamatorio, siendo un marcador pronóstico potencial de la severidad de la infección y pudiendo jugar un rol en el desarrollo de otras manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad. Sin embargo, son necesarios trabajos prospectivos y con un mayor número de pacientes para evaluar si los componentes monoclonales asociados a infección por SARS-CoV-2 corresponden a marcadores pronósticos y de severidad de dicha infección.

## References

1. He W, Chen L, Chen L et al. COVID-19 in persons with haematological cancers. *Leukemia*. 2020;34(6):1637-1645
2. Weatherhead JE, Clark E, Vogel TP, Atmar RL, Kulkarni PA. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6194-6197. doi: 10.1172/JCI145301.
3. Paul L, Swiecicki, Livia T, Hegerova, Morie A, Gertz; Cold agglutinin disease. *Blood* 2013; 122 (7): 1114-1121. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-474437>
4. Sigurbergsdóttir AÝ, Rögnvaldsson S, Thorsteinsdóttir S, Sverrisdóttir I, Sigurðardóttir GÁ, Viðarsson B, Önundarson PT, Agnarsson BA, Sigurðardóttir M, Þorsteinsdóttir I, Ólafsson Í, Þórðardóttir ÁR, Gíslason GK, Ólafsson A, Hultcrantz M, Durie BGM, Harding S, Landgren O, Löve TJ, Kristinsson SY. Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance can only be evaluated using screened cohorts: results from the population-based iStopMM study. *Haematologica*. 2023 Dec 1;108(12):3392-3398. doi: 10.3324/haematol.2023.283191.
5. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;(March) [Epub ahead of print].
6. Jourdan M, Cren M, Robert N, Bolloré K, Fest T, Duperray C et al. IL-6 supports the generation of human long-lived plasma cells in combination with either APRIL or stromal cell-soluble factors. *Leukemia*. 2014;28:1647-56.
7. Dispenzieri A. Monoclonal gammopathies of clinical significance. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* (2020) 2020(1):380-8. doi: 10.1182/hematology.2020000122



**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.

# Deficiencia de factor VII: reporte de un caso

Factor VII deficiency: a case report

Bueso Contreras OJ<sup>1</sup>; Beltrán Lima JM<sup>2</sup>; Alfaro Ictech AA<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Hematología, Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Cortés, Honduras.

<sup>2</sup> Postgrado de Medicina Interna, Universidad Nacional Autónoma de Honduras en el Valle de Sula, San Pedro Sula, Honduras.

<sup>3</sup> Departamento de Medicina Interna, Hospital Mario Catarino Rivas, San Pedro Sula, Cortés, Honduras.

oscarbueso0813@gmail.com

Fecha recepción: 9/12/2023

Fecha aprobación: 15/3/2024



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 1: 88-91

Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** deficiencia del factor VII, factor VII, hemorragia.

**Keywords:** factor VII deficiency, factor VII, hemorrhage.

## Resumen

**Introducción:** La deficiencia congénita de factor VII es una condición hereditaria extremadamente rara, con una prevalencia de 1 por cada 500,000 personas. Se estima que la verdadera prevalencia de deficiencia de FVII está subestimada, debido a que una parte considerable de los pacientes son asintomáticos. Los pacientes sintomáticos muestran manifestaciones como epistaxis, sangrado mucocutáneo, equimosis y menorragia. Caso clínico. Se presenta el caso de un paciente masculino de 33 años con historia de melena, adinamia y astenia. Niega patologías previas, pero refiere antecedentes de sangrado recurrente desde la infancia. Exámenes de laboratorio revelan anemia microcítica e hipocrómica y prolongación del tiempo de protrombina. Se realiza una prueba de mezcla debido a las alteraciones en los

tiempos de coagulación y su correlación con antecedentes de sangrado. Se realizan niveles de actividad coagulante de FVIIa los cuales dan como resultado <1%, confirmando una coagulopatía hemorrágica por defecto congénito de FVII. **Discusión.** La deficiencia de FVII representa un trastorno congénito poco común y que, debido a su variabilidad clínica, pasa desapercibido. La sospecha clínica es necesaria para el diagnóstico y tratamiento oportunos de esta condición.

## Abstract

**Background.** Congenital factor VII deficiency is an extremely rare hereditary condition, with a prevalence of 1 in every 500,000 individuals. The true prevalence of FVII deficiency is estimated to be underestimated because a considerable number of

patients are asymptomatic. Symptomatic patients may exhibit manifestations such as epistaxis, mucocutaneous bleeding, ecchymosis, and menorrhagia. **Clinical case.** 33-year-old male patient with a history of melena, adynamia, and asthenia. He denies previous pathologies but reports a history of recurrent bleeding since childhood. Laboratory tests reveal microcytic and hypochromic anemia, as well as prolonged prothrombin time. A mixing test is performed due to abnormalities in coagulation times and their correlation with bleeding history. Coagulant activity levels of FVIIa are measured, resulting in <1%, confirming a hemorrhagic coagulopathy due to congenital FVII deficiency. **Discussion.** FVII deficiency represents a rare congenital disorder that often goes unnoticed due to its clinical variability. Clinical suspicion is necessary for the timely diagnosis and treatment of this condition.

### Introduction

El factor VII (FVII), conocido también como proconvertina, es un factor de la coagulación dependiente de vitamina K que se sintetiza en el hígado. En el plasma se encuentra mayormente en forma de zimógeno inactivo y, en menor proporción, en su forma activa<sup>(1,2)</sup>. Sus niveles plasmáticos oscilan entre 0.35-0.60 mg/L, siendo diez veces menores que los de otros factores de la coagulación. En comparación con otros factores, tiene una vida media corta (4-6 h)<sup>(2)</sup>.

Existen dos variantes de deficiencia de factor VII: la congénita y la adquirida. La deficiencia congénita de factor VII es una condición hereditaria de carácter autosómico recesivo, extremadamente rara, con una prevalencia de 1 por cada 500,000 personas<sup>(2)</sup>. Esta forma constituye la forma más infrecuente de los trastornos hemorrágicos y representa sólo un tercio de los casos. En la actualidad se conoce que existen más de 250 modificaciones del gen codificador de FVII<sup>(1,3)</sup>. En cuanto a la forma adquirida, ésta puede ser aislada o combinada con la disminución de otros factores de la coagulación. La variante aislada es extremadamente infrecuente, y se relaciona mayormente con procesos neoplásicos<sup>(2)</sup>.

