

# HEMATOLOGIA

## ARTÍCULO ORIGINAL

Tratamiento de la mielofibrosis en el mundo real: datos argentinos del estudio internacional METER

Hierro Sucrosomial®: tolerancia y efectividad en el tratamiento de la deficiencia de Hierro (HS-ETFe)

Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Disponibilidad, distribución y condiciones laborales de los especialistas en hematología en Argentina

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

Células CAR-T en trastornos hematológicos: Leucemia Mieloide aguda - Una revisión sistemática de eficacia y seguridad

Leucemia linfoblástica aguda: revisión integradora de los tratamientos inmunobiológicos en ancianos

## ATENEO DE LA RESIDENCIA

Déficit de Factor X: más que un defecto de coagulación en un caso clínico de MGUS y Amiloidosis AL

Leucemia de linfocitos grandes granulares de células NK: Reporte de caso.

## CASO CLÍNICO

Polimiositis secundaria a hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Reporte de caso

Isolated Lymphangiomyomatosis in axillary lymph node: A rare case report with review of literature.

## LABORATORIO

Perfil de Cadenas Livianas Libres en suero: consideraciones pre-analíticas, analíticas y post-analíticas para su adecuada interpretación clínica

## CORREO DE LECTORES

Derrotero del hierro sucrosomado post absorción intestinal

## IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

No todo es lo que parece. Leucemia Mieloide aguda con diferenciación monocítica mimetizando una recaída de Tumor de Klatskin





# 27° CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

MAR DEL PLATA 2025

**2° TUTORIAL**  
de Hematología  
EHA-SAH

**3° CONGRESO**  
Argentino de Hematología  
Pediátrica

**13° CONGRESO**  
del Grupo Rioplatense  
de Citometría de Flujo

**13° CONGRESO**  
Argentino de Enfermería  
Hematológica



Vení al congreso



Sentí el congreso



Viví el congreso



5 - 8 NOVIEMBRE 2025

SHERATON HOTEL - COSTA GALANA

# HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

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



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



## Comisión Directiva

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

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

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

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

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

## Comité Editor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Martínez Rolón Juliana  
Fundaleu. CABA, Argentina

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

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

Milovic, Vera  
Hospital Alemán. CABA, Argentina

Moiraghi, Beatriz  
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina

Neme, Daniela  
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina

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

Palmer, Silvina  
Hospital Británico. CABA, Argentina

Pavlovsky, Astrid  
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina

Pavlovsky, Miguel  
Fundaleu. CABA, Argentina

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, Bruno  
Fundaleu. CABA, Argentina

Zerga, Marta  
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 29 Nº 2 • Mayo - Agosto 2025 • Publicada en Agosto de 2025 • Buenos Aires, Argentina

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

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

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

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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





NUEVA PRESENTACIÓN 20 ml equivale a 1.000 mg

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

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

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

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



1000 mg Fe 2 viales 1 aplicación 15 min 1000 mg SIN DOSIS DE PRUEBA



30%

www.temislostalo.com.ar

CSL Vifor

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

TEMISLOSTALO Excelencia farmacéutica

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

# HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 29 Nº 2 • Agosto 25

## CONTENIDO

### ARTÍCULO ORIGINAL

**Tratamiento de la mielofibrosis en el mundo real: datos argentinos del estudio internacional METER**  
*Bendek GE, Enrico Mattos A, Zabaljauregui S, Sackmann F* ..... 7

**Hierro sucrosomado: tolerancia y efectividad en el tratamiento de la deficiencia de hierro (HS-ETFe)**  
*Vilaseca AB, Almonacid C, Barbera RF, Rossi A, Puente D*..... 16

**Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)**  
*Amaru R, Mamani LF, Luna J, Quispe T, Valencia J C, Carrasco M, Patón D, Mancilla S, Amaru A*..... 25

**Disponibilidad, distribución y condiciones laborales de los especialistas en hematología en Argentina**  
*Fernando Chuliber*..... 32

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Células CAR-T en trastornos hematológicos: leucemia mieloide aguda - Una revisión sistemática de eficacia y seguridad**  
*Reyes JS, Rodríguez MA, Montoya MP, Guevara JD, Gaona LA, Reyes JE*..... 44

**Leucemia linfoblástica aguda: revisión integradora de los tratamientos inmunobiológicos en ancianos**  
*Magalhães Criscuolo K, Ferrari dos Santos A.C, de Souza Candido T*..... 59

### ATENEO DE LA RESIDENCIA

**Déficit de factor X: más que un defecto de coagulación en un caso clínico de MGUS y amiloidosis AL**  
*Quartara A, Rocaspina A, David R, Capitelli C, Poli E, Palma J*..... 68

**Leucemia de linfocitos grandes granulares de células NK. Reporte de caso**  
*Lucas Condori MK, Manciola FL, Riva ME*..... 72

### CASO CLÍNICO

**Polimiositis secundaria a hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Reporte de un caso**  
*Wilches Meza A, Navarro J, García Osorio A, Arenas López K, Martínez Guerrero G, García Torres C, González Torres E, Chaytili Gómez K, Cruz Carmona B* ..... 77

<b>Isolated Lymphangioliomyomatosis in axillary lymph node: A rare case report with review of literature</b> <i>Balasubramanian Priyavadhana, Singh Ashok, Gupta Amit</i> .....	83
--	----

LABORATORIO

<b>Perfil de cadenas livianas libres en suero: consideraciones pre-analíticas, analíticas y post-analíticas para su adecuada interpretación clínica</b> <i>Barakian BF, Viniegra JC, Bravo M, Facio ML, Alejandre ME</i> .....	87
---	----

CORREO DE LECTORES

<b>Derrotero del hierro sucrosomado post absorción intestinal</b> <i>Gustavo Chiappe</i> .....	95
---	----

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

<b>“No todo es lo que parece”. Leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica mimetizando una recaída de tumor de Klatzkin.</b> <i>Bolzico Cunha L, Carricondo SE, Colimodio D</i> .....	96
--	----

# Tratamiento de la mielofibrosis en el mundo real: datos argentinos del estudio internacional METER



ARTÍCULO ORIGINAL

Myelofibrosis treatment in a real-world setting: Argentine data from the international study METER

Bendek GE<sup>1</sup>; Enrico Mattos A<sup>2</sup>; Zabaljauregui S<sup>3</sup>; Sackmann F<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Instituto Fides, La Plata, Argentina.

<sup>3</sup> AbbVie Argentina, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> FUNDALEU, Buenos Aires, Argentina.

georgina.bendek@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 22/1/2025

Fecha aprobación: 20/8/2025

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 7-15  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** mielofibrosis, ruxolitinib, Argentina, estudio METER.

**Keywords:** myelofibrosis, ruxolitinib, Argentina, METER study.

## Resumen

**Introducción:** se reconoce que los inhibidores de JAK1/JAK2 (JAKi), como ruxolitinib, son valiosos en el manejo de la esplenomegalia y la mejora de síntomas en pacientes con mielofibrosis, aunque su uso como terapia de primera línea no es siempre directo ni universal. Sin embargo, los patrones de tratamiento en el mundo real y el impacto de los JAKi no se conocen con precisión. Nuestro objetivo consistió en describir los resultados de la cohorte argentina del estudio internacional METER (*Multi-Country, Real-World Chart Review Study to Explore Treatment Patterns, Effectiveness and Healthcare Resource Utilization for Patients with Myelofibrosis*). Material y métodos: el estudio retrospectivo METER incluyó 928 pacientes adultos con mielofibrosis primaria o secundaria. El objetivo primario fue describir los patrones de tratamiento en el mundo real. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación

de la efectividad global del tratamiento y la descripción del uso de recursos de salud. **Resultados:** para Argentina se recolectaron datos de 51 pacientes; la mayoría eran varones (58,8%); mediana de edad: 67 años (rango intercuartilo [RIC]: 60-74); 84,3% con mielofibrosis primaria. El 56,3% (9/16) no tenían mutaciones asociadas con alto riesgo molecular. El 51,2% eran de riesgo intermedio-1. La mayor parte presentaba fibrosis grado 3. La mediana entre el diagnóstico y el tratamiento de primera línea fue 8,47 meses (RIC: 1,03-23,2), superando el año en el 41,2% de los casos. En todas las líneas de tratamiento, ruxolitinib fue el fármaco más utilizado. La mediana de duración de tratamiento fue de 53,5 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 17,7-84,3) para la primera línea; 9,1 meses (3,2-29,6) para la segunda línea, 2,4 meses (1,1-no alcanzada) para la tercera línea, 2,5 meses para la cuarta línea (0,6-no alcanzada) y 10,4 meses para la quinta línea. La pro-

porción de discontinuación fue 56,9%, 85%, 73,3%, 80% y 50%, respectivamente. La respuesta inadecuada fue la causa más frecuente de discontinuación. Se efectuó un procedimiento terapéutico en el 19,6% de los participantes después de una mediana de 9,27 meses (RIC: 5,13-11,9) desde el primer tratamiento. La mediana de supervivencia global fue 88 meses (IC95: 62,6-169,5), con una tasa estimada a 36 meses de 91,5% (IC95: 78,8-96,7). Desde el primer tratamiento, los participantes argentinos requirieron una mediana de 5 transfusiones (RIC: 0-19). **Discusión:** en la cohorte argentina del estudio internacional METER, la mayor parte de los pacientes presentaban riesgo intermedio y proporción elevada de fibrosis grado 3. La mediana desde el diagnóstico hasta un primer tratamiento fue de 8,47 meses. Ruxolitinib fue el fármaco más empleado en todas las líneas terapéuticas, en forma consistente con los resultados globales.

### Abstract

**Introduction:** JAK1/JAK2 inhibitors (JAKi), such as ruxolitinib, are valuable in the management of splenomegaly and the improvement of symptoms in patients with myelofibrosis, although their use as first-line therapy is not always direct or universal. However, the real-world treatment patterns and impact of JAKi are not precisely known. Our aim was to describe the results of the Argentine cohort of the international METER study (Multi-Country, Real-World Chart Review Study to Explore Treatment Patterns, Effectiveness and Healthcare Resource Utilization for Patients with Myelofibrosis). **Methods:** The retrospective METER study included 928 adult patients with primary or secondary myelofibrosis. The primary objective was to describe real-world treatment patterns. Secondary objectives included assessment of overall treatment effectiveness and description of health resource use. **Results:** data from 51 patients were collected for Argentina; most were male (58.8%); median age: 67 years (interquartile range [IQR]: 60-74); 84.3% with primary myelofibrosis; 56.3% (9/16) had no mutations associated with high molecular risk; 51.2% were defined as intermediate-1 risk. Most had grade 3 fibrosis. The median time between diagnosis and first-line treatment was 8.47 months (ICER: 1.03-23.2), exceeding one year in 41.2% of cases. In all lines of treatment, ruxolitinib was the most commonly used drug. The

median treatment duration was 53.5 months (95% confidence interval [95%CI]: 17.7-84.3) for the first line; 9.1 months (3.2-29.6) for the second line, 2.4 months (1.1-not reached) for the third line, 2.5 months for the fourth line (0.6-not reached) and 10.4 months for the fifth line. The proportion of discontinuation was 56.9%, 85%, 73.3%, 80% and 50%, respectively. Inadequate response was the most frequent cause of discontinuation. A therapeutic procedure was performed in 19.6% of participants after a median of 9.27 months (IQR: 5.13-11.9) from the first treatment. The median overall survival was 88 months (95%CI: 62.6-169.5), with an estimated 36-month rate of 91.5% (95%CI: 78.8-96.7). From the first treatment, Argentine participants required a median of 5 transfusions (IQR: 0-19). **Discussion:** in the Argentine cohort of the international METER study, most patients were at intermediate risk and had a high proportion of grade 3 fibrosis. The median time from diagnosis to first treatment was 8.47 months. Ruxolitinib was the most widely used drug in all therapeutic lines, consistent with the overall results.

### Introducción

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa crónica BCR-ABL negativa, de presentación clínica heterogénea<sup>(1)</sup>. Esta afección se caracteriza por mieloproliferación clonal, en general asociada con mutaciones de los genes *JAK2*, *CALR* o *MPL*<sup>(2)</sup>, así como fibrosis de la médula ósea, inflamación inducida por citoquinas y presencia de citopenias<sup>(3)</sup>. Actualmente, los inhibidores de JAK1/JAK2 (JAKi: ruxolitinib, fedratinib) son reconocidos por su rol en el manejo de la esplenomegalia y la mejoría de síntomas en pacientes con mielofibrosis<sup>(4)</sup>. Los patrones de tratamiento de la mielofibrosis en el mundo real y el impacto de los JAKi en los pacientes afectados no se conocen con precisión.

El estudio METER (*Multi-Country, Real-World Chart Review Study to Explore Treatment Patterns, Effectiveness and Healthcare Resource Utilization for Patients with Myelofibrosis*) fue diseñado con el objetivo global de comprender los patrones actuales de tratamiento de la mielofibrosis en el mundo real, así como para evaluar la efectividad y la utilización de los recursos de atención médica en estos pacientes. En el presente subanálisis se describen los resultados de la cohorte argentina del estudio internacional METER.

## Pacientes y métodos

### Diseño del estudio METER

El estudio retrospectivo METER (NCT05444972) contó con la participación de 66 centros en 14 países. Se incluyeron los datos de pacientes mayores de 18 años con mielofibrosis primaria o secundaria de acuerdo con el criterio del investigador sobre la base de los criterios de la Organización Mundial de la Salud y la *International Consensus Classification*, tratados a partir de la fecha de aprobación de ruxolitinib en cada país participante hasta el 31 de diciembre de 2021. Se excluyeron los pacientes que recibieron un tratamiento para la mielofibrosis en el contexto de un ensayo clínico<sup>(3)</sup>.

### Objetivos

El objetivo primario del estudio METER consistió en describir los patrones de tratamiento de la mielofibrosis en el mundo real, incluidas<sup>(1)</sup> las características de los pacientes, <sup>(2)</sup> el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el tratamiento inicial y <sup>(3)</sup> las terapias de primera línea y posteriores, en relación a su elección, duración y motivo de cambio o interrupción. Los objetivos secundarios incluyeron: <sup>(1)</sup> la evaluación de la efectividad global del tratamiento en términos de la mejoría de los resultados clínicos de los pacientes con mielofibrosis primaria o secundaria (esplenomegalia; variación del número de síntomas y del perfil hematológico; tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento inicial hasta la transformación en leucemia mielooblástica aguda [LMA]; tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento inicial hasta la muerte o el último seguimiento) y <sup>(2)</sup> la descripción del uso

de recursos de salud por cualquier causa y por motivos relacionados con la mielofibrosis: cantidad de hospitalizaciones, transfusiones, realización de procedimientos terapéuticos (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [TCPH], radioterapia, esplenectomía) y duración de las hospitalizaciones desde el comienzo del tratamiento<sup>(3)</sup>.

### Análisis estadístico

La fecha de cierre de datos para el presente análisis fue el 30 de junio de 2023. Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de las variables numéricas (medidas de tendencia central y dispersión, en función de su distribución) y de las variables categóricas (frecuencia relativa y absoluta). Se empleó el método de Kaplan-Meier para estimar el tiempo transcurrido hasta la medición de los resultados.

### Aspectos éticos

El estudio METER fue aprobado por los Comités de Ética de las instituciones participantes (tres centros privados) y se condujo de acuerdo a los principios de la investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki y las normativas vigentes en Argentina.

## Resultados

### Datos demográficos y clínicos

Los datos globales del estudio METER incluyeron 928 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. Para Argentina se recolectaron datos de 51 pacientes de 3 centros; la mayoría eran varones (58,8%), con una mediana de edad de 67 años (rango intercuartilo [RIC]: 60-74) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características demográficas de los participantes argentinos del estudio METER

Variable	Todos los participantes (n = 51)
Sexo	
Masculino	30 (58,8%)
Femenino	20 (39,2%)
No informado	1 (2%)
Edad, años (mediana, RIC)	67 (60-74)
Distribución por edad	
≤ 65 años	23 (45,1%)
> 65 a ≤ 89 años	28 (54,9%)
> 89 años	0 (0%)
Etnia	
Hispanico/Latino	50 (98%)
Otros	1 (2%)

La mayor parte de los pacientes argentinos presentaban mielofibrosis primaria (84,3%) y no eran dependientes de transfusiones al momento de su inclusión en el estudio. La mediana del número inicial de síntomas era de 3 (RIC: 2-4). En el contexto argentino, el estudio de mutaciones de alto riesgo se realizó sólo en el 29,4% de los pacientes, mientras que a nivel global se realizó solamente en el 18% de los casos. El 56,3% de los pacientes con datos informados (9/16) no tenían una mutación asociada con alto riesgo molecular al momento del diagnóstico o de la inclusión en el estudio. La comorbilidad más frecuente al momento del diagnóstico era la cardiovascular (39,2%). La información detallada se describe en la tabla 2.

Al momento del diagnóstico, el 51,2% de los participantes se definieron como de riesgo intermedio-1, el

7%, como pacientes de alto riesgo y aquéllos de riesgo intermedio-2 o bajo correspondían a 21% para cada subgrupo (Figura 1). Los índices más empleados para la clasificación de riesgo fueron DIPSS+ (62,8%), IPSS (23,3%) y DIPSS (11,6%). La mayor parte de los participantes presentaba fibrosis grado 3 (Figura 2).

### Tratamiento de la mielofibrosis

La mediana del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la mielofibrosis y la administración del tratamiento de primera línea fue de 8,47 meses (RIC: 1,03-23,2), superando el año de diagnóstico en el 41,2% de los casos. En todas las líneas de tratamiento, ruxolitinib fue el fármaco más utilizado (Tabla 3). Los tratamientos de sostén referidos durante el manejo de la mielofibrosis incluyeron tanto el

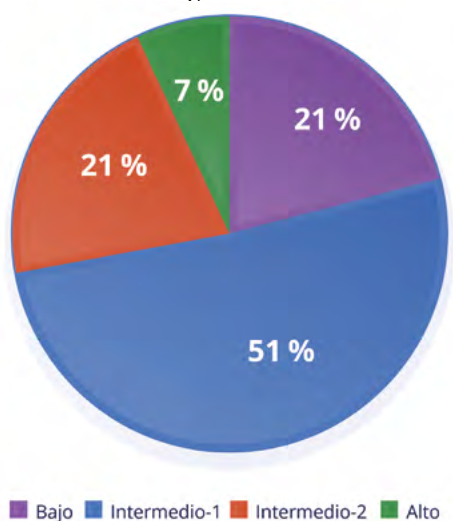
**Tabla 2.** Características basales clínicas y bioquímicas de los participantes argentinos del estudio METER

Variable	Todos los participantes (n = 51)
Tipo de mielofibrosis, n/N (%)	
Primaria	42 (84,3%)
Secundaria post-PV	2 (3,9%)
Secundaria post-TE	6 (11,8%)
Dependencia transfusional al momento de la inclusión	5 (9,8%)
Riesgo molecular alto al diagnóstico, n/N (%)	
Sí	6/16 (37,5%)
No	9/16 (56,3%)
Desconocido	1/16 (6,3%)
Sin datos (*)	35
Comorbilidades, n/N (%)	
Cardiovascular	20/51 (39,2%)
Renal	8/51 (15,7%)
Endocrina	8/51 (15,7%)
Gastrointestinal	7/51 (13,7%)
Obesidad	4/50 (8%)
Neurológica	3/51 (5,9%)
Neoplásica	3/51 (5,9%)
Respiratoria	2/51 (3,9%)
Psiquiátrica	2/51 (3,9%)
Reumatológica	1/51 (2%)
Número inicial de síntomas, mediana (RIC)	3 (2-4)
Blastos iniciales, promedio $\pm$ desviación estándar	0,69% $\pm$ 1,77%
Hemoglobina basal, mediana (RIC)	10,6 g/dl (8,5-13)
Plaquetas basales, mediana (RIC)	220,5 x 10 <sup>9</sup> /litro (130,5-397)
Recuento basal de blancos, mediana (RIC)	12700/ $\mu$ l (7500-20070)

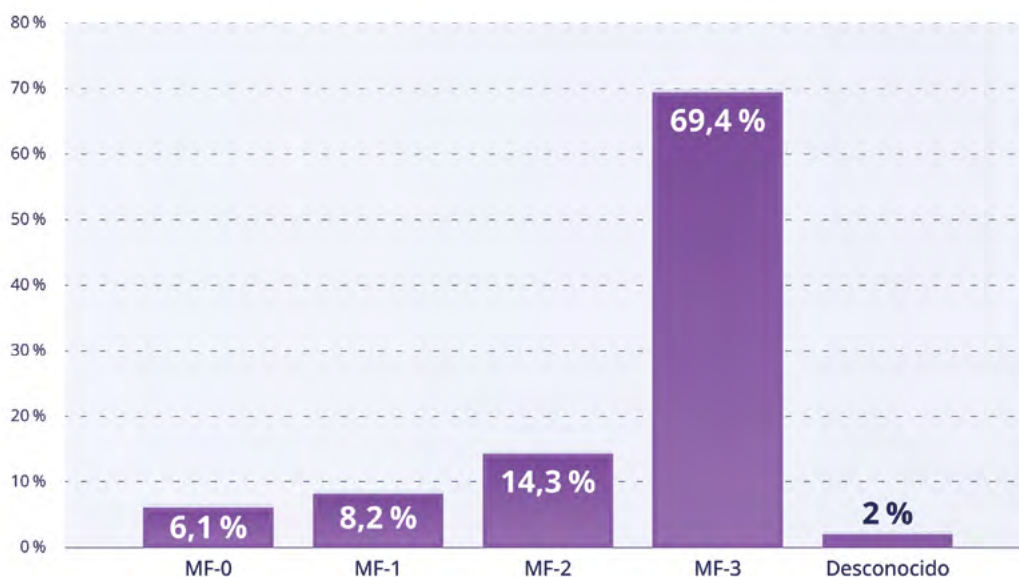
(\*) Incluye pacientes que no completaron las pruebas o clasificaciones respectivas o tenían información faltante para la pregunta correspondiente.

PV: policitemia vera; TE: trombocitemia esencial

**Figura 1.** Clasificación de riesgo al momento del diagnóstico de mielofibrosis (n=43 con datos informados)



**Figura 2.** Fibrosis de la médula ósea al momento del diagnóstico de mielofibrosis (n=49 con datos informados)



soporte farmacológico directo asociado a la terapia con JAKi como las medidas generales de soporte al paciente. Al respecto, se informó el uso frecuente de bisfosfonatos para la protección ósea, antieméticos, paracetamol para el control sintomático y soporte nutricional, resaltando su papel como complementos esenciales para el manejo integral del paciente en todas las líneas de tratamiento de la mielofibrosis (Tabla 4).

La mediana de la duración de tratamiento fue de 53,5 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 17,7-84,3) para la primera línea, 9,1 meses (3,2-29,6) para la segunda línea, 2,4 meses (1,1-no alcanzada)

para la tercera línea, 2,5 meses para la cuarta línea (0,6-no alcanzada) y 10,4 meses para la quinta línea. La respectiva proporción de discontinuación de la terapia fue de 56,9%, 85%, 73,3%, 80% y 50%. La respuesta inadecuada al tratamiento fue la causa más frecuente de discontinuación, seguida por la progresión de la mielofibrosis. La distribución detallada se observa en la tabla 5.

**Procedimientos**

Se efectuó un procedimiento terapéutico en el 19,6% de los participantes (n = 10) después de una mediana de 9,27 meses (RIC: 5,13-11,9) desde el primer

**Tabla 3.** Medicación administrada por línea de tratamiento

Tratamiento principal	Línea 1 (n = 51) N (%)	Línea 2 (n = 20) N (%)	Línea 3 (n = 15) N (%)	Línea 4 (n = 5) N (%)	Línea 5 (n = 2) N (%)
Ruxolitinib	24 (47,1%)	13 (65%)	9 (60%)	3 (60%)	2 (100%)
Fedratinib	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hidroxiurea	13 (25,5%)	3 (15%)	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)
Danazol/andrógenos	2 (3,9%)	2 (10%)	2 (13,3%)	1 (20%)	0 (0%)
Inmunomoduladores	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Interferón	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Estimulantes de la eritropoyesis	16 (31,4%)	11 (55%)	9 (60%)	2 (40%)	2 (100%)
Corticosteroides	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Otra quimioterapia	0 (0%)	1 (5%)	2 (13,3%)	2 (40%)	1 (50%)
Otro tratamiento	2 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Una línea de tratamiento puede incluir varios fármacos. Se describen todas las líneas de tratamiento para cada paciente, desde la terapia inicial hasta la línea 5 (si corresponde).

**Tabla 4.** Tratamientos de sostén en los participantes argentinos del estudio METER

Tratamiento principal	Línea 1 (n = 51) N (%)	Línea 2 (n = 20) N (%)	Línea 3 (n = 15) N (%)	Línea 4 (n = 5) N (%)	Línea 5 (n = 2) N (%)
Bisfosfonatos	11 (21,6%)	5 (25%)	2 (13,3%)	0 (0%)	1 (50%)
Soporte nutricional	8 (15,7%)	6 (30%)	4 (26,7%)	1 (20%)	1 (50%)
Antiinflamatorios no esteroideos	7 (13,7%)	4 (20%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Paracetamol	3 (5,9%)	6 (30%)	2 (13,3%)	1 (20%)	1 (50%)
Antieméticos	1 (2%)	3 (15%)	2 (13,3%)	1 (20%)	0 (0%)
Antidiarreicos	4 (7,8%)	1 (5%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Otros	2 (3,9%)	1 (5%)	1 (6,7%)	0 (0%)	0 (0%)

Una línea de tratamiento puede incluir varias estrategias. Se describen todas las líneas de tratamiento para cada paciente, desde la terapia inicial hasta la línea 5 (si corresponde).

**Tabla 5.** Causa del cambio o discontinuación del tratamiento según la línea de terapia

	Primera línea (n = 51)	Segunda línea (n = 20)	Tercera línea (n = 15)	Cuarta línea (n = 5)	Quinta línea (n = 2)
Tratamiento principal en curso	22 (43,1%)	3 (15%)	4 (26,7%)	1 (20%)	1 (50%)
Tratamiento principal discontinuado o modificado	29 (56,9%)	17 (85%)	11 (73,3%)	4 (80%)	1 (50%)
Respuesta inadecuada	11 (37,9%)	12 (70,6%)	6 (54,5%)	2 (50%)	0 (0%)
Progresión de la enfermedad	5 (17,2%)	2 (11,8%)	1 (9,1%)	0 (0%)	1 (100%)
Toxicidad	3 (10,3%)	2 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fin del tratamiento planeado	4 (13,8%)	1 (5,9%)	1 (9,1%)	0 (0%)	0 (0%)
Muerte	4 (13,8%)	0 (0%)	3 (27,3%)	2 (50%)	0 (0%)
Preferencia del médico	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Otras causas	1 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

tratamiento administrado. Siete casos correspondieron a TCPH (13,72% de la cohorte) y en 3 pacientes se realizó radioterapia (5,88%), efectuados después de una mediana de 6,1 meses (RIC: 4,1-11,9) y 9,9 meses (RIC: 8,63-37,03) del primer tratamiento, respectivamente. No se efectuaron esplenectomías.

### Transformación a LMA

Se informó transformación a LMA en 10 pacientes (19,6%). Esta complicación fue más frecuente en los varones (80%), en el grupo etario de entre 65 y 89 años (80%). La mediana de edad al momento de la transformación a LMA era 71,5 años (RIC: 69-74 años). La incidencia acumulativa de esta complicación alcanzó el 3,9% (IC95: 0,7-12), 5,9% (IC95: 1,5-14,7) y 8,1% (IC95: 2,5-17,8) a los 12, 24 y 36 meses desde el diagnóstico, respectivamente; y el 3,9% (IC95: 0,7-12), 10,3% (IC95: 3,7-20,7) y 15,2% (IC95: 6,5-27,1) desde el primer tratamiento de la mielofibrosis, en el mismo orden (Figura 3).

### Datos de supervivencia

La mediana de supervivencia global de la cohorte a partir del diagnóstico de mielofibrosis fue de 88 meses (IC95: 62,6-169,5). La tasa estimada a los 36 meses alcanzó el 91,5% (IC95: 78,8-96,7). Al considerar el período a partir del inicio del primer tratamiento, la mediana de supervivencia global fue de 63,2 meses (IC95: 41,8-84,3). La tasa estimada a los 36 meses fue de 77,6% (IC95: 32,2-87,3).

### Utilización de recursos del sistema de salud

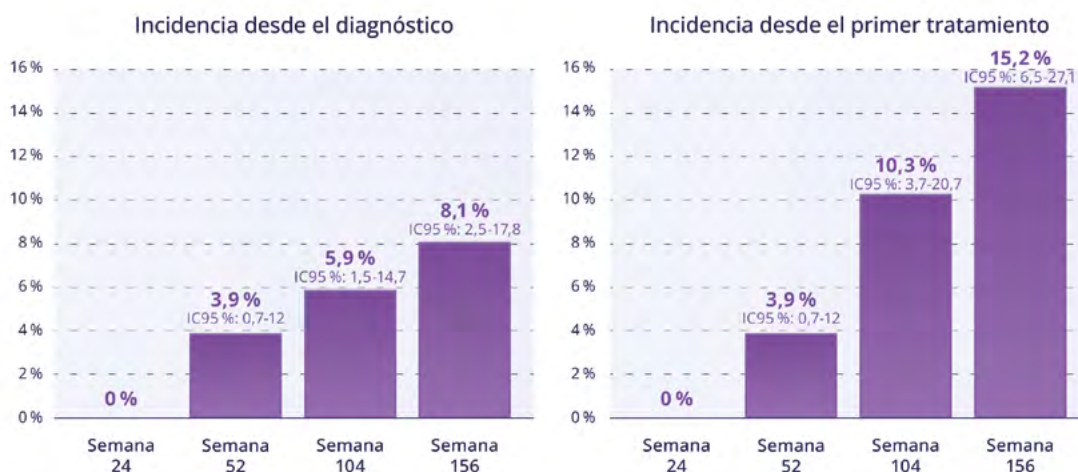
A partir del primer tratamiento indicado para la mielofibrosis, los participantes argentinos del estudio METER requirieron una mediana de 15 días de hospitalización (RIC: 0-40) y una mediana de 5 transfusiones (RIC: 0-19) a partir de la fecha del primer tratamiento o procedimiento luego del diagnóstico y durante 36 meses de seguimiento.

### Discusión

En la cohorte argentina de participantes del estudio internacional METER, la mayor parte de los pacientes presentaban riesgo intermedio, con un 69,4% de casos de fibrosis grado 3 al inicio y una tasa elevada de dependencia transfusional. La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta un primer tratamiento fue de 8,47 meses y superó los 12 meses en más del 40% de los casos. Ruxolitinib fue el fármaco más empleado en todas las líneas terapéuticas.

El predominio de pacientes de sexo masculino, la mediana de edad y la proporción de pacientes dependientes de transfusiones fueron similares para la cohorte argentina y para el estudio global(3). En cambio, la proporción de casos de mielofibrosis primaria fue mayor para los datos locales (84,3% vs. 66,4%). Asimismo, en los participantes argentinos se observó un predominio de pacientes con riesgo intermedio-1, a diferencia de una mayoría de casos de participantes de riesgo intermedio-2 en la

**Figura 3.** Incidencia acumulativa de transformación a LMA a partir del diagnóstico (A) o del primer tratamiento (B) de los participantes argentinos del estudio METER



cohorte global. Diferencias en el perfil genético y étnico podrían explicar estas discrepancias en futuras investigaciones. Por otra parte, el 82% de los sujetos enrolados en el estudio METER global presentaron fibrosis de la médula ósea de grado  $\geq 2$ , en concordancia con los datos locales.

Ruxolitinib fue el tratamiento más elegido en todas las líneas de terapia de la mielofibrosis en los pacientes argentinos, en forma consistente con lo informado en los resultados globales<sup>(3)</sup>. En el marco de los estudios clínicos controlados, los JAKi han modificado el escenario del tratamiento de la enfermedad, con adecuado control de los síntomas, reducción de la esplenomegalia y mejoría de la calidad de vida. No obstante, estos fármacos no parecen detener la progresión de la enfermedad o la transformación a LMA, y su impacto real sobre la supervivencia es motivo de debate<sup>(5)</sup>. En nuestro análisis, la mediana de supervivencia global a partir del primer tratamiento indicado fue de 5,2 años, algo menor a los 6,6 años informados en la cohorte global<sup>(3)</sup>, si bien la tasa estimada a los 36 meses fue comparable (77,6% para los datos locales y 76% para el estudio global). La mayor reducción en la duración de la terapia se observó entre el tratamiento de primera y segunda línea, tanto para los datos globales como para el presente análisis.

Se destaca que cerca del 20% de los participantes requirió un procedimiento terapéutico, de los cuales el TCMH fue el más efectuado (13,72% de los pacientes argentinos). Este recurso de tratamiento habitualmente indicado en pacientes con mielofibrosis de riesgo moderado o alto<sup>(6)</sup> también fue el procedimiento más indicado en la cohorte global, aunque en una proporción del 7,8% (74/941). La esplenectomía representó el segundo procedimiento

más empleado en el estudio METER a nivel global; no se realizó esta práctica en nuestro medio, lo que puede explicarse probablemente por el número reducido de pacientes de la cohorte argentina.

Se reconocen como limitaciones del análisis a la cantidad absoluta reducida de pacientes, que representa una proporción pequeña en el contexto de la cohorte global del estudio METER; y a la imposibilidad de cuantificar completamente la carga transfusional, dado que no todos los pacientes sobrevivieron durante los 36 meses de seguimiento. No obstante, el estudio presenta fortalezas como su condición de estudio del mundo real en 3 centros de Argentina, reflejando la práctica diaria, el seguimiento prolongado, la proporción de pacientes con estudio del riesgo molecular (15/51 pacientes; 29,4%) y la valoración de múltiples dominios clínicos y terapéuticos.

### Conclusiones

Los pacientes argentinos con mielofibrosis analizados en el estudio METER se caracterizan por un nivel elevado de fibrosis inicial en la médula ósea y una tasa alta de dependencia transfusional, así como por un tiempo entre el diagnóstico y el primer tratamiento superior al año en más del 40% de los casos. Aunque los JAKi representan la terapia más indicada, estos resultados clínicos permiten comunicar los patrones de manejo de un grupo seleccionado de pacientes con una enfermedad de presentación clínica y necesidades terapéuticas heterogéneas, así como remarcar la necesidad de optimizar el tratamiento de primera línea en estos pacientes. Asimismo, es esencial resaltar la importancia de incrementar los estudios de mutaciones para una mejor identificación y manejo personalizado.

**Financiación:** AbbVie financió este estudio y participó en el diseño, la investigación, el análisis, la recolección y la interpretación de los datos, así como en la revisión y la aprobación de la publicación. Los autores no recibieron honorarios o pagos por su participación. AbbVie también financió el apoyo a la redacción médica.

**Agradecimientos:** AbbVie y los autores agradecen a todos los investigadores y a los pacientes que participaron en este estudio clínico. El apoyo a la redacción médica fue proporcionado por Leonardo Gilardi de Agencia Médica y financiado por AbbVie.

**Declaración de conflictos de interés:** Georgina Bendek del Prete recibió honorarios o pagos por participar en advisory boards y subsidios como investigadora de parte de AbbVie, Amgen, Pfizer, Bristol y Novartis. Federico Sackmann Massa recibió honorarios de Novartis y de BMS por conferencias. Alicia Enrico Mattos recibió honorarios o pagos por participar en advisory boards como oradora y asesora, y subsidios como

investigadora de parte de AbbVie, Amgen, Pfizer, Bristol y Novartis; además, es empleada de un hospital que recibe fondos para investigación de AbbVie y Janssen. Soledad Zabaljauregui es empleada asalariada a tiempo completo de AbbVie y puede poseer acciones, opciones de acciones o patentes.

**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.

### Bibliografía

1. O'Sullivan JM, Harrison CN. Myelofibrosis: clinico-pathologic features, prognosis, and management. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;16(2):121-31.
2. Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2021;96(1):145-62.
3. Gupta V, Tomuleasa C, Lampon GIB, Hou HA, Helbig G, Symeonidis AS et al. Meter: A Multi-Country, Real-World Chart Review Study to Explore Treatment Patterns, Effectiveness and Healthcare Resource Utilization for Patients with Myelofibrosis. *Blood.* 2023;142(Supplement 1):3205-3205.
4. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2024 [Internet]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/mpn.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpn.pdf).
5. Levavi H, Hoffman R, Marcellino BK. JAK inhibitors in the treatment of myelofibrosis. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2022;20(7):456-67.
6. Bacigalupo A, Innocenti I, Rossi E, Sora F, Galli E, Autore F et al. Allogeneic Hemopoietic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis: 2021. *Front Immunol.* 2021;12:637512.



**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.

# Hierro sucrosomado: tolerancia y efectividad en el tratamiento de la deficiencia de hierro (HS-ETFe)

Sucrosomial iron: effectiveness and tolerance in the treatment of iron deficiency (HS-ETFe)

Vilaseca AB<sup>1</sup> ; Almonacid C<sup>1</sup> ; Barbera RF<sup>1</sup> ; Rossi A<sup>2</sup> ; Puente D<sup>2</sup> .

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Medicina Interna, Clínica San Camilo, CABA, Argentina

<sup>2</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario Favaloro, CABA, Argentina

pacientesanticoagulados@gmail.com  
avilaseca@clnicasancamilo.org.ar

Fecha recepción: 4/4/2025

Fecha aprobación: 2/8/2025



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 16-24  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** anemia ferropénica, hierro sucrosomado, hierro oral convencional, tolerancia, eficacia.

**Keywords:** iron deficiency anemia, sucrosomial iron, conventional oral iron, tolerance, efficacy.

## Resumen

La anemia es una afección muy prevalente en todo el mundo, siendo la deficiencia de hierro (DH) su principal etiología<sup>(1,2)</sup>. La ADH generalmente se trata con sales de hierro orales, pero hasta el 50% de los pacientes se quejan de efectos secundarios gastrointestinales (EA GI), lo que reduce el cumplimiento y la eficacia<sup>(8-10)</sup>. El hierro sucrosomado (HS) es una formulación oral de hierro relativamente nueva con una alta biodisponibilidad de hierro y una excelente tolerancia gastrointestinal<sup>(11,12)</sup>. El objetivo de este estudio fue evaluar la tolerancia GI y la eficacia del HS en comparación con las formulaciones orales convencionales de hierro.

Hemos analizado las historias clínicas electrónicas de pacientes consecutivos que presentaron un diagnóstico de ADI y se les prescribió un ciclo de 12 semanas de hierro oral con HS (grupo HS n = 80) o una formulación de hierro convencional (grupo

control; n = 96) de marzo a diciembre de 2023. Se realizó un seguimiento de los pacientes para determinar la tolerancia y la respuesta hematológica cada 4 semanas después del inicio del tratamiento. Los datos se analizaron de acuerdo con los principios de intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP). La incidencia de EA GI (variable de resultado principal) fue significativamente mayor en el grupo control en comparación con el grupo HS (32% vs. 11%, respectivamente; p=0,001; Análisis ITT). La media del incremento de Hb neta individual fue mayor en el grupo IS (+0,6 g/dL; P=0,025; Análisis PP). Los valores de ferritina y TSAT mejoraron a lo largo del período de estudio, sin diferencias entre los grupos. Hubo una tendencia hacia una mayor tasa de corrección de la anemia en el grupo HS (58% vs. 69%, respectivamente; P=0,162; ITT), que fue significativo para los pacientes con Hb basal > 9 g/dL (54% vs. 5%, respectivamente; p=0,01).