Se estima que la verdadera prevalencia de deficiencia de FVII está subestimada debido a que una parte considerable de los pacientes son asintomáticos. Clínicamente, puede manifestarse de cuatro formas: 1) forma asintomática: actividad disminuida entre

1-5%, 2) leve: se caracteriza por la aparición tardía (50-60%), se manifiesta como sangrado mucocutáneo y complicaciones posquirúrgicas, 3) grave: se manifiesta como hemartrosis, hemofilia, sangrado gastrointestinal, melena, hematuria, metrorragia, 4) grave con amenaza de vida: se caracteriza por hemorragias a nivel del sistema nervioso central<sup>(3)</sup>.

El objetivo de este estudio es presentar el caso de un paciente masculino con antecedentes de episodios recurrentes de hemorragia digestiva alta y anemia secundaria, diagnosticado con deficiencia de factor VII.

### Caso clínico

Paciente masculino de 33 años, originario de la zona norte del país, que ingresa al Instituto Hondureño de Seguridad Social con historia de melena, astenia y adinamia. El paciente refiere presentar melena de aproximadamente cuatro días de evolución, unos tres a cuatro episodios por día, de cantidad abundante (aproximadamente 200 mL) con presencia de coágulos, sin atenuantes ni exacerbantes. Además, refiere astenia y adinamia de aproximadamente 4 a 5 meses de evolución.

El paciente niega antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, cirrosis o asma bronquial. Sin embargo, refiere episodios recurrentes de sangrado digestivo alto y anemia severa secundaria desde la infancia, la cual nunca había sido estudiada. También refiere antecedentes de hospitalizaciones previas en mayo, junio y julio del 2023 por la misma causa.

Al examen físico, signos vitales estables, en regular estado general, agudamente enfermo, con constitución física pícnica con palidez generalizada. Se realiza tacto rectal que evidencia melena. Los resultados del hemograma muestran valores de hemoglobina 3.2 g/dL, hematocrito 12.5%, plaquetas de 386,000 mm<sup>3</sup>, glóbulos blanco de 8,800 mm<sup>3</sup>, neutrófilos de 75.2%, linfocitos de 18.6%, tiempo de protrombina (TP) prolongado de 45.8 s. Las concentraciones de ferritina son de 33 ng/mL y los niveles de hierro 18 mcg/dL (Tabla 1). Se realiza frotis de sangre periférica que informa de anemia microcítica con hipocromía.

En base a los estudios realizados, se decide tratar como un caso de sangrado digestivo alto sin estabilidad hemodinámica, de etiología probablemente no variceal y anemia severa microcítica

hipocrómica. Dada la historia del paciente, se decide estudiar y valorar por el Servicio de Hematología, el cual solicita estudios adicionales, entre éstos endoscopia y colonoscopia correlacionando la deficiencia con posibles malformaciones gastrointestinales y sospecha de discrasia sanguínea. Se indica la transfusión de glóbulos rojos sedimentados y plasma, además de la administración de ácido tranexámico y hierro sacarosa.

La endoscopia digestiva reporta la presencia de gastropatía eritematosa moderada y sangrado digestivo alto sin evidencia de sitio de sangrado, sugiriendo la posibilidad de una lesión de Dieulafoy. La colonoscopia digestiva reporta el hallazgo de sangrado antiguo a 50 cm de la válvula ileocecal, sin presencia de lesiones. Ante estos hallazgos se sugiere realizar una enterografía por TAC, la cual no reporta evidencia de hemorragia aguda. Debido a la persistencia de la prolongación de los tiempos de coagulación y la falta de una etiología clara, se decide explorar causas autoinmunes, por lo que se solicitan pruebas de C3, C4, ANA y ANCA, que resultan negativas.

Durante su hospitalización, el paciente desarrolla inestabilidad hemodinámica, requiriendo el uso de aminos vasoactivos. El paciente es transfundido en múltiples ocasiones (17 unidades de glóbulos rojos sedimentados, 30 unidades de plasma fresco congelado). Considerando la prolongación de los tiempos de coagulación, el Servicio de Hematología decide realizar una prueba de mezcla, que consiste en combinar una muestra de sangre del paciente con una muestra de plasma normal. Luego se realizan una serie de pruebas de coagulación para evaluar si hay un retraso o inhibición en el proceso de coagulación. Si los tiempos mejoran luego de mezcla, se sugiere la presencia de un inhibidor en la sangre.

Al realizarlo, efectivamente, se observa una mejoría en los tiempos de coagulación, obteniendo resultados de TP 14 segundos y TPT 22.4 segundos, por lo que sugiere la presencia de un déficit de FVII. En base a estos resultados, se realiza un estudio de deficiencia del FVII, que da como resultado un nivel inferior al <1% (rango normal de 60-150%). Se confirma el diagnóstico de coagulopatía hemorrágica por defecto congénito de factor VII. El paciente egresa en buen estado general, con la indicación de seguimiento por parte de Hematología y Medicina Interna, así como el inicio de terapia con FVIIa recombinante.

**Tabla 1.** Exámenes de laboratorio

Examen	Resultado
Hemoglobina	3.2 g/dL
Hematocrito	12.5%
Plaquetas	386,000 mm <sup>3</sup>
Glóbulos blancos	8,800 mm <sup>3</sup>
Neutrófilos	75.2%
Linfocitos	18.6%
Tiempo de protrombina (TP)	45.8 s
Ferritina	33 ng/mL
Hierro	18 mcg/Dl

### Discusión

La deficiencia de FVII es una coagulopatía infrecuente, siendo diagnosticada mayormente alrededor de los 8 años. La mayoría de los pacientes presentan manifestaciones como epistaxis, sangrado mucocutáneo, equimosis y menorragia. Sólo un 10-15% de los casos llegan a alcanzar una gravedad que amenaza la vida<sup>(4)</sup>. El paciente aquí presentado refiere antecedentes de sangrado recurrente y anemia desde la infancia.

Las manifestaciones hemorrágicas asociadas a la deficiencia de FVII pueden ser heterogéneas, especialmente dado que no existe una correlación exacta entre los valores de actividad de FVII y los síntomas clínicos. La literatura indica que un nivel <2% se relaciona con un mayor riesgo de sangrado. Sin embargo, existen casos con valores <1% sin la presencia de manifestaciones hemorrágicas. Por otro lado, niveles >8% se vinculan con un riesgo bajo de hemorragia durante procedimientos quirúrgicos, mientras que valores entre 15-20% se consideran suficientes para prevenir un sangrado espontáneo<sup>(2)</sup>. El paciente contaba con una historia de sangrados recurrentes y niveles de actividad de FVII <1%, lo que explicaría que valores <2% presentan mayor riesgo de sangrado.

El diagnóstico de la deficiencia de FVII se realiza mediante análisis de laboratorio posterior a un episodio de sangrado o por la detección familiar en casos de antecedentes de la enfermedad. Entre los estudios diagnósticos se incluyen el tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT), niveles de actividad coagulante de FVII para un valor de TP prolongado, corregido mediante estudios de mezcla. El estudio de mezcla consiste en la

combinación de una muestra del plasma del paciente con una muestra de plasma de una persona sano, lo que resulta en la corrección de los tiempos de coagulación prolongados<sup>(5,6)</sup>. En este caso, la prueba de mezcla fue positiva, por lo que se procedió a medir los niveles de actividad coagulante de FVII, que también resultaron positivos (<1%).

El tratamiento para la deficiencia de FVII es desafiante, sobre todo debido al riesgo de sangrado recurrente. El tratamiento de elección es el factor recombinante FVII (FVIIa-r), con dosis profilácticas de 10-50 U/kg una a tres veces por semana. En casos de hemorragias leves basta con una dosis. En caso de que el paciente sea sometido a una cirugía se usan regímenes con intervalos de 4-6 h o períodos de 7-10 días cuando se someten a cirugía mayor. Para pacientes que se encuentren en situación crítica se

deberán usar hemoderivados como el plasma fresco congelado. El PFC se administra en dosis de 10 ml/kg cada 4-6 h como tratamiento alternativo por su mayor disponibilidad y menor costo<sup>(2,5,6)</sup>.

Entre las principales complicaciones de pacientes con deficiencia de FVII se encuentran el sangrado excesivo, alteraciones neurológicas secundarias a sangrado y alteraciones articulares. El pronóstico para estos pacientes es bueno en caso de un diagnóstico precoz. La terapia profiláctica contribuye a disminuir las complicaciones, además de la mejora en la calidad de vida del paciente<sup>(1)</sup>.

En conclusión, la deficiencia de FVII es un trastorno hereditario infrecuente que, debido a su heterogeneidad clínica, a menudo pasa desapercibido. La sospecha clínica es una herramienta esencial para el establecimiento de un diagnóstico oportuno.

### References


1. Álvarez A, Márquez J, Vargas J, Vizcaíno M, De los Reyes I, Guzmán C. Déficit de factor VII. Reporte de dos casos en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital Universitario San Ignacio. *Universitas Médica*. 2010; 51(1):86-93.
2. Pierre-Olivier S, Kaczor D, Depasse F. Factor VII Deficiency: From Basics to Clinical Laboratory Diagnosis and Patient Management. *CATH*. 2016; 23(7):703-710.
3. Altamirano-Molina M, Rivera-Pinto A, Díaz-Torres C, Araujo-Banchon W. Hemorragia digestiva en el contexto de una deficiencia aislada del factor VII: reporte de caso. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2021; 37(4):e1281.
4. Salum H, Lukumay J, Muze K, Swai P, Kindole C, Kipasika H. Factor VII deficiency: a rare genetic bleeding disorder in a 7-year-old child: a case report. *J Med Case Rep*. 2023; 17(1):138.
5. Napolitano M, Siragusa S, Mariani G. Factor VII Deficiency: Clinical Phenotype, Genotype and Therapy. *J Clin Med*. 2017;6(4):38.
6. Brandenburg T, Andrade R, De Oliveira A, Loss F. Deficiencia congénita del factor VII de la coagulación: relato de casos de una institución de atención ambulatoria. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2019; 32(2):54-58.



**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.

# Teclistamab, cambiando el paradigma de pacientes con Mieloma Múltiple

Teclistamab, changing the paradigm of patients with Multiple Myeloma

Funes, ME<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Servicio de Hematología Sanatorio Británico Rosario.

hematología@sanbritanico.com.ar

Fecha recepción: 30/04/2024

Fecha aprobación: 10/05/2024



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA

Volumen 28 n° 1: 92-97

Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** Mieloma Múltiple RR (MMRR)  
Teclistamab  
Anticuerpo Biespecífico.

**Keywords:** Relapsed Refractory Multiple Myeloma  
Teclistamab  
Bispecific Antibody.

## Resumen

El mieloma múltiple (MM) sigue siendo una patología incurable a pesar de las mejoras en las opciones de tratamiento que se desarrollaron en los últimos años. El antígeno de maduración de células B (BCMA) se expresa predominantemente en células de linaje B y representa un nuevo objetivo terapéutico prometedor para el MM recaído refractario (MMRR). Teclistamab (TECVAYLI) es el primer anticuerpo biespecífico de redirección de células T (CD3) contra BCMA (Figura 1) aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 2022 para pacientes con MMRR a 3 líneas de tratamiento previos, incluyendo Inhibidores de Proteosoma (IP), Inmunomoduladores (IMiDs), Anticuerpos Monoclonales (AcMo). La neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunitarias (ICANS), el síndrome de liberación de citoquinas (CRS) e infecciones por hipogammaglobulinemia son los efectos adversos más comunes.

## Abstract

Multiple myeloma (MM) remains an incurable disease despite improvements in treatment options that have been developed recent years. B cell maturation antigen (BCMA) is predominantly expressed on B lineage cells and represents a promising new therapeutic target for relapsed re-refractory MM (RRMM). Teclistamab (TECVAYLI) is the first bispecific T cell (CD3) redirecting antibody against BCMA (Figure 1) approved by the US Food and Drug Administration (FDA) in 2022 for patients with RRMM on 3 prior lines of treatment, including Proteasome Inhibitors (PI), Immunomodulators (IMiDs), Monoclonal Antibodies (mAb). ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity), CRS (cytokine release syndrome), and hypogammaglobulinemia infections are the most common adverse effects.

## Introducción

El antígeno de maduración de células B, también conocido como TNFRSF17 o CD269, es miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR)<sup>(1, 2)</sup>. Los ligandos para BCMA incluyen el factor activador de células B (BAFF) y un ligando inductor de proliferación (APRIL), de los cuales APRIL tiene una mayor afinidad por BCMA. BCMA se expresa preferentemente en linfocitos B maduros, con expresión mínima en células madre hematopoyéticas o tejido no hematopoyético, y es esencial para la supervivencia de las células plasmáticas (PC) de la médula ósea, pero no para la homeostasis general de las células B. El BCMA unido a la membrana puede sufrir una eliminación mediada por  $\gamma$ -secretasa desde la superficie celular, lo que lleva a la circulación de BCMA soluble (BCMAs) y a una activación reducida del BCMA de su superficie por APRIL y BAFF<sup>(9-10)</sup>.