Los resultados del estudio parecen confirmar que el HS oral mostró una mejor tolerancia gastrointestinal y fue al menos tan eficaz como las formulaciones convencionales de hierro oral para corregir la IDA y mejorar los parámetros del hierro.

### Abstract

Anemia is a highly prevalent condition worldwide, with iron deficiency (ID) being its leading etiology<sup>(1,2)</sup>. IDA is usually treated with oral iron salts, but up to 50% of patients complain of gastrointestinal side effects (GI AEs), leading to reduced compliance and efficacy<sup>(8-10)</sup>. Sucrosomial iron (SI) is a relatively new oral iron formulation with a high iron bioavailability and excellent gastrointestinal tolerance<sup>(11,12)</sup>. This study aimed at assessing the GI tolerance and efficacy of SI compared to conventional oral iron formulations.

We have analyzed the electronic medical histories of consecutive patients presenting with an IDA diagnosis and were prescribed a 12-week course of oral iron with SI (SI group; n=80) or one conventional iron formulation (Control group; n=96) from March to December 2023. Patients were followed for tolerance and hematological response every 4 weeks after treatment initiation. Data were analyzed according to the intention-to-treat (ITT) and the per-protocol (PP) principles.

The incidence of GI AEs (main outcome variable) was significantly higher in the control group compared to the SI group (32% vs. 11%, respectively;  $p=0.001$ ; ITT analysis). The mean of individual net Hb increment was higher in the SI group (+0.6 g/dL;  $P=0.025$ ; PP analysis). Ferritin and TSAT values improved along the study period, without differences between groups. There was a trend towards a greater rate of anemia correction in the SI group (58% vs. 69%, respectively;  $P=0.162$ ; ITT analysis), which was significant for patients with baseline Hb > 9 g/dL (54% vs. 5%, respectively;  $p=0.01$ ).

The study results seem to confirm that oral SI showed a better GI tolerance and was at least as efficacious as conventional oral iron formulations in correcting IDA and improving iron parameters.

### Introducción

La anemia, una afección caracterizada por una disminución de la capacidad de transporte de oxígeno en la sangre, definida por la Organización Mundial

de la Salud (OMS) como una concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de 13 g/dL en los hombres, 12 g/dL en las mujeres no embarazadas y 11 g/dL en las mujeres embarazadas<sup>(1)</sup>.

Utilizando estas definiciones, el análisis de datos de 204 países reveló que hubo 1.800 millones (95% UI: 1.7-1.8) casos prevalentes de anemia en todo el mundo en 2019, siendo la deficiencia de hierro (DH) su principal etiología (hombres: 66%, mujeres: 57%<sup>(2,3)</sup>). Las principales causas de la DH incluyen el aumento de la demanda, la baja biodisponibilidad de hierro en los alimentos básicos o la reducción de la absorción, y el aumento de la pérdida de hierro (por ejemplo, sangrado)<sup>(4)</sup>. Además, la anemia ferropénica (ADI) fue una causa importante de años vividos con discapacidad con una tasa más alta entre las mujeres<sup>(4)</sup>.

Es importante destacar que la ausencia de anemia no excluye la DH, ya que un individuo normal debe perder la mayoría de sus reservas de hierro y presenta síntomas clínicos antes de que la Hb pueda caer a valores definidos por la OMS como anemia<sup>(1)</sup>; es decir, la DH es una enfermedad en sí misma, y la anemia sólo una de sus consecuencias<sup>(6,7)</sup>. Por lo tanto, a pesar de la reducción significativa de la carga de anemia en los últimos años, la profilaxis y el manejo de la DH/ADH es un problema público de primer orden<sup>(2,3)</sup>. Los desafíos en el tratamiento de la DH/ADH incluyen realizar un diagnóstico correcto, encontrar y abordar la causa subyacente, especialmente en casos inexplicados y/o recurrentes, y seleccionar un producto de hierro que satisfaga de manera segura las necesidades del paciente<sup>(7,8)</sup>.

La DH se trata generalmente con sales de hierro orales, especialmente sulfato ferroso, pero hasta el 50% de los pacientes se quejan de efectos secundarios gastrointestinales (EA GI), lo que lleva a un menor cumplimiento del tratamiento<sup>(9,10)</sup>.

Se definió para la investigación efectos adversos gastrointestinales como la aparición de distensión, inflamación intestinal, vómitos, diarrea o constipación relacionables al inicio del tratamiento. El hierro sucrosomado (HS) es una formulación oral novedosa, ya que el hierro se encuentra dentro de una molécula transportadora relativamente nueva, en la que el pirofosfato férrico está cubierto por una bicapa de fosfolípidos, principalmente de lecitina de girasol, más una matriz de sucroéster. Se obtiene mayor estabilidad y recubrimiento añadiendo otros

ingredientes (fosfato tricálcico, almidón), formando el "sacarosoma". Esto permite que HS sea gastrorresistente y se transporte a través del tracto intestinal en forma independiente de los transportadores de hierro habituales, y sin efectos secundarios de la interacción entre el hierro y la mucosa intestinal. Estudios *in vitro* han demostrado que HS se absorbe principalmente como una estructura similar a una vesícula. Debido a su comportamiento en el tracto gastrointestinal, el HS es bien tolerado y altamente biodisponible, en comparación con las sales de hierro convencionales<sup>(12)</sup>.

Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la tolerancia gastrointestinal y la eficacia del HS en una serie de pacientes no seleccionados que presentaban ADH de diferentes etiologías. Nuestra hipótesis de trabajo fue que un ciclo de 12 semanas de HS mostraría una mejor tolerancia gastrointestinal (variable de resultado primaria) y al menos la misma eficacia en el aumento de la Hb, la corrección de la anemia y la mejora de los parámetros de homeostasis del hierro (variable de resultado secundaria), en comparación con las formulaciones orales convencionales de hierro.

### Pacientes y métodos

**Diseño del estudio.** Se trata de un estudio observacional basado en el análisis de una base de datos retrospectiva de pacientes consecutivos que presentaron diagnóstico de ADH en las instituciones de los autores (Clínica San Camilo u Hospital Universita-

rio Fundación Favalaro, Buenos Aires, Argentina) de junio a diciembre de 2023, y fueron tratados con una formulación oral de hierro.

### Criterios de inclusión

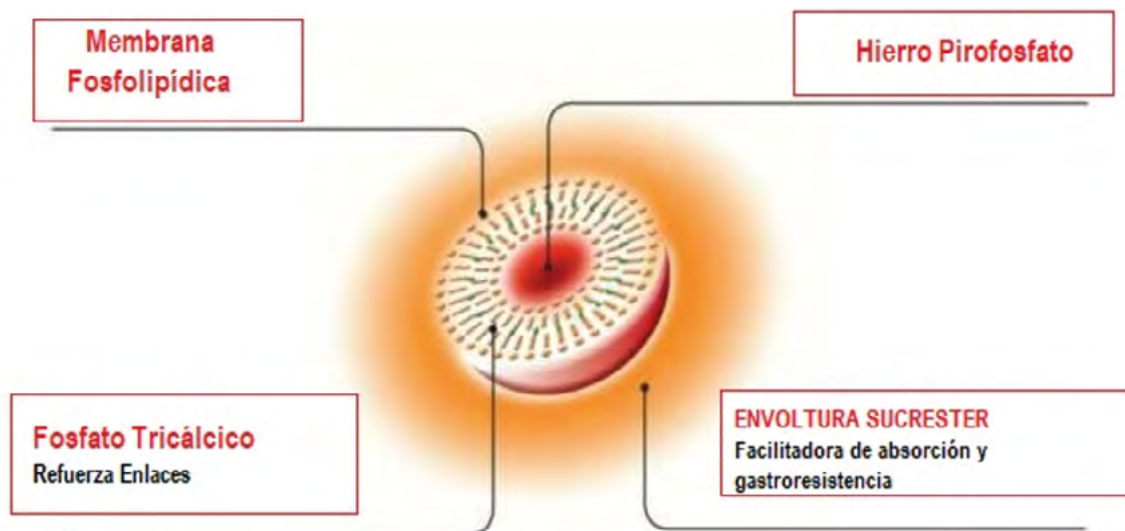
Edad  $\geq$  18 años

1. Anemia, según las definiciones de la OMS, y
2. Deficiencia de hierro, definida por:
  1. Ferritina  $<$  30 ng/mL + saturación de transferrina (TSAT)  $<$  20%, en pacientes sin inflamación.
  2. Ferritina  $<$  100 ng/mL + TSAT  $<$  20%, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).
  3. Ferritina  $<$  200 ng/mL + TSAT  $<$  20%, en pacientes con ERC en diálisis
  4. Ferritina  $<$  300 ng/mL + TSAT  $<$  20%, en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC).

### Criterios de exclusión

Anemia según criterios de OMS

1. Tener menos de 18 años.
2. Presentación de ADH sintomática o grave (Hb  $<$  7,0 g/dL).
3. Programado para cirugía en los próximos 15 días.
4. Presentación de síndromes anémicos en los que la DH no fue la única causa de anemia (p. ej., talasemia o anemia hemolítica).
5. No podían ingerir por vía oral o recibían alimentación parenteral.
6. Ser alérgico a alguna de las formulaciones de hierro.



## Grupos

Se pretendía que los pacientes recibieran un ciclo de 12 semanas de suplementación oral con hierro:

1. Hierro sucrosomado: 30 mg de hierro elemental/día más 70 mg de vitamina C/día si la Hb > 9 g/dL, o 60 mg de hierro elemental/día más 140 mg de vitamina C si la Hb < 8,9 g/dL Como 2 comprimidos por día. (Totalfer®, Laboratorio Ariston, Argentina) (**Grupo HS**), o

2. Una dosis diaria de sulfato ferroso (65 mg de hierro elemental; Siderblut®, Roemmers, Argentina), hierro elemental 40 mg + ácido fólico 0,5 mg (HierroQuick®, Megalabs, Argentina), o fumarato ferroso (109 mg hierro elemental + cianocobalamina 1 mg+ ácido fólico 7,50 mg + ácido ascórbico 100 mg; Anemidox®, Laboratorio Elea Phoenix, Argentina) (**Grupo control**).

## Visitas de seguimiento

Se pretendió que todos los pacientes asistieran a 4 visitas de seguimiento durante el período de estudio: en el momento de la inclusión (T0) y después de 4, 8 y 12 semanas de inicio del tratamiento (T1, T2 y T3, respectivamente), para controles de los parámetros de laboratorio y registro de efectos adversos gastrointestinales.

## Variables de resultado

**Resultado primario:** evaluación comparativa de la incidencia de EA gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos y/o diarrea) entre los dos grupos.

**Resultado secundario:** evaluación comparativa del incremento de Hb, la tasa de corrección de la anemia y la mejoría de los parámetros de hierro (ferritina, TSAT) después de un tratamiento de 12 semanas entre grupos.

## Análisis de datos

Los datos se analizaron de acuerdo con los principios de intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP). El análisis ITT incluye a todos los pacientes que iniciaron el tratamiento y asistieron al menos a la primera visita de seguimiento. El análisis de PP incluye a todos los pacientes que se adherieron completamente al protocolo de tratamiento y asistieron hasta a la última visita de seguimiento.

Los datos continuos se expresan como medias y desviaciones estándar (media ± DE), o mediana y rango intercuartílico (mediana (IQR)). Los datos categó-

cos se presentan como valores absolutos y porcentajes. Las diferencias entre las variables en las dos cohortes se evaluaron con la prueba T de Students no apareada o la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas, y con la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas, según correspondiera.

## Resultados

De marzo a diciembre de 2023, se incluyeron 178 pacientes en la base de datos: 98 en el grupo control y 80 en el grupo HS. Como se muestra en la figura 1, dos pacientes no asistieron a ninguna de las visitas de seguimiento y fueron excluidos del análisis. Los 176 restantes entraron en el análisis de ITT. Otros 26 pacientes (18 del grupo control, 8 del grupo HS se perdieron durante el seguimiento y no acudieron a la visita T3)

Así, 150 pacientes entraron en el análisis PP.

Tanto para la población ITT como para la PP, no hubo diferencias significativas en los datos demográficos, las comorbilidades o los valores basales de laboratorio entre los grupos, excepto por un mayor número de mujeres en el grupo control y una tendencia a una mayor edad y una mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el grupo HS.

Las causas principales de anemia fueron la pérdida de sangre ginecológica o gastrointestinal y la anemia de enfermedad crónica, sin diferencias entre los grupos en las poblaciones de ITT o PP, aunque algunos pacientes presentaron más de una causa de anemia (Tabla 1).

En cuanto a la gravedad de los casos de anemia, el 32% fueron leves (Hb  $\geq$  11 g/dL), el 62% moderada (Hb 8-10,9 g/dL) y el 6% severa (Hb < 8 g/dL), distribuidos uniformemente entre los grupos en las poblaciones de ITT y PP.

En el ITT, el 66% de los pacientes del grupo de control recibieron sulfato ferroso, el 25% fumarato ferroso y el 9% hierro elemental. Las cifras correspondientes para el análisis de PP fueron 63%, 27% y 10%, respectivamente (P = NS para ITT vs. PP). Tanto en ITT como en PP, todos los pacientes del grupo HS recibieron HS.

En el análisis ITT, la incidencia de EA GI (variable de resultado principal) fue significativamente mayor entre los pacientes del grupo control en comparación con los del grupo HS (31/96 (32) vs. 9/80 (11%), respectivamente; p=0,001).

Figura 1. Distribución de pacientes

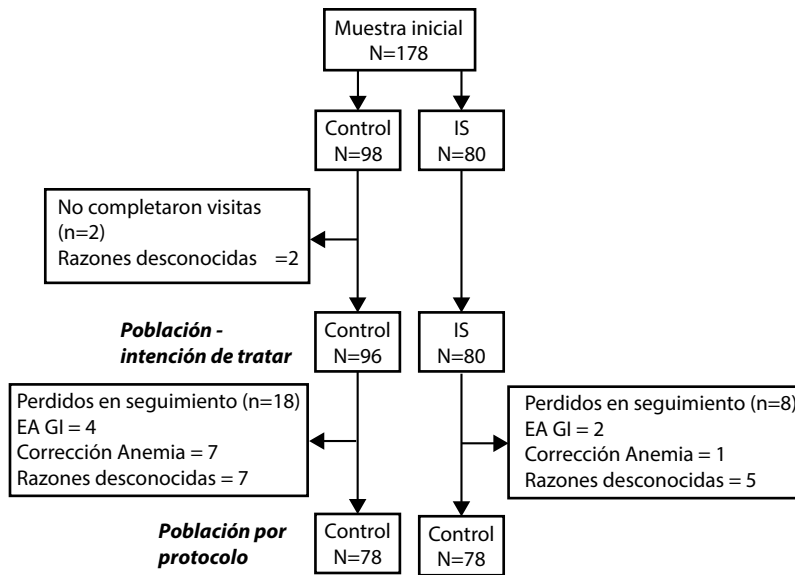


Tabla 1. Características demográficas y basales de los pacientes incluidos en los análisis por intención de tratar (ITT) y por protocolo (PP).

Variable	Población ITT			Población PP		
	Grupo control* (n=96)	Grupo HS (n=80)	p	Grupo control* (n=78)	Grupo HS (n=72)	p
Edad media (SD)	52 (20)	59 (20)	0.07	52 (20)	57 (19)	0.123
Mujeres n (%)	85 (83)	53 (66)	0.001	69 (87)	47 (68)	0.001
<b>Comorbilidades</b>						
Diabetes, n (%)	17 (17)	21 (26)	0.203	14 (18)	18 (26)	0.322
Hipertensión (%)	38 (39)	38 (48)	0.242	31(40)	36 (48)	0.250
CPOD, n (%)	4 (4)	17 (21)	0.001	4 (5)	14 (21)	0,010
Tabaco, n (%)	22 (22)	16 (20)	0.726	18 (23)	16 (20)	1.000
Gastritis / úlcera, n (%)	20 (20)	24 (30)	0.165	16 (21)	19(30)	0.443
<b>Causas**</b>						
Gastrointestinal, n (%)	30 (31)	26 (33)	0.791	22 (28)	23 (32)	0.722
Ginecológica, n (%)	52 (53)	34 (43)	0.184	40 (51)	31 (43)	0.331
Quirúrgica n (%)	3 (3)	5 (6)	0.473	2 (3)	5 (7)	0.261
Desórdenes crónicos n (%)	21 (21)	21 (26)	0.457	21 (27)	17 (10)	0.709
Nutricionales n (%)	9 (9)	2 (3)	0.112	9 (12)	2 (3)	0.058
IRC, n (%)	9 (9)	9 (11)	0.650	9 (12)	9 (13)	0.799
<b>Laboratorio basal</b>						
Hb (g/dL), media (SD)	10.1 (1.3)	9.9 (1.6)	0.251	10.2 (1.2)	10.0 (1.2)	0.321
Ferritina (ng/mL), media (IQR)	10 (5-18)	10 (6-19)	0.912	10 (5-23)	10 (6-19)	0.962
Saturación de transferrina (%), media (IQR)	9 (6-13)	8 (3-12)	0.188	9 (5-14)	8 (3-12)	0.086

Los EA GI en el grupo control se distribuyeron uniformemente entre las diferentes formulaciones orales de hierro utilizadas (sulfato ferroso 32%, fumarato ferroso 37% y hierro elemental 33%;  $P = 0,879$ ). Resultados similares fueron ofrecidos por el análisis de PP (26/78 (33%) vs. 6/72 (8%), respectivamente;  $p=0,001$ ) (Figura 2A).

La proporción de pacientes que lograron la corrección de la anemia durante el tiempo de estudio fue ligeramente mayor en el grupo HS en comparación con el grupo control, tanto en el ITT (58% vs. 69%, respectivamente;  $P=0,162$ ) o análisis PP (63% vs. 71%, respectivamente;  $P=0,386$ ), aunque la diferencia no alcanzó significación estadística (Figura 2B). La tasa de corrección de la anemia en ambos grupos fue mayor para los pacientes que presentaban anemia leve (95% y 79%, respectivamente;  $p = NS$ ) en comparación con aquéllos con anemia moderada (58% y 53%, respectivamente;  $p = NS$ ). Sin embargo, para los pacientes con Hb basal  $< 9$  g/dL ( $n = 32$ ), esta tasa fue significativamente mayor en el grupo HS en comparación con el grupo control (54% vs. 5% respectivamente;  $p = 0,01$ ).

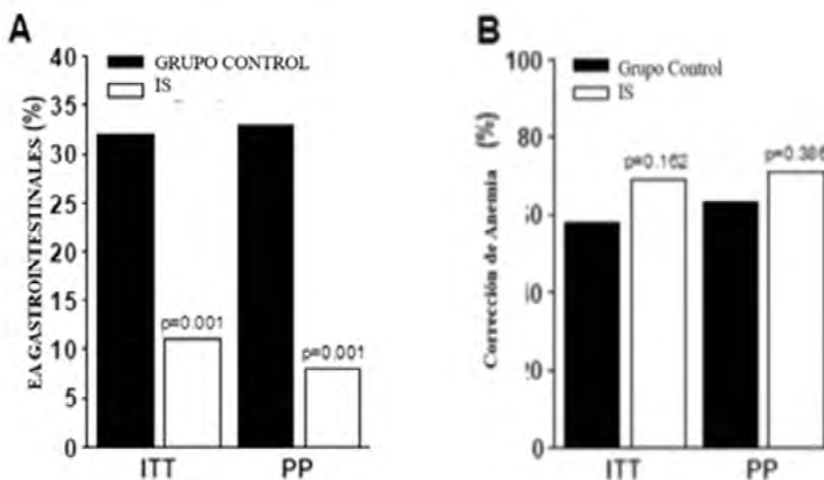
Se evaluó la evolución temporal de los cambios e incrementos netos de Hb, ferritina y TSAT en las diferentes visitas de seguimiento en pacientes del grupo control ( $n=78$ ) y del grupo HS ( $n=72$ ) incluidos en

el análisis PP. Como se muestra en la tabla 2, hubo un incremento constante en los valores medios de Hb a lo largo del período de estudio, sin diferencias entre grupos. Sin embargo, la media del incremento de Hb neta individual fue mayor en el grupo HS en comparación con el grupo control (+0,6 g/dL;  $P=0,025$ ). También hubo mejoras en los valores de ferritina y TSAT a lo largo del período de estudio, sin diferencias entre los grupos en ninguna visita de seguimiento ni en cambios netos al final del período de estudio (Tabla 2).

**Discusión**

Este estudio observacional evaluó la seguridad y eficacia del HS oral en comparación con los suplementos de hierro orales convencionales para el tratamiento de ADHD de diferentes etiologías en una serie de pacientes no seleccionados. Tanto en el análisis de ITT como en el de PP, se registró una menor incidencia de EA GI (variable de resultado primaria) en los pacientes del grupo HS en comparación con los del grupo control (Figura 2A;  $p=0,001$ ). Además, no se observó incidencia de EA GI dependientes de la formulación en los pacientes del grupo control ( $p=0,879$ ). Éste es el primer estudio comparativo entre el HS oral y los suplementos de hierro orales convencionales realizado en nuestro país y los

**Figura 2. A.** Incidencia de eventos gastrointestinales adversos (EA) en pacientes de los grupos control en comparación con los del grupo HS (resultado primario). **B.** Proporción de pacientes del grupo control que lograron la corrección de la anemia durante el curso del estudio en comparación con los del grupo HS (resultado secundario). Se realizaron comparaciones tanto para la población por intención de tratar (ITT) como para la población por protocolo (PP).



**Tabla 2.** Evolución temporal de los cambios e incrementos netos de la saturación de hemoglobina (Hb), ferritina y transferrina (TSAT) en diferentes visitas de seguimiento de pacientes del grupo control (n=78) y del grupo de hierro sucrosomado (HS) (n=72) incluidos en el análisis PP.

Parámetro	Línea de tiempo				
	Semana (T0)	4 semanas (T1)	8 semanas (T2)	12 semanas (T3)	Incremento neto T0-T3
Hb (g/dL)					
Grupo control (SD)	10.2 (1.2)	11.0 (1.4)	11.7 (1,4)	12.0 (1,6)	1.8 (1.6)
IS (SD)	10.0 (1,2)	11.0 (1,2)	12.0 (1,3)	12.4 (1,4)	2.4 (1,5)
P valor	0.321	0.672	0.162	0.117	0.025
Ferrotina (ng/mL)					
Grupo control mediana [IQR]	10 [5-23]	20 [11-55]	32 [17-70]	35 [16-76]	23 [5-42]
IS mediana [IQR]	10 [6-19]	18 [11-40]	25 [13-50]	30 [18-58]	10 [5-23]
P valor	0.962	0.718	0.173	0.591	0.679
TSAT (%)					
Grupo control mediana [IQR]	9 [5-14]	13 [9-18]	17 [10-24]	18 [12-22]	8 [2-13]
IS grupo mediana [IQR]	8 [13-12]	15 [7-18]	16 [10-20]	18 [11-23]	9 [3-15]
P valor	0.086	0.876	0.611	0.973	0.374

IQR: rango intercuartílico; SD: desviación estándar; HS: hierro sucrosomado.

resultados concuerdan con los publicados por separado para el HS<sup>(12)</sup> y diferentes formulaciones de hierro oral<sup>(9,10)</sup>.

Las sales de hierro orales, especialmente el sulfato ferroso, se usan comúnmente para tratar la DH/ADH. La biodisponibilidad de las sales de hierro es baja, especialmente para las formulaciones férricas. La absorción se ve aún más afectada cuando se administra a dosis altas (por la regulación al alza de los niveles de hepcidina que permanecen elevados durante 24 horas y tienden a reducir la absorción de la siguiente dosis oral de hierro)<sup>(13)</sup>, o cuando se administra conjuntamente con alimentos o medicamentos (por ejemplo, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones)<sup>(14)</sup>. Como resultado, se remarcan los EA GI, debido al daño oxidativo de los enterocitos causado por el hierro no absorbido y las alteraciones consiguientes del microbioma intestinal<sup>(9,10)</sup>, incluso cuando se administra cada dos días<sup>(15-17)</sup>. Todo ello puede socavar el pleno cumplimiento del tratamiento y su eficacia.

Por el contrario, el HS representa un transportador oral del hierro innovador, en el que el pirofosfato férrico está encerrado en una matriz de fosfolípidos y sucréster. Se obtiene una mayor estabilidad y recubrimiento mediante la adición de otros ingredientes (fosfato tricálcico, almidón), formando el

"sucrosoma". Esta estructura permite que el HS sea gastrorresistente y evite la interacción entre el hierro y la mucosa intestinal, minimizando así los efectos secundarios gastrointestinales<sup>(11)</sup>. Una revisión de los datos más recientes también mostró que el HS es bien tolerado por los pacientes que son intolerantes a las sales de hierro orales<sup>(12)</sup>.

En cuanto a la eficacia (variable resultado secundaria), se observó un mayor incremento neto de Hb en el grupo HS en comparación con el grupo control (Tabla 2), junto con una tendencia en la proporción de pacientes que lograron la corrección de la anemia (Figura 2B). Como era de esperar, la tasa de corrección de la anemia en ambos grupos fue mayor para los pacientes que presentaban anemia leve en comparación con los que tenían anemia moderada. Sin embargo, para los pacientes con Hb basal < 9 g/dL, esta tasa fue significativamente mayor en el grupo HS (60 mg de hierro elemental/día, dos cápsulas diarias) en comparación con el grupo control (p=0,01). En pacientes con colitis ulcerosa e ADH moderada, la administración de HS oral (60 mg de hierro elemental/día durante 60 días, más 30 mg/día durante 30 días adicionales) fue tan efectiva como la de FCM IV (1000 mg, al inicio) para aumentar las concentraciones de Hb<sup>(18)</sup>. Se incluyeron pacientes con ADH inducida por hemorragia gastrointestinal

o ginecológica, sin inflamación ni malignidad, pero intolerantes/refractarias al sulfato ferroso, en un ECA reciente<sup>(19)</sup>. Presentaron ADH de moderada a grave y se asignaron aleatoriamente a HS oral (120 mg/día durante un mes; grupo HS; n = 45), o FG IV (62,5 mg/día hasta reponer la DH total; grupo FG; n = 45). No hubo diferencias entre los grupos en las concentraciones basales de hemoglobina (8,5 g/dL vs. 8,2 g/dL, para los grupos SI y FG, respectivamente; p = NS) o finales (12,0 g/dL vs. 12,5 g/dL, después de 4 semanas, respectivamente; p=NS), y ningún paciente recibió transfusión de glóbulos rojos. Las dosis altas de HS fueron bien toleradas, especialmente cuando se tomaron con alimentos, y los pacientes que se quejaban de efectos secundarios tenían  $\geq 80$  años<sup>(19)</sup>.

En general, estos datos sugieren que la administración diaria de 30 mg de hierro elemental como HS

debería ser suficiente para los pacientes con anemia leve, pero aquéllos con anemia moderada o grave pueden beneficiarse de la administración de dosis más altas de HS, al menos inicialmente, sin comprometer la tolerancia.

### Conclusión

Los resultados del estudio parecen confirmar nuestra hipótesis de trabajo de que la administración de HS oral a pacientes con ADH mostró una mejor tolerancia gastrointestinal y adherencia al tratamiento, y fue al menos tan eficaz como las formulaciones convencionales de hierro oral para aumentar la Hb, corregir la anemia y mejorar los parámetros de homeostasis del hierro. Estos hallazgos requieren una confirmación adicional en ensayos controlados aleatorizados, prospectivos y con poder estadístico adecuado con un seguimiento prolongado.

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

**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.

### Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. Available online at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf) (Accesed 22 January 2023).
2. Gardner W, Kassebaum N. Global, Regional, and National Prevalence of Anemia and Its Causes in 204 Countries and Territories, 1990–2019. *Curr Dev Nutr.* 2020; 4(Supplement\_2):830. doi:10.1093/cdn/nzaa053\_035.
3. Safiri S, Kolahi AA, Noori et al. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Hematol Oncol.* 2021; 14: 185. doi: 10.1186/s13045-021-01202-2.
4. Pasricha SR, Tye-Din J, Muckenthaler, MU, Swinkels DW. Iron deficiency. *Lancet.* 2021; 397: 233–48. doi:10.1016/S0140-6736(20)32594-0.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017 Sep 16;390(10100):1211–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
6. Pratt, JJ, Khan KS. Non-anaemic iron deficiency—A disease looking for recognition of diagnosis: A systematic review. *Eur J Haematol.* 2016; 96: 618–628.
7. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus.* 2017; 15: 422–437. doi: 10.2450/2017.0113-17.
8. De Franceschi L, Iolascon A, Taher A, Cappellini MD. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med.* 2017; 42: 16–23. doi:

- 1016/j.ejim.2017.04.018.
9. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10: e0117383. doi: 10.1371/journal.pone.0117383.
  10. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, Perez-Edo L. Tolerability of different oral iron supplements: A systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:291–303. doi: 10.1185/03007995.2012.761599.
  11. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2018 Oct 4;11(4):97. doi: 10.3390/ph11040097.
  12. Gómez-Ramírez S, Brilli E, Tarantino G, Girelli D, Muñoz M. Sucrosomial® Iron: An Updated Review of Its Clinical Efficacy for the Treatment of Iron Deficiency. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Jun 6;16(6):847.
  13. Moretti D, Goede JS, Zeder C et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126:1981–1989. doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
  14. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1832–1843. doi: 10.1056/NEJMra1401038.
  15. Patel N, Silvey SG, Arora P, Feldman GM. Optimal Oral Iron Therapy for Iron Deficiency Anemia Among US Veterans. *JAMA Netw Open*. 2024 May 1;7(5):e2414305. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.14305.
  16. Pasupathy E, Kandasamy R, Thomas K, Basheer A. Alternate day versus daily oral iron for treatment of iron deficiency anemia: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2023 Feb 1;13(1):1818. doi: 10.1038/s41598-023-29034-9.
  17. von Siebenthal HK, Gessler S, Vallelian F et al. Alternate day versus consecutive day oral iron supplementation in iron-depleted women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *E Clinical Medicine*. 2023 Nov 3;65:102286. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102286.
  18. Bertani L, Tricò D, Zanzi F et al. Oral Sucrosomial Iron Is as Effective as Intravenous Ferric Carboxy-Maltose in Treating Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2021 Feb 12;13(2):608. doi: 10.3390/nu13020608.
  19. Giordano G, Napolitano M, Di Battista V, Lucchesi A. Oral high-dose sucrosomial iron vs intravenous iron in sideropenic anemia patients intolerant/refractory to iron sulfate: a multicentric randomized study. *Ann Hematol*. 2021 Sep;100(9):2173–2179. doi: 10.1007/s00277-020-04361-3.
  20. Schreiner P, Martinho-Grueber M, Studerus D et al, on behalf of Swiss Ibdnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology Nutrition in inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2020;101:120–135. doi: 10.1159/000505368.



**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.

# Mayor prevalencia de leucemia eritroide aguda en residentes de gran altitud (4000 m)

Higher prevalence of acute erythroid leukemia in high-altitude dwellers (4000 m)

Amaru R<sup>1,2</sup>; Mamani LF<sup>1</sup>; Luna J<sup>1</sup>; Quispe T<sup>1</sup>; Valencia J C<sup>1</sup>; Carrasco M<sup>2</sup>; Patón D<sup>1</sup>; Mancilla S<sup>1</sup>; Amaru A<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia

<sup>2</sup> Instituto de Oncohematología, La Paz, Bolivia

<sup>3</sup> Oncoclinic, Clínica Oncológica, La Paz, Bolivia

amaru.ricardo@icloud.com

Fecha recepción: 16/5/2025

Fecha aprobación: 16/9/2025



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 25-31  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** leucemia eritroide aguda; eritroleucemia; gran altitud.

**Keywords:** acute erythroid leukemia; erythroleukemia; high altitude.

## Resumen

**Introducción:** La leucemia eritroide aguda (LEA) es un subtipo raro y agresivo de leucemia mieloi-de aguda, asociada a mutaciones bialélicas del gen TP53. La edad media de diagnóstico es 67 años conllevando una proporción hombre:mujer de 2,4:1. La hipoxia y los factores inducibles por hipoxia (HIF) parecen desempeñar un rol en el desarrollo de LEA mediante mecanismos que involucran la diferenciación eritroide, producción de hemoglobina, regulación de eritropoyesis y modificación del microambiente de la médula ósea. Por lo que, para discernir sobre la influencia de la hipoxia en este subtipo de leucemia, es de interés analizar su prevalencia y características en poblaciones residentes a gran altitud. **Material y Métodos.** Estudio retrospectivo que consideró casos de LMA (n=211) diagnosticados en Bolivia durante el periodo de mayo de 2019 a octubre de 2024, se identificó casos del subtipo LEA

(n=15) y se recopiló datos demográficos, hematológicos, morfológicos e inmunofenotípicos. El análisis estadístico contempló categorizar los casos de LMA y subsecuentemente de LEA según la altitud de presentación: 4000m, 2000m y 400m.

**Resultados.** Los casos de LEA en Bolivia correspondieron al 7,5 % entre todos los casos de LMA, la edad media de presentación fue 53 años con predominio en varones (1,5:1). Distribuidos por altitudes, los casos de LEA a 4000 m (n=10) representaron el 14,1 %, significativamente mayor (p=0,01) comparado con el 4,5 % observado en los casos a 2000 m (n=3) y 2,7 % en los casos a 400 m (n=2). Los índices hematológicos de LEA reflejaron hemoglobina media de 7,3 g/dl, leucocitos 10266/ul y plaquetas 82267/ul, sin diferencias representativas entre las diferentes altitudes. Los rasgos de médula ósea reflejaron >80% de precursores eritroides prominentes con núcleos grandes e irregulares, cromatina dispersa, 1

a 3 nucléolos alargados, citoplasma profundamente basófilo e intensa actividad mitótica. Las características inmunofenotípicas mostraron clonalidad eritroide 90 % (CD34, CD71, CD105, CD36, CD235) y clonalidad mieloides 1,4 % (CD117, CD34).

**Conclusiones.** El porcentaje de LEA (14,1 %), respecto del total de casos de LMA, está aumentada en la altitud (4000 m). Tal aumento podría deberse al incremento de HIF y Eritropoyetina en ambientes de hipoxia hipobárica.

### Abstract

**Introduction:** Acute erythroid leukemia (AEL) is a rare and aggressive subtype of acute myeloid leukemia (2 %) associated with biallelic TP53 mutations. Diagnosis median age stands 67 years old with a 2.4:1 male-to-female proportion. To this, hypoxia and the hypoxia-inducible factors (HIFs) seem to play a role in AEL development through mechanisms involving erythroid differentiation, hemoglobin production, erythropoiesis regulation as well as bone marrow microenvironment modification. Thus, to discern the influence of hypoxia regarding this leukemia subtype, we searched for the prevalence of AEL and its features in the Andean population living at high altitude (4000 m).

**Material and Methods.** Retrospective study that considered cases of AML (n=211) diagnosed in Bolivia from the period of May 2019 to October 2024, of which AEL cases (n=15) were identified and demographics, hematologic, bone marrow morphology, and immunophenotypic features were gathered. AML cases and subsequently AEL cases were categorized and statistically analyzed according to the altitude of presentation: 4000m, 2000m, and 400m.

**Results.** AEL in Bolivia corresponded to 7.5 % of all AML cases, median age was 53 years, and predominant in male (1.5:1). At different altitudes, AEL cases at 4000 m (n=10) accounted for 14.1%, significantly higher (p=0.01) when compared to cases at 2000 m (n=3) 4.5 % and cases at 400 m (n=2) 2.7 %. AEL hematological indices did not differ among altitude groups, mean of Hb 7.3 g/dl, WBC: 10266/ul and Plt: 82267/ul. Bone marrow findings reflected >80% of prominent erythroid precursors with large irregular nuclei, dispersed chromatin, 1 to 3 elongated nucleoli, deeply basophilic cytoplasm, and an intense mitotic activity. Immunophenotypic features displayed erythroid clonality 90% (CD34, CD71,

CD105, CD36, CD235) and myeloid clonality 1,4% (CD117, CD34).

**Conclusions.** Among all AML cases, AEL prevalence percentage (14,1) is increased at high altitude (4000 m). Such increase may be due to the increase in HIF and erythropoietin at hypobaric hypoxia environment, so studying the mechanisms involved are of interest.

### Introducción

La leucemia eritroide aguda (LEA), también conocida como leucemia eritroide pura, es un subtipo raro y único de leucemia mieloides aguda (LMA) caracterizada por la proliferación descontrolada de precursores eritroides que conducen a una acumulación de glóbulos rojos inmaduros y anormales en la médula ósea y la sangre periférica<sup>(1)</sup> con una alta frecuencia de ganancias y amplificaciones que involucran la vía del EPOR/JAK2<sup>(2,3)</sup>, fosforilación de ERK1/2 al inhibir la actividad del promotor Fli-1<sup>(3,4)</sup> y mutaciones bialélicas TP53<sup>(3,5,6)</sup>.

La LEA representa el 2 % de los casos de leucemia mieloides aguda<sup>(7-10)</sup> y puede evolucionar a partir de un síndrome mielodisplásico previo o desarrollarse de novo. Es un subtipo agresivo de pronóstico malo (supervivencia media global de <6 meses) que se observa por lo habitual en adultos con una edad media de entre 66 y 68 años<sup>(8,11)</sup>, con un predominio leve en varones (2,4:1)<sup>(3)</sup>. Su distinción se atribuye a la proliferación eritroblástica (>80 %), pancitopenia y afectación extensa de la médula ósea por proeritroblastos (≥30 %). Los marcadores inmunofenotípicos comunes incluyen CD105, CD34, CD71, CD36, CD235<sup>(12)</sup>.

Entre tanto, otros estudios han reportado que la hipoxia influye en el desarrollo de LEA a través de varios mecanismos, incluida la diferenciación eritroide, la producción de hemoglobina, la regulación de la eritropoyesis y la modificación del microambiente de la médula ósea<sup>(13,14)</sup>. En ello, los reguladores principales que median las respuestas celulares a la hipoxia son los factores inducibles por hipoxia (HIF). Estos complejos heterodímeros están compuestos por subunidades HIF-alfa reguladas por oxígeno (HIF-1alfa, HIF-2alfa) y la subunidad HIF-beta expresada de forma constitutiva (HIF-1 beta)<sup>(15)</sup>. El HIF-1 alfa participa principalmente en la respuesta inicial a la hipoxia aguda, mientras que el HIF-2 alfa responde a la exposición crónica<sup>(16,17)</sup>. Asimismo, in-

cluso en hipoxia prolongada, el HIF-1 alfa sufre un control de retroalimentación, mientras que el HIF-2 alfa se estabiliza<sup>(18)</sup>. En consecuencia, el aumento de la expresión de HIF se correlaciona con el crecimiento tumoral y la resistencia a las terapias, lo que conduce a la recaída de la enfermedad<sup>(19)</sup>, por lo que, la señalización mediada por HIF constituye un factor relevante en las leucemias<sup>(20)</sup>.