La sobreexpresión y activación de BCMA están asociadas con la progresión del MM en modelos preclínicos y en humanos, lo que lo convierte en un objetivo terapéutico atractivo<sup>(2, 3)</sup>.

Esta sobreexpresión conduce a la regulación positiva de las vías del factor nuclear kappa-B canónica y no canónicas, así como a una mayor expresión de genes críticos para la supervivencia, el crecimiento, la adhesión, la activación de los osteoclastos, la angiogénesis, la metástasis y la inmunosupresión<sup>(3)</sup>.

Los niveles de BCMA unido a la membrana se pueden medir mediante diversas técnicas (ej., citometría de flujo, inmunohistoquímica), siendo la citometría de flujo más sensible que la inmunohistoquímica, aunque la cuantificación de los niveles de BCMA puede diferir entre los estudios debido a diferencias en la metodología<sup>(2, 3)</sup>. Curiosamente, el ARNm de BCMA se expresa en niveles similares en PC malignas en pacientes con MM y RRMM recién diagnosticados, lo que sugiere que BCMA puede ser un objetivo terapéutico prometedor durante todo el curso de la enfermedad de MM<sup>(3)</sup>.

## Mecanismo de acción

Teclistamab, un anticuerpo IgG 4 humanizado compuesto por un brazo antiantígeno de maduración de células B (BCMA) y un brazo anti-CD3, recluta y activa células T endógenas para matar por un mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC) a las células de mieloma. Promueve la

liberación de perforinas y granzimas y la lisis de las células tumorales. Las células T activadas también liberan citocinas como IL-2, IL-6, IL-10 e IFN $\gamma$  que contribuyen a su eficacia. Los estudios preclínicos no han encontrado asociación entre el grado de expresión de BCMA en muestras de mieloma y la eficacia de teclistamab<sup>(4)</sup>.

## Aprobación

MajesTEC1 fue el ensayo que generó la aprobación de Teclistamab por FDA en 2022, incorporó 165 pacientes. Las características de los pacientes al inicio del estudio fueron similares en las fases 1 y 2<sup>(5)</sup>. La edad media fue de 64 años (rango, 33 a 84). La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la primera dosis fue de 6 años (rango, 0,8 a 22,7). La enfermedad extramedular (definida como la presencia de una o más lesiones extramedulares de tejidos blandos) estuvo presente en 28 pacientes (17%). Entre los 148 pacientes con datos citogenéticos disponibles, 38 (25,7%) tenían al menos una anomalía citogenética de alto riesgo, que se definió como del(17p), t(4;14) o t(14;16). ISS-R III estuvo presente en 20 de 162 pacientes (12,3%). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas de terapia previas (rango, 2 a 14) y 116 (70,3%) habían recibido al menos dos agentes inmunomoduladores, al menos dos inhibidores del proteasoma y al menos un anticuerpo anti-CD38 (penta-refractarios). Antes del ingreso al estudio, 148 pacientes (89,7%) tenían resistencia a la línea de tratamiento anterior, 128 (77,6%) tenían enfermedad refractaria de triple clase y 50 (30,3%) tenían enfermedad pentarefractaria. Con una mediana de seguimiento de 14,1 meses, la tasa de respuesta global fue del 63,0 %, y 65 pacientes (39,4 %) tuvieron una respuesta completa (RC) o mejor (Figura 2). Se encontró que un total de 44 pacientes (26,7%) tenían enfermedad residual mínima (ERM) negativa; la tasa de ERM negativa entre los pacientes con una respuesta completa o mejor fue del 46%. Las tasas de respuesta fueron más bajas en pacientes con enfermedad extramedular, enfermedad en estadio III y al menos un 60% de reemplazo de la médula por células plasmáticas y fueron más altas en aquellos que no habían recibido más de tres líneas previas de terapia. Por lo demás, las tasas de respuesta fueron consistentes en la mayoría de los subgrupos clínicamente relevantes, incluidos los pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo y aquellos con enfermedad refractaria a pentafármacos.

FIGURA 1. Mecanismo de acción de Teclistamab

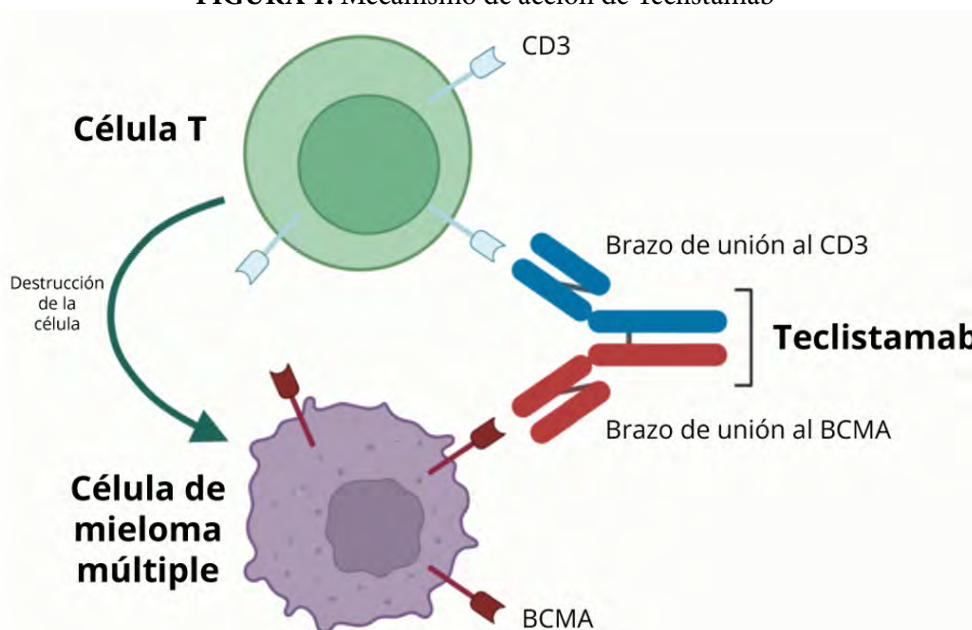
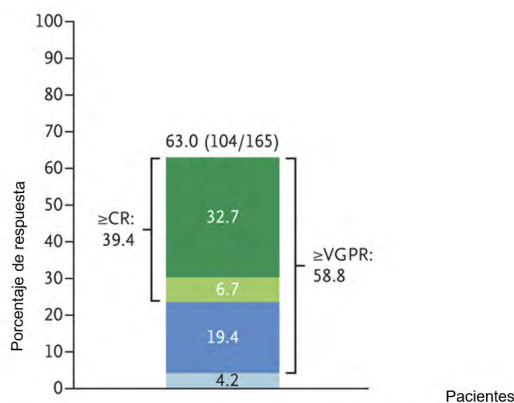


FIGURA 2. Respuestas Globales



La mediana de duración de la respuesta fue de 18,4 meses (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 14,9 a no estimable). La mediana de duración de la supervivencia libre de progresión fue de 11,3 meses (IC del 95 %, 8,8 a 17,1)<sup>(6)</sup>.

Los pacientes recibieron teclistamab subcutáneo una vez a la semana a una dosis de 1,5 mg/Kg, precedida por dosis escaladas de 0,06 y 0,3 mg/Kg. Las dosis incrementales se separaron entre 2 y 4 días y se completaron entre 2 y 4 días antes de la administración de la primera dosis completa de teclistamab. Se requirió hospitalización y premedicación con dexametasona (16 mg), paracetamol y difenhidramina para cada dosis incremental y para la primera dosis completa de teclistamab. La duración del ciclo

fue de 21 días en la fase 1 y de 28 días en la fase 2. Los pacientes continuaron recibiendo teclistamab hasta que se produjo progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, retirada del consentimiento, muerte o el final del estudio (definido como 2 años después del inicio).

Los 165 pacientes informaron haber tenido un evento adverso, que fueron de grado 3 o 4 en 156 pacientes (94,5%). Un paciente tuvo una reducción de la dosis durante el ciclo 21 debido a neutropenia recurrente y 104 pacientes (63%) omitieron una dosis debido a eventos adversos. Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con teclistamab debido a eventos adversos (neumonía adenoviral de grado 3 y leucoencefalopatía multifocal progresiva de

grado 4). Los eventos adversos más comunes fueron hematológicos, incluida neutropenia (en 117 pacientes [70,9%]), anemia (en 86 [52,1%]) y trombocitopenia (en 66 [40,0%]).

Se produjo hipogamaglobulinemia en 123 pacientes (74,5%), según lo determinado mediante informes de eventos adversos, análisis de laboratorio (nivel de IgG, <500 mg/dl), o ambos; de estos pacientes, 65 recibieron gamaglobulina intravenosa a criterio del médico. Se informaron reacciones en el lugar de la inyección en 60 pacientes (36,4%); todos estos eventos fueron de grado 1 o 2.

El CRS se produjo en 119 pacientes (72,1%). La mayoría de los eventos ocurrieron después de las dosis escalonadas y del ciclo 1, y 6 pacientes (3,6%) tuvieron síndrome de liberación de citoquinas en el ciclo 2 o posterior. La mayoría de los eventos del síndrome de liberación de citoquinas fueron de grado 1 o 2 en gravedad y se resolvieron por completo. Ningún paciente interrumpió el tratamiento con teclistamab debido al desarrollo de síndrome de liberación de citoquinas. La mediana de tiempo hasta la aparición del síndrome de liberación de citoquinas fue de 2 días (rango, 1 a 6) después de la dosis más reciente, y la mediana de duración fue de 2 días (rango, 1 a 9). Se proporcionaron medidas de apoyo para el tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas a 110 pacientes (66,7%), estos tratamientos incluyeron la administración de tocilizumab (en 60 pacientes [36,4%]), oxígeno de bajo flujo mediante cánula nasal (en 21 [12,7%]) y glucocorticoides (en 14 [8,5%]). En 1 paciente (0,6%) se administró un único vasopresor.

En 24 pacientes (14,5%) se informó ICANS. La mayoría de los eventos fueron de grado 1 o 2, excepto una convulsión de grado 4 que ocurrió en un paciente con meningitis bacteriana durante el ciclo 7. Ningún paciente interrumpió el tratamiento debido a eventos neurotóxicos. Las medidas de apoyo incluyeron la administración de tocilizumab (en 3 pacientes), dexametasona (en 3), levetiracetam (en 2) y gabapentin (en 1).

### Mecanismos de resistencia

A pesar de los buenos resultados de los anticuerpos biespecíficos anti BCMA para pacientes con MMRR casi 1/3 de los pacientes van a ser refractarios primarios, y en los que respondieron un grupo puede recaer. Los mecanismos de resistencia se deben

alteraciones intrínsecas del tumor o dependientes del sistema inmune.

La alta carga tumoral, enfermedad extra medular y un ISS III se asociaron con niveles de BCMA soluble altos en sangre, siendo este último un predictor independiente de pobre respuesta a los anticuerpos anti BCMA<sup>(11)</sup>.

Uno de los mecanismos de resistencia es el “**sink effect**”, que consiste en el bloqueo de la unión y de la actividad citolítica del teclistamab al BCMA, esto está dado por los niveles elevados del BCMA. Se postula que concentraciones crecientes del Ac biespecíficos superarían parcialmente el “sink effect”<sup>(11)</sup>. Las  $\gamma$ -secretasas, son responsables de escindir el dominio transmembrana de BCMA, representando un target importante para evitar la resistencia. Este enfoque (bloqueo de secretasas) aumenta la densidad de moléculas de BCMA en células plasmáticas mientras se reduce sBCMA (“sink effect”), esta acción mejoraría la citotoxicidad de los Ac Biespecíficos anti BCMA en diferentes ensayos clínicos<sup>(11)</sup>. MajesTEC-2, MagnetisMM-4, NCT05137054, y NCT05259839, son los estudios que evalúan la seguridad y eficacia de esta combinación de inhibidor de secretasas y Ac biespecíficos.

La **Aptitud de las células T** previo al tratamiento con teclistamab es otro de los factores determinantes para la respuesta al tratamiento. Los pacientes que no responden exhiben una abundancia de células T TOX+ CD8+ agotadas y una reducción de células efectoras CX3CR1+ CD8+, lo que refleja una respuesta inmune deficiente antes del inicio en el tratamiento del Ac Biespecífico. Esto se pudo corroborar con aumento en la expresión de receptores inhibitorios, como PD1, TIM 3, CTLA4. Disminución en la producción de citoquinas como el IFN $\gamma$  y disminución en la capacidad proliferativa<sup>(12)</sup>.

Varios estudios en curso están explorando estrategias para mejorar la aptitud de las células T mediante la combinación de Ac Biespecíficos con Ac anti CD38 y/o fármacos inmunomoduladores, nuevos CELMoD (NCT06163898) o inhibidores de PD1 (TRIMM-3, NCT 053387750).