HIF-1 alfa promueve la entrada del G0 al G1 y disminuye la fase S en las células de la LMA a través de la regulación positiva de p27<sup>(20,21)</sup>; por el contrario, HIF-2 alfa desencadena la progresión y proliferación del ciclo celular al aumentar c-MYC/MAX y su actividad, desempeñando un papel crucial en los procesos leucemogénicos<sup>(21,22)</sup>. Así, la sobreexpresión de los HIFs está relacionada con un mal pronóstico en LMA,<sup>(14)</sup> el HIF-1alfa está involucrado en etapas tempranas del cáncer, mientras que el HIF-2 alfa en etapas más tardías<sup>(23)</sup>. Se conoce que HIF1alfa se sobreexpresa en tipos específicos de cáncer humano, incluidas las células leucémicas<sup>(24)</sup>, y que la expresión de HIF-2 alfa juega un papel importante en la regulación de la proliferación en células eritroleucémicas en condiciones de hipoxia<sup>(25)</sup>.

De esta manera, para discernir sobre la influencia de la hipoxia en la leucemia, particularmente de este subtipo tan agresivo de LMA, fue de interés indagar sobre la prevalencia y principales características de la LEA en un ambiente de hipoxia hipobárica, propiamente en la población andina de Bolivia residente a una altitud de 4000 m s.n.m.

### Material y métodos

Estudio retrospectivo de corte transversal que consideró analizar casos de LMA (n=211) diagnosticados en Bolivia, durante el período de mayo de 2019 a octubre de 2024, esto considerando las diferentes altitudes de presentación: 4000m (n=71), 2000m (n=67) y 400m (n=73). Los diagnósticos fueron realizados en la Unidad de Biología Celular, centro de referencia nacional para el diagnóstico de enfermedades oncohematológicas. Se corroboró que los diagnósticos de LMA fueron realizados según el protocolo de Euroflow<sup>(26)</sup>.

Consecutivamente, con base en los criterios de la Organización Mundial de la Salud del 2022<sup>(27)</sup>, se identificó casos del subtipo LEA. Se recopiló reportes de las características demográficas, de altitud, hematológicas, morfológicas e inmunofenotípicas.

Las placas del estudio citomorfológico (frotis de médula ósea) y datos de citometría de flujo disponibles para su revisión a fin de confirmar el diagnóstico de LEA constituyeron los criterios de inclusión de casos. Se corroboró que los frotis de médula ósea fueron realizados siguiendo protocolos de tinción con May-Grunwald-Giemsa y la inmunofenotipificación fue realizada con citómetro de flujo BD Canto II empleando anticuerpos CD45, CD34, CD117, CD71, CD105, CD36, CD235.

Este estudio estuvo adherido a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y obtuvo aprobación del Comité de Revisión de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés.

Los datos fueron sistematizados utilizando Excel 16.29.1. y subsecuente análisis descriptivo, la proporción de LEA en diferentes altitudes se obtuvo mediante Chi cuadrado, se consideró un valor p de significancia <0.05.

### Resultados

Entre los 211 diagnósticos de LMA, se identificó 15 casos de LEA (Tabla 1) que correspondieron al 7,5 %, la edad media de presentación fue de 52,6 años con un ligero predominio en varones (n=9) evidenciándose una proporción hombre-mujer de 1,5:1.

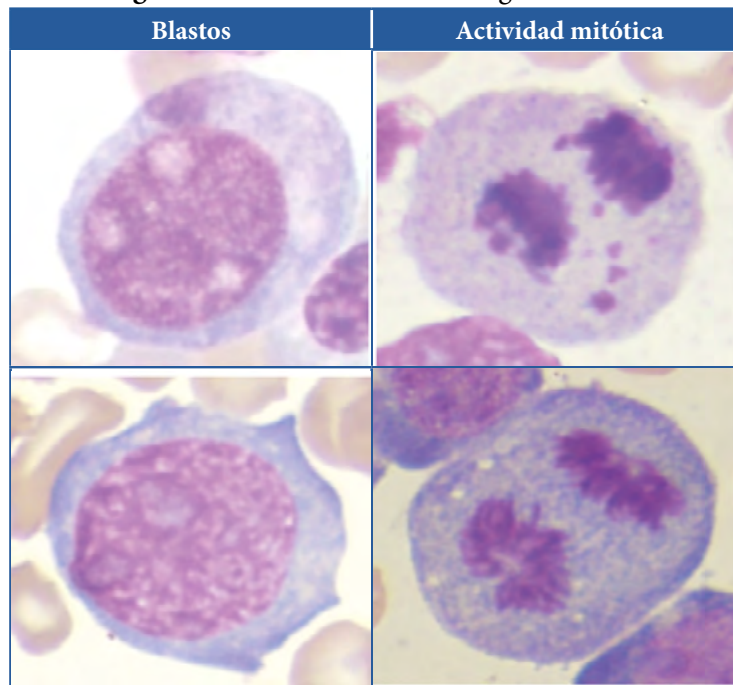
En cuanto a las características inmunofenotípicas, se evidenció 90 % de clonalidad eritroide (CD34, CD71, CD105, CD36, CD235) y 1,4 % de clonalidad mielóide (CD117, CD34), Tabla 1. Los rasgos percibidos en la médula ósea reflejaron >80 % de precursores eritroides prominentes con núcleos grandes e irregulares, cromatina dispersa, 1 a 3 nucléolos alargados, citoplasma profundamente basófilo y una intensa actividad mitótica (Figura 1).

Así también, al analizar los casos de LEA distribuidos por altitudes (Tabla 2), se evidenció 10 casos a 4000 m (3 mujeres, 7 hombres, edad media de 53 años) que representaron el 14,1%, el cual fue significativamente mayor (p = 0,01) comparado con 3 casos a 2000 m (2 hombres, 1 mujer, edad media de 53 años) correspondiendo al 4,5 % y 2 casos a 400 m (mujeres, edad media de 52 años) que representaron el 2,7 %.

Los índices hematológicos del total de casos de LEA mostraron una media de Hb de 7,3 g/dl, leucocitos 10266/ul y plaquetas 82267/ul. De la misma manera, considerando los casos en la altitud (4000 m), la media de Hb fue de 7,9 g/dl, leucocitos 9036/ul y

**Tabla 1.** Características inmunofenotípicas y hematológicas de LEA en gran altitud

Sexo	Edad años	Altitud msnm	Clonalidad eritroide Médula ósea	Clonalidad mieloide Médula ósea	Hb g/dl	GB /ul	PLT 10 <sup>3</sup> /ul
F	32	400	83% CD34/71/105	2% CD34/117	6.3	50000	70
F	71	400	88% CD34/71/105/36/235	1% CD34/117	6.8	4500	67
F	39	2000	94% CD34/71/105/36	3% CD34/117	6.2	1830	81
M	72	2000	89% CD71/105/36/235	1% CD34/117	5.4	5300	66
M	48	2000	89% CD71/105/36/235	1% CD34/117	6.2	2000	144
M	56	4000	82% CD34/71/105/235	1% CD34/117	---	3300	60
F	73	4000	87% CD34/71/36/235	1% CD34/117	10	1500	150
M	65	4000	97% CD34/71/36/235	2% CD34/117	7.9	58300	84
M	50	4000	98% CD34/71/105/36/235	1% CD34/117	8.3	3700	170
F	55	4000	92% CD34/71/105/36/235	1% CD34/117	7.2	1900	48
M	26	4000	97% CD34/71/105/36/235	1% CD34/117	7.9	2000	49
M	58	4000	89% CD71/105/36/235	1% CD34/117	8.0	11260	74
M	37	4000	95% CD71/105/36/235	2% CD34/117	7.2	2500	54
M	64	4000	90% CD71/105/235	1% CD34/117	7.1	3600	50
F	43	4000	80% CD71/105/36/235	1% CD34/117	9.8	2300	67

**Figura 1.** Características morfológicas de LEA

**Tabla 2.** Proporción de Leucemia Eritroide Aguda en diferentes altitudes

Ciudad y altitud	LMA total (n=)	LEA (n=)	LEA (%)	p=
Santa Cruz, 400 msnm	73	2	2.7	0.018*
Cochabamba, 2000 msnm	67	3	4.5	
La Paz, 4000 msnm	71	10	14.1	

\* Valor de chi cuadrado 8.04 con 2 grados de libertad, valor p= 0.018

plaquetas 80600/ul, estos valores no difirieron con los promedios de las otras altitudes (2000 m, 400 m).

### Discusión

Conforme los resultados obtenidos en este estudio, se reporta que la proporción de LEA en la población andina residente a una altitud de 4000 m correspondió al 14,1 % del total de casos de LMA, porcentaje significativamente mayor (p=0,01) al ser comparado con los casos en otras altitudes (4,5 % a 2000 m y 2,7 % a 400 m). Este porcentaje a gran altitud difiere significativamente del 2 % reportado en otros estudios a nivel mundial; asimismo, la media de edad del diagnóstico (53 años) refleja ser menor contrastado con otros reportes (>65 años)<sup>(3,7-10)</sup>. Sin embargo, el predominio en varones (1,5:1) es similar a lo reportado en otros estudios<sup>(3)</sup>. Por su parte, las características morfológicas e inmunofenotípicas de LEA observadas en nuestro estudio concuerdan con las características convencionales<sup>(28)</sup>.

Los seres humanos que habitan grandes altitudes en condiciones de hipoxia hipobárica tienen un HIF aumentado<sup>(29)</sup>; y como consecuencia de la estimulación del HIF, la concentración plasmática de eritropoyetina (EPO)<sup>(30)</sup> y la expresión del JAK2 aumentan rápidamente en esas condiciones<sup>(31)</sup>. Referente al eje HIF-EPO-JAK2, recientemente se ha reportado mutaciones de los genes EPO y JAK2 asociados a AEL<sup>(32)</sup>. En la leucemia mieloide aguda (LMA), los niveles de proteínas HIF-1 alfa y HIF-2 alfa están aumentados al compararlos con los leucocitos normales de la médula ósea, y por su parte, se encontró que la expresión de HIF-2 alfa está aumentada en LEA<sup>(33,34)</sup>. También, se ha reportado que en las células de LMA, que portan mutaciones TP53, los genes diana HIF-1alfa están regulados positivamente<sup>(34,35)</sup> donde también una actividad anormal de la proteína

de unión GATA1 está implicada<sup>(34,35)</sup>.

Se considera que la actividad alterada de GATA1 desempeña un papel importante en la biología molecular de LEA a través de los diversos efectos sobre la línea eritroide y la inhibición de la diferenciación eritroide normal<sup>(3)</sup>. La inducción de GATA1 humana mediada por HIF-1alfa promueve la diferenciación eritroide en condiciones hipóxicas<sup>(36)</sup>; y, en presencia de TP53 mutado, caracterizado por una pérdida de función bialélica de TP53, coopera con múltiples vías alternativas para producir el fenotipo LEA<sup>(37)</sup>. Por lo tanto, se puede suponer que un entorno hipóxico hipobárico induce un aumento de HIF-alfa y modifica GATA1 activando una proliferación eritroide anormal en los pacientes con pérdida de la función de P53.

De este modo, alteraciones en las actividades del eje HIF-EPO-JAK2 y GATA 1 en condiciones de hipoxia hipobárica estarían relacionadas con una eritropoyesis alterada y, en combinación con la mutación bialélica del P53, subsecuentemente desencadenar el desarrollo de LEA. Esta posible interacción molecular podría correlacionarse con la proporción aumentada del subtipo LEA en la población residente en gran altitud, según reflejan los resultados obtenidos en este estudio. De manera que, estudios posteriores sobre los mecanismos moleculares involucrados en dicha interacción requieren ser confirmados, conjuntamente a estudios con mayor número de casos y considerando más variables epidemiológicas.

### Limitaciones del estudio

Tamaño muestral pequeño y datos clínicos insuficientes para analizar otros factores o variables epidemiológicas como trastornos hematológicos previos, exposición a tóxicos, etc.

**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.

### Bibliografía

- Zhang W, Yamamoto K, Chang Y-H, y col. HDAC7 is a potential therapeutic target in acute erythroid leukemia. *Leukemia*. 2024;1-14.
- Takeda J, Yoshida K, Nakagawa MM, y col. Amplified EPOR/JAK2 Genes Define a Unique Subtype of Acute Erythroid Leukemia. *Blood Cancer Discov*. 2022;3(5):410-27 doi: 10.1158/2643-3230.Bcd-21-0192.
- Fernandes P, Waldron N, Chatzilygeroudi T, Naji NS, Karantanos T. Acute Erythroid Leukemia: From Molecular Biology to Clinical Outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(11):6256.
- Mo M, Ma Y, Yu J, y col. A Novel Chalcone Derivative Regulates the Expression and Phosphorylation of ERK1/2 by Inhibiting Fli-1 Promoter Activity for Preventing the Malignant Progression of Erythroleukemia. *Catalysts*. 2022;13(1):84.
- Piqué-Borràs M-R, Jevtic Z, Bagger FO, y col. The NFIA-ETO2 fusion blocks erythroid maturation and induces pure erythroid leukemia in cooperation with mutant TP53. *Blood*. 2023;141(18):2245-60 doi: 10.1182/blood.2022017273.
- Alexander C. A History and Current Understanding of Acute Erythroid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023;23(8):583-8.
- Sato S, Kobayashi M, Suzaki K, Nanke I, Kosugi N. Challenging Diagnosis of Pure Erythroid Leukemia: A Case Report and Literature Review. *Hematology Reports*. 2022;14(1):38-44.
- Reichard KK, Tefferi A, Abdelmagid M, y col. Pure (acute) erythroid leukemia: morphology, immunophenotype, cytogenetics, mutations, treatment details, and survival data among 41 Mayo Clinic cases. *Blood Cancer Journal*. 2022;12(11):147 doi: 10.1038/s41408-022-00746-x.
- Ouahidi I, Yahyaoui H, Nassiri Z, Aitameur M, Chakour M. Pure erythroid leukemia De Novo in 16-years-old girl: A case report and literature review. *World Journal of Advanced Research and Reviews*. 2022;16(3):198-204.
- Zhang Y, Li K, Li X, Wang H, Li T, Long F. Concurrent Pleural and Pericardial Involvement in a Patient With De Novo Pure Erythroid Leukemia. *Ann Lab Med*. 2023 doi: 10.3343/alm.2023.0252.
- Reinig EF, Greipp PT, Chiu A, Howard MT, Reichard KK. De novo pure erythroid leukemia: refining the clinicopathologic and cytogenetic characteristics of a rare entity. *Mod Pathol*. 2018;31(5):705-17 doi: 10.1038/modpathol.2017.175.
- Wang W, Wang SA, Medeiros LJ, Khoury JD. Pure erythroid leukemia. *American journal of hematology*. 2017;92(3):292-6.
- Bapat A, Schippel N, Shi X, y col. Hypoxia promotes erythroid differentiation through the development of progenitors and proerythroblasts. *Exp Hematol*. 2021;97:32-46.e35 doi: 10.1016/j.exphem.2021.02.012.
- Giuntoli S, Rovida E, Gozzini A, y col. Severe hypoxia defines heterogeneity and selects highly immature progenitors within clonal erythroleukemia cells. *Stem Cells*. 2007;25(5):1119-25 doi: 10.1634/stemcells.2006-0637.
- Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends in pharmacological sciences*. 2012;33(4):207-14.
- Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch. *Trends in biochemical sciences*. 2012;37(9):364-72.
- Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Löfstedt T, y col. Recruitment of HIF-1 $\alpha$  and HIF-2 $\alpha$  to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2 $\alpha$  promotes an aggressive phenotype. *Cancer cell*. 2006;10(5):413-23.
- Concetti J, Wilson CL. NFkB1 and cancer: friend or foe? *Cells*. 2018;7(9):133.
- Mimeault M, Batra SK. Hypoxia-inducing factors

- as master regulators of stemness properties and altered metabolism of cancer-and metastasis-initiating cells. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2013;17(1):30-54.
20. Deynoux M, Sunter N, Hérault O, Mazurier F. Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factors in Leukemias. *Frontiers in Oncology*. 2016;6 doi: 10.3389/fonc.2016.00041.
  21. Drolle H, Wagner M, Vasold J, y col. Hypoxia regulates proliferation of acute myeloid leukemia and sensitivity against chemotherapy. *Leukemia research*. 2015;39(7):779-85.
  22. Gordan JD, Bertout JA, Hu C-J, Diehl JA, Simon MC. HIF-2 $\alpha$  promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-myc transcriptional activity. *Cancer cell*. 2007;11(4):335-47.
  23. Murugesan T, Rajajeyabalachandran G, Kumar S, Nagaraju S, Jegatheesan SK. Targeting HIF-2 $\alpha$  as therapy for advanced cancers. *Drug Discov Today*. 2018;23(7):1444-51 doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.003.
  24. Itoh M, Okuhashi Y, Takahashi Y, y col. Hypoxia Up-regulates HIF expression while suppressing cell growth and NOTCH activity in leukaemia cells. *Anti-cancer Research*. 2019;39(8):4165-70.
  25. Xu QQ, Xiao FJ, Sun HY, y col. Ptpmt1 induced by HIF-2 $\alpha$  regulates the proliferation and glucose metabolism in erythroleukemia cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016;471(4):459-65 doi: 10.1016/j.bbrc.2016.02.053.
  26. Kalina T, Flores-Montero J, Van Der Velden V, y col. EuroFlow standardization of flow cytometer instrument settings and immunophenotyping protocols. *Leukemia*. 2012;26(9):1986-2010.
  27. Alexander C. A History and Current Understanding of Acute Erythroid Leukemia. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2023.
  28. Zuo Z, Polski JM, Kasyan A, Medeiros LJ. Acute erythroid leukemia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(9):1261-70.
  29. Pham K, Parikh K, Heinrich EC. Hypoxia and inflammation: insights from high-altitude physiology. *Frontiers in physiology*. 2021;12:676782.
  30. Schuler B, Lundby C, Gassmann M. HIF-1 and the adaptation of man to high altitude. *SCHWEIZERISCHE ZEITSCHRIFT FÜR SPORTMEDIZIN UND SPORTTRAUMATOLOGIE*. 2005;53(2):82.
  31. Siques P, Pena E, Brito J, El Alam S. Oxidative Stress, Kinase Activation, and Inflammatory Pathways Involved in Effects on Smooth Muscle Cells During Pulmonary Artery Hypertension Under Hypobaric Hypoxia Exposure. *Frontiers in Physiology*. 2021;Volume 12 - 2021 doi: 10.3389/fphys.2021.690341.
  32. Jena D, Balasubramanian P, Hajra S, Raghav SK. Novel Mutations in Acute Erythroid Leukemia—A Case Report with Review of Literature. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2025;41(2):383-7 doi: 10.1007/s12288-024-01826-7.
  33. Forristal C, Brown A, Helwani F, y col. Hypoxia inducible factor (HIF)-2 $\alpha$  accelerates disease progression in mouse models of leukemia and lymphoma but is not a poor prognosis factor in human AML. *Leukemia*. 2015;29(10):2075-85.
  34. Magliulo D, Bernardi R. Hypoxic stress and hypoxia-inducible factors in leukemias. *Frontiers in Oncology*. 2022;12:973978.
  35. Wang Y, Liu Y, Bailey C, y col. Therapeutic targeting of TP53-mutated acute myeloid leukemia by inhibiting HIF-1 $\alpha$  with echinomycin. *Oncogene*. 2020;39(14):3015-27.
  36. Liu F, Hu C, Ding J, Fu C, Wang S, Li T. GATA-1 Promotes Erythroid Differentiation Through the Upregulation of miR-451a and miR-210-3p Expressions in CD34+ Cells in High-Altitude Polycythemia. *High Altitude Medicine & Biology*. 2023;24(1):59-67.
  37. Fang H, Wang SA, Khoury JD, y col. Pure erythroid leukemia is characterized by biallelic TP53 inactivation and abnormal p53 expression patterns in de novo and secondary cases. *Haematologica*. 2022;107(9):2232.



**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.

# Disponibilidad, distribución y condiciones laborales de los especialistas en hematología en Argentina

Availability, distribution and working conditions of hematology specialists in Argentina

Fernando Chuliber<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires

fernando.chuliber@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 30/7/2025

Fecha aprobación: 6/8/2025



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 32-43  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** fuerza de trabajo en salud, hematología, política de salud.

**Keywords:** health workforce, hematology, health policy.

## Resumen

**Introducción.** A pesar de su importancia, contamos con muy pocos datos sobre la fuerza de trabajo en hematología en cuanto a cantidad y distribución de profesionales, y sus condiciones laborales. Los objetivos del estudio fueron describir las tasas de especialistas en hematología en Argentina y evaluar sus condiciones laborales y profesionales.

**Materiales y métodos.** Para realizar el análisis de la disponibilidad y distribución de los especialistas en hematología se obtuvieron datos informados por el Observatorio Federal del Talento Humano en Salud. Se expresaron las tasas de especialistas en hematología cada 10.000 habitantes a nivel nacional y en cada provincia. Se mostraron en forma diferenciada las tasas de especialistas de adultos y de pacientes pediátricos. En segundo término, se obtuvo información sobre las condiciones laborales y profesionales de especialistas en hematología mediante una

encuesta. La misma fue enviada el 7 de septiembre de 2023 por la Sociedad Argentina de Hematología a sus socios mediante el correo electrónico institucional

**Resultados.** El 2020 fue el último año en el que se relevó la cantidad de especialistas en hematología. Ese año Argentina contaba con 1095 especialistas de pacientes adultos. La tasa era de 0,35/10.0000 adultos. Las disparidades entre las provincias en las tasas de especialistas fueron muy marcadas en 2020. CABA tenía 5 veces más de especialistas en hematología cada 10.000 habitantes que la provincia de Córdoba y de Buenos Aires y 27 veces más que Formosa y Catamarca. Respecto a la hematología pediátrica, en el 2020 había 92 hematólogos infantiles registrados (tasa de 0,06/10.000 habitantes menores de 19 años) y 21 especialistas en oncohematología pediátrica (tasa 0,02/10.000).

En relación con las condiciones laborales, se encues-

taron 217 especialistas en hematología. El 69% eran mujeres y la mediana de edad fue de 46 años (RIC: 40–56). El 62,5% manifestó tener pluriempleo, el 53% estaban bajo relación de dependencia y el 40% trabajaba más de 40 horas semanales. Además, el 90% indicó no recibir incentivos económicos institucionales que promuevan un mejor desempeño profesional.

**Conclusiones.** En Argentina se evidencian notables disparidades interprovinciales en la distribución de especialistas en hematología. Asimismo, no existen indicios que sugieran una sobreoferta de profesionales en esta disciplina. Asistimos a un acelerado proceso de precarización de las condiciones laborales en el área, con altos niveles de pluriempleo, de jornada laboral extensa y bajo porcentaje de profesionales en relación de dependencia.

### Abstract

**Introduction.** Despite its importance, there is limited data regarding the hematology workforce in terms of the number and distribution of professionals, as well as their working conditions. The objectives of this study were to describe the density of hematology specialists in Argentina and to assess their professional and employment conditions.

**Materials and methods.** To assess the availability and geographic distribution of hematology specialists, publicly accessible data from the Federal Observatory of Human Resources in Health were examined. Specialist-to-population ratios per 10,000 inhabitants were calculated at both national and provincial levels, with adult and pediatric hematologists analyzed separately. Additionally, data on professional and employment conditions were collected through a survey disseminated by the Argentine Society of Hematology to all its members via institutional email on September 7, 2023

**Results.** The most recent available data on the number of hematology specialists corresponded to the year 2020. That year, Argentina had 1,095 adult hematologists, with a national rate of 0.35 per 10,000 adults. Striking interprovincial disparities were observed: the Autonomous City of Buenos Aires (CABA) had five times more hematologists per 10,000 inhabitants than the provinces of Córdoba and Buenos Aires, and 27 times more than Formosa and Catamarca. Regarding pediatric hematology, in 2020 there were 92 registered pediatric

hematologists (rate: 0.06/10,000 inhabitants under 19 years of age) and 21 pediatric onco-hematology specialists (rate: 0.02/10,000).

With respect to working conditions, 217 hematologists completed the survey. Among them, 69% were women, and the median age was 46 years (IQR 40–56). A total of 62.5% reported holding multiple jobs, 53% were employed under formal contracts, and 40% worked more than 40 hours per week. Additionally, 90% reported receiving no financial incentives from their institutions to encourage better performance.

**Conclusions.** There are significant interprovincial disparities in the distribution of hematology specialists in Argentina. Furthermore, there is no evidence of an oversupply of professionals in this field. An accelerated process of labor precarization is underway, characterized by high levels of multiple employment, long working hours, and a low proportion of formally employed professionals.

### Introducción

En Argentina el sistema de salud tiene niveles altos de fragmentación y segmentación<sup>(1)</sup>. Estas características tienen impacto en uno de los principales ejes del servicio de atención de la salud de la población: los recursos humanos en salud (RHUS). El funcionamiento de los sistemas de salud descansa críticamente en los RHUS. La atención de la salud es un servicio basado fundamentalmente en el capital humano<sup>(2)</sup>.

En Argentina, al igual que en otros países de la región, nos enfrentamos a problemas en la disponibilidad, distribución, calidad y condiciones laborales de los RHUS<sup>(3)</sup>. La importancia de esto es crucial, ya que la asignación deficiente de la fuerza de trabajo en salud influye directamente en la accesibilidad y el desempeño de los servicios de salud.

Contamos con muy poca información publicada respecto a la fuerza de trabajo en hematología en Argentina. Sin embargo, eso no impide que el tema sea fervientemente debatido entre los profesionales del área ¿Hay más hematólogos de los que el país necesita? ¿Cómo estamos distribuidos? ¿Cuántos hematólogos debemos formar cada año? Asimismo, el debate se intensifica al focalizar en las condiciones laborales y su impacto tanto en la práctica cotidiana como en el funcionamiento global del sistema de salud.

Este artículo propone contribuir a la discusión

aportando datos sobre la cantidad, distribución y condiciones laborales de los hematólogos en Argentina. Además, intentará trazar líneas de análisis que ayuden a interpretar este problema de relevancia creciente.

### Objetivos

- Describir las tasas de especialistas en hematología en Argentina.
- Evaluar las condiciones laborales y profesionales de los especialistas en hematología en Argentina.

### Materiales y métodos

Para realizar el análisis de la disponibilidad y distribución de los especialistas en hematología se obtuvieron datos informados por el Observatorio Federal del Talento Humano en Salud (OFETHUS)<sup>(4)</sup>. El observatorio utiliza información de la Red Federal de Registro de Profesionales de la Salud (REFEPS)<sup>(5)</sup>. Actualmente, dicho registro se encuentra alojado en la plataforma del Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentina (SIISA). La información consolidada en esta red se basa en la articulación de los registros generados por cada jurisdicción. Quienes conducen los procesos de matriculación son los ministerios provinciales. En algunos casos, estos ministerios delegan la matriculación en los Colegios de Ley. El registro asigna una jurisdicción a cada profesional. Éste se basa en la información de los domicilios electorales provista por el Registro Nacional de las Personas (RENAPER)<sup>(6)</sup>. Cuando el domicilio electoral no está informado, se asigna como jurisdicción el lugar de última matriculación.

En el presente artículo se mostrarán las tasas de especialistas en hematología cada 10.000 habitantes a nivel nacional y en cada provincia. El OFETHUS utiliza las proyecciones del INDEC para definir la población total (denominador de la tasa). Se describirán las tasas de especialistas de adultos (se utilizó a la población > 19 años) y de pacientes pediátricos. El OFETHUS describe en forma diferenciada a los especialistas en hematología infantil y en onco-hematología pediátrica.

En segundo término, se obtuvo información sobre las condiciones laborales y profesionales de especialistas en hematología mediante una encuesta. La misma fue enviada el 7 de septiembre de 2023 por la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) a sus socios mediante el correo electrónico institucional. Se utilizó como herramienta un formulario de Google

Al final del artículo se detallan las preguntas de la encuesta.

### Resultados

#### Cantidad y distribución de especialistas en hematología

El 2020 fue el último año en el que se relevó la cantidad de especialistas en hematología en Argentina, con 1095 especialistas de pacientes adultos. La tasa era de 0,35/10.0000 adultos. Si consideramos a los profesionales menores de 65 años, Argentina contaba en 2020 con 843 especialistas (tasa de 0,27/10.000).

En el año 2020, el 65,2 % de los especialistas en hematología eran mujeres. Casi la totalidad de los profesionales (93%) tenían nacionalidad argentina y el promedio de edad era de 54,2 años. En la figura 1 se muestra la pirámide poblacional de los especialistas de adultos.

En la tabla 1 se detalla la tasa de especialistas en hematología de pacientes adultos en cada provincia argentina. El número de especialistas de adultos menores de 65 años se puede observar en la figura 2.

Respecto a la hematología pediátrica, en el 2020 había 92 hematólogos infantiles registrados (tasa de 0,06/10.000 habitantes menores de 19 años) y 21 especialistas en oncohematología pediátrica (tasa de 0,02/10.000 habitantes menores de 19 años). En la figura 3 se detallan las tasas de especialistas en hematología pediátrica por provincias argentinas.

#### Condiciones laborales y profesionales

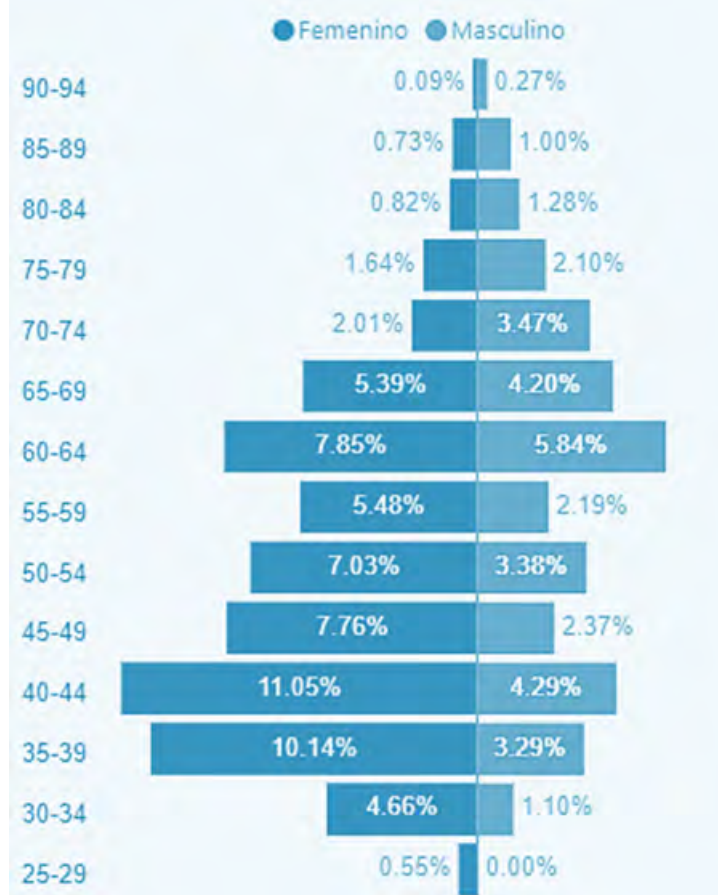
Doscientos diecisiete especialistas respondieron la encuesta sobre sus condiciones laborales y profesionales (período 7/9/2023 al 4/10/2023). La mayoría eran egresados del curso superior de la SAH y trabajaban en la región central del país (Tabla 2). Participaron 150 mujeres (69%). La mediana de edad fue de 46 años (RIC 40-56). La mayoría (n=130, 60%) refirieron que su área de interés/experticia era la onco-hematología.

El 62,2% (n=135) de los profesionales trabajaban en más de una institución sanitaria (pluriempleo) y el 26,6% (n=57) lo hacían en 3 o más centros.

En la figura 4 se muestra el porcentaje de profesionales que trabajan menos de 20 horas semanales, de 20 a 40 horas, y con cargas laborales superiores (mayores a 40 y 50 horas).

El 53% de los especialistas en hematología estaban

**Figura 1.** Pirámide poblacional de los especialistas en hematología

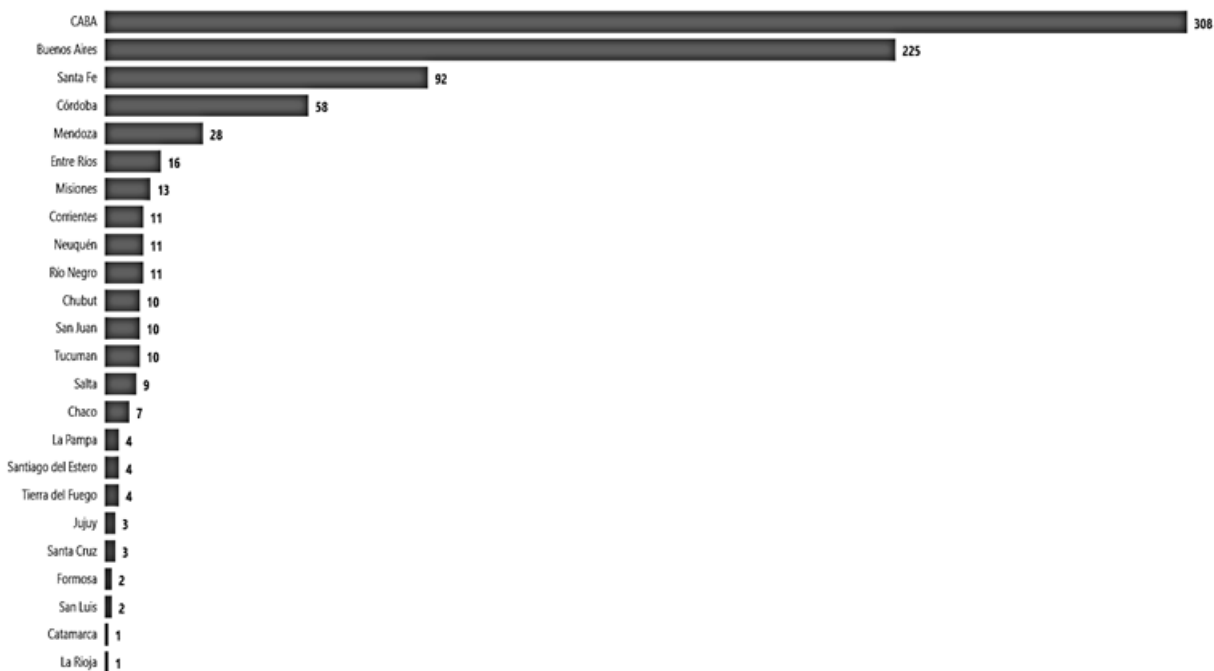


**Tabla 1.** Tasas de especialistas de hematología < 65 años de pacientes adultos/10.000 >; 19 años en cada provincia.

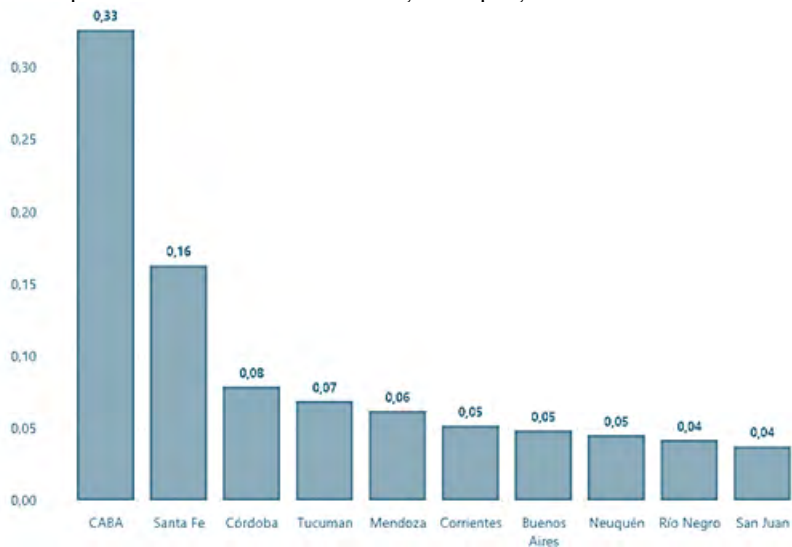
CABA	1,35
Santa Fe	0,37
Tierra del Fuego	0,34
Buenos Aires	0,25
Neuquén	0,24
Chubut	0,24
Córdoba	0,22
Río Negro	0,22
Mendoza	0,21
San Juan	0,19
Entre Ríos	0,17
Misiones	0,16
La Pampa	0,16
Corrientes	0,15
Santa Cruz	0,13
Salta	0,10
Tucumán	0,09
Chaco	0,09

Santiago del Estero	0,06
Jujuy	0,06
San Luis	0,06
Formosa	0,05
Catamarca	0,04
La Rioja	0,04

**Figura 2.** Distribución de los especialistas en hematología menores de 65 años



**Figura 3.** Tasa de especialistas para la atención del sector infanto juvenil por jurisdicción cada 10.000 habitantes de 0 a 19 años.



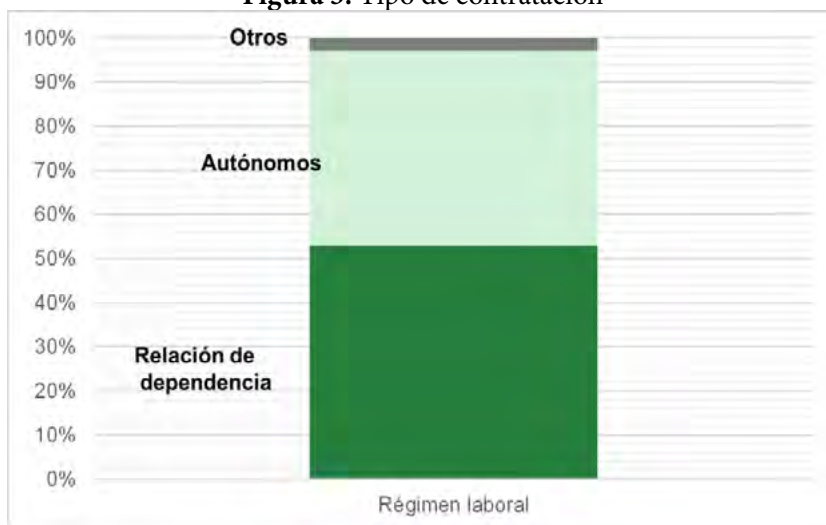
**Tabla 2.** Características generales de los especialistas encuestados

Total, n	217
Mujeres, n (%)	150 (69)
Edad en años, mediana (RIC 25-75)	46 (40-56)
Edad menor de 65 años, n (%)	188 (87)
Nacionalidad argentina, n (%)	211 (97)
Egresados del curso superior de la SAH, n (%)	146 (67)
Tipo de formación en hematología, n (%)	
Residencia	156 (72)
Concurrencia	32 (15)
Beca	17 (8)
Colegio médico u otra institución	10 (4)
NS/NC	2 (1)
Región de actividad profesional, n (%)	
CABA	73 (34)
GBA/LP	32 (15)
CABA y GBA/LP	24 (11)
Centro y Cuyo	40 (18)
NOA	11 (5)
NEA	12 (6)
SUR	20 (9)
NS/NC	2 (3)
Tipo de gestión del ámbito de trabajo, n (%)	
Instituciones privadas	98 (45)
Instituciones privadas y públicas	76 (35)
Instituciones públicas	41 (20)
Tipo de actividad, n (%)	
Asistencial	203 (93,5)
Gestión	5 (2,5)
Industria farmacéutica	5 (2,5)
Investigación/docencia	4 (1,5)
Área de interés profesional, n (%)	
Onco-hematología	130 (60)
Hematología clínica	53 (24,5)
Hemostasia y trombosis	31 (14)
NS/NC	3 (1,5)

**Figura 4.** Carga laboral en horas de trabajo de los especialistas en hematología



Figura 5. Tipo de contratación



contratados bajo relación de dependencia (Figura 5). La proporción de los profesionales en relación de dependencia era menor en el interior comparado con el AMBA (47 % vs 57%,  $p=0,01$ ). En el ámbito privado, un 22 % de los especialistas tenían esta condición de contratación. En 2023, el 69% de los encuestados no tenía afiliación gremial.

En el estudio se evaluó si los especialistas en hematología contaban con incentivos económicos institucionales para mejorar su rendimiento laboral o incentivos académicos institucionales (becas, subsidios para congresos, intervención en grupos de investigación entre otros). El 90% respondieron que no tenían incentivos económicos institucionales. Por otro lado, el 62% de los encuestados carecían de incentivos académicos en su centro (Tabla 3). En 2023, un bajo número de profesionales contaba con tiempo protegido para investigación ( $n=35$ , 16%). Además, el 50% de los profesionales intervenía en la formación de especialistas del área.

Por otro lado, se exploró el impacto de la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos en el desempeño profesional de los especialistas. Un 75% ( $n=163$ ) respondieron que el acceso a tales recursos influía en su desempeño asistencial (Figura 6).

Finalmente, se consultó a los especialistas si alguna vez habían experimentado el síndrome del trabajador quemado ("Burn out"). El 46% ( $n=100$ ) respondieron en forma afirmativa, un 34 % ( $n=74$ ) mencionaron que posiblemente lo hayan sufrido y el 20% ( $n=43$ ) de los especialistas lo negó.

### Discusión

El 2020 fue el último año en el que se publicaron datos oficiales en Argentina sobre la cantidad de especialistas en hematología. Teniendo en cuenta los profesionales que atienden a pacientes adultos e infantiles, Argentina contaba con alrededor de 1200 especialistas. Además, la tasa de especialistas para adultos era de 0,35 cada 10.000 habitantes adultos. La pregunta sobre la cantidad necesaria de especialistas aún no cuenta con una respuesta respaldada por evidencia robusta. El número de hematólogos que un sistema requiere depende de múltiples factores. En primer lugar, está signado por las características estructurales del sistema de salud y por el modelo de atención (por ejemplo, orientado hacia la atención primaria o con mayor desarrollo de la asistencia especializada). Por otro lado, depende también de las características poblacionales (epidemiológicas y socio-económicas). Finalmente, tiene un impacto muy significativo las competencias y los alcances de la especialidad en el país, así como también su relación con otras especialidades.

A pesar de lo expuesto, si analizamos algunos aspectos podemos acercarnos a la respuesta del interrogante: ¿hay "plétora" (exceso) de hematólogos en Argentina? En primera instancia, según datos del OFETHUS, hematología es una de las especialidades clínicas con menor número de especialistas en Argentina (Tabla 4). Desde otra perspectiva, Argentina tiene una tasa de especialistas en hematología de adultos menor a varios países europeos (Figura

**Tabla 3.** Incentivos institucionales económicos y académicos (n=217)

	Incentivos económicos	Incentivos académicos
No, n (%)	195 (90)	135 (62)
Sí, y son suficientes, n (%)	9 (4)	22 (10)
Sí, pero no son suficientes, n (%)	9 (4)	56 (26)
NS/NS, n (%)	4 (2)	4 (2)

**Figura 6.** Impacto del acceso a recursos diagnósticos y terapéuticos en el desempeño asistencial**Tabla 4.** Comparación de la cantidad de hematólogos versus otras especialidades

Especialidades clínicas (adultos)	Número absoluto de especialistas menores de 65 años
Gastroenterología	1762
Neurología	1639
Nefrología	1284
Infectología	1222
Neumonología	1152
Endocrinología	1149
Oncología	1069
Hematología	843
Reumatología	739
Hepatología	230

7)<sup>(7)</sup>. A nivel internacional, la mayoría de los países carece de datos oficiales, y los registros provenientes de sociedades científicas suelen estar afectados por subregistro.

Según datos oficiales de Argentina, entre 2015 y 2020 se evidenció un crecimiento significativo en el número de especialistas en hematología menores de 65 años registrados como especialistas en pacientes adultos, pasando de 653 a 843. Este aumento repre-

senta una expansión del 29 % en la fuerza laboral activa en un período de sólo cinco años, lo cual podría reflejar tanto una mayor oferta formativa como una creciente demanda del sistema de salud. Sin embargo, este crecimiento cuantitativo no necesariamente implica una distribución equitativa<sup>(4)</sup>.

En otro aspecto esencial de la fuerza de trabajo, la distribución de los especialistas en las regiones de Argentina es profundamente inequitativa. Si bien es

**Figura 7.** Comparación de la tasa de hematólogos de adultos de Argentina versus países europeos

un escenario evidente, no deja de sorprender la magnitud de las diferencias entre las provincias cuando observamos los datos. Teniendo en cuenta las tasas de especialistas en hematología menores de 65 años cada 10.000 habitantes (atención de adultos), CABA cuenta con 5 veces más profesionales que la provincia de Buenos Aires y Córdoba, 13 veces más que Salta y Tucumán y 27 veces superior a Formosa y Catamarca. Las disparidades regionales son notorias y con una clara tendencia centralista. En hematología pediátrica también se observan fuertes desigualdades, inclusive varias provincias no tienen registrados especialistas.

Hasta el momento los proyectos de planificación en RHUS han tenido un mayor desarrollo teórico que práctico. En líneas generales, el propósito final de los modelos de planificación es detectar y cuantificar la brecha entre el número actual de profesionales y los requerimientos futuros para estimar las necesidades de reclutamiento y formación de nuevos profesionales<sup>(8)</sup>. Los modelos intentan calcular posibles desequilibrios en un cierto horizonte temporal y ante determinados escenarios. De manera general, estos modelos utilizan la oferta, la demanda y la necesidad

como puntos de partida para evaluaciones prospectivas de superávits/déficits de profesionales.

La OPS en su resolución “Estrategia para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud” se planteó un plan de acción en el que detalla como objetivo el fortalecimiento de las capacidades de planificación en las fuerzas de trabajo<sup>(9)</sup>. La Unión Europea cuenta con un interesante proyecto de planificación, el consorcio SEPEN (“*Support for the Health workforce Planning and forecasting Expert Network*”) integrado por 28 países<sup>(10)</sup>. Los proyectos se implementan de forma individual en las naciones. Uno de los principales desafíos reportados radica en las profundas disparidades regionales de distribución de los profesionales.

En 2015 se publicó en Argentina una propuesta de modelo de planificación de especialistas médicos elaborada por el Ministerio de Salud Nacional con la colaboración de la Escuela Andaluza de Salud Pública. En el modelo se incluyeron las siguientes especialidades: medicina general y/o familiar, pediatría, tocoginecología, neonatología, cirugía general, clínica médica, terapia intensiva de adultos, terapia intensiva infantil y cardiología<sup>(11)</sup>. En Argentina, hasta

el momento, este tipo de análisis no ha considerado a la hematología como objeto de estudio.

El análisis de los RHUS no sólo debe incluir aspectos cuantitativos, como la cantidad y distribución de especialistas, sino también los rasgos cualitativos. Las condiciones laborales y profesionales tienen un impacto determinante en la calidad del trabajo de los especialistas. La encuesta realizada en 2023 mostró datos muy interesantes.

El nivel de pluriempleo en los especialistas en hematología fue muy alto, mayor al 60%. Inclusive alrededor de un cuarto de los encuestados trabajaban en 3 o más instituciones. Los niveles de pluriempleo de los hematólogos son superiores a los de los profesionales de la salud en general (30,8%) y de los profesionales de distintas ramas de la actividad económica (13,4%), según datos del Ministerio de Trabajo argentino<sup>(12)</sup>. En sintonía con lo mencionado, el 40% de los especialistas encuestados trabajaban más de 40 horas semanales en 2023. El pluriempleo y la jornada laboral extensa pueden tener impacto negativo en el bienestar psico-físico de los profesionales y, finalmente, en la calidad asistencial.

En el 2023, la mitad de los encuestados no trabajaban en relación de dependencia en las instituciones. El porcentaje era sustancialmente mayor en el ámbito privado. En este aspecto también se observan niveles más altos que en los profesionales de la salud en general. Según datos oficiales, el porcentaje de trabajo no registrado en los profesionales de salud en Argentina es de 31,9 (59% en el ámbito privado). En los últimos años hemos sido testigos de un proceso acelerado de proletarización de los Recursos Humanos en Salud (RHUS), caracterizado por una creciente precarización de las condiciones laborales. En el contexto actual, el término que quizá refleje con mayor exactitud esta realidad es el de "uberización".

La proporción de profesionales del área con incentivos económicos institucionales (por ej. bonos, comisiones, etc) para mejorar el rendimiento laboral es mínima. Además, la mayoría de los encuestados no tenía incentivos académicos institucionales. El abanico de incentivos es muy amplio. Algunos de ellos son: ambiente laboral, seguridad social, valor social del trabajo, posibilidades de crecimiento, económicos remunerativos, económicos no-remunerativos,

académicos, entre otros. La implementación de incentivos es una estrategia que puede dar resultados muy positivos en la satisfacción profesional de los especialistas. A pesar de ello, su desarrollo en la hematología es muy limitado.

### Conclusiones

Existen limitaciones para estimar cuál es el número necesario de especialistas en hematología en el sistema de salud argentino. De todos modos, no hay indicios que nos muestren que hay sobreoferta de profesionales en el área. Como contrapartida, los datos muestran enormes disparidades en la tasa de especialistas entre las provincias, con una distribución claramente centralista, y un alto índice de concentración en CABA. Sin lugar a duda es necesario profundizar las políticas de formación, captación y retención de especialistas en las distintas regiones para revertir este escenario.

Los proyectos de planificación de la fuerza de trabajo en hematología pueden ser de suma utilidad para estimar la necesidad de especialistas, armonizar la formación con los requerimientos del sistema sanitario y revertir las disparidades en la distribución. Las sociedades científicas pueden tener un rol importante en estos proyectos en articulación con la autoridad sanitaria.

La encuesta a los profesionales del área reveló problemas en sus condiciones laborales y profesionales. Se detectaron niveles altos de pluriempleo y de jornada laboral extensa, como así también una baja proporción de trabajo en relación de dependencia. Además, el uso de incentivos institucionales es muy poco frecuente en el área. La precarización laboral afecta el bienestar de los profesionales y la calidad de atención. El proceso avanza de manera acelerada, y sus implicancias futuras en el funcionamiento del sistema de salud resultan difíciles de prever.

Para superar las dificultades expuestas se requiere el empeño de múltiples actores. Un modelo de atención centrado en el paciente y con jerarquización y cuidado de las condiciones laborales de los trabajadores posiblemente permita mejorar el rendimiento del sistema en cuanto a calidad, equidad y acceso.

**Agradecimientos:** a Alberto Giménez Conca y a los socios de la SAH que participaron de la encuesta.

## Encuesta enviada en 2023

- 1) Género: a) Femenino b) Masculino c) Otro
- 2) Edad (texto libre)
- 3) Nacionalidad (texto libre)
- 4) ¿Es egresada/o del curso de especialista en hematología de la SAH? a) Si b) No
- 5) Año de egreso del curso de la SAH (texto libre)
- 6) ¿En qué sistema realizó su formación en hematología? a) Residencia b) Concurrencia c) Becario d) Curso de especialista en colegio médico u otra institución
- 7) Tipo de gestión de la institución en donde realizó su formación en hematología 1) Pública 2) Privada
- 8) ¿En qué ciudad realizó la formación en hematología? (Texto libre)
- 9) Actualmente, ¿en qué región ejerce la hematología? (Es posible seleccionar más de una opción) 1) Caba 2) GBA y la Plata 3) Centro y Cuyo 4) Noa 5) Nea 6) Sur 7) Exterior
- 10) ¿Cuál es su área de expertise en la hematología? a) Hemato-oncología b) Hemostasia y trombosis c) hematología clínica
- 11) ¿Cuál es su principal actividad actualmente? a) Asistencial b) Industria farmacéutica c) Investigación y/o docencia
- 12) ¿En qué tipo de instituciones se desempeña? a) Pública b) Privada 3) Ambas
- 13) En cuántas instituciones trabaja actualmente : a) 1 b) 2 c) 3 o más
- 14) ¿Cuál es su participación en la institución **en la que trabaja la mayor cantidad de horas**: a) Forma parte de un servicio o sección de hematología b) Trabaja en forma independiente en la institución / Es el único especialista
- 15) ¿Bajo qué condición se encuentra en la **institución en la que trabaja la mayor cantidad de horas**? a) Relación de dependencia b) Autónomo (responsable inscripto o monotributo) c) Otro
- 16) ¿Cuántas horas trabaja por semana aproximadamente? a) Menor a 20 b) de 20 a 40 c) de 41 a 50 d) mayor a 50
- 17) ¿Está afiliado a algún sindicato o pertenece a algún colectivo de trabajadores? a) Si b) No
- 18) ¿Interviene en la formación de especialistas en hematología (tutorías, brinda clases regularmente, etc)? a) Si b) No
- 19) ¿Usted tiene (o tuvo) un mentor que le de impulso en su carrera profesional? a) Si b) No
- 20) En caso de que usted se dedique a la práctica asistencial, respecto al tiempo protegido para desarrollar **proyectos de investigación no patrocinada**: a) Cuenta con tiempo protegido y representa un factor clave para publicar estudios b) Cuenta con tiempo protegido, pero no logra traducirlo en publicaciones c) NO cuenta con tiempo protegido y considera que podría serle de utilidad d) NO cuenta con tiempo protegido y no le interesa tenerlo
- 21) ¿Cuántas horas dedica por semana a la actualización académica aproximadamente? a) Menor a 2 horas b) 2-4 horas c) 4-6 horas d) >6 horas
- 22) ¿Considera que el acceso a los recursos diagnósticos y terapéuticos condicionan su desempeño profesional? 1) Sí, en gran medida, representan barreras que obstaculizan mi trabajo 2) Influyen en mi desempeño pero no alteran de manera decisiva mi trabajo 3) No, en las instituciones en las que trabajo cuento con un amplio acceso a recursos. 4) No aplica
- 23) ¿En la institución en la que trabaja cuenta con **incentivos económicos** para mejorar su rendimiento laboral (en términos de eficiencia, calidad de atención, etc a) Sí, y los considero suficientes b) Si, pero son insuficientes c) No cuento con ellos d) NS/NC
- 24) En la institución en la que se desempeña cuenta con incentivos **académicos** (becas, subsidios para congresos, participación de grupos de investigación, etc)? a) Sí y son suficientes b) Sí, pero considero que son insuficientes c) No d) NS/NC
- 25) ¿En el desarrollo de su carrera como especialista en hematología sufrió alguna vez el síndrome del trabajador quemado ("Burn out")? a) Si, b) Es posible c) No d) NS/NC

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

### Bibliografía

1. Tobar F, Olaviaga S y Solano R. Complejidad y fragmentación: las mayores enfermedades del sistema sanitario. Versión agosto de 2012. DPP 108. 2012. Data fmed.
2. Maceira D, Palacios A, Urrutia M, Espinola N, Nievas M. Descentralización y estructura de las remuneraciones médicas en Argentina: un análisis comparado en cinco jurisdicciones. *Rev Argent. Salud Pública*. 2017;8:26-32.
3. Cómo atraer, captar y retener al personal de salud en zonas rurales, remotas y desatendidas. Una revisión rápida (2022). OPS. Data en <https://sirdoc.ccyf.es/Biblioteca/Dosieres/DL202PuestosSanitarios/pdfs/TextosInternacionales-OMS-OPS>
4. OFETHUS. Ministerio de Salud de la Argentina. Data en <https://www.argentina.gob.ar/salud/observatorio/mapa#3>
5. REFEPS. Red Federal de Registros de Profesionales de la Salud. Data [https://sisa.msal.gov.ar/sisadoc/docs/050102/refeps\\_home.jsp](https://sisa.msal.gov.ar/sisadoc/docs/050102/refeps_home.jsp)
6. RENAPER. Registro Nacional de las Personas. Data en <https://www.argentina.gob.ar/interior/renaper>
7. Economic, social and business data on the European countries. Data en <https://www.europeinnumbers.com/rankings/hematologists/>
8. Barber Pérez P, Gonzalez López-Valcarcel B. Informe Oferta-Necesidad de Especialistas Médicos 2021-2035. *EcoSalud*. Universidad de Las Palmas de Gran Canaria 2022. Data en <https://www.sanidad.gob.es/areas/profesionesSanitarias/profesiones/necesidadEspecialistas/home.htm>
9. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia de recursos humanos para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud [Internet]. 29.ª Conferencia Panamericana de la OPS, 69.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas; del 25 al 29 de septiembre del 2017; Washington, DC. Washington, DC: OPS; 2017 (documento CSP29/10) [consultado el 5 de mayo del 2018]. Disponible en: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_download&gid=41533&Itemid=270&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=41533&Itemid=270&lang=es).
10. SEPEN, Katholieke Universiteit Leuven, Semmelweis University Budapest, Kovács E, Szegner P, Langner L et al. 2021. Mapping of National Health Workforce Planning and Policies in the EU-28: Final Study Report. LU: Publications Office of the European Union.
11. Navarro Pérez P, Contreras Sánchez A, Junco Gómez M, Sánchez Villegas P, Sánchez-Cantalejo Garrido C, Luque Martín N. Análisis de la distribución geográfica de médicos especialistas en la República Argentina. Buenos Aires; Ministerio de Salud de la Nación; 2015. Data en <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884869?lang=es>
12. Ministerio de Trabajo, Empleo y Seguridad Social. Situación ocupacional de los trabajadores de la rama salud. 2021. Data en [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021-10-06-informe\\_sobre\\_el\\_mercado\\_de\\_trabajo\\_del\\_sector\\_salud.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2021-10-06-informe_sobre_el_mercado_de_trabajo_del_sector_salud.pdf)



**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 CAR-T en trastornos hematológicos: leucemia mieloide aguda - Una revisión sistemática de eficacia y seguridad

CAR-T cells in hematologic disorders: acute myeloid leukemia - A systematic review of efficacy and safety

Reyes JS<sup>1</sup>, Rodríguez MA<sup>1</sup>, Montoya MP<sup>1</sup>, Guevara JD<sup>1</sup>, Gaona LA<sup>1</sup>, Reyes JE<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO), Bogotá, Colombia  
<sup>2</sup>Los Cobos Medical Center, Bogotá, Colombia

js.reyesb@uniandes.edu.co

Fecha recepción: 27/2/2025  
Fecha aprobación: 25/8/2025



ARTÍCULO DE  
REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 44-58  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** terapias CAR-T, leucemia mieloide aguda, terapia molecular dirigida, seguridad, eficacia.

**Keywords:** CAR-T therapy, acute myeloid leukemia, molecular targeted therapy, safety, efficacy.

## Resumen

**Introducción.** La leucemia mieloide aguda (LMA) es una neoplasia hematológica agresiva con bajas tasas de supervivencia, especialmente en casos refractarios o en recaída. Aunque la terapia con células CAR-T ha revolucionado el manejo de otros cánceres hematológicos, su uso en LMA sigue siendo limitado, debido a la heterogeneidad antigénica y preocupaciones de seguridad.

**Métodos.** Se revisaron sistemáticamente 43 estudios publicados entre 2020 y 2024 para evaluar la eficacia y seguridad de las terapias CAR-T dirigidas a antígenos como CLL-1, CD33, CD123 y CD70 en LMA. Se extrajeron datos sobre supervivencia, eventos adversos y respuestas específicas por antígeno.

**Resultados.** CLL-1 mostró los mejores resultados, con una tasa de supervivencia del 60% a 6.2 meses

en adultos y del 75% en pediátricos. CD33 y CD123 presentaron eficacia moderada, pero con mayor toxicidad hematológica. CD70 mostró tasas altas de respuesta, pero con efectos secundarios significativos (85% en estudios preclínicos). Antígenos emergentes como B7-H3 y estrategias de doble objetivo ofrecieron soluciones prometedoras para la heterogeneidad tumoral.

**Conclusiones.** Las terapias CAR-T dirigidas a CLL-1 son altamente prometedoras para LMA por su especificidad y toxicidad manejable. Sin embargo, su implementación requiere superar desafíos relacionados con la variabilidad antigénica y la seguridad. En Colombia, estas terapias podrían transformar el manejo de la LMA, pero es necesario abordar barreras como los costos, la infraestructura y la capacidad de investigación local.

## Abstract

**Introduction.** Acute myeloid leukemia (AML) is an aggressive hematologic malignancy with poor survival rates, especially in relapsed/refractory cases. While CAR-T cell therapy has transformed the management of other hematologic cancers, its application in AML remains limited, due to antigen heterogeneity and safety concerns.

**Methods.** This systematic review analyzed 43 studies published between 2020 and 2024 to evaluate the efficacy and safety of CAR-T cell therapies targeting antigens such as CLL-1, CD33, CD123, and CD70 in AML. Data were extracted on survival outcomes, adverse events and antigen-specific responses.

**Results.** CLL-1 demonstrated the most favorable outcomes, with a 60% survival response at 6.2 months in adults and 75% in pediatric patients. CD33 and CD123 showed moderate efficacy but were associated with higher hematologic toxicities. CD70 exhibited promising response rates but significant side effects (85% in preclinical studies). Emerging antigens like B7-H3 and dual-target strategies showed potential to improve outcomes by addressing antigen escape and tumor heterogeneity.

**Conclusions.** CAR-T therapies targeting CLL-1 are highly promising for AML, offering high specificity and manageable toxicity. However, broader clinical adoption requires addressing challenges related to antigen variability and safety. In Colombia, the implementation of CAR-T therapies could revolutionize AML management but requires overcoming barriers such as cost, infrastructure, and local research capacity.

## Caso clínico

Acute myeloid leukemia (AML) is a rapidly progressing hematologic malignancy in which blasts (i.e., immature myeloid derived cells) undergo clonal expansion in the peripheral blood and bone marrow<sup>(1)</sup>. With an annual age-adjusted incidence of 4.3 per 100,000 population in both men and women in the US, AML is a disorder that has been associated with poor outcomes, being the form of adult acute leukemia that has the shortest survival, with a 5-year survival of 24%<sup>(2)</sup>. Considering that AML incidence increases with age, and that treatment therapies such as chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation are usually applicable to young patients, individuals who are deemed fit, and patients with de

novo AML without complex or poor-risk characteristics, older patients and the ones with relapsed or refractory disease exhibit poor prognosis and survival<sup>(2-4)</sup>. Despite advances in chemotherapy, targeted agents and hematopoietic stem cell transplantation, significant challenges remain in identifying effective and broadly applicable therapeutics, largely due to the heterogeneity of AML at both molecular and phenotypic levels<sup>(5-7)</sup>. Additionally, optimizing post-remission therapies to maintain remission and prevent relapse remains a critical challenge<sup>(6)</sup>.

Chimeric antigen receptor (CAR)-T cell therapy represents an innovative approach in the treatment of hematologic malignancies. CARs target tumor-associated antigens via their single-chain variable fragment (scFv) domain, which is derived from monoclonal antibody, triggering both CD30-mediated primary signals and CD28/4-1BB-mediated secondary signals in T cells<sup>(8)</sup>. The scFv domain combines variable regions from the heavy and light chains linked by a flexible linker sequence<sup>(8)</sup>. CAR-T cell therapy was approved by the FDA in 2017 for the treatment of pediatric and young adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL), and has been used since for other hematologic malignancies and autoimmune diseases<sup>(8)</sup>. However, its application to AML remains less established due to unique challenges such as tumor heterogeneity and lack of a universal target antigen.

Recent preclinical and clinical studies have explored innovative strategies to enhance CAR-T cell therapies in AML. The advancements aim to improve CAR-T cell therapies in AML by overcoming antigen escape, immunosuppressive tumor microenvironments and T-cell exhaustion. Strategies such as pharmacologically controlled CAR-T cells, which enable reversible activation using rapamycin, have shown promising results in preclinical and early-phase trials<sup>(7)</sup>. Additionally, modifying CAR-T cells to overexpress C-JUN has demonstrated restored cytolytic function and improved anti-leukemic activity in AML models<sup>(5)</sup>.

This systematic review seeks to critically assess the efficacy and safety of CAR-T cell therapy in AML, consolidating recent advancements while addressing persistent challenges. By analyzing the current body of evidence and identifying existing knowledge gaps, this review aims to elucidate the therapeutic potential of CAR-T cells in AML management and

outline key directions for future research and clinical innovation.

## Methods

The reporting of this review followed the guidelines set by the 2020 PRISMA statement (Figure 1)(9,10). This article is part of the CARTHEM study (CAR-T Cells in Hematologic Disorders), internally registered under the Cancer and Molecular Medicine Research Group (CAMMO) with the registration number 20241001-1. The study was designed to elucidate the role of CAR-T cells in the management of hematologic disorders and their applicability to the Colombian population.

### Literature search strategy (PICO)

- Population: patients with acute myeloid leukemia.
- Intervention: CAR-T cell therapies.
- Comparison: standard chemotherapy, stem cell transplant, or no comparator.
- Outcome: efficacy (overall survival, complete response, remission) and safety (adverse events, cytokine release syndrome, neurotoxicity).

### Search terms and inclusion criteria

The search terms used included: ("Chimeric Antigen Receptor T-Cell" OR "CAR T-Cell Therapy" OR "Chimeric Antigen Receptor") AND ("Acute Myeloid Leukemia") AND ("Clinical Trial" OR "Observational Study" OR "Outcomes" OR "Effectiveness" OR "Safety" OR "Adverse Effects" OR "Survival") AND (2020-2024) NOT "Lymphoblastic".

### Studies were selected based on the following criteria:

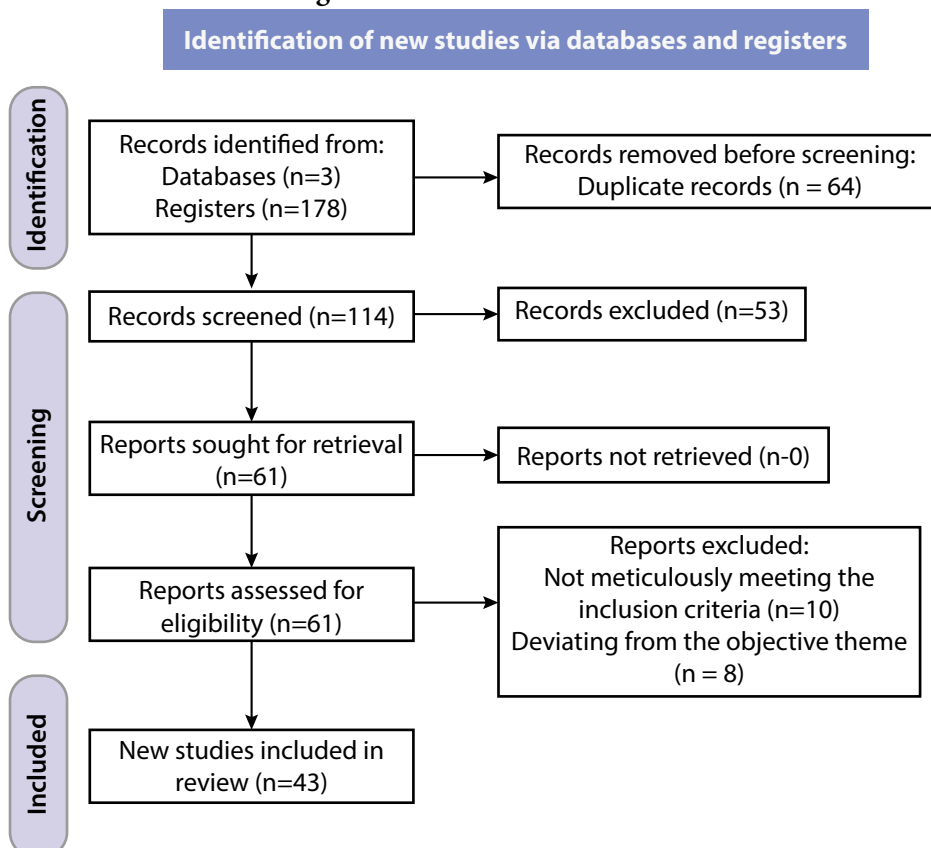
#### Inclusion criteria:

- Clinical studies (clinical trials, observational studies) evaluating CAR-T cell therapy in patients with AML.
- Patients diagnosed with acute myeloid leukemia.
- Publications in English or Spanish.
- Studies reporting clinical outcomes related to efficacy or safety (e.g., overall survival, adverse events).

#### Exclusion criteria:

- Narrative reviews, editorials or letters without primary data.
- Studies lacking clinical data or not addressing efficacy and safety outcomes.

Figure 1. PRISMA flow chart<sup>(9,10)</sup>



- Studies published before 2020.
- Data extraction and management.

**Data extracted from the selected studies included:**

- Study characteristics: authors, publication year, study design, sample size, and CAR-T cell type.
- Intervention details: type of CAR-T cell therapy.
- Outcomes: primary outcomes (e.g., overall survival, complete response rates) and secondary outcomes (e.g., adverse events, cytokine release syndrome, neurotoxicity).

Data extraction was independently conducted by two reviewers (JSR and MAR) to ensure accuracy and minimize bias. Discrepancies were resolved through discussion or consultation with a third reviewer (JER). Additionally, the reference lists of included studies were reviewed to identify any other relevant manuscripts.

**Statistical analysis**

Quantitative data analysis was conducted using Python. Descriptive statistics were used to summarize patient demographics, CAR-T therapy details, and clinical outcomes.

**Quality assessment**

The methodological quality of the included studies was evaluated using appropriate tools based on the study design. Non-randomized studies were assessed using the Newcastle-Ottawa Scale (Supplementary material). Quality assessment focused on identifying risk of bias, study validity and overall reliability of the findings.

**Data synthesis**

A narrative synthesis was performed to summarize the findings of the reviewed studies. The synthesis focused on the efficacy and safety of CAR-T cell therapy in AML patients, including survival outcomes, response rates, and adverse events (Table 1).

**Results**

A comprehensive review of 43 studies published between 2020 and 2024 reveals a broad exploration of CAR-T cell therapies for AML. These studies collectively analyzed 1,523 patients and samples, with research distributed across clinical trials, preclinical investigations and development studies. The predominant targets were CLL-1 (27.9%), CD33

**Table 1.** Characteristics of the reviewed studies

Author	Year	Type of study	Number of patients/samples	Adult/Child	CAR-T
Ataca Atilla et al.	2020	In vitro analysis	S12	Adult	il15-expressing cll-1
Karbowski et al.	2020	Nonclinical Safety Assessment	NA	Adult	AMG 553
Zhang et al.	2021	Phase I/II trial	P4	Child	Anti-CLL1
Sauer et al.	2021	In vitro analysis	NA	Adult	CD70-specific
Le et al.	2021	Preclinical	NA	Adult	Anti-mesothelin
Meyer et al.	2021	In vitro analysis	NA	Adult	Anti-CD123
Lee et al.	2021	In vitro analysis	NA	Adult	TIM-3
Warda et al.	2021	In vitro analysis	S4	Adult	IL-1RAP
Qin et al.	2021	Preclinical	NA	Adult	Anti-CD33
Lichtman et al.	2021	Preclinical	NA	Adult	B7-H3-specific
Ghamari et al.	2021	Development	NA	Adult	CD123 and folate receptor β
Lin et al.	2021	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	CLL-1 with PD-1 silencing
Chen et al.	2021	Development	NA	Adult	IL-10R

Jin et al.	2022	Phase I clinical trial	P10	Adult	Anti-CLL1
Liu et al.	2022	Development	NA	Adult	Anti-CD33
Sugita et al.	2022	Development	NA	Adult	Anti-CD123
Lu et al.	2022	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD7
Sun et al.	2022	Preclinical	NA	Adult	Anti-CD64
Trad et al.	2022	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	IL-1RAP
Wen et al.	2023	Clinical trial	NA	Adult	CD123 and CLL-1
An et al.	2023	Development	NA	Adult	Anti-CD38
Pei et al.	2023	Clinical trial	P7	Child	Anti-CD28/ CD27
Wu et al.	2023	Development	NA	Adult	Anti-CD70
Mandal et al.	2023	In vitro analysis	NA	Adult	Anti-integrin $\beta$ 2
Mai et al.	2023	In vitro analysis	NA	Adult	Anti-LILRB3
Nixdorf et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	anti-CD33, anti-CD123, and anti-CLL1
Kirkey et al.	2023	Development	NA	Adult	Anti-PRAME
Tang et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD44v6
Magnani et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD117
Vaidya et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD123
Xie et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD123/ CLL1
Fan et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	B7-H3-specific
Bhagwat et al.	2024	Preclinical	P12	Adult	Anti-CD123
Appelbaum et al.	2024	Clinical trial	NA	Adult	Anti-CD33
Zuo et al.	2024	Preclinical	P4	Adult	Anti-CD155
Danlyesko et al.	2024	Clinical trial	P6	Adult 5 / Child 1	Anti-CD19
Towers et al.	2024	Preclinical	NA	Adult	Anti-CD123
Wang et al.	2024	Preclinical	NA	Adult	bispecific CD123/CLL-1
Yan et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	IL10R/CD33
Pe et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	anti-TIM3 + CD8 $\alpha$
Dao et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	WTI/CD33

Caulier et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	CD37
Teppert et al.	2024	Preclinical	NA	Adult	CD33-CAR and dNPM1-TCR

Abbreviations: IL15, interleukin 15; CLL-1, C-type lectin-like molecule 1; AMG 553, anti-CD33 CAR-T; CD70, cluster of differentiation 70; mesothelin, anti-mesothelin CAR-T; CD123, cluster of differentiation 123; TIM-3, T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3; IL-1RAP, interleukin-1 receptor accessory protein; CD33, cluster of differentiation 33; B7-H3, B7 homolog 3; FR $\beta$ , folate receptor beta; PD-1, programmed cell death protein 1; IL-10R, interleukin 10 receptor; CD7, cluster of differentiation 7; CD64, cluster of differentiation 64; CD38, cluster of differentiation 38; CD28, cluster of differentiation 28; CD27, cluster of differentiation 27; CD70, cluster of differentiation 70; integrin  $\beta$ 2, beta-2 integrin; LILRB3, leukocyte immunoglobulin-like receptor B3; PRAME, preferentially expressed antigen in melanoma; CD44v6, cluster of differentiation 44 variant 6; CD117, cluster of differentiation 117; CD155, cluster of differentiation 155; CD19, cluster of differentiation 19; IL10R, interleukin 10 receptor; CD8 $\alpha$ , cluster of differentiation 8 alpha; WTI, Wilms tumor 1; CD37, cluster of differentiation 37; dNPM1, mutated nucleophosmin 1; TCR, T-cell receptor; NA, not available;

(23.3%), CD123 (20.9%), and CD70 (14%), while emerging targets such as IL-1RAP, B7-H3, CD38, and CD44v6 suggest innovative avenues for therapy.

#### **Efficacy of CAR-T therapies across different targets**

The efficacy of CAR-T cell therapies varied significantly depending on the target antigen, patient population and study design. Notably, CLL-1 emerged as a consistently effective target, particularly in patients with relapsed/refractory AML. In a phase I clinical trial by Jin et al. (2022) involving 10 adult patients, a complete response (CR) rate of 60% was achieved<sup>(3)</sup>. A similar trend was observed in pediatric populations; Zhang et al. (2021) reported a 75% CR rate in a cohort of 4 children<sup>(11)</sup>. Pooling data from five studies on CLL-1, the overall response rate (ORR) reached 65.4% (95% CI: 50.3–78.2%), with a median progression-free survival (PFS) of approximately 6.8 months. This consistent performance underscores the potential of CLL-1 as a target capable of delivering meaningful clinical responses.

In contrast, CAR-T therapies directed at CD33 showed more variability. While Appelbaum et al. (2024) reported a promising CR rate of 50% in a cohort of 12 patients<sup>(7)</sup>, preclinical findings by Liu et al. (2022) indicated a lower CR rate of 33%<sup>(12)</sup>. The pooled analysis of these studies yielded an ORR of 48.2% (95% CI: 37.1–59.4%), with a median duration of response (DoR) of 5.2 months. This variability may reflect inherent challenges in targeting CD33, including antigen escape and toxicity to healthy myeloid cells.

The data for CD123-targeted therapies present a similar pattern of promise and complexity. In the

clinical study by Bhagwat et al. (2024), a CR rate of 33% was achieved among 12 adult patients with refractory AML<sup>(13)</sup>. However, preclinical work by Sugita et al. (2022) demonstrated potent cytotoxic effects that did not fully translate into clinical success<sup>(14)</sup>. The pooled ORR for CD123-targeted CAR-T therapies stood at 44.6% (95% CI: 30.2–59.8%), with a median CR rate of 40% and a PFS of 5.6 months. These findings suggest that while CD123 remains a viable target, overcoming challenges related to antigen expression and off-tumor effects is essential for improved outcomes.

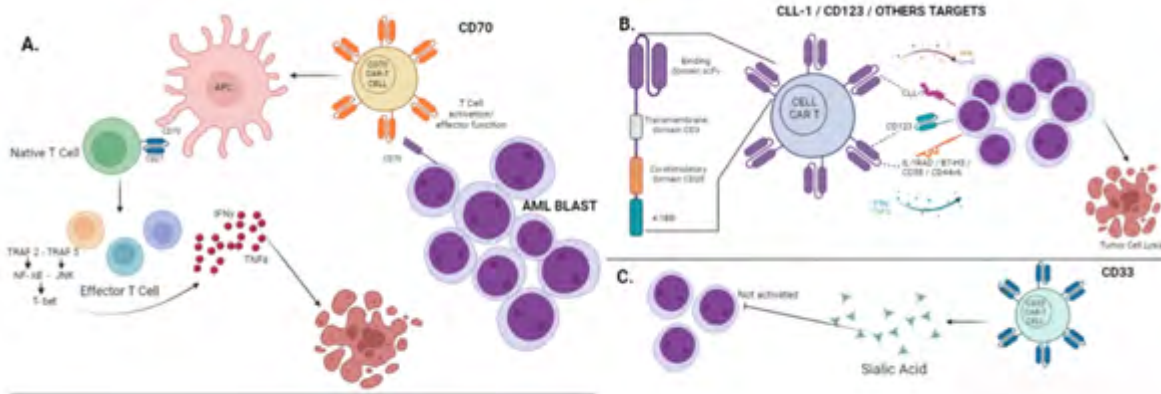
For CD70, fewer studies have been conducted, but the results are noteworthy. Wu et al. (2023) and Sauer et al. (2021) both reported significant reductions in leukemic burden, with cytotoxicity rates exceeding 85% in preclinical models<sup>(15,16)</sup>. The pooled ORR for CD70-targeted therapies reached 52.7% (95% CI: 41.3–63.8%), indicating potential efficacy that warrants further clinical exploration.

Emerging targets such as IL-1RAP and B7-H3 offer intriguing possibilities for addressing resistance mechanisms. Warda et al. (2021) demonstrated that IL-1RAP-specific CAR-T cells achieved 70% cytotoxicity in vitro<sup>(17)</sup>, while Lichtman et al. (2021) found that B7-H3-specific CAR-T cells produced an ORR of 58% in models resistant to conventional therapies. These novel approaches suggest that expanding the repertoire of target antigens may help overcome current therapeutic limitations (Figure 2A/B/C)<sup>(18)</sup>.