El Escape Antigénico es el mecanismo predominante de adquisición resistencia a anti-BCMA.

Aunque las pérdidas del número de copias monoalélicas en TNFRSF17 están presente en 4% a 6% de los pacientes sin exposición previa a inmunoterapia de células T con MM. La pérdida antigénica de

BCMA, resultante de mutaciones bialélica o deleciones monoalélicas acopladas con el dominio extracelular BCMA, se observa en alrededor del 40% de los casos de recaída después de terapia anti BCMA.

La aparición de clones mutados y de mecanismos de resistencia pone en marcha la necesidad de intervenciones adaptadas y de realizar terapias multi-target para minimizar el riesgo de evolución clonal, al igual que apuntar eficazmente a los reservorios de antígenos de baja densidad antes de la recaída clínica.

### Conclusión

La pronta aprobación en Argentina de teclistamab para pacientes con MMRR a 3 o más terapias y que presenten progresión a la última línea de tratamiento, sin duda representa la primera de muchas aprobaciones inminentes para anticuerpos biespecíficos que atacan a las células T en el MM. En el contexto

de múltiples recaídas, la monoterapia con teclistamab proporciona una opción terapéutica eficaz para este tipo de pacientes. En comparación con el suministro actualmente limitado de células CAR T dirigidas por BCMA, teclistamab es más accesible desde el punto de vista logístico y puede iniciarse más rápidamente en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva. Si bien la CRS es generalmente predecible y manejable con tocilizumab<sup>(7)</sup> se debe considerar cuidadosamente el mayor riesgo infeccioso para los pacientes que reciben teclistamab debiendo reponer mensualmente gamaglobulina y realizar profilaxis antiviral, antibacterina y antifúngica según protocolo institucional.

En un futuro próximo, el papel de los anticuerpos biespecíficos como el teclistamab en monoterapia o combinación con otras drogas podrá extenderse a líneas más tempranas o al mantenimiento postrasplante<sup>(8,9,10)</sup>.

**Conflictos de interés:** La autora declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Abbvie por concepto de conferencias, actividades educativas y asesorías en las que ha participado.

### References

1. Kodandaram Pillarisetti, Gordon Powers, et al.. Teclistamab is an active T cell-redirecting bispecific antibody against B-cell maturation antigen for multiple myeloma. *Blood Advances*(2020). Vol 4. DOI 10.1182/bloodadvances.2020002393.
2. Sanchez E, Li M, Kitto A, Li J, Wang CS, Kirk DT, et al.. Serum B-cell maturation antigen is elevated in multiple myeloma and correlates with disease status and survival. *Br J Haematol.* (2012) 158:727–38. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09241.x
3. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, Moreno L, Neuber B, Grab A, et al. Expresión objetivo, generación, actividad preclínica y farmacocinética del anticuerpo biespecífico de células BCMA-T EM801 para el tratamiento del mieloma múltiple. *Célula cancerosa.* 2017; 31 : 396–410. doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.002.
4. Verkleij CP, Frerichs KA, Broekmans M, et al. Bispecific T-cell retargeting antibodies targeting BCMA for the treatment of multiple myeloma. *Oncotarget.* 2020;11(45):4076. doi:10.18632/onco.
5. Mateos M-V, Weisel K, De Stefano V, et al. LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2022;36:1371-1376.
6. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab, a B-cell maturation anti-gen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 2021;398:665-674.
7. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JE, Oriol A, et al.. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* (2022) 387:495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478
8. Van de Donk NWCJ, Garfall AL, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosiñol L, et al.. Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1. *J Clin Oncol.* (2023) 41:8033. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.8033

9. Searle E, Quach H, Wong SW, Costa LJ, Hulin C, Janowski W, et al. Teclistamab in combination with subcutaneous daratumumab and lenalidomide in patients with multiple myeloma: results from one cohort of MajesTEC-2, a Phase1b, multicohort study. *Blood*. (2022) 140:394–6. doi: 10.1182/blood-2022-159711.
10. Novak AJ, Darce JR, Arendt BK, et al. Expression of BCMA, TACI, and BAFF-R in multiple myeloma: a mechanism for growth and survival. *Blood*. 2004; 103(2):689-694.
11. Gross JA, Johnston J, Mudri S, et al. TACI and BCMA are receptors for a TNF homologue implicated in B-cell autoimmune disease. *Nature*. 2000.
12. Friedrich MJ, Neri P, Kehl N, et al. The preexisting T cell landscape determines the response to bispecific T cell engagers in multiple myeloma patients. *Cancer Cell*. 2023;41(4):711-725.e6
13. Holly Lee, Paola Neri, and Nizar J. Bahlis, BCMA- or GPRC5D-targeting bispecific antibodies in multiple myeloma: efficacy, safety, and resistance. *Blood* 28 March 2024 | Vol 143, Number 13



**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.

# Células precursoras hematopoyéticas en sangre periférica

Hematopoietic precursor cells in peripheral blood

Sánchez N<sup>1</sup>, Minissale C<sup>1</sup>, Martínez E<sup>1</sup>, Malusardi C<sup>2</sup>, Sciacaluga D<sup>3</sup>, Auat M<sup>2</sup>, Altube A<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Staff médico. División Hematología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires.

<sup>2</sup> Laboratorio de Citometría de Flujo. División Hematología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires.

<sup>3</sup> Departamento de Patología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires.

altubea@hospitaldeclinicas.uba.ar

Fecha recepción: 25/1/2024

Fecha aprobación: 5/3/2024



IMÁGENES  
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 28 n° 1: 98-101  
Enero - Abril 2024

**Palabras claves:** células madre, precursores hematopoyéticos, hematopoyesis extramedular, CD34, mielofibrosis.

**Keywords:** stem cells, hematopoietic precursor cells, CD34, extramedullary hematopoiesis, myelofibrosis.

## Introducción

En una medula ósea (MO) normal se detectan dos compartimentos de células que expresan CD34: una población principal que corresponde a las células precursoras hematopoyéticas (CPH) y una población minoritaria que corresponde a células endoteliales (células del estroma medular). Las CPH son una población celular heterogénea que incluye precursores CD34<sup>+</sup> pluripotentes no comprometidos hacia ninguna línea celular y precursores CD34<sup>+</sup> ya comprometidos. Dentro de esta última población, se observa compromiso a linaje linfoide B y hacia las diferentes líneas mieloides, es decir, compromiso a línea eritroide, megacariocítica, monocítica, mieloides granular neutrófila, a eosinófilos, y también a líneas mieloides minoritarias como basófilos, mastocitos y células dendríticas. En condiciones normales, un pequeño porcentaje de CPH (menor a 0,10%)

se encuentran circulando en sangre periférica (SP), desde aquí migran a nichos medulares distantes con el objetivo de mantener niveles adecuados y constantes de hematopoyesis. Estas CPH circulantes, en su mayoría son CD34<sup>+</sup> no comprometidas a ninguna línea celular<sup>(1)</sup>.