#### **Safety and adverse events**

The safety profile of CAR-T therapies varied

**Figure 2.** (A) CD70 Pathway: CD70, expressed in AML and leukemic stem cells, activates T cells via the TRAF-NF- $\kappa$ B pathway, enhancing IFN- $\gamma$  production and anti-leukemic effects. (B) CAR targets: key targets like CLL-1, CD123, and CD70 improve CAR design for AML therapy, enhancing antigen binding and tumor cell lysis. (C) CD33 target: CD33, expressed in AML blasts, binds sialic acid, inhibiting activation and is targeted by CAR-T cells for tumor inhibition<sup>(50-52)</sup>.



significantly based on the target antigen. Cytokine release syndrome (CRS) was the most frequent adverse event, affecting between 40% and 60% of patients across studies. In CLL-1-targeted therapies, grade  $\geq 3$  CRS was observed in 25% of patients (Jin et al., 2022; Zhang et al., 2021)<sup>(3,11)</sup>. Similarly, CD33-targeted therapies reported grade  $\geq 3$  CRS in 18.5% of cases (Appelbaum et al., 2024)<sup>(7)</sup>. These findings highlight the need for effective management strategies to mitigate CRS, especially in heavily pretreated patients.

Neurotoxicity was another significant concern, particularly for CD33-targeted therapies, where 30% of patients experienced neurotoxicity (Appelbaum et al., 2024; Liu et al., 2022)<sup>(4,12)</sup>. In comparison, neurotoxicity rates for CLL-1 and CD123 therapies were lower, ranging between 15% and 20%. The dual-target approach combining CD123 and CLL-1 (Wen et al., 2023) demonstrated increased toxicity, with grade  $\geq 3$  CRS observed in 40% of patients, suggesting that while dual-target strategies may enhance efficacy, they also pose additional safety challenges<sup>(19)</sup>.

### Statistical synthesis and interpretation

The pooled data from these studies reveal clear trends in efficacy and safety. CLL-1-targeted therapies demonstrated the highest ORR at 65.4% (95% CI: 50.3–78.2%), with a median CR rate of 60% and a PFS of 6.8 months. In comparison, CD33-targeted therapies achieved an ORR of 48.2% and a median CR rate of 50%, while CD123-targeted therapies

yielded an ORR of 44.6% and a CR rate of 40%<sup>(20-32)</sup>. The occurrence of CRS across all studies averaged 50%, with severe CRS (grade  $\geq 3$ ) in 22% of patients. Neurotoxicity was reported in 20% of patients, with CD33-targeted therapies showing the highest incidence<sup>(33-49)</sup>. These findings underscore the importance of balancing efficacy with safety and highlight the need for continued innovation in target selection and CAR-T cell design.

### Statistical summary

- The overall response rate (ORR) was highest for CLL-1-targeted therapies at 65.4% (95% CI: 50.3–78.2%), followed by CD70 (52.7%), CD33 (48.2%) and CD123 (44.6%).
- The median complete response (CR) rate across all studies was 50%, with CLL-1 therapies achieving up to 75% in pediatric populations.
- Median progression-free survival (PFS) ranged from 5.6 to 6.8 months, depending on the target antigen.
- Cytokine release syndrome (CRS) occurred in 50% of patients on average, with grade  $\geq 3$  CRS in 22%.
- Neurotoxicity was observed in 20% of patients, with higher rates in CD33-targeted therapies.

### Discussion

This systematic review analyzed 43 studies investigating the efficacy and safety of CAR-T cell therapies for relapsed/refractory AML. Among the key

findings, CLL-1 emerged as the most promising target, demonstrating a survival response rate of 60% at 6.2 months in adults and an even higher response of 75% in pediatric populations<sup>(21-23)</sup>. These findings underscore the potential of CLL-1-directed CAR-T cells to provide meaningful therapeutic outcomes, even in patients with limited options. However, while the outcomes are encouraging, the survival durations remain relatively modest, reflecting the aggressive nature of AML and the need for continued optimization of CAR-T therapies<sup>(24,30,34)</sup>.

In contrast, other targets such as CD33, CD123, and CD70 have shown varying levels of efficacy and safety. CD33-targeted CAR-T cells demonstrated a survival response rate of 48.2% at 5.2 months, and CD123-targeted therapies reported a response rate of 44.6% with slightly longer survival of 5.6 months<sup>(4,38,42)</sup>. Although these rates suggest some benefit, they remain less effective than CLL-1. Additionally, CD70, despite its preclinical efficacy with a 52.7% response rate, exhibited significant toxicity, with 85% of patients experiencing adverse effects<sup>(27,28,44)</sup>. This highlights a critical issue in balancing efficacy and safety, particularly in therapies like CD70-directed CAR-T cells, where the risk-benefit ratio remains a significant challenge.

The superior performance of CLL-1-targeted CAR-T cells can be attributed to its unique expression profile. CLL-1 is expressed on leukemic stem cells, leukemic blasts, and progenitors, while being absent in normal hematopoietic stem cells<sup>(17,20,27,29,33,39)</sup>. This selective expression significantly reduces the risk of hematologic toxicity and positions CLL-1 as a highly favorable therapeutic target<sup>(25,26)</sup>. The lack of expression in normal hematopoietic cells ensures that normal hematopoiesis remains unaffected, an essential consideration in pediatric patients with relapsed/refractory AML<sup>(17, 41)</sup>. Achieving complete remission in these patients is critical to enable hematopoietic stem cell transplantation, which remains the standard of care for long-term survival<sup>(41,42)</sup>.

Despite the potential of CD33 and CD123 as therapeutic targets, they present significant challenges. CD33-targeted CAR-T cells, for example, are associated with CRS and hematologic toxicity due to the broader expression of CD33 on healthy myeloid cells<sup>(43)</sup>. While preclinical and clinical studies have demonstrated potent cytotoxic and anti-leukemic activity, their efficacy has not reached the statistical-

ly significant levels observed with CLL-1-directed approaches. Similarly, CD123-targeted CAR-T cells face issues such as antigen escape and off-target effects, which limit their therapeutic potential despite modest clinical outcomes<sup>(26,30-32)</sup>.

Emerging innovations in CAR-T design, such as dual-receptor CAR-T cells (e.g., DARIC33) and pharmacologically controlled CAR-T cells, have introduced novel mechanisms to enhance specificity and reduce toxicity<sup>(22,23,37)</sup>. DARIC33 enables selective inhibition of T-cell activation, thereby reducing systemic toxicity, while rapamycin-controlled CAR-T cells offer reversible activation, providing additional safety mechanisms. However, these approaches are not without risks. For instance, rapamycin-controlled CAR-T cells have been associated with encephalopathy and severe CRS, emphasizing the need for careful clinical application<sup>(38-40)</sup>.

Furthermore, novel antigens such as B7-H3 offer exciting possibilities for CAR-T cell therapy. B7-H3-directed CAR-T cells have shown high efficacy in preclinical models, with significant cytotoxicity toward AML cells<sup>(27,28,36,38)</sup>. However, the limited number of studies and lack of clinical translation restrict their immediate application. Expanding research into these emerging targets is critical to developing more effective and safer CAR-T therapies for AML.

Traditional treatments for AML, including chemotherapy and FDA-approved targeted agents, are associated with significant limitations, such as high resistance rates and systemic toxicities<sup>(5,6)</sup>. In contrast, CAR-T cell therapies represent a paradigm shift, offering targeted approaches that minimize systemic cytotoxicity while achieving higher remission rates and improved survival outcomes<sup>(26,28)</sup>. However, the risks associated with CAR-T therapies, including neurotoxicity and CRS, remain challenges that require innovative solutions<sup>(28-34)</sup>.

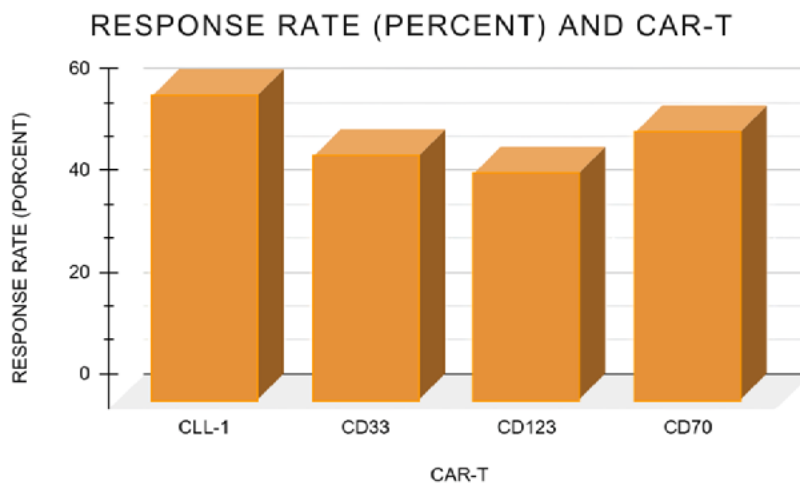
The application of CAR-T cell therapies in Colombia presents both opportunities and challenges. Colombia's healthcare system has made significant advances in providing access to innovative cancer treatments through public and private institutions, yet CAR-T therapies remain largely inaccessible due to high costs and the need for specialized facilities. Introducing CAR-T cell therapy in Colombia would require a concerted effort to establish local manufacturing capabilities, which could significantly reduce costs compared to importing these therapies. Addi-

tionally, collaboration with international research centers and biopharmaceutical companies could facilitate technology transfer and capacity building<sup>(2-4)</sup>. Given the prevalence of hematologic malignancies such as AML in Colombia, implementing CAR-T therapies could address an unmet need, particularly for patients with relapsed/refractory disease who have exhausted conventional treatment options. Furthermore, the high specificity and efficacy of CAR-T cells targeting antigens like CLL-1 offer an opportunity to improve survival outcomes for both adult and pediatric patients in the region. Efforts should focus on establishing clinical trials to eval-

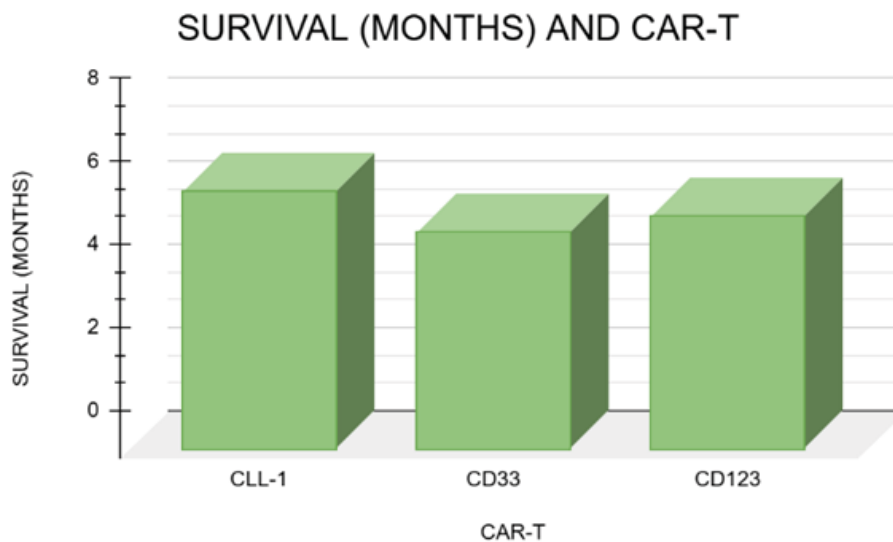
uate the safety and efficacy of CAR-T therapies in the Colombian population, considering the unique genetic and epidemiological characteristics of AML in this context.

To make CAR-T therapy viable in Colombia, partnerships with academic institutions, such as leading cancer treatment centers, like the National Cancer Institute, are essential. Additionally, leveraging Colombia's growing expertise in immunotherapy and cellular therapy research could position the country as a regional leader in CAR-T development and application. Establishing a national registry for CAR-T-treated patients would provide valuable insights

**Figure 3.** The figure shows the percentage of patient survival using CAR-T cells in action with different antigens, in this case CLL-1 which shows 60%, CD33 which has 48.2%, CD123 with 44.6% and CD70 with 52.7%.



**Figure 4.** The figure shows the elapsed time in months of patient survival with the action of different antigens and CAR-T cells, where CLL-1 has a duration of 6.2 months, CD33 5.2 months and CD123 5.6 months.



into long-term outcomes and inform the optimization of these therapies in the local population.

### Conclusions

CLL-1 stands out as the most promising target for CAR-T therapy in AML, offering consistent efficacy and manageable toxicity, while CD33 and CD123 face limitations due to hematologic toxicities and variable responses. Emerging targets like B7-H3 show potential for overcoming challenges such as antigen escape and tumor heterogeneity. In Colombia, introducing CAR-T therapy could significantly improve outcomes for relapsed/refractory AML patients, but challenges like high costs and infrastructure limitations must be addressed. Collaborative efforts and local research are essential to make this transformative therapy accessible and effective in the region.

### Abbreviation list

- AML:** acute myeloid leukemia
- CAR-T:** chimeric antigen receptor T-cell
- CR:** complete response
- CRS:** cytokine release syndrome
- DoR:** duration of response
- ICANS:** immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome
- IL-1RAP:** interleukin-1 receptor accessory protein
- IL-10R:** interleukin-10 receptor
- ORR:** overall response rate
- OS:** overall survival
- PD-1:** programmed cell death protein 1
- PFS:** progression-free survival
- PRAME:** preferentially expressed antigen in melanoma
- TCR:** T-cell receptor
- WT1:** Wilms tumor 1

Author	Year	Type of study	Number of patients/samples	Adult/Child	CAR-T
Ataca Atilla et al.	2020	In vitro analysis	S12	Adult	il15-expressing cll-1
Karbowski et al.	2020	Nonclinical Safety Assessment	NA	Adult	AMG 553
Zhang et al.	2021	Phase I/II trial	P4	Child	Anti-CLL1
Sauer et al.	2021	In vitro analysis	NA	Adult	CD70-specific
Le et al.	2021	Preclinical	NA	Adult	Anti-Mesothelin
Meyer et al.	2021	In vitro analysis	NA	Adult	Anti-CD123
Lee et al.	2021	In vitro analysis	NA	Adult	TIM-3
Warda et al.	2021	In vitro analysis	S4	Adult	IL-1RAP
Qin et al.	2021	Preclinical	NA	Adult	Anti-CD33
Lichtman et al.	2021	Preclinical	NA	Adult	B7-H3-specific
Ghamari et al.	2021	Development	NA	Adult	CD123 and folate receptor $\beta$
Lin et al.	2021	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	CLL-1 with PD-1 silencing
Chen et al.	2021	Development	NA	Adult	IL-10R
Jin et al.	2022	Phase I clinical trial	P10	Adult	Anti-CLL1
Liu et al.	2022	Development	NA	Adult	Anti-CD33
Sugita et al.	2022	Development	NA	Adult	Anti-CD123
Lu et al.	2022	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD7
Sun et al.	2022	Preclinical	NA	Adult	Anti-CD64

Trad et al.	2022	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	IL-1RAP
Wen et al.	2023	Clinical trial	NA	Adult	CD123 and CLL-1
An et al.	2023	Development	NA	Adult	Anti-CD38
Pei et al.	2023	Clinical trial	P7	Child	Anti-CD28/ CD27
Wu et al.	2023	Development	NA	Adult	Anti-CD70
Mandal et al.	2023	In vitro analysis	NA	Adult	Anti-integrin $\beta$ 2
Mai et al.	2023	In vitro analysis	NA	Adult	Anti-LILRB3
Nixdorf et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	anti-CD33, anti-CD123, and anti-CLL1
Kirkey et al.	2023	Development	NA	Adult	Anti-PRAME
Tang et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD44v6
Magnani et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD117
Vaidya et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD123
Xie et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	Anti-CD123/ CLL1
Fan et al.	2023	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	B7-H3-specific
Bhagwat et al.	2024	Preclinical	P12	Adult	Anti-CD123
Appelbaum et al.	2024	Clinical trial	NA	Adult	Anti-CD33
Zuo et al.	2024	Preclinical	P4	Adult	Anti-CD155
Danlyesko et al.	2024	Clinical trial	P6	Adult 5 / Child 1	Anti-CD19
Towers et al.	2024	Preclinical	NA	Adult	Anti-CD123
Wang et al.	2024	Preclinical	NA	Adult	bispecific CD123/CLL-1
Yan et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	IL10R/CD33
Pe et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	anti-TIM3 + CD8 $\alpha$
Dao et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	WTI/CD33
Caulier et al.	2024	In vitro/vivo analysis	NA	Adult	CD37
Teppert et al.	2024	Preclinical	NA	Adult	CD33-CAR and dNPM1-TCR

**Abbreviations:** IL15, Interleukin 15; CLL-1, C-Type Lectin-Like Molecule 1; AMG 553, Anti-CD33 CAR-T; CD70, Cluster of Differentiation 70; Mesothelin, Anti-Mesothelin CAR-T; CD123, Cluster of Differentiation 123; TIM-3, T-cell Immunoglobulin and Mucin-Domain Containing-3; IL-1RAP, Interleukin-1 Receptor Accessory Protein; CD33, Cluster of Differentiation 33; B7-H3, B7 Homolog 3; FR $\beta$ , Folate Receptor Beta; PD-1, Programmed Cell Death Protein 1; IL-10R, Interleukin 10 Receptor; CD7, Cluster of

Differentiation 7; CD64, Cluster of Differentiation 64; CD38, Cluster of Differentiation 38; CD28, Cluster of Differentiation 28; CD27, Cluster of Differentiation 27; CD70, Cluster of Differentiation 70; Integrin  $\beta$ 2, Beta-2 Integrin; LILRB3, Leukocyte Immunoglobulin-Like Receptor B3; PRAME, Preferentially Expressed Antigen in Melanoma; CD44v6, Cluster of Differentiation 44 Variant 6; CD117, Cluster of Differentiation 117; CD155, Cluster of Differentiation 155; CD19, Cluster of Differentiation 19; IL10R, Interleukin 10 Receptor; CD8 $\alpha$ , Cluster of Differentiation 8 Alpha; WTI, Wilms Tumor 1; CD37, Cluster of Differentiation 37; dNPM1, Mutated Nucleophosmin 1; TCR, T-Cell Receptor; NA, Not available;

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

### Bibliografía

1. Vakiti A, Reynolds SB, Mewawalla P. Acute myeloid leukemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
2. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* [Internet]. 2019;36:70–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.005>.
3. Jin X, Zhang M, Sun R, Lyu H, Xiao X, Zhang X et al. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022;15(1):88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-022-01308-1>
4. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(13):1249–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0904544>.
5. Zuo S, Li C, Sun X, Deng B, Zhang Y, Han Y et al. C-JUN overexpressing CAR-T cells in acute myeloid leukemia: preclinical characterization and phase I trial. *Nat Commun* [Internet]. 2024;15(1):6155. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-024-50485-9>.
6. Medeiros BC, Chan SM, Daver NG, Jonas BA, Pollyea DA. Optimizing survival outcomes with post-remission therapy in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* [Internet]. 2019;94(7):803–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25484>.
7. Appelbaum J, Price AE, Oda K, Zhang J, Leung W-H, Tampella G et al. Drug-regulated CD33-targeted CAR T cells control AML using clinically optimized rapamycin dosing. *J Clin Invest* [Internet]. 2024;134(9). Available from: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI162593>.
8. Mitra A, Barua A, Huang L, Ganguly S, Feng Q, He B. From bench to bedside: the history and progress of CAR T cell therapy. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1188049. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1188049>.
9. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams,

- with interactivity for optimized digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2022;18(2):e1230. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cl2.1230>.
10. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
  11. Zhang H, Wang P, Li Z, He Y, Gan W, Jiang H. Anti-CLL1 chimeric antigen receptor T-cell therapy in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021;27(13):3549–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4543>
  12. Liu Y, Wang S, Schubert M-L, Lauk A, Yao H, Blank MF et al. CD33-directed immunotherapy with third-generation chimeric antigen receptor T cells and gemtuzumab ozogamicin in intact and CD33-edited acute myeloid leukemia and hematopoietic stem and progenitor cells. *Int J Cancer* [Internet]. 2022;150(7):1141–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.33865>.
  13. Bhagwat AS, Torres L, Shestova O, Shestov M, Mellors PW, Fisher HR et al. Cytokine-mediated CAR T therapy resistance in AML. *Nat Med* [Internet]. 2024;30(12):3697–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-024-03271-5>.
  14. Sugita M, Galetto R, Zong H, Ewing-Crystal N, Trujillo-Alonso V, Mencia-Trinchant N et al. Alloge-neic TCR $\alpha\beta$  deficient CAR T-cells targeting CD123 in acute myeloid leukemia. *Nat Commun* [Inter-net]. 2022;13(1):2227. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-022-29668-9>.
  15. Wu G, Guo S, Luo Q, Wang X, Deng W, Ouyang G et al. Preclinical evaluation of CD70-specific CAR T cells targeting acute myeloid leukemia. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1093750. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1093750>.
  16. Sauer T, Parikh K, Sharma S, Omer B, Sedloev D, Chen Q et al. CD70-specific CAR T cells have potent activity against acute myeloid leukemia without HSC toxicity. *Blood* [Internet]. 2021;138(4):318–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2020008221>.
  17. Warda W, Da Rocha MN, Trad R, Haderbache R, Salma Y, Bouquet L et al. Overcoming target epitope masking resistance that can occur on low-antigen-ex-presser AML blasts after IL-1RAP chimeric antigen receptor T cell therapy using the inducible caspase 9 suicide gene safety switch. *Cancer Gene Ther* [Inter-net]. 2021;28(12):1365–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41417-020-00284-3>.
  18. Lichtman EI, Du H, Shou P, Song F, Suzuki K, Ahn S et al. Preclinical evaluation of B7-H3-specific chi-meric antigen receptor T cells for the treatment of acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021;27(11):3141–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2540>
  19. Wen J, Chen Y, Yang J, Dai C, Yu S, Zhong W et al. Valproic acid increases CAR T cell cytotoxicity against acute myeloid leukemia. *J Immunother Cancer* [In-ternet]. 2023;11(7):e006857. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2023-006857>
  20. Danylesko I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Jacoby E, Toren A, Shouval R et al. Point of care CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML) with aberrant CD19 antigen expression. *Curr Res Transl Med* [Internet]. 2024;72(4):103471. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.retram.2024.103471>.
  21. Le Q, Castro S, Tang T, Loeb AM, Hylkema T, McKay CN et al. Therapeutic targeting of mesothelin with chi-meric antigen receptor T cells in acute myeloid leuke-mia. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2021;27(20):5718–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-1546>.
  22. An N, Pan Y, Yang L, Zhang Q, Deng S, Zhang Q et al. Anti-acute myeloid leukemia activity of CD38-CAR-T cells with PI3K $\delta$  downregulation. *Mol Pharm* [Internet]. 2023;20(5):2426–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.2c00913>.
  23. Lu Y, Liu Y, Wen S, Kuang N, Zhang X, Li J et al. Naturally selected CD7 CAR-T therapy without ge-netic editing demonstrates significant antitumour efficacy against relapsed and refractory acute my-eloid leukaemia (R/R-AML). *J Transl Med* [Inter-net]. 2022;20(1):600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03797-7>.
  24. Ataca Atilla P, McKenna MK, Tashiro H, Srinivasan M, Mo F, Watanabe N et al. Modulating TNF $\alpha$  activity allows transgenic IL15-Expressing CLL-1 CAR T cells to safely eliminate acute myeloid leukemia. *J Immuno-ther Cancer* [Internet]. 2020;8(2):e001229. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-001229>.
  25. Pei K, Xu H, Wang P, Gan W, Hu Z, Su X et al. Anti-CLL1-based CAR T-cells with 4-1-BB or CD28/CD27 stimulatory domains in treating childhood refractory/relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Med* [Inter-net]. 2023;12(8):9655–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.5916>.
  26. Karbowski C, Goldstein R, Frank B, Kim K, Li C-M, Homann O et al. Nonclinical safety assessment of

- AMG 553, an investigational chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of acute myeloid leukemia. *Toxicol Sci* [Internet]. 2020;177(1):94–107. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfaa098>.
27. Mandal K, Wicaksono G, Yu C, Adams JJ, Hoopmann MR, Temple WC et al. Structural surfaceomics reveals an AML-specific conformation of integrin  $\beta 2$  as a CAR T cellular therapy target. *Nat Cancer* [Internet]. 2023;4(11):1592–609. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s43018-023-00652-6>.
28. Meyer J-E, Loff S, Dietrich J, Spehr J, Jurado Jiménez G, von Bonin M et al. Evaluation of switch-mediated costimulation in trans on universal CAR-T cells (UniCAR) targeting CD123-positive AML. *Oncoimmunology* [Internet]. 2021;10(1):1945804. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/2162402X.2021.1945804>.
29. Lee W-HS, Ye Z, Cheung AMS, Goh YPS, Oh HLJ, Rajarethinam R et al. Effective killing of acute myeloid leukemia by TIM-3 targeted chimeric antigen receptor T cells. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2021;20(9):1702–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0155>.
30. Qin H, Yang L, Chukinas JA, Shah N, Tarun S, Poulzles M et al. Systematic preclinical evaluation of CD33-directed chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for acute myeloid leukemia defines optimized construct design. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2021;9(9):e003149. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-003149>.
31. Nixdorf D, Sponheimer M, Berghammer D, Engert F, Bader U, Philipp N et al. Adapter CAR T cells to counteract T-cell exhaustion and enable flexible targeting in AML. *Leukemia* [Internet]. 2023;37(6):1298–310. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-023-01905-0>.
32. Kirkey DC, Loeb AM, Castro S, McKay CN, Perkins L, Pardo L et al. Therapeutic targeting of PRAME with mTCRCAR T cells in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* [Internet]. 2023;7(7):1178–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008304>.
33. Ghamari A, Pakzad P, Majd A, Ebrahimi M, Hamidieh AA. Design and production of an effective bispecific tandem chimeric antigen receptor on T cells against CD123 and folate receptor  $\beta$  towards B-acute myeloid leukaemia blasts. *Cell J* [Internet]. 2021;23(6):650–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.22074/cellj.2021.7314>.
34. Towers R, Trombello L, Fusenig M, Tunger A, Baumann A-L, Savoldelli R et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells obstruct AML-targeting CD8+ clonal effector and CAR T-cell function while promoting a senescence-associated phenotype. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2024;73(1):8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-023-03594-1>.
35. Wang X-Y, Bian M-R, Lin G-Q, Yu L, Zhang Y-M, Wu D-P. Tandem bispecific CD123/CLL-1 CAR-T cells exhibit specific cytolytic effector functions against human acute myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* [Internet]. 2024;112(1):83–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ejh.14104>.
36. Tang L, Kong Y, Wang H, Zou P, Sun T, Liu Y et al. Demethylating therapy increases cytotoxicity of CD44v6 CAR-T cells against acute myeloid leukemia. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14:1145441. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1145441>.
37. Yan Z, Gu R, Ma H, Chen N, Zhang T, Xu Y et al. A dual-targeting approach with anti-IL10R CAR-T cells engineered to release anti-CD33 bispecific antibody in enhancing killing effect on acute myeloid leukemia cells. *Cell Oncol* [Internet]. 2024;47(5):1879–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13402-024-00971-5>.
38. Magnani CF, Myburgh R, Brunn S, Chambovey M, Ponzo M, Volta L et al. Anti-CD117 CAR T cells incorporating a safety switch eradicate human acute myeloid leukemia and hematopoietic stem cells. *Mol Ther Oncolytics* [Internet]. 2023;30:56–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omto.2023.07.003>.
39. Pe KCS, Jewmoung S, Rad SAH, Chantarat N, Chanswangphuwana C, Tashiro H et al. Optimization of anti-TIM3 chimeric antigen receptor with CD8a spacer and TNFR-based costimulation for enhanced efficacy in AML therapy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2024;179(117388):117388. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117388>.
40. Lin G, Zhang Y, Yu L, Wu D. Cytotoxic effect of CLL-1 CAR-T cell immunotherapy with PD-1 silencing on relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Mol Med Rep* [Internet]. 2021;23(3):1. Available from: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2021.11847>.
41. Dao T, Xiong G, Mun SS, Meyerberg J, Korontsvit T, Xiang J et al. A dual-receptor T-cell platform with Ab-TCR and costimulatory receptor achieves specificity and potency against AML. *Blood* [Internet]. 2024;143(6):507–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2023021054>.
42. Caulier B, Joaquina S, Gelebart P, Dowling TH, Kaveh

- F, Thomas M et al. CD37 is a safe chimeric antigen receptor target to treat acute myeloid leukemia. *Cell Rep Med* [Internet]. 2024;5(6):101572. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101572>.
43. Sun X, Wang G, Zuo S, Niu Q, Chen X, Feng X. Preclinical evaluation of CD64 as a potential target for CAR-T-cell therapy for acute myeloid leukemia. *J Immunother* [Internet]. 2022;45(2):67–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/CJI.0000000000000406>.
44. Vaidya A, Doherty E, Wu X, Huang S, Hebbar N, Thanekar U et al. Improving the anti-acute myeloid leukemia activity of CD123-specific engager T cells by MyD88 and CD40 costimulation. *Haematologica* [Internet]. 2023;108(4):1039–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2021.279301>.
45. Xie D, Jin X, Sun R, Zhang M, Lu W, Cao X et al. Bicistronic CAR-T cells targeting CD123 and CLL1 for AML to reduce the risk of antigen escape. *Transl Oncol* [Internet]. 2023;34:101695. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tranon.2023.101695>.
46. Chen N, Xu Y, Mou J, Rao Q, Xing H, Tian Z et al. Targeting of IL-10R on acute myeloid leukemia blasts with chimeric antigen receptor-expressing T cells. *Blood Cancer J* [Internet]. 2021;11(8):144. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-021-00536-x>.
47. Trad R, Warda W, Alcazer V, Neto da Rocha M, Berceanu A, Nicod C et al. Chimeric antigen receptor T-cells targeting IL-1RAP: a promising new cellular immunotherapy to treat acute myeloid leukemia. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2022;10(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2021-004222>.
48. Fan S, Wang T, You F, Zhang T, Li Y, Ji C et al. B7-H3 chimeric antigen receptor-modified T cell shows potential for targeted treatment of acute myeloid leukaemia. *Eur J Med Res* [Internet]. 2023;28(1):129. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40001-023-01049-y>.
49. Teppert K, Yonezawa Ogusuku IE, Brandes C, Herbel V, Winter N, Werchau N et al. CAR'TCR-T cells co-expressing CD33-CAR and dNPM1-TCR as superior dual-targeting approach for AML treatment. *Mol Ther Oncol* [Internet]. 2024;32(2):200797. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.omton.2024.200797>.
50. Townsend MH, Shrestha G, Robison RA, O'Neill KL. The expansion of targetable biomarkers for CAR T cell therapy. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2018;37(1):163. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13046-018-0817-0>.
51. Atilla E, Benabdellah K. The black hole: CAR T cell therapy in AML. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023;15(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers15102713>.
52. Park YP, Jin L, Bennett KB, Wang D, Fredenburg KM, Tseng JE et al. CD70 as a target for chimeric antigen receptor T cells in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* [Internet]. 2018;78:145–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncol.2018.01.024>.



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

# Leucemia linfoblástica aguda: revisión integradora de los tratamientos inmunobiológicos en ancianos

Acute lymphoblastic leukemia: an integrative review of immunobiological treatments in the elderly

Magalhães Criscuolo K<sup>1</sup>; Ferrari dos Santos A.C<sup>1</sup>; de Souza Candido T<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Universidade do Oeste Paulista. São Paulo, Brasil

karol.criscuolo@hotmail.com

Fecha recepción: 29/4/2025  
Fecha aprobación: 25/8/2025



ARTÍCULO DE  
REVISIÓN

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 59-67  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras clave:** leucemia linfoblástica aguda de células B y T;  
tasa de supervivencia;  
tratamiento;  
mortalidad.

**Keywords:** B- and T-cell acute lymphoblastic leukemia;  
survival rate;  
treatment;  
mortality.

## Resumen

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica que se origina a partir de precursores del linaje linfóide y, en función de este linaje, puede clasificarse, a grandes rasgos, como leucemia linfoblástica aguda originada a partir de linfocitos B o T. Además, es un cáncer cuya tasa de supervivencia disminuye con la edad: los adultos tienen una tasa de supervivencia del 40%, mientras que los adultos jóvenes (entre 15 y 39 años) tienen tasas del 50 al 60%. Se realizó una revisión bibliográfica integradora basada en artículos científicos de los últimos diez años, que mostró que sólo un estudio presentaba una tasa de supervivencia global superior para el grupo que utilizó los tratamientos inmunobiológicos. Esto se debió a que, en los demás estudios analizados, las tasas de supervivencia global no fueron significati-

vas para los tratamientos presentados, ya que existen limitaciones en los estudios con población anciana y a pesar de los avances en el tratamiento de la LLA, el manejo de estos pacientes sigue siendo controvertido.

## Abstract

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematologic neoplasm that originates from lymphoid lineage precursors and, depending on this lineage, can be broadly classified as B-cell or T-cell acute lymphoblastic leukemia. Moreover, it is a malignancy in which survival rates decrease with age: adults have a survival rate of approximately 40%, whereas young adults (between 15 and 39 years of age) present rates ranging from 50% to 60%. An integrative literature review based on scientific articles published within

the last ten years revealed that only one study reported a higher overall survival rate in the group treated with immunobiological therapies. This outcome was attributed to the fact that, in the other analyzed studies, overall survival rates were not significant for the treatments assessed, mainly due to limitations in studies involving elderly populations. Despite advances in the treatment of ALL, the management of these patients remains controversial.

### Introducción

Las leucemias agudas, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), son neoplasias hematológicas en las que se produce una proliferación y/o diferenciación anormal de los precursores hematopoyéticos, y estas células inmaduras se acumulan en la médula ósea y la sangre periférica<sup>(1)</sup>.

En general, este cáncer puede clasificarse en función de si se origina a partir de linfocitos precursores B o T<sup>(2)</sup>. Además de esta clasificación, los subtipos de LLA de células B (LLA-B) pueden identificarse como pro-B, B-común y pre-B, por ejemplo, según el inmunofenotipo de las células neoplásicas, es decir, según los antígenos que expresan o dejan de expresar en la membrana celular<sup>(1)</sup>. Además, las entidades de LLA pueden identificarse por anomalías genéticas, que han sido actualizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su nueva clasificación (5ª edición) lanzada en 2022<sup>(3)</sup>.

La epidemiología indica que los niños, adolescentes y adultos jóvenes representan el 70% de los casos de LLA<sup>(4)</sup>. Además, la LLA de células T (LLA-T) sólo representa el 15% de los casos, y el resto procede de células precursoras B<sup>(2)</sup>. El subtipo más frecuente de LLA-B es el positivo para el cromosoma Filadelfia (Ph+), que aumenta con la edad y afecta a entre el 25% y el 30% de la población adulta<sup>(5)</sup>.

Los signos y síntomas clínicos ocurren porque la médula ósea falla y las células neoplásicas infiltran otros sitios del cuerpo del paciente, comprometiendo su función. También es importante la reducción de células linfoides maduras en la periferia y junto con los otros factores, aparecen los signos y síntomas del inicio de la enfermedad: fatiga, palidez cutánea, taquicardia, infecciones y hemorragias. El espectro clínico es muy variable y puede manifestarse con ausencia total de síntomas o con hallazgos potencialmente mortales<sup>(1)</sup>.

El principal problema del manejo de los protocolos

de quimioterapia de inspiración pediátrica, que administran asparaginasa y corticoides, es el aumento de la toxicidad con la edad<sup>(5)</sup>. Así pues, el pronóstico biológico y clínico se basa en factores como las características del paciente y de la enfermedad en el momento del diagnóstico, así como en el régimen terapéutico elegido para tratar la LLA<sup>(1)</sup>.

El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH alogénico) sigue estando indicado como elemento importante de la terapia de primera línea para adultos con LLA de alto riesgo, caracterizada por los siguientes factores: edad (> 60 años), recuento inicial de leucocitos (LLA-B  $\geq$  30.000/ $\mu$ L e LLA-T  $\geq$  100.000/ $\mu$ L), características moleculares/genéticas de la LLA (t(9;22), t(4;11)- cromosoma Filadelfia) y enfermedad residual mínima (ERM), es decir, células neoplásicas detectables tras el inicio de la terapia. Así, en el modelo tradicional, el TCMH alogénico ha evolucionado en paralelo con la quimioterapia, pero se han desarrollado nuevas modalidades de trasplante para superar retos, como el trasplante en ancianos, ya que la intensidad mieloablative del TCMH alogénico dificulta su administración en esta población. Por este motivo, se creó el acondicionamiento *de intensidad reducida* (RIC)<sup>(6-9)</sup>. Además, la enfermedad residual mínima (ERM) representa el factor pronóstico más relevante en la LLA en adultos, superando a los parámetros clínicos y biológicos clásicos ya mencionados en el párrafo anterior. La detección de ERM positiva después de la inducción o consolidación se asocia con un mayor riesgo de recaída y una menor supervivencia global, siendo determinante en la estratificación del riesgo y en la indicación de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, en pacientes de edad avanzada, la aplicabilidad de este marcador se ve limitada por la menor tolerancia a las terapias intensivas, lo que ha impulsado el uso de enfoques alternativos, como las inmunoterapias dirigidas (blinatumomab, inotuzumab) y las células CAR-T, con el objetivo de alcanzar la negatividad de ERM sin aumentar la toxicidad de los tratamientos<sup>(10)</sup>.

Los nuevos tratamientos para la LLA implican el uso de inmunoterapia, cuyo objetivo es destruir las células leucémicas atacando directamente los antígenos de la superficie celular. Los antígenos de la LLA-B CD19 y CD22 son atacados por rituximab e inotuzumab, en ese orden. Sin embargo, existen enfoques más recientes basados en la activación de linfocitos

T dirigidos contra los blastos de LLA-B. Un ejemplo son las células T autólogas diseñadas con *receptores activadores* CAR-T-quiméricos. Otro ejemplo es el blinatumomab, que se basa en anticuerpos biespecíficos de acoplamiento de células T<sup>(1)</sup>.

Así pues, a pesar de los avances en el tratamiento de la LLA, el manejo en pacientes de edad avanzada sigue siendo controvertido. El objetivo de este estudio es, por tanto, analizar los tratamientos inmunobiológicos de la LLA, así como las tasas de supervivencia en pacientes mayores de 60 años.

### Métodos

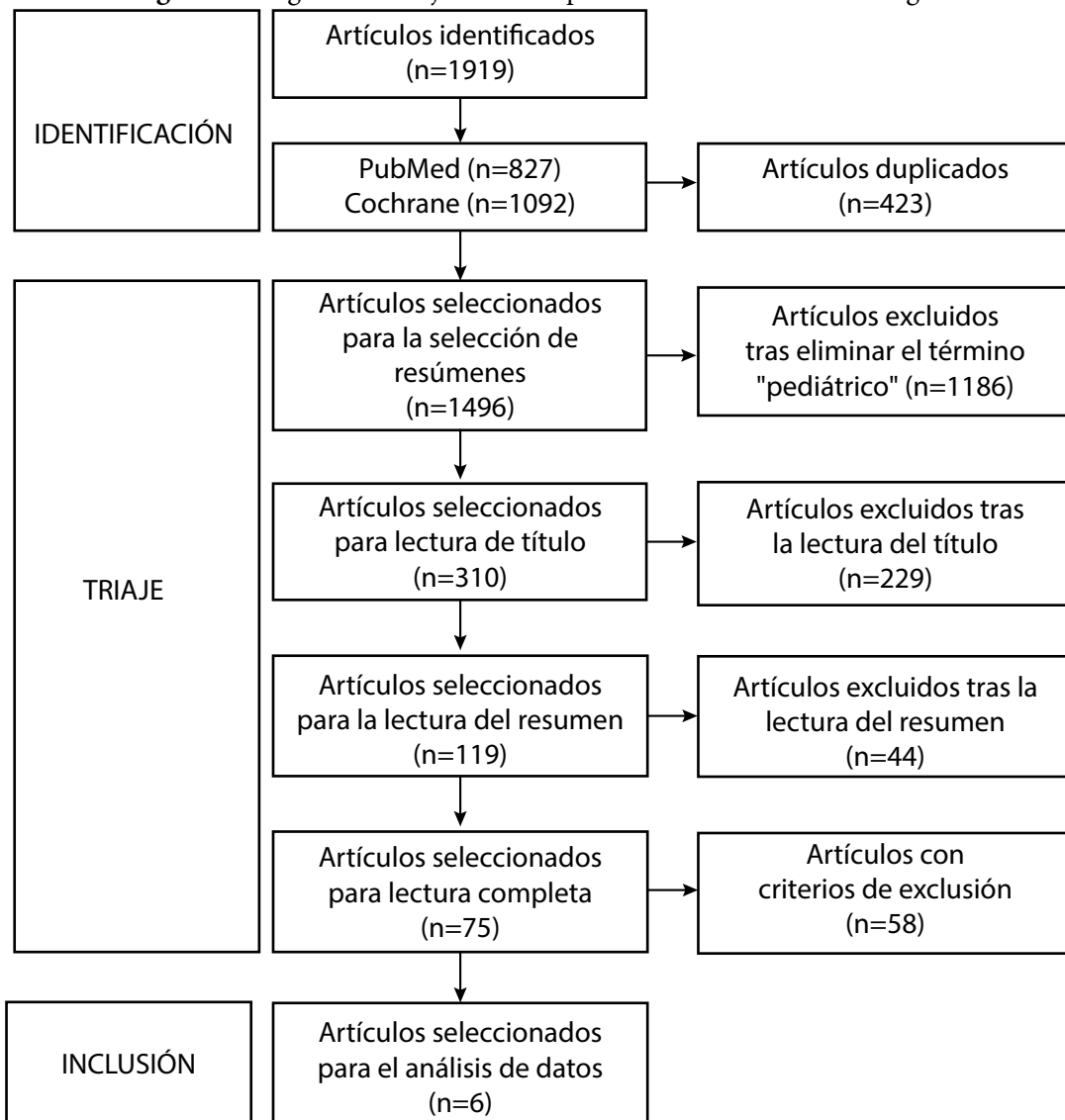
El estudio se realizó como una revisión integradora de la literatura, con el objetivo de sintetizar evidencias científicas, apoyar decisiones basadas en evidencias e identificar lagunas en el conocimiento<sup>(11)</sup>. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases PubMed y Cochrane, seleccionadas por su relevancia: PubMed, por ser una de las principales bases de datos en salud<sup>(12)</sup>, y Cochrane, por su referencia en ensayos clínicos controlados<sup>(13,14)</sup>. La investigación se desarrolló entre octubre de 2023 y septiembre de 2024. Se utilizaron palabras clave en inglés: *acute lymphoblastic leukemia, survival rate, treatment y mortality*, combinadas entre sí. Se incluyeron estudios de los últimos diez años con alto nivel de evidencia científica, pacientes mayores de 60 años tratados con inmunoterápicos para LLA y relación de la intervención con la tasa de supervivencia. Se excluyeron estudios repetidos o que no cumplían los criterios. Tras la selección, se elaboró un diagrama de flujo con las etapas y el número de artículos analizados (Figura 1). Para la traducción del título y resumen al inglés y al español, se utilizó la versión gratuita de Paperpal.

### Resultados y discusión

Se seleccionaron seis estudios que abordaron tratamientos inmunológicos. El primero fue un estudio clínico de fase 3 (NCT02013167) que administró blinatumomab en las fases de inducción, consolidación y mantenimiento. Durante la inducción (ciclos 1 y 2), el blinatumomab se aplicó mediante infusión intravenosa continua durante 4 semanas, seguidas de 2 semanas de descanso (ciclo 1). La dosis inicial fue de 9 µg/día (días 1 a 7 del ciclo 1), aumentando a 28 µg/día (días 8 a 28 del ciclo 1 y días de los ciclos siguientes). Aunque el estudio no describió el

régimen de quimioterapia, éste puede consultarse en el protocolo correspondiente. Los pacientes que alcanzaron remisión completa (RC), remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCp) o remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) durante los dos primeros ciclos fueron aptos para recibir ciclos de consolidación (ciclos 3 a 5) y de mantenimiento (a partir del ciclo 6). La aleatorización se realizó en dos grupos (< 35 años y ≥ 35 años), incluyendo pacientes de ≥ 65 años. De los 276 pacientes que recibieron blinatumomab, 86 (32%) completaron los ciclos de consolidación y 36 (13%) los de mantenimiento. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 16,6 meses en el grupo que recibió consolidación y de 13,0 meses en el que no la recibió (IC del 95%: 0,38-1,32), sin diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, la razón de riesgo (RR) fue de 0,71, indicando una tendencia hacia una menor tasa de mortalidad en el grupo de consolidación. En cuanto al mantenimiento, la mediana de SG no se alcanzó en los pacientes que lo recibieron, mientras que fue de 15,5 meses en aquéllos que no lo hicieron (IC del 95%: 0,16-0,88), con un beneficio significativo del mantenimiento y una RR de 0,37, lo que representa una reducción del 63% en el riesgo de muerte para los pacientes que recibieron mantenimiento. Este estudio demostró que el blinatumomab es una opción viable para la terapia a largo plazo y presenta un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, una limitación señalada fue el tamaño reducido de la población estudiada<sup>(15)</sup>.

El segundo estudio analizó dos ensayos clínicos de fase 2 sobre el uso de blinatumomab en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante/refractaria (NCT01209286 [determinación de dosis] y NCT01466179 [confirmatorio]). Se incluyeron pacientes de 18 años en adelante, sin límite máximo de edad: el paciente de mayor edad tenía 79 años. El análisis comparó los resultados entre adultos jóvenes (< 65 años) y adultos mayores (≥ 65 años). En el primer estudio, la dosis final se estableció en 5 µg/m<sup>2</sup>/día durante la primera semana, seguida de 15 µg/m<sup>2</sup>/día durante el resto del ciclo. En el segundo estudio, los pacientes recibieron dosis fijas de blinatumomab de forma escalonada (9 µg/día en la primera semana, seguidos de 28 µg/día). Los ciclos de tratamiento consistieron en 4 semanas de infusión intravenosa continua, seguidas de un intervalo de 2 semanas de descanso. Para inducir la

**Figure 1.** Diagrama de flujo de las etapas realizadas en la metodología.

Fuente: los autores (2024).

remisión, se administraron 2 ciclos iniciales de blinatumomab y, si se alcanzaba RC o RCp, el paciente podía recibir hasta 3 ciclos adicionales como terapia de consolidación. La mediana de SG en pacientes mayores fue de 5,5 meses (IC del 95%: 4,2-13,5 meses), en comparación con 7,6 meses en adultos jóvenes (IC del 95%: 5,8-8,6 meses), con un seguimiento medio de 23,9 meses y 17,9 meses, respectivamente. El estudio concluyó que la SG fue similar entre los grupos etarios. Además, los pacientes mayores presentaron una incidencia similar de eventos adversos hematológicos de grado  $\geq 3$  en comparación con los más jóvenes, pero mostraron una mayor incidencia de síndrome de liberación de citocinas y eventos

neurológicos, de cualquier grado o de grado  $\geq 3$ , los cuales fueron reversibles tras la interrupción temporal del tratamiento. Por lo tanto, el estudio respalda la necesidad de evaluaciones continuas de este tipo de tratamiento en la población anciana, considerando su mal pronóstico y las opciones terapéuticas limitadas disponibles para este grupo<sup>(16)</sup>. El tercer estudio fue un artículo original que analizó la supervivencia de los pacientes seleccionados en el estudio TOWER (NCT02013167), el cual fue realizado a nivel global (21 países), abierto, aleatorizado y que incluyó adultos con LLA recidivante/refractaria que habían fracasado en el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCMH).

Los pacientes (un total de 405) fueron aleatorizados para recibir blinatumomab (271 pacientes) o quimioterapia estándar (134 pacientes); fueron estratificados según las edades < 35 años o ≥ 35 años, incluyendo pacientes de ≥ 65 años. El protocolo de quimioterapia incluía hasta 2 ciclos de inducción, 3 de consolidación y 4 de mantenimiento. El alo-TCMH podía administrarse en cualquier momento después del primer ciclo de quimioterapia, siempre que el paciente estuviera en condiciones para recibir el trasplante. El alo-TCMH redujo el riesgo de muerte en un 55% en los pacientes tratados con blinatumomab y en un 46% en los tratados con quimioterapia estándar (HR 0,45 [IC 95%: 0,24-0,84; P = 0,012] y 0,54 [IC 95%: 0,26-1,09; P = 0,086], respectivamente). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto a la supervivencia (P = 0,680). Las tasas de mortalidad por alo-TCMH (en el período de 100 días) también fueron similares entre los pacientes, independientemente del tratamiento (9,2% [IC 95%: 3,5%-19,0%] en el grupo de blinatumomab y 12,5% [IC 95%: 3,5%-29,0%] en el grupo de quimioterapia estándar). Este trabajo aplicó la regresión de Cox para analizar las covariables RC, RCp, RCi y alo-TCMH en relación con la supervivencia global (SG). Obtener RC, RCp o RCi redujo el riesgo de muerte en un 77% y un 66%, respectivamente (HR para RC, RCp o RCi: 0,23 [IC 95%: 0,16-0,34; P < 0,0001] y 0,34 [IC 95%: 0,19-0,60; P = 0,0002]). Tampoco se encontró evidencia de que el beneficio en la SG por RC, RCp o RCi difiriera entre los grupos tratados con blinatumomab y quimioterapia estándar (P = 0,683). El estudio también utilizó el punto temporal de Simon-Makuch (día 70) para el análisis e indicó que el alo-TCMH ofrecía una ventaja en la SG en los grupos tratados con blinatumomab y con quimioterapia estándar en comparación con la ausencia de alo-TCMH. En el primer grupo (blinatumomab + alo-TCMH), la mediana de SG no fue alcanzada; en el segundo grupo (blinatumomab sin alo-TCMH), la mediana de SG fue de 10,1 meses (OR 0,55 [IC 95%: 0,33-0,94; P = 0,026]). En el grupo que recibió quimioterapia estándar más alo-TCMH, la mediana de SG fue de 20,2 meses, mientras que en el grupo que sólo recibió quimioterapia fue de 5,9 meses (OR 0,41 [IC 95%: 0,19-0,89; P = 0,020]). En cuanto a los pacientes con RC, RCp o RCi tratados con blinatumomab, no hubo evidencia suficiente para detectar

diferencias entre aquéllos con y sin alo-TCMH (mediana de SG no alcanzada con alo-TCMH vs. 16,0 meses sin alo-TCMH; OR 1,17 [IC 95%: 0,54-2,53; P = 0,69]). Sin embargo, el alo-TCMH se consideró beneficioso en pacientes que no lograron alcanzar RC, RCp o RCi tras el tratamiento con blinatumomab. La mediana de SG fue de 14,7 meses para los pacientes con enfermedad refractaria que recibieron alo-TCMH, frente a 7,5 meses para aquéllos que no lo recibieron (OR 0,36 [IC 95%: 0,16-0,84; P = 0,014]). De este modo, el estudio presentó datos sobre la SG relacionada con el uso de blinatumomab, pero también señaló la limitación de una población reducida. Además, dejó claro que se debe tener precaución al interpretar estos resultados, ya que el estudio TOWER no fue diseñado para evaluar prospectivamente la SG con o sin alo-TCMH, y los grupos tratados con blinatumomab y quimioterapia estándar que recibieron alo-TCMH no fueron asignados aleatoriamente<sup>(17)</sup>.

El cuarto fue un estudio que aplicó un análisis de puntuación de propensión para equilibrar las características de los participantes y reducir el sesgo de selección al comparar pacientes previamente tratados con inotuzumab ozogamicina y quimioterapia de baja intensidad (mini-HCVD), con o sin blinatumomab, con aquéllos que recibieron un régimen intensivo estándar de quimioterapia (hiper-CVAD). El esquema mini-HCVD tuvo una intensidad menor que el hiper-CVAD convencional y el estudio resumió el régimen de quimioterapia en ciclos impares y pares. En los ciclos impares, se administraron ciclofosfamida (150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas, días 1 a 3), dexametasona (20 mg/día en los días 1 a 4 y 11 a 14) con una reducción del 50% de la dosis, y vincristina (2 mg en los días 1 y 8). Los ciclos pares incluyeron metotrexato (250 mg/m<sup>2</sup> el día 1, con una reducción del 75%) y citarabina (0,5 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas en los días 2 y 3, con una reducción del 83%). Los detalles de las fases del esquema pueden consultarse en el archivo del estudio. El inotuzumab se administró el día 3 de cada uno de los primeros cuatro ciclos. A partir del paciente número 50, las dosis fueron fraccionadas para reducir la incidencia de enfermedad venooclusiva, por lo que el esquema de inducción consistió en 0,6 mg/m<sup>2</sup> el día 2 y 0,3 mg/m<sup>2</sup> el día 8, y las consolidaciones de los ciclos 2 a 4 fueron de 0,3 mg/m<sup>2</sup> en los días 2 y 8. Así, la dosis total acumulada de inotuzumab se redujo a

2,7 mg/m<sup>2</sup>, en comparación con la dosis anterior de 4,3 mg/m<sup>2</sup>. El blinatumomab se administró tras cuatro ciclos de hiper-CVAD, con un total de cuatro ciclos de consolidación a dosis estándar. La fase de mantenimiento consistió en bloques alternos de tres meses de POMP (purinethol [6-mercaptopurina], oncovin [sulfato de vincristina], metotrexato y prednisona) y un ciclo de blinatumomab, hasta completar 16 ciclos. Se analizaron 135 pacientes ancianos (≥ 60 años) con LLA Ph-negativa recién diagnosticada, tratados prospectivamente: 77 con hiper-CVAD estándar y 58 con la combinación de inotuzumab ozogamicina y mini-HCVD, con o sin blinatumomab. La tasa de supervivencia global a 3 años fue del 54% para la combinación de inotuzumab con mini-HCVD (mediana no alcanzada) y del 32% para la terapia hiper-CVAD (mediana de 16 meses), con una diferencia estadísticamente significativa (p=0,002). Además, la reducción de la dosis de inotuzumab no afectó significativamente la supervivencia global (p=0,559) en la cohorte, y la adición de blinatumomab a la dosis reducida de inotuzumab tampoco mejoró significativamente la SG (p=0,355). No obstante, el estudio menciona que el tamaño de la muestra fue reducido y que el seguimiento fue corto, lo que puede limitar la capacidad de detectar diferencias significativas en los resultados a largo plazo. Tras aplicar el análisis de puntuación de propensión, las tasas de SG a 3 años fueron del 63% (mediana no alcanzada) y del 34% (mediana de 17 meses), respectivamente para la combinación de inotuzumab con mini-HCVD (con o sin blinatumomab) y para hiper-CVAD, con una diferencia significativa (p=0,004). Se registraron 11 muertes en el grupo experimental y 30 en el grupo control. Por último, el estudio presentó una razón de riesgo (HR) de 0,55, lo que indica que el riesgo de muerte se redujo en un 45% en los pacientes que recibieron la combinación de inotuzumab con mini-HCVD (con o sin blinatumomab) en comparación con aquéllos que recibieron el tratamiento estándar hiper-CVAD. Por lo tanto, considerando las limitaciones mencionadas y el hecho de que el método aplicado también presenta limitaciones, como factores de riesgo no identificados y la no inclusión de pacientes con comorbilidades importantes, este estudio sugiere una posible evidencia de la superioridad del tratamiento experimental presentado<sup>(18)</sup>.

El quinto trabajo fue un estudio de fase 2 de un solo

brazo realizado en el MD Anderson Cancer Center (Houston, TX, EE. UU.), cuyo objetivo fue evaluar la actividad y la seguridad de la combinación de inotuzumab ozogamicina con quimioterapia mini-HCVD, una versión de intensidad reducida del esquema hiper-CVAD. Los pacientes seleccionados tenían 60 años o más (rango de edad entre 64 y 72 años) y un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 3 o menos. El esquema de quimioterapia de inducción se denomina mini-HCVD porque reduce la ciclofosfamida y la dexametasona al 50% y el metotrexato al 25% de la dosis del hiper-CVAD, además de no incluir antraciclinas, y la quimioterapia intratecal se administra en ocho dosis. Los ciclos impares (1, 3, 5 y 7) incluyeron ciclofosfamida administrada por vía intravenosa (150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas en los días 1 al 3) y dexametasona administrada por vía oral o intravenosa (20 mg al día en los días 1 al 4 y 11 al 14). La vincristina (dosis fija de 2 mg) se administró por vía intravenosa los días 1 y 8. Los ciclos pares se administraron por vía intravenosa y consistieron en metotrexato (250 mg/m<sup>2</sup> el día 1) y citarabina (0,5 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 2 y 3). Los ciclos se administraron cada 4 semanas, con un total de ocho ciclos. El inotuzumab ozogamicina intravenoso se administró el día 3 de los primeros cuatro ciclos, con una dosis de 1,3-1,8 mg/m<sup>2</sup> en el ciclo 1, seguido de 1,0-1,3 mg/m<sup>2</sup> en los ciclos posteriores. La terapia de mantenimiento consistió en el esquema POMP a dosis reducida y se administró durante 3 años. La tasa de supervivencia global (SG) fue del 66% (IC 95%: 50-78) a los 2 años y del 56% (IC 95%: 39-70) a los 3 años. La mediana de SG no fue alcanzada. Así, este estudio informa que el mini-HCVD combinado con inotuzumab ozogamicina fue seguro y bien tolerado, sin muertes tempranas (dentro de las primeras 4 semanas). La SG a los 2 años fue considerada excelente por el estudio. Además, el estudio compara estos datos con los resultados de publicaciones anteriores que utilizaron hiper-CVAD en esta misma población de edad avanzada: 23% de muertes para aquéllos que alcanzaron remisión completa en el presente estudio, frente a un 34% en conjuntos de datos anteriores. No obstante, se consideró necesaria la realización de un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 en pacientes mayores, que compare estos esquemas con la supervivencia global como desenlace primario, para una mejor evaluación clínica de este

tipo de tratamiento<sup>(19)</sup>.

El sexto fue un ensayo clínico aleatorizado de fase 3 (UKALL14), que utilizó cuatro dosis de rituximab intravenoso durante la fase de inducción con quimioterapia estándar (375 mg/m<sup>2</sup> en los días 3, 10, 17 y 24), mientras que el grupo de control recibió únicamente la quimioterapia estándar. El esquema de quimioterapia consistió en dos fases de inducción (fases 1 y 2), aunque el estudio describió únicamente la fase 1: en ella se administraron daunorrubicina (30 mg/m<sup>2</sup>) y vincristina (1,4 mg/m<sup>2</sup>) por vía intravenosa, dexametasona por vía oral (10 mg/m<sup>2</sup>) y una dosis única de metotrexato intratecal (12,5 mg). Los detalles de la fase 2 y de los esquemas de intensificación, consolidación y mantenimiento pueden consultarse en el protocolo del estudio UKALL14. La población total fue de 577 pacientes, de los cuales 288 recibieron tratamiento con quimioterapia estándar, mientras que los 289 pacientes restantes fueron tratados con la adición de rituximab. Las franjas etarias incluían pacientes de 25 a 65 años (LLA negativa para BCR-ABL1 de novo) y de 19 a 65 años (LLA positiva para BCR-ABL1 de novo). La mediana de supervivencia global (SG) fue de 40,1 meses (IC 95%: 33,2-75,0) en el grupo de quimioterapia estándar, en comparación con 81,5 meses (IC 95%: 39,0-no alcanzada) en el grupo con rituximab, sin diferencia estadísticamente significativa (HR 0,88 [IC 95%: 0,70-1,11]; p = 0,29). La SG a 3 años fue del 52,7% en el grupo control y del 57,3% en el grupo con rituximab, también sin significancia estadística. Este estudio demostró que, según la razón de riesgo (HR), los pacientes tratados con la adición de rituximab tuvieron una tasa de supervivencia global un 12% mayor que el grupo tratado únicamente con quimioterapia estándar. Aunque no se observó una diferencia significativa entre los grupos, el estudio destacó que no se identificaron evidencias de que el rituximab sea perjudicial en una población trasplantada<sup>(20)</sup>.

Finalmente, se presentó un estudio que no reportó la SG, pero sí proporcionó datos de supervivencia. Además, fue un estudio realizado exclusivamente en pacientes mayores ( $\geq 60$  años), razón por la cual fue incluido en esta revisión. Se trata de un análisis retrospectivo de una pequeña muestra de pacientes (cinco), mayores (entre 71 y 86 años) y con LLA Ph-negativa recién diagnosticada. Este grupo recibió blinatumomab en monoterapia (infusión continua)

durante 4 semanas, siguiendo la dosis y el esquema aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA). Tres pacientes recibieron 3 ciclos de blinatumomab, mientras que los otros dos recibieron 4 y 6 ciclos, respectivamente. Todos estaban vivos entre 8 y 15 meses después del inicio del tratamiento. Este estudio resulta relevante al señalar, nuevamente, la posible seguridad del blinatumomab y la necesidad urgente de ensayos clínicos aleatorizados en la población mayor de 60 años<sup>(21)</sup>.

De esta forma, en relación con el uso de inmunoterápicos, hubo tres estudios que abordaron el uso de blinatumomab: Rambaldi *et al.* aplicaron blinatumomab durante las fases de inducción, consolidación y mantenimiento con quimioterapia. Kantarjian *et al.* realizaron un análisis del fármaco en monoterapia y Jabbour *et al.* compararon el blinatumomab con la quimioterapia estándar. La SG en estos trabajos no fue estadísticamente significativa, y sólo Jabbour *et al.* presentaron el valor de p (p = 0,680). En cuanto al uso de inotuzumab ozogamicina, hubo dos estudios que abordaron esta terapia: Jabbour *et al.* compararon los resultados del inotuzumab ozogamicina combinado con mini-HCVD (con o sin blinatumomab) frente al esquema de quimioterapia hiper-CVAD. En este trabajo, la SG del esquema experimental fue estadísticamente superior a la de la quimioterapia estándar (p = 0,002). Kantarjian *et al.* analizaron inotuzumab ozogamicina combinado con mini-HCVD, sin reportar valor de p, aunque consideraron que la SG a 2 años fue relevante en comparación con la SG a 3 años. Por último, sólo un estudio abordó el uso de rituximab: Marks *et al.* aplicaron este inmunoterápico durante la quimioterapia de inducción y compararon los resultados con el grupo que recibió únicamente la quimioterapia estándar; no se encontró diferencia estadística entre los grupos (p = 0,29). Por lo tanto, entre los seis trabajos que evaluaron la administración de al menos un fármaco inmunoterápico, sólo uno -Jabbour *et al.*- mostró resultados positivos en cuanto a la SG con significancia estadística. Otro, realizado por Kantarjian *et al.*, destacó la seguridad del uso, aunque no presentó dicho valor estadístico.

### Conclusión

El análisis realizado tuvo como objetivo exponer los tratamientos con inmunoterápicos para la LLA en personas mayores de 60 años, así como las tasas de

supervivencia, basándose en artículos publicados en los últimos diez años. Se concluye que existe un número limitado de estudios que aborden específicamente esta población. Además, las tasas de supervivencia global relacionadas con los tratamientos presentados fueron poco significativas, con sólo un estudio, el de Jabbour *et al.*, que demostró, con base en el valor de *p*, una SG superior para el grupo que utilizó la terapia experimental. Asimismo, se requieren más estudios a gran escala, a pesar de las

dificultades para llevarlos a cabo en pacientes mayores, dado el estado de fragilidad de este grupo, con el fin de evaluar mejor la relevancia clínica de este tipo de tratamiento. Por lo tanto, la principal limitación de este trabajo fue la ausencia de un metanálisis, ya que los artículos seleccionados presentaban variabilidad y los datos fueron tratados de manera distinta en cada estudio. No obstante, revisiones integradoras como ésta pueden contribuir a exponer la complejidad del manejo en pacientes mayores con LLA.

### Bibliografía

- Mannelli F. Immunophenotyping of Acute Leukemias - From Biology to Clinical Application. En I. Schmid (Org.), Flow Cytometry—Select Topics 2016. InTech. <https://doi.org/10.5772/62332>.
- DeAngelo DJ, Jabbour E, Advani A. Recent Advances in Managing Acute Lymphoblastic Leukemia. American Society of Clinical Oncology Educational Book. 2020; 40: 330-342. [https://doi.org/10.1200/EDBK\\_280175](https://doi.org/10.1200/EDBK_280175).
- Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022; 36(7):1720-1748. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>.
- Shiraz P, Jehangir W, Agrawal V. T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia—Current Concepts in Molecular Biology and Management. *Biomedicines*. 2021; 9(11):1621. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111621>.
- Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: Treat as adults or as children? *Blood*. 2018; 132(4):351-361. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-778530>.
- Aldoss I, Advani AS. Have any strategies in Ph-like ALL been shown to be effective? *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2021; 34(1):101242. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101242>.
- Aldoss I, Forman SJ, Pullarkat V. Acute Lymphoblastic Leukemia in the Older Adult. *J Oncol Pract*. 2019; 15(2):67-75. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00271>.
- Vaitkevičienė G, Forestier E, Hellebostad M. High white blood cell count at diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia: biological background and prognostic impact. *Eur J Haematol*. 2011; 86(1):38-46. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2010.01522.x>.
- Legrand O, Marie JP, Marjanovic Z. Prognostic factors in elderly acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 1997; 97(3):596-602. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.952909.x>.
- Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ. Evaluation and management of measurable residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2020 Mar 6;11:2040620720910023. doi: 10.1177/2040620720910023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7065280/>.
- Whittemore R, Knafl K. The integrative review: updated methodology. *J Adv Nurs*. 2005; 52(5):546-553. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2005.03621.x>.
- PubMed (2023, May 27). PubMed Overview. [Conjunto de datos] PubMed; National Library of Medicine. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.
- Cochrane (2023, May 27). About Cochrane. [Conjunto de datos] YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=WpY0ogAHNjY>.
- Cochrane (2023b, May 27). About us. Cochrane. [Conjunto de datos]. <https://www.cochrane.org/about-us>.
- Rambaldi A, Huguet F, Zak P et al. Blinatumomab consolidation and maintenance therapy in adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances*. 2020; 4(7):1518-1525. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000874>.
- Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(9):836-847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
- Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. *Cancer*, 125(23), 4181-4192. <https://doi.org/10.1002/cncr.32335>.

18. Jabbour EJ, Sasaki K, Ravandi F et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-HCVD) with or without blinatumomab versus standard intensive chemotherapy (HCVAD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: A propensity score analysis. *Cancer*. 2019; 125(15):2579-2586. <https://doi.org/10.1002/cncr.32139>.
19. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: A single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(2):240-248. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30011-1).
20. Marks DI, Kirkwood AA, Rowntree CJ et al. Addition of four doses of rituximab to standard induction chemotherapy in adult patients with precursor B-cell acute lymphoblastic leukaemia (UKALL14): A phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2022; 9(4):e262-e275. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00038-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00038-2).
21. Niyongere S, Sanchez-Petitto G, Masur J, Baer MR, Duong VH, Emadi A. Frontline Blinatumomab in Older Adults with Philadelphia Chromosome-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmaceuticals*. 2020; 13(6):124. <https://doi.org/10.3390/ph13060124>.



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

# Déficit de factor X: más que un defecto de coagulación en un caso clínico de MGUS y amiloidosis AL

Factor X deficiency: not just a coagulation impairment in an MGUS and AL amyloidosis case

Quartara A<sup>ORCID</sup>; Rocaspana A<sup>ORCID</sup>; David R<sup>ORCID</sup>; Capitelli C<sup>ORCID</sup>; Poli E<sup>ORCID</sup>; Palma J<sup>ORCID</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Hematología, Hospital Provincial del Centenario, Rosario, Argentina.

julim.palma@gmail.com

Fecha recepción: 28/5/2025

Fecha aprobación: 2/8/2025



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 n° 2: 68-71

Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** MGUS IgM, amiloidosis, factor X.

**Keywords:** monoclonal gammopathy of undetermined significance, immunoglobulin M, factor X.

## Resumen

### Introducción

El diagnóstico de paraproteinemia IgM y amiloidosis AL es infrecuente. Éste representa entre el 5% y el 7% de los casos.

El MGUS IgM se diferencia de otras formas de MGUS por la particularidad de las moléculas IgM, que presentan una alta viscosidad intrínseca y una mayor tendencia a precipitar en comparación con otros tipos de inmunoglobulinas, lo que puede dar lugar a síndromes clínicos únicos.

## Abstract

### Introduction

The diagnosis of immunoglobulin M (IgM) paraproteinemia and AL amyloidosis is rare, representing 5 to 7% of the cases.

IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) differs from other MGUS forms due to the distinctive properties of IgM molecules, which exhibit high intrinsic viscosity and precipitate more readily than other immunoglobulin types, leading to unique clinical cases.

### Caso clínico

Paciente femenina de 58 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia e hipotiroidismo. Consultó por un cuadro de 11 meses de evolución caracterizado por pérdida de peso acompañada de náuseas e hiporexia, astenia, hipoestesia en el 4° y 5° dedo de la mano derecha, dolor urente en ambas plantas de los pies con exacerbación nocturna, y un compromiso de la mano contralateral de 5 meses de evolución.

En el examen físico presentaba marcada hiperreflexia, simétrica, tanto en los miembros superiores como en los inferiores, hipoestesia en el 4° y 5° dedo de la mano derecha y 5° dedo de la mano izquierda y atrofia del primer interóseo (Figura 1).

La analítica fue compatible con anemia, insuficiencia renal con proteinuria de rango nefrótico y prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT). Ante la prolongación de los tiempos de coagulación, se solicitó un coagulograma especializado, el cual evidenció corrección con plasma normal y déficit de factor X (FX) del 3% (Figura 2).

Se realizó una biopsia de médula ósea, observándose en el **medulograma** celularidad aumentada para la edad, displasia de la serie eritroide y megacariocítica, así como la presencia de plasmocitos y

linfoplasmocitos (Figura 3).

En la **citometría de flujo** se observó una población con inmunofenotipo compatible con macroglobulinemia de Waldenström (Figura 4).

A continuación, se obtuvo el resultado del proteínograma por electroforesis, el cual fue compatible con la presencia de una banda monoclonal, mu (cadena pesada M) lambda (Figura 5).

La biopsia renal fue compatible con amiloidosis con compromiso glomerular, vascular e intersticial y atrofia tubular estimada del 30%. La biopsia de grasa abdominal resultó negativa para tinción rojo Congo. Estas biopsias se realizaron tras el fallecimiento de la paciente secundario a falla multiorgánica.

### Conclusión

La deficiencia adquirida de FX es una complicación poco común pero grave de la amiloidosis. Los signos distintivos de esta condición, que incluyen la prolongación del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial activada y el bajo nivel de FX, se pueden corregir mediante un estudio de mezcla y son fundamentales para el diagnóstico.

Su identificación temprana podría haber facilitado la obtención precoz del diagnóstico, lo que habría permitido intervenciones oportunas y potencialmente evitado el desenlace fatal.

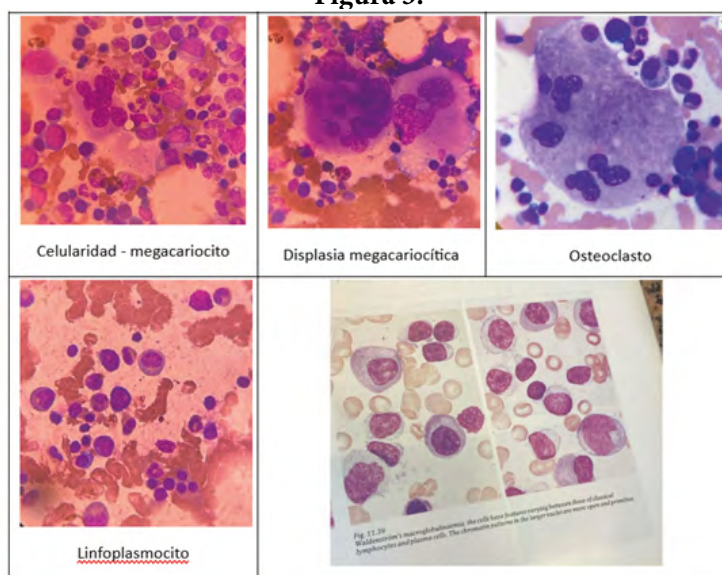
Figura 1.



**Figura 2.**

Plaquetas	318.000/mm3	150000 - 450000
Hemostasia		
Tiempo de Protrombina (Quick)	29.5 segundos	
Tasa de Protrombina	22%	
Tiempo de Trombina (TT)	27 segundos	CORRIGE CON PLASMA NORMAL
T. de Trombop. parc. act. (APTT)	61 segundos	CORRIGE CON PLASMA NORMAL
Testigo de TP	10.70 segundos	CORRIGE CON PLASMA NORMAL
Testigo de APTT	24 segundos	
Testigo de Trombina	18 segundos	
Determinación FII	84%	70-120
Determinación FVII	84%	70-120
Determinación FX	3%	70-120
Lisis de euglobulinas	>120 minutos	>120
Observaciones (!)		

**Figura 3.**



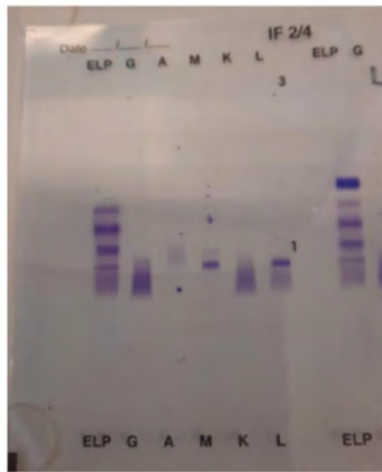
**Figura 4.**

Panel de estudio:  
 Las características físicas de las células reflejadas en las señales de Scatters y los marcadores utilizados en el panel permiten observar una población celular (+/- 5.0 % dentro del total) cuyo inmunofenotipo expresa: CD45(+) intensidad madura, HLA DR(+), CD5(-), CD10(-), CD20(+) alta intensidad, CD19(+), CD22(+), CD23(+), CD3 (+), CD200(+), CD79b(+), CD49d(+), CD43(-), IgMsup.(+), siendo negativo para todo el resto de los marcadores de superficie del panel. En cuanto a sus inmunoglobulinas de superficie expresan restricción clonal de cadenas livianas tipo Lambda. Se observan además +/- 2.0 % de células plasmáticas de inmunofenotipo normal, con restricción clonal Lambda.

**Inmunofenotipo compatible con posible Macroglobulinemia de Waldenström.**

A confrontar con datos clínicos, estudios anatomopatológicos y citogenéticos.

Figura 5.



Proteínas Totales	5.80 g%	6.40-8.30
Albúmina	2.20 g%	3.90-4.70
Alpha 1 Antitripsina	0.32 g%	0.09-0.18
Alpha 2 Macroglobulina	1.24 g%	0.48 -0.73
Beta 1 Haptoglobina	0.64 9%	0.40-0.60
Beta 2 - Transferrina	0.28 g%	0.13-0.33
Inmunoglobulinas	1.42 g%	0.53 -1.20
<b>Interpretación de proteinograma en suero (!) Moderada disminución de albúmina. Se observa banda monoclonal en zona gamma. Se realiza inmunofijación.</b>		
Cuantificación de Inmunoglobulina G	738 mg/dl	850-1450
Cuantificación de Inmunoglobulina A	70 mg/dl	110-195
Cuantificación de Inmunoglobulina M	291 mg/dl	40-200
<b>INMUNOFIJACION (!) Banda monoclonal que se identifica como IgM-lambda</b>		

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

### Bibliografía

- Gertz MA, Merlini G, Treon SP. Amyloidosis and Waldenström macroglobulinemia. Hematology. American Society of Hematology Education Program. 2001;257-282. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2004.1.257>.
- Tedeschi A, Conticello C, Rizzi R, Benevolo G, Laurenti L, Petrucci MT, Zaja F, Varettoni, M. Diagnostic framing of IgM monoclonal gammopathy: Focus on Waldenström macroglobulinemia. Hematological Oncology. 2019;37(2),117-128. <https://doi.org/10.1002/hon.2539>.
- Girard LP, Soekojo CY, Ooi M, Chng WJ, de Mel S. Immunoglobulin M Monoclonal Gammopathies of Clinical Significance. Frontiers in Oncology. 2022; 12, 905484. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.905484>.
- Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis and related plasma cell disorders: diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2006;81(5),693-703. <https://doi.org/10.4065/81.5.693>.
- Lu R, Richards T. A Focus on Waldenström Macroglobulinemia and AL Amyloidosis. Journal of the Advanced Practitioner in Oncology. 2022;13(Suppl 4),45-56. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2022.13.5.14>.
- Dejhansathit S, Suvannasankha A. Acquired Factor X Deficiency in Patients with Primary Light Chain Amyloidosis. J Investig Med High Impact Case Rep. 2019 Jan-Dec;7:2324709619832332. doi: 10.1177/2324709619832332.
- Zeitler KD, Blatt PM. Amyloidosis and factor X deficiency. Southern Medical Journal. 1982;75(3),306-312. <https://doi.org/10.1097/00007611-198203000-00016>.



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

# Leucemia de linfocitos grandes granulares de células NK. Reporte de caso

NK-large granular lymphocytic leukemia. A case report

Lucas Condori MK<sup>ORCID</sup>; Manciola FL<sup>ORCID</sup>; Riva ME<sup>ORCID</sup>.

<sup>1</sup>*Servicio de Hematología, Hospital Interzonal General de Agudos San Martín de La Plata, Buenos Aires, Argentina.*

katherine.lc756@gmail.com

Fecha recepción: 29/5/2025

Fecha aprobación: 4/8/2025



ATENEO

HEMATOLOGÍA

Volumen 29 n° 2: 72-76

Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** leucemia de linfocitos grandes granulares, células NK, *STAT3*.

**Keywords:** large granular lymphocyte leukemia, NK cells, *STAT3*.

## Resumen

La leucemia de linfocitos grandes granulares es un trastorno raro, caracterizado por la expansión clonal de linfocitos con fenotipo de células T (CD3+) en aproximadamente el 85%, mientras que el restante corresponde a células NK (CD3-). Aunque su etiología es desconocida, se ha relacionado con una estimulación antigénica crónica. La presentación clínica puede incluir neutropenia, anemia, esplenomegalia e infecciones recurrentes. El diagnóstico se basa en la identificación de linfocitos grandes granulares atípicos clonales en sangre con la exclusión de expansiones reactivas y una clínica compatible. La inmunosupresión es la terapia de primera línea, siendo efectiva en el 50% en la corrección de citopenias. Se presenta el caso de un paciente masculino de 77 años, sin antecedentes personales relevantes, diagnosticado con leucemia de linfocitos grandes granulares con inmunofenotipo NK y mutación en el gen *STAT3*, quien inició tratamiento con inmunosupresores y terapia de soporte para citopenias.