Bajo ciertas condiciones de estrés, como infecciones, tumores sólidos, ciertas neoplasias hematológicas, anemia, estrés metabólico o cambios en el microambiente hematopoyético, una gran cantidad de CPH son liberadas desde MO a SP, proceso conocido como "movilización". Estas CPH movilizadas son la base para inducir hematopoyesis extramedular (HEM), mecanismo compensatorio para la hematopoyesis ineficaz de la MO<sup>(2)</sup>. Los sitios más comunes para la HEM incluyen bazo e hígado, aunque también ha sido descrita en muchos otros tejidos, incluida la piel<sup>(3)</sup>.

El inmunofenotipo de las CPH no comprometidas muestra CD34<sup>intenso</sup> CD38<sup>débil</sup> HLADR<sup>+</sup> CD117<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> CD13<sup>+</sup>, en ausencia de otros marcadores asociados a línea linfóide y mieloide<sup>(1)</sup>, y morfológicamente tienen un aspecto inmaduro linfoblastoide.

**Caso clínico**

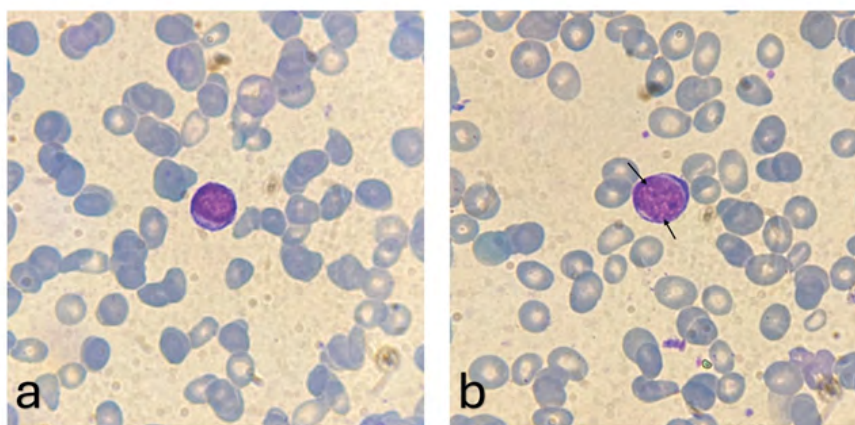
Paciente con diagnóstico de mielofibrosis primaria (MFP). En la figura 1 se muestra el frotis de sangre periférica (FSP) en el que se observan células de aspecto inmaduro. Una de las características de la MFP es la HEM, por lo que los recuentos de CD34<sup>+</sup> en SP se encuentran habitualmente elevados. Otro de los rasgos característicos es la anisopoiquilocitosis,

los hematíes en lágrima o dacriocitos y la reacción leucoeritroblástica en SP (Figura 2).

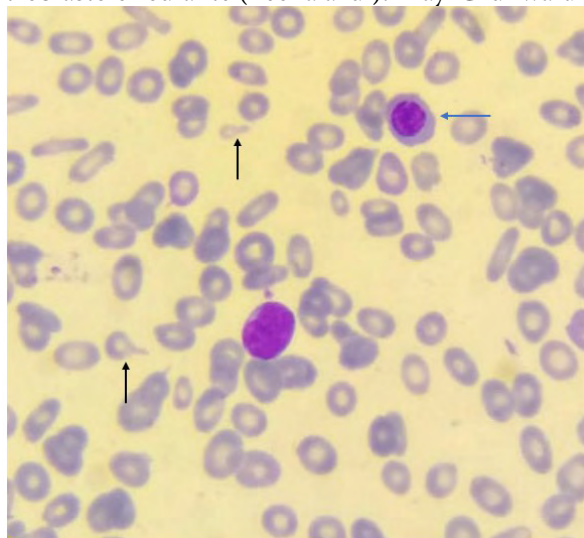
En la figura 3 se muestran los *dot plots* obtenidos por citometría de flujo multiparamétrica (CFM) de SP. El inmunofenotipo evidenció que las células de la figura 1 correspondían a la fracción no comprometida de las stem cells hematopoyéticas. El valor hallado de CD34<sup>+</sup> por CFM fue 1,00% (valor de referencia: menor a 0,10%).

En la biopsia de MO con CD34 se evidenció un 1% de elementos mononucleares. Con la técnica de Gomori se observó un incremento de la trama reticular con entrecruzamiento de fibras gruesas, constituyendo signos de mielofibrosis grado 2 (MF2) (Figura 4).

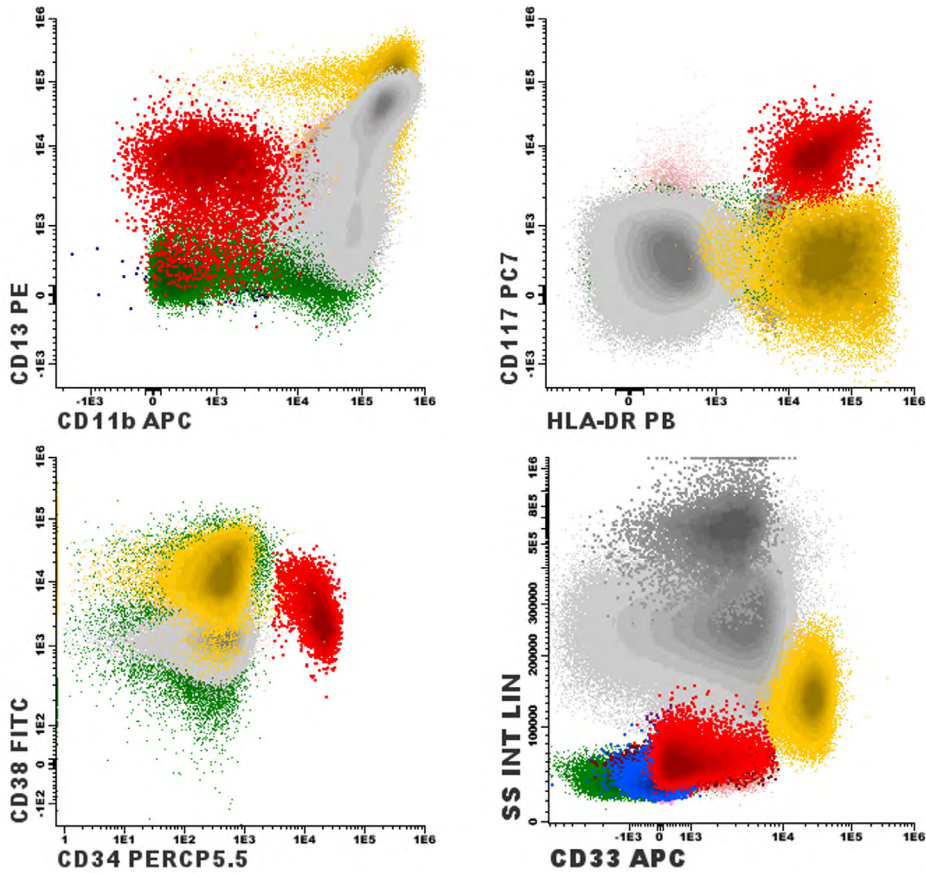
**Figura 1.** Morfológicamente se observan células con alta relación núcleo/citoplasma, con cromatina laxa, nucleolo inconspicuo (a) versus nucleolos evidentes (b: flechas), refuerzo basófilo de la membrana citoplasmática, y ausencia de gránulos. May-Grünwald Giemsa x100.