## Abstract

Large granular lymphocyte leukemia is a rare disorder characterized by the clonal expansion of lymphocytes with a T cell phenotype (CD3+) in approximately 85%, while the remainder corresponds to NK cells (CD3-). Although its etiology is unknown, it has been related to chronic antigenic stimulation. Clinical presentation may include neutropenia, anemia, splenomegaly and recurrent infections. The diagnosis is based on the identification of clonal atypical large granular lymphocytes in the blood with the exclusion of reactive expansions and an in the context of a suitable clinical presentation. Immunosuppression is the first-line therapy, correcting cytopenias in about half of the patients. We present the case of a 77-year-old male patient, with no relevant personal history, diagnosed with large granular lymphocyte leukemia with NK immunophenotype and mutation in the *STAT3* gene, who began treatment with immunosuppressants and supportive therapy due to cytopenias.

## Introducción

La leucemia de linfocitos granulares grandes (LLGG) es un trastorno linfoproliferativo crónico poco frecuente, definido por una expansión clonal persistente (> 6 meses) de linfocitos con una morfología característica: tamaño grande y núcleos redondeados o dentados y citoplasma abundante con gránulos azurófilos<sup>(1)</sup>.

La LLGG constituye del 2 al 5% de todas las enfermedades linfoproliferativas crónicas en EE. UU y Europa. La incidencia es la misma en hombres y en mujeres y la mediana de edad es 55-60 años<sup>(2)</sup>. Según la quinta clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), este trastorno se divide en 2 subtipos según el linaje de las células leucémicas: leucemia de linfocitos granulares grandes T y leucemia de linfocitos granulares grandes NK. (anteriormente denominado trastorno linfoproliferativo crónico de las células NK)<sup>(3)</sup>.

La etiología de LLGG es desconocida. El fenotipo efector/citotóxico terminal de los linfocitos granulares grandes (LGG) sugiere que la enfermedad resulta de una estimulación crónica por antígenos virales, autoantígenos o antígenos tumorales. Las vías de supervivencia de las células como MAPK/ERK, PI3K/AKT, NF- $\kappa$ B, esfingolípidos y JAK/STAT, que conducen a la resistencia a la apoptosis, se encuentran activadas en forma constitutiva<sup>(1,6)</sup>.

En la LLGG la mutación somática de *STAT3* en el dominio SH2, lleva a una activación continua en la vía de señalización JAK-*STAT3*, que inhibe la apoptosis al aumentar la transcripción de la proteína antiapoptótica Mcl-1. En las células de esta enfermedad se ha descrito también la resistencia a la apoptosis mediada por FAS debido al producto escindido soluble de FAS (sFAS) que interfiere con la unión normal de FAS-L a su receptor.

La detección de mutaciones en *STAT3* permiten distinguir las proliferaciones clonales que afectan a las células T y NK de las expansiones reactivas<sup>(1,2,4,5)</sup>.

Un tercio de los pacientes no presentan síntomas al momento del diagnóstico. La presentación clínica inicial incluye neutropenia, que puede presentarse con ulceraciones aftosas orales recurrentes, anemia y esplenomegalia<sup>(6)</sup>.

El diagnóstico de LLGG se basa en la identificación de una población de LGG de células T o NK clonales expandidas de larga duración. Siempre deben excluirse las expansiones de LGG reactivas a infec-

ciones virales o posteriores a la esplenectomía.

El inmunofenotipo en LLGG T más común es CD3+, CD8+, CD57+ y CD16+. Por otro lado, las LLGG NK presentan un perfil caracterizado por CD3-, CD8+, CD16+ y CD56+<sup>(1)</sup>.

El tratamiento está indicado en casos de neutropenia grave (< 0,5×10<sup>9</sup>/L), neutropenia moderada con infecciones recurrentes, anemia dependiente de transfusiones, enfermedad autoinmune asociada y/o esplenomegalia progresiva con aumento rápido de linfocitos sanguíneos circulantes<sup>(1,2)</sup>. Las terapéuticas con metotrexato, ciclosporina, prednisona y ciclofosfamida han demostrado buenos resultados en esta enfermedad. Sin embargo, la resistencia y las respuestas de corta duración representan un desafío continuo, particularmente en aquéllos con anemia refractaria<sup>(6,7)</sup>.

## Caso clínico

Paciente masculino de 77 años con antecedentes personales de hipertensión arterial y cardiopatía isquémica. Consultó por un cuadro de astenia, adinamia y pérdida de peso progresiva de 12 meses de evolución. Presentó anemia severa (Hb: 7,1 gr/dL) regenerativa (reticulocitos 10%, índice de producción reticulocitaria: 2.6), recuento leucocitario normal (5.6×10<sup>9</sup>/L) con inversión de la fórmula y neutropenia leve (1.06×10<sup>9</sup>/L). En el extendido de sangre periférica presentó linfocitos de tamaño grande con abundante citoplasma abundante y granulaciones azurófilas (Figura 1).

Prueba de Coombs directa (PCD) negativa, bilirrubina total: 2.61 mg% (indirecta 1.93 mg%), LDH: 873 U/L (VN: 100-380), haptoglobina indetectable. Ácido fólico y B12 dentro de parámetros normales. Serologías HIV, VHB, VHC, VHA, VDRL, VEB, HTLV 1-2 no reactivas. TC cuello, tórax, abdomen y pelvis: Esplenomegalia leve (16,4 cm) como único dato positivo.

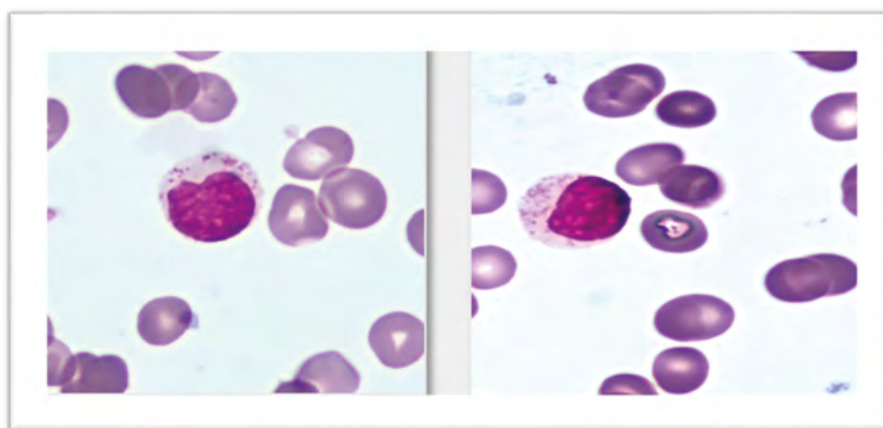
Con diagnóstico de anemia hemolítica no autoinmune inició tratamiento con prednisona 1 mg/kg/d sin respuesta.

El estudio anatomopatológico de médula ósea mostró normocelularidad con hiperplasia eritroide sin elementos atípicos. La citometría de flujo (CF) de médula ósea no detectó células inmaduras. En CF de sangre periférica se observó un 51% de células de mediano a gran tamaño con complejidad interna escasa con el siguiente fenotipo CD2++, CD7++,

CD45++, CD56 - (+ sólo el 6%), CD16+ parcial (76%), CD5-, CD45Ra+, CD45Ro -, HLA DR+/- heterogéneo, CD11c+, CD11a++, Granzima+, Perforina+, CD57-, CD11b -, CD38++, CD4-, CD8 -, CD3cit -. El patrón inmunofenotípico corresponde a células NK. CTG de MO: cariotipo 46,XY [16] y mediante FISH con sonda TCR se observó un patrón de señal normal. Se realizó estudio por secuenciación de segunda generación (NGS) para búsqueda de mutaciones somáticas en *STAT3/STAT5B* en el que se detectó la

mutación *STAT3*. Inició tratamiento con ciclofosfamida 100 mg/día sin respuesta y persistencia de requerimiento transfusional semanal. Luego de 3 meses de tratamiento se rotó el tratamiento a metotrexato 10 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana. Ante la persistencia de anemia severa se añadió eritropoyetina 10.000 UI por semana. Mejoró parcialmente los valores hematológicos con disminución del requerimiento transfusional, pero con persistencia de parámetros de hemólisis (Figura 2). En agosto el paciente falleció por shock séptico

**Figura 1.** Frotis de sangre periférica de LLGG. Tinción de May Grünwald Giemsa 100x. Linfocito de tamaño grande con un núcleo redondo con cromatina condensada con citoplasma pálido abundante, que contiene una cantidad variable de gránulos azurófilos (policromatofilia y microsferocitos en serie roja por hemólisis).



Fotomicrografía: Lucas Condori MK, Manciola FL, Riva ME. Servicio de Hematología, Hospital San Martín, La Plata, Argentina.

**Figura 2.** Requerimiento transfusional de unidades de sedimento globular (USG) y la respuesta a inmunosupresores.



secundario a SARS-COV2.

### Discusión

La LLGG es un trastorno linfoproliferativo crónico infrecuente. El diagnóstico se realiza mediante la clínica, la citometría de flujo y la confirmación de clonalidad. Según el inmunofenotipo se divide en: LLGGT con fenotipo más común CD3+, CD8+, CD57+, CD16+, receptor de células T (RCT)  $\alpha\beta$  (+), CD4- con o sin expresión de CD56, y LLGG-NK que expresa una expansión CD3-, CD16+, CD56+, con expresión variable de CD57. Para confirmar el diagnóstico se requiere la detección de clonalidad. La clonalidad T debe evaluarse mediante el estudio del rearreglo del receptor de la célula T (TCR) por PCR. En las proliferaciones de células NK el análisis de TCR no tiene utilidad y la clonalidad debe confirmarse mediante el estudio de mutaciones del gen *STAT3* o detección de restricción en la expresión de isoformas activadas de los receptores de inmunoglobulinas de células NK (KIRs). Las mutaciones en *STAT3*, *STAT5B* y *CCL22* son las lesiones genéticas de ganancia de función más comunes identificadas hasta ahora en pacientes con LLGG<sup>(3)</sup>. El estudio citogenético convencional no tiene mayor valor diagnóstico, ya que el cariotipo es normal en la mayoría de los pacientes y no existen anomalías recurrentes. La biopsia ósea no suele aportar información adicional y no está indicada de rutina, pero debe contemplarse en pacientes con citopenias marcadas en los que no se ha podido comprobar clonalidad. Los hallazgos son sutiles y no existe correlación entre el nivel de infiltración medular y la severidad de las citopenias<sup>(1,2)</sup>.

El paciente del caso presentaba inmunofenotipo

compatible con proliferación NK y la mutación en *STAT3*. Los pacientes con mutación en *STAT3* tienen mayor frecuencia de neutropenia, anemia, enfermedades autoinmunes y necesidad de tratamiento.

Ante la falta de ensayos prospectivos aleatorios, las opciones de tratamiento estándar actuales en LLGG se basan principalmente en el metaanálisis de ensayos y series de casos. Cuando está indicado, el tratamiento puede realizarse con metotrexato (10 mg/m<sup>2</sup> semanal), ciclosporina (1-1,5 mg/kg/ 2 veces al día) o ciclofosfamida (50-100 mg/día). Estos tratamientos son efectivos en casi la mitad de los pacientes, mejorando las citopenias. Nuestro paciente presentó anemia hemolítica no autoinmune con alto requerimiento transfusional y refractaria a los tratamientos inmunosupresores secuenciales utilizados<sup>(1,8)</sup>.

Dentro de la terapia de soporte puede considerarse el uso de eritropoyetina en caso de anemia refractaria con requerimiento transfusional o G-CSF administrado en casos de neutropenia grave<sup>(6,7)</sup>.

### Conclusión

La LLGG de clonalidad NK es una entidad muy poco frecuente cuyo diagnóstico se basa en la sospecha clínica y morfológica a partir de la presencia de elementos linfoides granulares característicos. Presenta fenotipo específico (CD3-, CD16+, CD56+) y requiere para la confirmación diagnóstica la detección de clonalidad.

El manejo de la LLGG se basa en terapias inmunosupresoras. Sin embargo, los resultados están lejos de ser óptimos con respuesta globales del 50%, por lo cual es necesario el desarrollo de nuevas terapéuticas.

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

### Bibliografía

1. Magnano L, Rivero A, Matutes E. Large granular Lymphocytic leukemia: Current state of diagnosis, pathogenesis and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2022;24(5):633–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-021-01159-y>.
2. Rahul E, Ningombam A, Acharya S, Tanwar P, Ranjan A, Chopra A. Large granular lymphocytic leukemia: a brief review. *Am J Blood Res.* 2022;12(1):17–32.
3. Semenzato G, Calabretto G, Barilà G, Gasparini VR, Teramo A, Zambello R. Not all LGL leukemias are created equal. *Blood Rev.* 2023;60(101058):101058. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2023.101058>.
4. Zawit M, Bahaj W, Gurnari C, Maciejewski J. Large granular Lymphocytic leukemia: From immunopathogenesis to treatment of refractory disease. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4418. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13174418>.
5. Jerez A, Clemente MJ, Makishima H y col. STAT3 mutations unify the pathogenesis of chronic lymphoproliferative disorders of NK cells and T-cell large granular lymphocyte leukemia. *Blood.* 2012;120(15):3048–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2012-06-435297>.
6. Lamy T, Moignet A, Loughran TP Jr. LGL leukemia: from pathogenesis to treatment. *Blood.* 2017;129(9):1082–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-08-692590>.
7. Kwaramba T, Lewis B, Burks B y col. Sustained response to erythropoietin for anemia in NK-cell large granular lymphocytosis: A brief case report. *Leuk Res Rep.* 2022;17(100292):100292. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lrr.2022.100292>.
8. Lois Iglesias A, Sifuentes Giraldo WA, Bachiller Corral J y col. Large granular lymphocyte leukemia as a complication of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clín (Engl Ed).* 2012;8(6):365–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reumae.2011.12.004>.



**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.

# Polimiositis secundaria a hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). Reporte de un caso

Polymyositis secondary to paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): A case report.

Wilches Meza A<sup>2</sup>; Navarro J<sup>1,2</sup>; Garcia Osorio A<sup>2</sup>; Arenas López K<sup>2</sup>; Martínez Guerrero G<sup>3,4</sup>; García Torres C<sup>3,4</sup>; González Torres E<sup>4</sup>; Chaytili Gómez K<sup>4</sup>; Cruz Carmona B<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de División Científica, Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia.

<sup>3</sup>Departamento de Epidemiología. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia.

<sup>4</sup>Semillero de Investigación. Organización Clínica Bonnadona Prevenir, Barranquilla, Atlántico. Colombia

coordepidemiologiaclinica@bonnadona.co

Fecha recepción: 15/3/2025  
Fecha aprobación: 18/8/2025



## CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 77-82  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** miositosis, HPN, PIG-A, lisis, reporte de caso.

**Keywords:** myositis, PNH, PIG-A, lysis, case report.

### Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 35 años con diagnóstico previo de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), tratada con inmunosupresores y terapia de estimulación medular. Ingresó a la institución con pancitopenia severa, fatiga extrema, hemorragia transvaginal y lesiones descamativas en piel, evolucionando a shock séptico, compromiso neurológico y debilidad muscular proximal progresiva.

Los hallazgos clínicos, imagenológicos y de biopsia muscular confirmaron el diagnóstico de polimiositis, una entidad poco frecuente en pacientes con HPN. Se inició tratamiento con prednisona y eculizumab, logrando una mejoría parcial inicial y un

adecuado estado funcional sin signos de polimiositis bajo terapia de anticuerpos monoclonales.

Este caso destaca una posible interacción fisiopatológica entre la activación crónica del complemento en HPN, la inmunosupresión prolongada y el desarrollo de una enfermedad autoinmune inflamatoria como la polimiositis. Aunque no se ha establecido una relación causal directa, se postulan mecanismos inmunopatológicos compartidos, como disfunción inmunitaria y un entorno inflamatorio persistente. Surge la necesidad de encarar investigaciones adicionales para explorar la conexión entre HPN y miopatías inflamatorias, enfatizando la importancia de una conducta multidisciplinaria y personalizada en estos pacientes.

## Abstract

We present the case of a 35-year-old patient with a previous diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), treated with immunosuppressants and bone marrow stimulation therapy. She was admitted to the institution with severe pancytopenia, extreme fatigue, signs of hemorrhage and desquamative lesions, evolving to septic shock, neurological involvement and progressive proximal muscle weakness.

Clinical, imaging and muscle biopsy findings confirmed the diagnosis of polymyositis, a rare entity in patients with PNH. Treatment with prednisone and eculizumab was started, achieving an initial partial improvement. Adequate functional status and no signs of polymyositis were achieved under monoclonal antibody therapy.

This case highlights a possible pathophysiological interaction between chronic complement activation in PNH, prolonged immunosuppression and the development of an inflammatory autoimmune disease such as polymyositis. Although a direct causal relationship has not been established, shared immunopathological mechanisms are postulated, such as immune dysfunction and a persistent inflammatory environment.

There is a need to undertake additional research to explore the connection between HPN and inflammatory myopathies, emphasizing the importance of a multidisciplinary and personalized approach in these patients.

## Introducción

La HPN es una enfermedad clonal rara benigna, causada por mutaciones en el gen *PIGA*, que afecta la síntesis de la proteína que ancla glicosilinositol-fosfolípidos (GPI), encargada de anclar proteínas protectoras de la membrana celular, como CD59 y CD55, lo que desencadena la activación descontrolada del complemento<sup>(1)</sup>.

La HPN se caracteriza por presentar anemia secundaria a hemólisis intravascular, lo cual aumenta el riesgo de eventos trombóticos atípicos (suprahepáticas, porta, mesentérica, cava inferior, sistema nervioso central, dérmicas y retinianas). Asimismo, se presenta hemoglobinuria, leucopenia y/o plaquetopenia. La hemoglobina que se libera en la circulación secuestra el óxido nítrico, generando vasoconstricción periférica y originando síntomas

como disfagia, disfunción eréctil, dolor abdominal, torácico y astenia profunda, limitando las actividades diarias<sup>(1,2)</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con HPN previamente diagnosticada, con cuadro clínico de anemia aplásica, por lo que recibía tratamiento inmunosupresor específico (globulina antitímocítica). Además, se había desestimado el manejo con eculizumab por presentar clonalidad baja en células eritrocíticas (< 1%) quien desarrolló un cuadro clínico compatible con polimiositis, confirmado mediante estudio anatomopatológico.

En mutaciones del gen *PIGA* se han observado manifestaciones inflamatorias como meningitis aséptica, urticaria recurrente y artralgias<sup>(5)</sup>.

La polimiositis es una miopatía inflamatoria adquirida que se caracteriza por la debilidad progresiva de la musculatura proximal. Aunque su etiología es desconocida, se asocia frecuentemente con enfermedades autoinmunes<sup>(3)</sup>.

Si bien la polimiositis afecta principalmente al músculo estriado, esta enfermedad sistémica puede comprometer articulaciones y órganos internos como los pulmones. Los pacientes experimentan debilidad muscular simétrica que afecta cuello, hombros, caderas y muslos, limitando actividades diarias como levantar objetos, moverse tras estar sentados o subir escaleras. Otros síntomas incluyen fatiga, artralgias, fiebre, hiporexia y pérdida de peso<sup>(3)</sup>.

## Caso

Paciente femenina de 35 años con HPN confirmada por citometría de flujo (deficiencia de CD55 y CD59 en eritrocitos y otras células hematopoyéticas), con desarrollo de aplasia medular severa siendo manejada con ciclosporina, globulina antitímocítica, soporte transfusional y terapia de estimulación medular con eltrombopag y factores estimulantes de colonia de granulocitos, con pobre respuesta clínica.

Ingresa a nuestra institución remitida para valoración hematológica por pancitopenia severa, sangrado vaginal, epistaxis, fatiga extrema, debilidad muscular en miembros superiores e inferiores de predominio proximal y disnea leve. Al examen físico se observó sequedad y descamación generalizada en la piel, hematomas y equimosis en miembros superiores y lesión por presión grado II en región sacrococcígea.

Durante la hospitalización desarrolló shock séptico

con hemocultivos positivos para bacterias gram-negativas inicialmente *Serratia Marcescens*, posteriormente *Acinetobacter baumannii complex* y por último *Klebsiella Pneumoniae BLEE* con urocultivo positivo para *Candida tropicalis*. Se inició tratamiento antimicrobiano escalonado según sensibilidad microbiológica y seguimiento por Servicio de Infectología. Además, presentó dificultad respiratoria con bajo nivel de conciencia y deterioro neurológico, requiriendo intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica durante aproximadamente una semana hasta su recuperación.

A pesar de las terapias, incluidas transfusiones y uso continuo de factores estimulantes, persistió con pancitopenia severa (hemoglobina < 7 g/dL, leucocitos < 1,000/μL, plaquetas < 20,000/μL) y signos de falla hematopoyética. Durante la internación se observó aumento del edema en extremidades inferiores y debilidad muscular proximal progresiva, lo que llevó a la sospecha de miopatía inflamatoria.

La resonancia magnética mostró edema intramuscular y cambios inflamatorios difusos en músculos proximales, sugerentes de polimiositis. Los estudios inmunológicos (Tabla 1) fueron negativos, lo que no excluye una miopatía inflamatoria. La biopsia muscular (Tabla 1) confirmó polimiositis con infiltrados linfocíticos perimisiales y necrosis focal de fibras musculares.

Se inició tratamiento con prednisona a dosis inmunosupresoras (1 mg/kg/día) y eculizumab para reducir la hemólisis intravascular y el riesgo trombótico. La paciente mostró mejoría parcial de los síntomas musculares y disminución de la inflamación, aunque persistió la necesidad de soporte transfusional debido a la pancitopenia severa. Continuó en vigilancia intensiva por riesgo de complicaciones.

Este caso resalta la complejidad de la interacción entre HPN, aplasia medular y polimiositis, entidades raras que se presentan juntas, especialmente en el contexto de inmunosupresión prolongada y activación crónica del complemento, lo que plantea interrogantes diagnósticos y fisiopatológicos.

## Discusión

La HPN es una enfermedad clonal de las células madre hematopoyéticas caracterizada por la destrucción intravascular de eritrocitos, un estado protrombótico y, en muchos casos, insuficiencia medular, que puede presentarse como aplasia medular,

un trastorno autoinmune que requiere inmunosupresión<sup>(4,5)</sup>. La paciente presentó un curso clínico complejo, caracterizado por anemia aplásica inicialmente tratada con ciclosporina y globulina antitrombocítica, lo que en su momento excluyó el uso de eculizumab. Durante la evolución desarrolló pancitopenia severa, shock séptico y debilidad muscular proximal, con hallazgos imagenológicos y de biopsia compatibles con polimiositis. Esta asociación resulta de particular interés, dado que la coexistencia de HPN y polimiositis ha sido excepcionalmente reportada en la literatura. Tras una revisión exhaustiva, encontramos que el único antecedente documentado corresponde al caso descrito por Ferrari *et al.* en 1990, publicado en *Anales de Médecine Interne* (París)<sup>(15)</sup> lo que convierte al presente en el segundo informe en más de tres décadas.

La recurrencia de este hallazgo sugiere que la HPN podría compartir mecanismos inmunológicos o inflamatorios con las miopatías inflamatorias idiopáticas, aunque la evidencia disponible es insuficiente para establecer una relación causal. Este reporte amplía el espectro clínico de la HPN e invita a considerar la polimiositis como una manifestación potencial, lo cual plantea interrogantes tanto clínicos como fisiopatológicos. La confirmación de dicha asociación requerirá de futuros estudios y series de casos que permitan esclarecer si se trata de un hallazgo fortuito o de una relación subyacente aún no caracterizada.

Aunque no se ha documentado una relación directa entre ambas entidades, el caso presentado sugiere varios mecanismos potenciales que podrían vincular la HPN con el desarrollo de polimiositis:

1. Base inmunológica común: la HPN con aplasia medular involucra un componente autoinmune mediado por linfocitos T autorreactivos, creando un entorno propenso para otras enfermedades autoinmunes, incluidas las miopatías inflamatorias<sup>(6,7)</sup>. El tratamiento inmunosupresor podría haber alterado la regulación inmunitaria, favoreciendo el desarrollo de polimiositis<sup>(8)</sup>.

2. Inflamación y activación del complemento: la activación descontrolada del complemento en la HPN puede generar daño endotelial, inflamación crónica y disfunción de células no hematopoyéticas<sup>(9)</sup>. Aunque no se ha demostrado daño directo al músculo esquelético, el entorno inflamatorio sostenido podría contribuir al desarrollo de miopatías

Tabla 1.

Estudio realizado	Resultados
Hemograma	Pancitopenia severa (hemoglobina < 7 g/dL, leucocitos < 1,000/ $\mu$ L, plaquetas < 20,000/ $\mu$ L)
Médula ósea	Médula ósea hipocelular en la que se observa curva de maduración asincrónica de la serie granulocitos/neutrófilos y asincronismo madurativo de los antígenos CD13 y CD10. Se identifican linfocitos B en estadio maduro. El estudio de cadenas livianas de superficie demuestra que la población de linfocitos B maduros es policlonal (kappa: 51% - lambda: 49%). La relación de linfocitos T CD4:CD8 es de 0.29. No se observan alteraciones en la expresión inmunofenotípica de los monocitos. <b>Descripción de poblaciones celulares por citometría de flujo:</b> Número de eventos adquiridos: 553.000 eventos Celularidad: 84% Linfocitos totales 10.28% Linfocitos T 9.29% Linfocitos B totales 0.52% (maduros: 100%; kappa 51% - lambda 49%) Linfocitos NK 0.47% <b>Otras poblaciones</b> Granulocitos 75.02%, monocitos 2.04%, eritrocitos 11.54%, eosinófilos 0.16% Células plasmáticas 0.60% (cyKappa 66% - cyLambda 34%) Células plasmáticas aberrantes: 0.36% (cyKappa 68% - cyLambda 32%)
Citogenético de aspirado de médula ósea	Cariotipo normal. 46 XX. Cultivos con bajo índice mitótico, posiblemente porque la muestra recibida se encontraba coagulada, por lo cual no se obtuvo un adecuado crecimiento de los cultivos. No se detectaron alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales
Citometría de flujo para HNP en sangre periférica	<b>Descripción de poblaciones celulares:</b> Número de eventos adquiridos: 207.875 eventos Celularidad: 36% Se documenta clones HPN en las poblaciones de monocitos 72%, granulocitos 44% y clon menor de HPN en la población eritroide 0.3%.
Biopsia de músculo	Macroscopía: tejido de color grisáceo. Microscopía: tejido muscular estriado esquelético con infiltrado inflamatorio de tipo crónico mononuclear linfoplasmocitario que rodea a cada fibra muscular individual y a cada haz de fibras musculares sin presencia de malignidad. Diagnóstico: endomiositis + perimiositis, histología compatible con polimiositis.
Bioquímica sanguínea	Anticuerpos anti JO-1: negativo 0.76, anticuerpos anti RNP: 2.4, anticuerpos anti SM: 0.7, anticuerpos anti RO: SSA 9.1, anticuerpos anti LA: SSB 1.6

Fuente: Organización Clínica Bonnadona Prevenir, paciente reporte de caso.

inflamatorias<sup>(10)</sup>.

3. Estado de inmunosupresión e infecciones concomitantes: la pancitopenia severa y el shock séptico en esta paciente reflejan un compromiso inmunológico significativo, exacerbado por la inmunosupresión inducida<sup>(11)</sup>. Las infecciones, especialmente las de origen hematógeno, pueden actuar como gatillos para fenómenos autoinmunes secundarios, incluidos aquellos dirigidos contra el músculo esquelético<sup>(12)</sup>.

4. Rara coincidencia: aunque improbable, no puede descartarse que la coexistencia de HPN y polimiositis sea una coincidencia estadística. Sin embargo, la presentación en un contexto de inmunosupresión,

inflamación sistémica y disfunción hematopoyética sugiere la necesidad de explorar posibles conexiones fisiopatológicas<sup>(13)</sup>.

Este caso además ilustra la complejidad clínica y la posible interrelación entre HPN y polimiositis, destacando un área poco explorada en la literatura médica. Aunque no puede establecerse una relación causal directa a partir de este único caso, los mecanismos inmunológicos y fisiopatológicos compartidos plantean un interrogante relevante: ¿podrían la HPN y las miopatías inflamatorias compartir una base autoinmune o desencadenarse mutuamente en ciertos contextos clínicos?

Adema de las hipótesis previamente descritas con-

sideramos, a manera de interrogantes de posibles investigación futuras, las siguientes:

1. Raíz inmunológica compartida: la HPN y la polimiositis podrían compartir defecto inmunológico común relacionado con la regulación del complejo de ataque a membrana (C5b-9). La ausencia de proteínas reguladoras (CD55 y CD59) en la HPN, sumada a una posible alteración en la expresión o función de éstas en el sarcolema muscular, facilitarían la activación del complemento y el daño citotóxico de ambas enfermedades.
2. Efecto amplificador del MAC: en pacientes con HPN, la sobreactivación del complemento genera un estado inflamatorio sistémico que podría potenciar la vulnerabilidad del tejido muscular. La incapacidad del sarcolema para neutralizar el MAC, en contexto de inmunosupresión y estrés inflamatorio, podría actuar como desencadenante de la polimiositis.
3. Susceptibilidad genética compartida: mutaciones o polimorfismos en genes reguladores del complemento (como CD55, CD59 u otros reguladores del MAC) podrían predisponer simultáneamente al desarrollo de HPN y miopatías inflamatorias, explicando su coexistencia en algunos pacientes.
4. Disfunción inmunológica secundaria: el tratamiento inmunosupresor y la pancitopenia severa inducen una alteración profunda en la homeostasis inmunitaria, esta función podría exponer autoantígenos musculares, sobre todo en presencia de daño mediado por el MAC, favoreciendo la aparición de polimiositis.
5. Enfermedades autoinmunes superpuestas con vulnerabilidad al MAC: la HPN podría actuar como un “facilitador” para el desarrollo de enfermedades autoinmunes musculares, al compartir un denominador común: la indefensión frente al MAC. En este sentido, la polimiositis asociada a HPN no sería un fenómeno aleatorio, sino la manifestación de vulnerabilidad sistémica al ataque del complemento.

Se necesitan estudios adicionales para determinar si esta conexión es más que una coincidencia anecdó-

tica, y si las estrategias terapéuticas actuales para la HPN deben modificarse en pacientes que desarrollan síntomas musculares. Por ahora, este caso abre la puerta a futuras investigaciones en el campo de las enfermedades autoinmunes y su interacción con trastornos hematológicos clónicos.

### Conclusión

Este caso abre interrogantes sobre la fisiopatología y el manejo que se debe realizar cuando se da la presentación de ambas patologías de forma concomitante. Al momento de realizar el diagnóstico de este paciente logramos observar una posible relación compartida entre la disfunción inmunológica de la HPN y la anemia aplásica, el estado inmunosuprimido inducido por el manejo utilizado y la posterior presentación de inflamación crónica dada por el complemento activado, todo esto pudo haber sido causante del desarrollo de la polimiositis.

Este caso resalta la compleja interrelación entre los trastornos autoinmunes secundarios y su posible papel en la etiopatogenia de la polimiositis, subrayando la necesidad de un enfoque multidisciplinario e individualizado en el manejo de pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y anemia aplásica. Asimismo, enfatiza la relevancia de un monitoreo estrecho y continuo durante el tratamiento de la HPN, especialmente en el contexto del uso de inmunomoduladores como la ciclosporina y la globulina antitimocítica para prevenir complicaciones sistémicas potencialmente graves.

Además, el reporte destaca la importancia de documentar y analizar sistemáticamente casos similares, lo que permitirá fortalecer el conocimiento sobre estas asociaciones clínicas infrecuentes. Esto no sólo contribuiría a la comprensión de su fisiopatología, sino también a la optimización de estrategias terapéuticas más precisas y eficaces ante la presencia de estas complejas condiciones. Este caso invita a la investigación adicional para esclarecer posibles mecanismos subyacentes y mejorar los resultados en pacientes con estas características.

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

## Bibliografía

1. Cernelutto N, Casiraghi G, Cuello F et al. Síndromes de fallo medular. Sociedad Argentina de Hematología, Guías de Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. 2023 [citado 2025 Mar 7]. Disponible en: [https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/SFM-Guia\\_2023-Libro.pdf](https://www.sah.org.ar/docs/guias/2023/SFM-Guia_2023-Libro.pdf)
2. García Rojas VA, Sánchez Vargas XA, Mora Hernández GA. Hemoglobinuria paroxística nocturna [Internet]. [citado 2025 Mar 7]. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000100342](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000100342)
3. Selva O'Callaghan A, Trallero Araguás E. Miopatías inflamatorias. Dermatomiositis, polimiositis y miositis con cuerpos de inclusión. *Reumatol Clin*. 2008;4(5):197-206.
4. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.
5. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
6. Sica S, Rondelli R, Fiorilli M et al. Immune-mediated mechanisms in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1994;8(4):1017-1027.
7. Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.
8. Amato AA, Barohn RJ. Evaluation and treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1060-1068.
9. Kajiwara M, Nishimura J, Ware RE, Rosse WF, Young NS, Kanakura Y. Aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013(1):338-345.
10. Singh S, Aggarwal A. Infections and myositis. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(5):27.
11. Rizvi SMA, Singh A. Myopathy associated with hematological malignancies: Pathogenesis and clinical implications. *Clin Hematol Int*. 2019;1(2):67-74.
12. Darabi K, Abdel-Wahab O. Myopathies and hematologic diseases: A focus on inflammatory and immune-mediated conditions. *Blood Rev*. 2016;30(3):159-167.
13. Schuetz P, Albrich WC, Mueller B. Inflammation, immunity, and myopathies: Mechanistic insights. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):588-601.
14. Patnaik MM, Tefferi A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current concepts. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2085-2094.
15. Ferrari E, Taillan B, Ferrari P, Fuzibet JG, Dujardin P. Association hémoglobinurie paroxystique nocturne et polymyosite [Association of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and polymyositis]. *Ann Med Interne (Paris)*. 1990;141(4):387-8. French. PMID: 2240952.



**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.

# Isolated Lymphangioliomyomatosis in axillary lymph node: A rare case report with review of literature.

Balasubramanian Priyavadhana<sup>1</sup>, Singh Ashok<sup>2</sup>, Gupta Amit<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>MD, Associate Professor, Department of Pathology & Laboratory Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Rishikesh

<sup>2</sup>MD, Additional Professor, Department of Pathology & Laboratory Medicine, All India Institute of Medical Sciences, Rishikesh

<sup>3</sup>MD, Professor, Department of Surgical Oncology, All India Institute of Medical Sciences, Rishikesh

Priyavadhana.path@gmail.com

Fecha recepción: 21/4/2025

Fecha aprobación: 16/9/2025



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 83-86  
Mayo - Agosto 2025

**Keywords:** Lymphangioliomyomatosis,  
pulmonary LAM,  
spindle cell proliferation.

## Abstract

**Background:** Lymphangioliomyomatosis (LAM) is a rare low grade metastatic tumour spreading through lymphatic vessels. On histology, it shows proliferation of smooth musclelike or epithelioid tumour cells in the lungs or axial lymphatic system. Extrapulmonary LAM is rare.

**Case presentation:** We report a case of a 23-year-old male who presented with generalised lymphadenopathy and skin lesions since one month. The patient had no history of pulmonary LAM, tuberous sclerosis complex or renal angiomyolipoma. The biopsy from the skin nodule performed outside, was reported as Mycosis fungoides with large cell transformation. The biopsy from the axillary lymph node showed an encapsulated nodal tissue with numerous follicles of varying sizes, both primary and secondary follicles. Some of the follicles showed spindle cell proliferation and increased plasma cells in the germinal centres. Prominence of vasculature is also

noted. Subcapsular spindle cell proliferation with areas of myxoid degeneration is also noted. On immunohistochemistry, these spindle cells were positive for S100, SMA, and HMB45 and negative for Pan-CK, MDM2, Melan A, Desmin and Beta catenin. D240 highlighted the lymphatic channels. The patient was treated with chemotherapy.

**Conclusion:** The diagnosis was challenging in this case, as it is rare pathology, less commonly seen in men, and even more, with a history of skin nodules and no history suggestive of pulmonary LAM or other causes of LAM. With spindle cell proliferation in lymph nodes, LAM should always be had in mind and the appropriate immunohistochemistry will help in arriving at the final diagnosis.

## Introduction

Lymphangioliomyomatosis (LAM) is a rare, low grade metastatic tumour that spreads through lymphatic vessels. LAM was first reported by Von Stossel

in 1937. It belongs to the family of perivascular epithelial cell tumors (PEComas)<sup>(1,2)</sup>. LAM is most commonly seen in women of childbearing age. On histology, LAM shows proliferation of smooth muscle like or epithelioid tumour cells. The most common organ involved is lung and primary extrapulmonary LAM is rare.

We report a case of isolated axillary lymphangioliomyomatosis in a 23-year-old male.

### Case Presentation:

A 23-year-old male presented with generalised lymphadenopathy and skin lesions since one month. The patient had no history of lung disease, renal angiomyolipoma or tuberous sclerosis complex. The biopsy from the skin nodule done in another hospital was reported as Mycosis fungoides with large cell transformation. Biopsy from the axillary lymph node we ordered showed an encapsulated nodal tissue with numerous follicles of varying sizes, both primary and secondary follicles. Some of the follicles showed spindle cell proliferation and increased plasma cells in the germinal centres [Figures 1d]. Prominence of vasculature and subcapsular spindle cell proliferation with areas of myxoid degeneration were also noted [Figure 1 a-c]. There was no necrosis or nuclear atypia or mitotic activity. Cytologically, the LAM cells were spindle shaped with eosinophilic to clear to slightly foamy cytoplasm. On immunohistochemistry (IHC), these spindle cells were positive for S100, SMA, and scattered cells were positive for HMB45 [Figure 2]. They were negative for Pan CK, MDM2, Melan A, Desmin and Beta catenin. D 240 highlighted the lymphatic channels. Preoperative chest CT showed no apparent abnormalities. The patient received chemotherapy for Mycosis fungoides and the lymphadenopathy regressed. He is on regular follow-up and has had no pulmonary symptoms till date.

### Discussion

LAM is a rare, slow-moving tumour, most commonly seen in females. The most common organ involved are the lungs<sup>(1)</sup>. 30–40% of women present with sporadic LAM and 88–96% of women present with Tuberous sclerosis complex (TSC)<sup>(3)</sup>. The pathogenesis is largely unknown but the majority of these cases are associated with TSC<sup>(1)</sup>.

Histologically, LAM shows proliferation of

lymphangiomyocytes around lymphatics or within lymphocyte aggregation. On immunohistochemistry, LAM cells express smooth muscle markers like smooth muscle actin, desmin, and melanoma cell marker HMB 45. In our case, the LAM cells were positive for S100, SMA, HMB45, consistent with the immunophenotype of LAM cells in published literature<sup>(4)</sup>.

Rabban et al studied incidental lymph node LAM in Pelvic and Para-aortic Lymph Nodes during the Surgical Staging of Pelvic Cancer in 26 female patients who had no symptoms of pulmonary LAM or TSC. Their study has shown that LAM was seen within the lymph node parenchyma in most patients (22/26), however lymph nodes of 4 patients showed LAM lesion in the subcapsular space. In our case, LAM was seen within the lymph and also within the subcapsular space [Figure 1,2]. As described by them, classical growth pattern of nodules and nests of bland myoid-appearing spindle cells within a background of lymphatic channels and a fascicular growth pattern of densely packed intersecting fascicles of the same LAM cells was seen in our case as well<sup>(5)</sup>. The most characteristic histologic feature of LAM is the presence of LAM cells, which are abnormal looking smooth muscle like cells<sup>(6)</sup>.