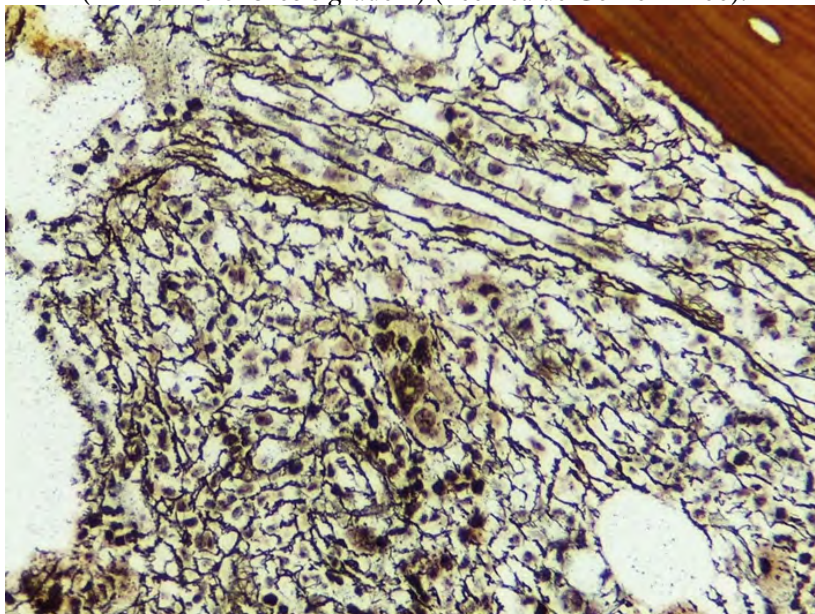
**Figura 2.** Extendido de sangre periférica donde se observa anisopoiquilocitosis, dacriocitos (flechas negras) y eritroblasto circulante (flecha azul). May-Grünwald Giemsa x100.



**Figura 3.** Los gráficos de puntos muestran stem cells CD34+ (puntos rojos) con fenotipo de célula precursora hematopoyética no comprometida: CD34+, CD117+, HLA-DR+, CD38(negativo a positivo débil), CD33+débil, CD13+débil. También se muestran neutrófilos (puntos grises), monocitos (puntos amarillos) y linfocitos (puntos verdes).



**Figura 4.** Fibrosis reticulínica con entrecruzamiento de fibras gruesas y finas a nivel intersticial (MF-2: mielofibrosis grado 2) (Técnica de Gomori x400).



### Conclusión

Las CPH de SP pueden encontrarse aumentadas bajo ciertas condiciones, como ocurre en la MFP.

Estas CPH movilizadas, en su mayoría no comprometidas a ninguna línea celular, son la base para inducir hematopoyesis extramedular.

### Bibliografía

1. Orfao A, Matarraz S, Pérez-Andrés M et al. Immunophenotypic dissection of normal hematopoiesis. *J Immunol Methods*. 2019;475:112684. doi:10.1016/j.jim.2019.112684
2. Yang X, Chen D, Long H, Zhu B. The mechanisms of pathological extramedullary hematopoiesis in diseases. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(14):2723-2738. doi:10.1007/s00018-020-03450-w
3. Khalil S, Ariel Gru A, Saavedra AP. Cutaneous extramedullary haematopoiesis: Implications in human disease and treatment. *Exp Dermatol*. 2019;28(11):1201-1209. doi:10.1111/exd.14013



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

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

Se admitirá la publicación de trabajos de autores de habla no hispana en idioma inglés. Actualmente las secciones de la Revista Hematología son:

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



## REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

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

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

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

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

- Autores/as:

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

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

### b) Resumen y palabras clave

- Resumen:

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

- Palabras clave:

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

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

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

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

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

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

g) **Referencias bibliográficas:**

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

**Ejemplo:** Kaldor JM, Day EN, Clarke EA y col. Leukemia following Hodgkin's disease. N Engl. J Med 1990; 322:7-13. <https://doi.org/10.1056/NEJM1990030332207>

Quando 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](http://www.normasapa.com))

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Conflicto de Interés:**

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

**Imágenes:**

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

**Aviso de derechos de autor/a**

Todo el material publicado en la **Revista Hematología**, será cedido a la **Sociedad Argentina de Hematología**. De conformidad con la ley de derecho de autor (ley 11723) se le enviará a los autores de cada trabajo aceptado formulario de cesión de derechos de autor que deberá ser firmado por todos los autores antes de la publicación. Los autores deberán retener una copia del original pues la revista, no acepta responsabilidad por daños o pérdidas del material enviado. Los autores deberán remitir una versión electrónica al correo: [revista@sah.org.ar](mailto: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](mailto:sah@sah.org.ar) /// [revista@sah.org.ar](mailto: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](http://www.revistahematologia.com.ar). You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

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

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

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

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

The articles arrangement should be as follows:

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

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

- Authors:

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

**Example:**

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

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

- Keywords:

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



## HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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

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

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

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

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

g) **Bibliographic references:**

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

**Include the DOI, if applicable.**

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

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

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

**Supporting data**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Conflicts of interest:**

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

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

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

- 1) Employee
- 2) Consultant

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

**Images:**

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

**Copyright Notice**

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