LAM is a difficult diagnosis especially when there are no salient diagnostic features like TSC, angiomyolipoma, or pleural effusions<sup>(2)</sup>. Extrapulmonary LAM is mostly benign, and lymph node LAM often goes undetected. It is most commonly detected in lymph nodes following surgery for tumours of gynaecology and urinary system<sup>(5,7)</sup>.

Kuno et al studied 1732 gynecologic surgical specimens with lymph node sampling over a period of 14 years and have found that 0.46% (8/1732) of them showed incidental nodal LAM. In their case series, they reported a 36-year-old woman with <10mm lymph node LAM developed pulmonary LAM 7 years later. They suggest that with incidental detection of nodal LAM in surgical specimens, a longer follow up of 7 years or even longer might be needed to detect pulmonary LAM<sup>(4)</sup>. Schoolmeester et al have studied 19 patients with incidental LAM in lymph nodes with a median follow up of 33.8 months and they have concluded that patients presenting incidentally with nodal LAM smaller than 10 mm without and signs and symptoms are not at risk of developing pulmonary LAM<sup>(7)</sup>. Hence lymph node

LAM, might be a high risk factor for pulmonary LAM depending on the size of the lesion. Our case involved a male who presented with isolated lymph node LAM, which is rare.

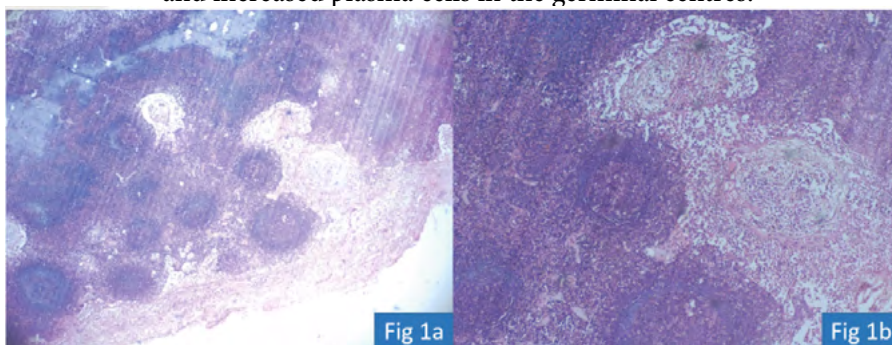
Matsui et al have proposed that it might take 1- 2 years for a lymph node LAM to progress to pulmonary LAM and the size of lymph node lesions may be at least 10 mm in pulmonary LAM<sup>(8)</sup>. Extrapulmonary LAM lesions are mostly seen in the lymph nodes in retroperitoneum and mediastinum but in our case, the patient had LAM in an axillary lymph node which is a rare site for extrapulmonary LAM. LAM in association with Mycosis fungoides has

never been reported and creates a diagnostic challenge. There was no published literature available for association of Mycosis fungoides with lymphangioleiomyomatosis.

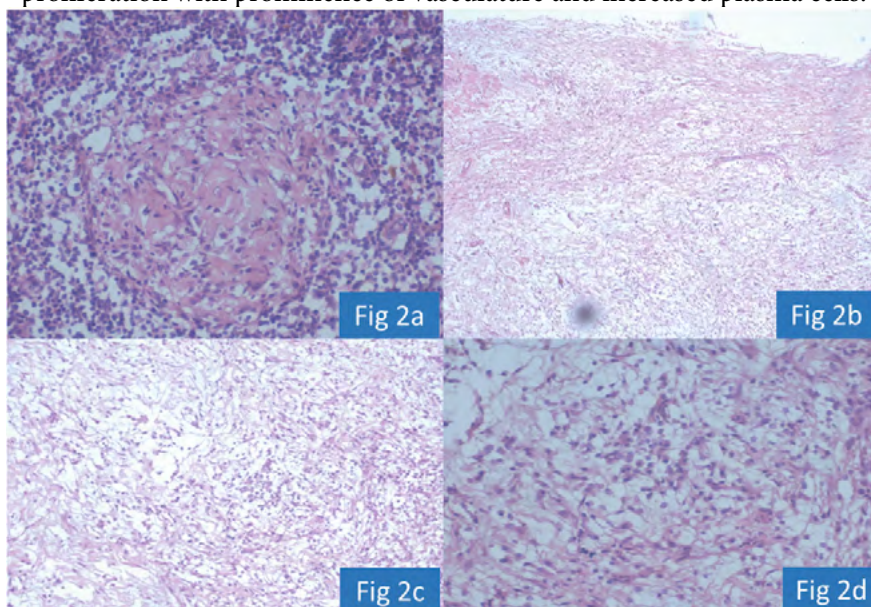
**Conclusion**

The diagnosis was challenging in this case as it is rare, less common in men, presented in a known case of Mycosis fungoides with no suggestive history. With spindle cell proliferation in lymph nodes, LAM should always be considered and the appropriate immunohistochemistry will help in arriving at the final diagnosis.

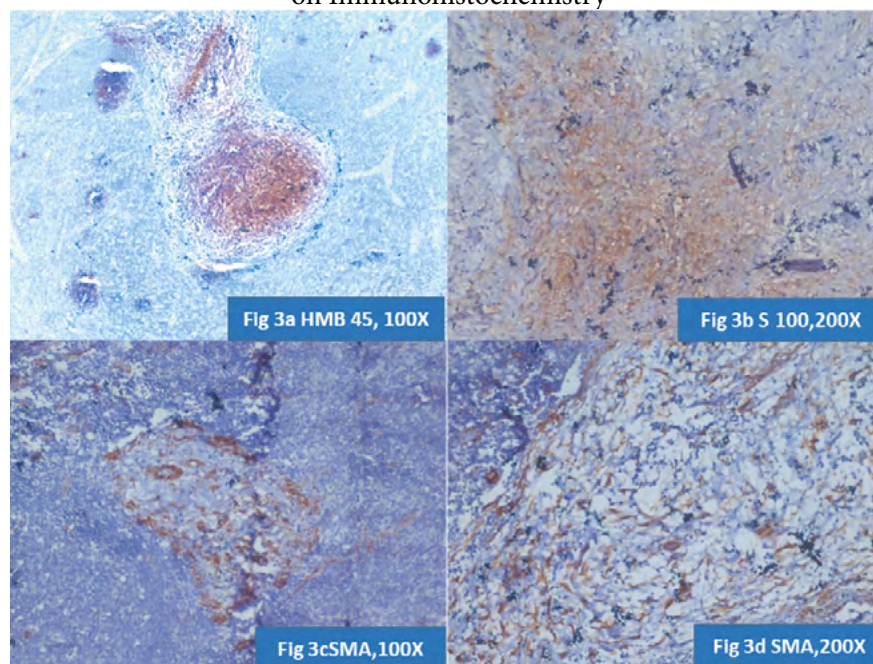
**Figure 1. Fig 1a.** H &E, 40 X, Encapsulated nodal tissue with numerous follicles of varying sizes, both primary and secondary follicles. **Fig 1b.** H& E, 100X, Some of the follicles show spindle cell proliferation and increased plasma cells in the germinal centres.



**Figure 2. Fig 2a.** H& E, 400X, Some follicles showing spindle cell proliferation and increased plasma cells in the germinal centres. **Fig 2b.** H& E, 200X, Supcapsular spindle cell proliferation with areas of myxoid degeneration and prominence of vasculature. **Fig 2c.** H& E, 100 X, **Fig 2d.** H&E, 200 X Spindle cell proliferation with prominence of vasculature and increased plasma cells.



**Figure 3. Fig 3 a, b, c, d.** Spindle cells showing positivity for HMB 45, S100 and SMA on Immunohistochemistry



### References

1. McCarthy C, Gupta N, Johnson SR, Yu JJ, et al. Lymphangiomyomatosis: pathogenesis, clinical features, diagnosis, and management. *Lancet Respir Med.* 2021; 9:1313–27. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00228-9.
2. McCormack FX, Gupta N, Finlay GR, et al. Official American Thoracic Society/Japanese Respiratory Society Clinical Practice Guidelines: lymphangiomyomatosis diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194:748–61. doi: 10.1164/rccm.201607-1384ST.
3. Ryu JH, Moss J, Beck GJ, et al. The NHLBI lymphangiomyomatosis registry: characteristics of 230 patients at enrollment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:105–11. doi: 10.1164/rccm.200409-1298OC.
4. Xiao S, Chen Y, Tang Q, et al. (2022) Pelvic Lymph Node Lymphangiomyomatosis Found During Surgery for Gynecological Fallopian Tube Cancer: A Case Report and Literature Review. *Front Med.* 2022; 9:917628. doi: 10.3389/fmed.2022.917628.
5. Rabban JT, Firetag B, Sangoi AR, et al. Incidental pelvic and para-aortic lymph node lymphangiomyomatosis detected during surgical staging of pelvic cancer in women without symptomatic pulmonary lymphangiomyomatosis or tuberous sclerosis complex. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39:1015–25. doi: 10.1097/PAS.0000000000000416.
6. Ferrans VJ, Yu ZX, Nelson WK, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): a review of clinical and morphological features. *J Nippon Med Sch.* 2000; 67:311–29. doi: 10.1272/jnms.67.311.
7. Schoolmeester JK, Park KJ. Incidental nodal lymphangiomyomatosis is not a harbinger of pulmonary lymphangiomyomatosis: a study of 19 cases with evaluation of diagnostic immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39:1404–10. doi: 10.1097/PAS.0000000000000470.
8. Matsui K, Tatsuguchi A, Valencia J, et al. Extrapulmonary lymphangiomyomatosis (LAM): clinicopathologic features in 22 cases. *Hum Pathol.* 2000; 31:1242–8. doi: 10.1053/hupa.2000.18500.



**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.

# Perfil de cadenas livianas libres en suero: consideraciones pre-analíticas, analíticas y post-analíticas para su adecuada interpretación clínica

Serum free light chains profile: pre-analytical, analytical, and post-analytical considerations for proper clinical interpretation

Barakian BF<sup>1</sup> ; Viniegra JC<sup>1</sup> ; Bravo M<sup>1</sup> ; Facio ML<sup>1</sup> ; Alejandro ME<sup>1-2</sup> .

<sup>1</sup> Universidad de Buenos Aires, Hospital de Clínicas "José de San Martín, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Departamento de Bioquímica Clínica e Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica, Laboratorio de Proteínas. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Centro de Hematología Pavlovsky, Laboratorio de Análisis Proteicos Especializados. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

bbarakian@docente.ffyb.uba.ar

Fecha recepción: 23/7/2025  
Fecha aprobación: 7/8/2025



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 87-94  
Mayo - Agosto 2025

**Palabras claves:** biomarcador de mieloma, remisión completa estricta, cadenas livianas libres.

**Keywords:** myeloma biomarker, stringent complete response, free light chains.

## Resumen

Las gammopatías monoclonales (GM) se caracterizan por la producción clonal de inmunoglobulinas o sus subunidades, incluyendo cadenas livianas libres (CLL). La cuantificación de CLL séricas ha demostrado ser una herramienta altamente sensible para el diagnóstico precoz, monitoreo y pronóstico de distintas GM, como la gammapatía monoclonal de significado indeterminado, el mieloma múltiple y la amiloidosis AL. Su vida media corta permite una evaluación dinámica de la respuesta terapéutica y la detección temprana de recaídas. Existen diferentes métodos comerciales para su cuantificación,

basados en interacción inmunológica de tipo secundaria (inmunoturbidimetría o inmunonefelometría) o primaria (ELISA), que presentan variabilidad en su desempeño analítico y no son comparables entre sí. La interpretación clínica de los resultados requiere considerar aspectos metodológicos y factores fisiopatológicos individuales, tales como la función renal y la síntesis policlonal de inmunoglobulinas. El seguimiento consistente en un mismo laboratorio resulta fundamental para garantizar la comparabilidad y confiabilidad de los resultados en el manejo clínico de los pacientes.

## Abstract

Monoclonal gammopathies (MGs) are characterized by the clonal production of immunoglobulins or their subunits, including free light chains (FLCs). The quantification of serum FLCs has proven to be a highly sensitive tool for the early diagnosis, monitoring, and prognosis of various MGs, such as monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma and AL amyloidosis. Their short half-life allows for a dynamic assessment of therapeutic response and early detection of relapse. Several commercial methods are available for FLC quantification, based on either secondary immunologic interaction (immunoturbidimetry or immunonephelometry) or primary interaction (ELISA), which show variability in analytical performance and are not interchangeable. Clinical interpretation of the results requires consideration of both methodological aspects and individual pathophysiological factors, such as renal function and polyclonal immunoglobulin synthesis. Consistent follow-up within the same laboratory is essential to ensure comparability and reliability of results in the clinical management of patients.

## Introducción

Las gammopatías monoclonales (GM) se definen como la presencia de inmunoglobulinas monoclonales intactas o sus subunidades, cadenas livianas libres (CLL) o cadenas pesadas; producidas por la proliferación clonal de células del linaje B, típicamente células plasmáticas o linfoplasmocitos. Las inmunoglobulinas monoclonales (peso molecular 150-900 kDa, dependiendo del isotipo) se detectan como componentes monoclonales (CM) en suero mediante proteinograma e inmunofijación sérica. Tradicionalmente, las CLL (peso molecular de 25 o 50 kDa, según sean monómeros o dímeros) se identifican en orina mediante proteinograma e inmunofijación urinaria.

Desde 2001, la introducción y comercialización de ensayos para la cuantificación de CLL en suero (CLLs), ha permitido la detección precoz del aumento de la CLL involucrada en el proceso clonal. Dicho incremento, en un rango de concentraciones que no superan el umbral renal de metabolización tubular (por lo que aún no aparecen concomitantemente en orina), lo convierte en el método más sensible para su detección.

## Utilidad clínica

El perfil de CLLs es una herramienta fundamental para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las GM, incluyendo la gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI), el mieloma múltiple indolente (MMI), mieloma múltiple (MM) y la amiloidosis AL.

Desde el año 2014 fue incorporada a los criterios diagnósticos del *International Myeloma Working Group* (IMWG), constituyéndose en un biomarcador de MM aún en ausencia de signos y síntomas clínicos; y como criterio diagnóstico de GMSI a cadenas livianas<sup>(1)</sup>.

Las guías de diagnóstico inicial de GM del Colegio Americano de Patólogos en colaboración con otras sociedades estadounidenses, basadas en estudios previos de la Clínica Mayo, recomiendan el panel de proteinograma + perfil de CLLs como estrategia adecuada para el diagnóstico de MM. En cambio, para amiloidosis AL es necesario emplear un panel completo de estudios proteicos que incluyen el proteinograma y la inmunofijación, en suero y orina, junto al perfil de CLLs, para alcanzar una sensibilidad adecuada superior al 95%<sup>(2)</sup>.

Más allá del diagnóstico inicial, el perfil de CLLs es útil para establecer pronóstico de evolución en GMSI<sup>(3)</sup> y MMI<sup>(4)</sup>. Además, siendo la vida media de las CLLs (2-6 horas), significativamente menor que la de las inmunoglobulinas intactas (IgG: 21 días), el ensayo permite realizar el seguimiento clínico y terapéutico detectando cambios precoces en la evolución clonal. Al tratarse de la determinación más sensible del panel para aquellos pacientes que producen un exceso de CLL, permite establecer la profundidad de respuesta terapéutica y monitorear recaídas (especialmente en casos de escape clonal con secreción exclusiva de CLL)<sup>(5)</sup>. En el caso particular de la amiloidosis AL, la diferencia entre la CLL involucradas (CLLi) y no involucradas (CLLni) suma particular importancia en el pronóstico y seguimiento terapéutico. En la **tabla 1**, se resume la utilidad clínica del perfil de CLLs en diversas GM<sup>(1-5)</sup>.

Actualmente las CLLs están siendo estudiadas en el abordaje de otras enfermedades, incluyendo linfomas y diversas enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas, en las que su alteración puede reflejar disfunción inmune o compromiso orgánico específico.

**Tabla 1.** Resumen de la utilidad clínica del perfil de CLL en GM. En todos los casos deben interpretarse en el contexto del resto de los parámetros diagnósticos, pronósticos y de seguimiento (no mostrados).

Abreviaturas: GMSI-CL: gammapatía monoclonal de significado indeterminado a cadena liviana;

Rκ/λ: relación entre las cadenas livianas libres kappa/lambda; RCLLi/ni: relación entre cadenas livianas libres involucrada/no involucrada en el proceso clonal; dCLL: diferencia entre cadenas livianas libres involucrada y no involucrada en el proceso clonal; CM: componente monoclonal; RC: respuesta completa;

RCe: respuesta completa estricta; RP: respuesta parcial; EP: enfermedad progresiva.

Utilidad clínica	GMSI	MMI	MM	Amiloidosis AL
Diagnóstico	GMSI-CL: Rκ/λ anormal	RCLLi/ni < 100	RCLLi/ni > 100	Demostrar proceso clonal en cualquier instancia de evolución
Pronóstico	GMSI-no CL: Rκ/λ Anormal vs. normal	RCLLi/ni > 20 vs < 20	---	dCLL > 180 mg/L vs < 180 mg/L
Seguimiento clínico	Personalizado en función del pronóstico			
Evaluación de respuesta al tratamiento	---	---	<p><b>RCe:</b> ausencia de CM en suero y orina por inmunofijación + normalización Rκ/λ</p> <p><b>RP</b> (si CM suero y orina son no medibles): disminución ≥ 50% de dCLL</p> <p><b>EP</b> (si CM suero y orina son no medibles): aumento ≥ 100 mg/L de dCLL</p>	<p><b>RC:</b> ausencia de CM en suero y orina por inmunofijación + normalización Rκ/λ</p> <p><b>Muy buena RP:</b> dCLL &lt; 40 mg/L</p> <p><b>RP:</b> Reducción 50% en dCLL</p>

#### Utilidad en otros líquidos biológicos

Las CLL han sido estudiadas en otros líquidos biológicos distintos al suero:

a- Líquidos de derrame: la cuantificación de CLL en dichos líquidos y su comparación con los niveles séricos han sido postuladas como criterio para el diagnóstico de derrames mielomatosos, complicación poco frecuente del MM.

b- Orina: hasta el momento, la determinación cuantitativa de CLL en orina no ha demostrado una utilidad clínica consolidada, fundamentalmente debido a la ausencia de valores de referencia universalmente aceptados para esta matriz y a la diversidad de mecanismos fisiopatológicos que pueden originar su incremento. Entre ellos se incluyen: 1- síntesis monoclonal asociada a GM; 2- síntesis policlonal sistémica exacerbada; 3- síntesis policlonal a nivel

del intersticio renal y 4- daño tubular, que compromete la reabsorción de proteínas de bajo peso molecular. Estos mecanismos pueden coexistir en un mismo paciente, lo que añade complejidad a la interpretación de los resultados.

c- Líquido cefalorraquídeo (LCR): múltiples estudios han propuesto al índice kappa en relación a albumina ( $[K-LCR/K-suero]/[albúmina-LCR/albúmina-suero]$ ) como un marcador sensible y específico de síntesis intratecal de inmunoglobulinas en esclerosis múltiple, que podría reemplazar o acompañar a la determinación de bandas oligoclonales por isoelectroenfoque en LCR.

#### Fundamento de los ensayos

Vale la pena distinguir el concepto de cuantificación de CLL, de la cuantificación de cadenas livianas

(CL) totales. En el primer caso, se utilizan antisueros dirigidos contra epítopes de la CL (kappa o lambda) que se encontrarían ocultos/inaccesibles si las mismas estuvieran unidas a una cadena pesada formando una inmunoglobulina intacta. Mientras que, en el segundo caso, se utilizan antisueros capaces de reconocer cualquier epítopo de las CL, independientemente de su unión a una cadena pesada. Por ejemplo, un valor normal medio de CLL-kappa es de 11 mg/L (0,02% de la proteinemia total), mientras que un valor normal medio de CL total kappa es de 10.000 mg/L (14%).

Existen en el mercado distintos ensayos que permiten la cuantificación de CLL, basándose la mayoría de ellos en métodos de interacción secundaria automatizada (inmunoturbidimetría o inmunonefelometría) que utilizan partículas de látex recubiertas en anticuerpos anti-kappa o anti-lambda libre, respectivamente. Dichos anticuerpos pueden ser policlonales o monoclonales. La presencia de la CLL en la celda de reacción genera la formación de inmunocomplejos que dispersan un haz de luz incidente, permitiendo la detección de una disminución de la luz transmitida (inmunoturbidimetría) o un aumento de la luz dispersada (inmunonefelometría). Más recientemente, se han diseñado ensayos de interacción primaria (ELISA) que permiten la cuantificación de CLL. En la **tabla 2** se resumen las características principales de los métodos más relevantes.

### Pre-analítica

Las muestras de elección son suero/plasma y pueden refrigerarse en heladera (2-8°C) hasta 21 días o congelarse de -20 a -80°C para almacenamiento

prolongado, evitando múltiples ciclos de congelamiento/descongelamiento.

Las principales interferencias descritas son sueros con turbidez y/o coloraciones endógenas (hemólisis e hiperlipemia marcadas, sueros con partículas en suspensión, entre otras). Si bien la administración de anticuerpos monoclonales terapéuticos, como daratumumab / isatuximab / elotuzumab no interfiere en la determinación de CLLs, los mismos sí pueden interferir en el proteinograma / inmunofijación sérica, que suelen ser técnicas evaluadas en los mismos puntos de control.

Al margen de instancias de diagnóstico y pronóstico de GM, el momento de elección de la toma de muestra para la evaluación de pacientes en seguimiento terapéutico con enfermedad no medible por electroforesis sérica/urinaria se ha establecido cada 1 o 2 ciclos antes de comenzar un nuevo ciclo<sup>(6)</sup>.

### Analítica

Debido al amplio rango de resultados reportables, en el orden de 0,5 a 150.000 mg/L para cada una de las CLLs, los distintos métodos comerciales disponibles emplean un algoritmo de procesamiento con una dilución inicial (por ej. 1/10 para Freelite®) y, en caso de obtener un resultado menor al límite inferior o mayor al límite superior del rango medible en dicha dilución, la muestra se reprocesa con una dilución menor o mayor a la inicial, respectivamente. Dependiendo del grado de incremento de la CLLi en el proceso clonal, puede ser necesario diluir secuencialmente hasta 4 veces. Los métodos basados en interacción secundaria son susceptibles de verse afectados por fenómenos de prozona, por lo que es

**Tabla 2.** Principales características de los métodos más difundidos para la cuantificación de las CLL.

Año de lanzamiento	Método (Marca)	MMI	MM	Amiloidosis AL
2001	<b>Freelite®</b> (The Binding Site)	Policlonales	Inmunoturbidimetría	Optilite SpaPlus (discont.) Otras adaptaciones
			Inmunoturbidimetría	Distintas adaptaciones
2011	<b>N-latex®</b> (Siemens)	Monoclonales	Inmunoturbidimetría	ProSpec BN II Atellica
2018	<b>Sebia FLC®</b> (Sebia)	Policlonales	ELISA	Manual o automatizable

importante que el autoanalizador permita hacer su detección a través de la evaluación de la cinética de la reacción.

Existen distintas fuentes de variabilidad que afectan la comparabilidad entre distintos métodos. Se pueden destacar variables propias de los ensayos, como el fundamento de detección, el uso de antisueros policlonales/monoclonales, la variabilidad interlote y los distintos autoanalizadores donde son implementados los métodos. Se suman, además, las variables propias de los analitos, que son heterogéneos, debido a que no todas las CLL son iguales y, más aún, no son iguales entre distintos pacientes. Particularmente, las CLLs monoclonales pueden tener alteraciones estructurales que le son propias, afectando principalmente su grado de polimerización, lo que tiende a sobreestimar los valores en métodos basados en interacción secundaria.

Distintos estudios han realizado comparaciones metodológicas, evidenciando correlaciones lineales aceptables, pero con mala concordancia, con sesgos

no proporcionales a lo largo de todo el rango reportable, que pueden consistir en sobreestimaciones a niveles bajos y subestimaciones a niveles altos, o viceversa<sup>(7)</sup>.

La **tabla 3** resume las características analíticas declaradas por los fabricantes en sus respectivos insertos comerciales.

### Post-analítica

#### Informes:

Los reportes de laboratorio deben incluir, además del método y los intervalos de referencia correspondientes al mismo, al menos estos tres resultados para cualquier paciente:

- **CLL-kappa:** cantidad de CLL-kappa en suero, medida en mg/L,
- **CLL-lambda:** cantidad de CLL-lambda en suero, medida en mg/L,
- **Rκ/λ:** cociente entre ambas cantidades individuales. Su valor fuera del intervalo de referencia es el indicador de clonalidad.

**Tabla 3.** Características analíticas y valores de referencia declarados por los fabricantes en sus respectivos insertos comerciales (\*se permiten diluciones mayores no especificadas en el inserto comercial. \*\*estimado según diluciones propuestas y rango medible en dilución inicial). Abreviaturas: Rκ/λ: relación de CLL-kappa/lambda), CV: coeficiente de variación, LSN: límite superior normal.

Método Equipo	Analito	Analítica						Post-analítica Intervalos de referencia
		Dilución de procesamiento		Rango de medición (mg/L)		CV% en LSN		
		Inicial	Sucesivas (min-max)	Inicial	Global	Intra ensayo	Inter ensayo	
Freelite® Optilite	κ libre	1/10	½ - 1/10.000	2,9-127	0,6-127.000	1,5	2,7	3,30-19,40 mg/L
	λ libre	1/8	½ - 1/8.000	5,2-139	1,3-139.000	2,0	2,6	5,71-26,30 mg/L
	Rκ/λ							0,26-1,65
N-Latex® Atellica	κ libre	1/5	1/1,5 - 1/10 *	3,91-60	1,17-600*	1,5	1,9	6,70-22,40 mg/L
	λ libre	1/5	1/1,5 - 1/10 *	5,47-70	1,64-700*	2,1	3,5	8,30-27,00 mg/L
	Rκ/λ							0,31-1,56
Sebia FLC®	κ libre	1/1.000	1/250 - 1/100.000	4,5-76,2	1,13-7.620**	3,7	5,6	6,4-17,4 mg/L
	λ libre	1/1.000	1/250 - 1/100.000	3,8-66,8	0,95-6.680**	4,1	3,7	8,4-21,8 mg/L
	Rκ/λ							0,46-1,51

En reportes de muestras de pacientes donde haya evidencias de un proceso clonal, pueden incorporarse en los reportes los siguientes resultados:

- **CLLi:** cantidad de la CLL (kappa o lambda) que ha sido evidenciada en el proceso clonal (ej. CLL-lambda en un MM IgG-λ)
- **CLLni:** cantidad de la CLL (kappa o lambda) que no es expresada por el clon tumoral (ej. CLL-kappa en un MM IgG-λ)
- **RCLLi/ni:** cociente entre la CLLi y CLLni, particularmente útil cuando el clon expresa CLL-lambda, permitiendo obtener valores de relaciones mayores a 1, en vez de valores menores de 1 de la  $R_{\kappa/\lambda}$  que son difíciles de interpretar en el contexto clínico.
- **dCCL (diferencia entre CLLi y CLLni):** valor obtenido de la resta entre el valor de la CLLi y la CLLni (ej.  $CLL_{\lambda}-CLL_{\kappa}$ , en un MM IgG-λ). Es un indicador de carga tumoral independiente de la función renal y/o la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal concomitante.

#### *Intervalos de referencia:*

La interpretación correcta de los resultados obtenidos requiere la comparación con intervalos de referencia correspondientes a la metodología empleada. Los intervalos de referencia incluidos en las publicaciones del IMWG, tanto para las CLLs como para la  $R_{\kappa/\lambda}$ , así como los puntos de corte de decisión clínica de  $RCLLi/ni > 20$  (factor de mal pronóstico en MMI) o  $RCLLi/ni > 100$  (biomarcador para el diagnóstico de MM), son los correspondientes a la marca comercial Freelite® y no necesariamente son transferibles a otras marcas comerciales. Estos intervalos fueron establecidos por Katzmann y colaboradores (2002), utilizando Freelite® en la plataforma BN II, estudiando 282 sueros y considerando un percentil 95 para las CLLs y un percentil 100 para la  $R_{\kappa/\lambda}$ <sup>(8)</sup>. Recientemente, han sido publicados, como un resultado secundario del estudio iStopMM, valores de referencia poblacionales obtenidos con un percentil 99 y diferenciando por edad (corte en 70 años)<sup>(9)</sup>.

Como se ha mencionado, los valores de CLLs no sólo dependen de su nivel de síntesis (monoclonal y/o policlonal), sino también de su depuración a nivel renal, ya que filtran libremente por glomérulo y son reabsorbidas en los túbulos renales. En ausencia de clonalidad, ante una disminución de la capacidad de filtración glomerular, aumentan las concentra-

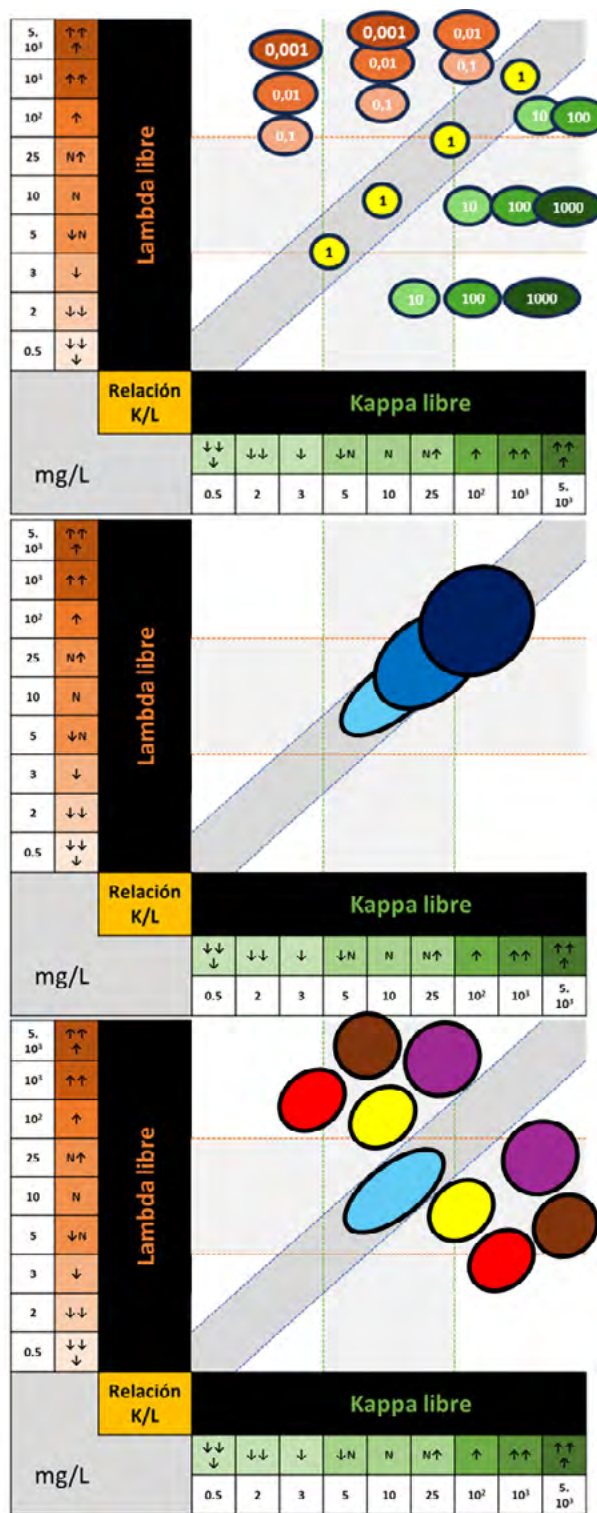
ciones individuales de las CLLs, pudiendo impactar en los valores de la  $R_{\kappa/\lambda}$ , los que pueden encontrarse ligeramente por fuera del rango hematológico habitualmente considerado. En 2008, Hutchison y colaboradores establecieron una  $R_{\kappa/\lambda}$  revisada para pacientes con enfermedad renal crónica (depuración de creatinina  $< 60$  mL/min), establecida en  $0,37-3,10$ <sup>(10)</sup>. En 2022, Long y colaboradores publicaron intervalos de referencia por nivel de tasa de filtración glomerular estimada, también como un resultado secundario del estudio iStopMM<sup>(11)</sup>.

#### *Posibles alteraciones del perfil de CLLs:*

En la figura 1 se muestra la interrelación entre los tres resultados del perfil de CLLs incluidos en los informes de laboratorio. Un mismo valor de  $R_{\kappa/\lambda}$  puede darse con distintas combinaciones de las cuantificaciones individuales de las CLLs kappa y lambda. Por ejemplo, una  $R_{\kappa/\lambda} = 10$  puede darse con valores de  $CLL\text{-kappa} = 200$  mg/L /  $CLL\text{-lambda} = 20$  mg/L; con valores de  $20$  mg/L /  $2$  mg/L o, incluso,  $2.000$  mg/L /  $200$  mg/L, respectivamente.

En ausencia de GM, insuficiencia renal e hipergammaglobulinemia policlonal, es esperable obtener resultados dentro del intervalo de referencia hematológico para los tres parámetros (CLL-kappa, CLL-lambda y la  $R_{\kappa/\lambda}$ ). En presencia de hipergammaglobulinemia policlonal o insuficiencia renal, es esperable un incremento leve-moderado de los niveles de ambas CLLs, manteniéndose la  $R_{\kappa/\lambda}$  dentro del intervalo de referencia hematológico o renal, respectivamente. En presencia de ambos cuadros, hipergammaglobulinemia policlonal e insuficiencia renal, se pueden observar aumentos moderados/marcados de los niveles de ambas CLLs y una  $R_{\kappa/\lambda}$  que caerá dentro del rango renal de referencia.

En pacientes con GM, independientemente de las movilizaciones propias del tratamiento instaurado, que afectan tanto a la CLLi como a la CLLni, se suma como variable de interpretación la presencia de inmunoparesia, entendida como la disminución de las inmunoglobulinas no involucradas en el proceso clonal. Si bien este concepto aplica principalmente a las inmunoglobulinas intactas, también es trasladable a las CLLs, pudiendo observarse valores en el límite inferior o ligeramente disminuidos de la CLLni. En presencia de afectación renal, este efecto puede ser contrarrestado, obteniéndose resultados de CLLni dentro del rango de referencia.



**Figura 1.** Relación entre los niveles de CLLs en mg/L y la  $R_{\kappa/\lambda}$ . Las líneas punteadas se corresponden con los intervalos de referencia para  $CLL-\kappa$ ,  $CLL-\lambda$  y  $R_{\kappa/\lambda}$ .

**A:** perfiles con  $R_{\kappa/\lambda}$  dentro del intervalo de referencia en toda la diagonal (círculos amarillos), desplazamientos hacia abajo/derecha (círculos verde claro a oscuro) con valores  $R_{\kappa/\lambda} > 1,65$  ante excesos de  $CLL-\kappa$  (ej. GM IgG- $\kappa$ ) y desplazamientos hacia arriba/izquierda (círculos naranja claro a oscuro) con valores  $R_{\kappa/\lambda} < 0,26$  por exceso de  $CLL-\lambda$  (ej. GM IgG- $\lambda$ ).

**B:** perfiles con  $R_{\kappa/\lambda}$  en rango hematológico o renal (ausencia de GM). Población sin insuficiencia renal ni hipergammaglobulinemia policlonal, niveles normales de CLLs (círculo celeste); población con insuficiencia renal o hipergammaglobulinemia policlonal, aumento leve/moderado de ambas CLLs (círculo azul) y población con insuficiencia renal e hipergammaglobulinemia policlonal, aumentos moderado-marcado de ambas CLLs (círculo azul oscuro).

**C:** perfiles con  $R_{\kappa/\lambda}$  fuera de rango hematológico o renal (presencia de GM): GM sin inmunoparesia ni insuficiencia renal (círculos amarillos), GM con inmunoparesia y sin insuficiencia renal (círculos rojos), GM sin inmunoparesia y con insuficiencia renal (círculos violetas) y con inmunoparesia e insuficiencia renal (círculos marrones).

Abreviaturas: GM: gammapatía monoclonal, CLLs: cadenas livianas libres en suero,  $R_{\kappa/\lambda}$ : relación de cadenas livianas libres kappa/lambda.

## Conclusión

A la hora de decidir la incorporación de un método para la cuantificación de CLLs en el laboratorio clínico, será necesario evaluar las diversas plataformas y la validación en trabajos internacionales de sus resultados. Como en toda práctica de laboratorio, deberán validarse las series analíticas mediante los resultados de controles internos junto con el informe de errores emitidos por el instrumental y/o reportado por el personal.

La multiplicidad de factores -metodológicos y clínicos (nivel de síntesis policlonal de inmunoglobulinas y afectación renal)- que impactan en la

cuantificación de las CLLs y, a su vez, en los cálculos de relaciones y diferencias que pueden realizarse a partir de ellas, hacen indispensable la evaluación bioquímica de los resultados en el contexto individualizado de los pacientes.

Finalmente, para que los valores del perfil de CLLs sean comparables y reflejen la situación real de los pacientes en seguimiento, es imprescindible que las determinaciones sean realizadas por la misma metodología e, idealmente, en el mismo laboratorio.

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

## Bibliografía

1. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A y col. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538-e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5).
2. Keren DF, Boci G, Billman BL y col. Laboratory Detection and Initial Diagnosis of Monoclonal Gammopathies: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American Association for Clinical Chemistry and the American Society for Clinical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2022;146 (5):575-590. <https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0794-CP>.
3. Rajkumar SV, Kyle RA, Therneau TM y col. Serum free light chain ratio is an independent risk factor for progression in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Blood.* 2005;106(3):812-817. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1038>.
4. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA y col. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J.* 2020;10,102. <https://doi.org/10.1038/s41408-020-00366-3>.
5. Kumar S, Paiva B, Anderson KC y col. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):e328-e346. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30206-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30206-6).
6. Shanley C y Duarte P. Sociedad Argentina de Hematología. Gammopatías monoclonales: Guías de diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2023.
7. Schieferdecker A, Hörber S, Ums M y col. Comparison of three different serum-free light-chain assays-implications on diagnostic and therapeutic monitoring of multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2020;10(1):2. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0267-8>.
8. Katzmán JA, Clark RJ, Abraham RS y col. Serum reference intervals and diagnostic ranges for free kappa and free lambda immunoglobulin light chains: relative sensitivity for detection of monoclonal light chains. *Clin Chem.* 2002;48(9):1437-1444.
9. Einarsson Long T, Rognvaldsson S, Thorsteinsdóttir S y col. New Definition of Light Chain Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *JAMA Oncol.* 2025;11(7):e1-e9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2025.1285>.
10. Hutchison CA, Harding S, Hewins P y col. Quantitative assessment of serum and urinary polyclonal free light chains in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1684-1690. <https://doi.org/10.2215/CJN.02290508>.
11. Long TE, Indridason OS, Pálsson R y col. Defining new reference intervals for serum free light chains in individuals with chronic kidney disease: Results of the iStopMM study. *Blood Cancer J.* 2022;12(9):133. <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00732-3>.



**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.

# Derrotero del hierro sucrosomado post absorción intestinal

Gustavo Chiappe

gustavochiappe@gmail.com



**CORREO  
DE LECTORES**

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 95  
Mayo - Agosto 2025

Sr. Director de la Revista Hematología:

La anemia de los procesos inflamatorios, habitualmente leve o moderada, tiene un componente hipoplásico (menor síntesis de eritropoyetina y menor respuesta medular a la eritropoyetina) y un componente hierro-restricto (secuestro del hierro), ya que la hiperhepcidinemia frena el ingreso al plasma del hierro proveniente de células que expresan ferroportina (enterocitos, macrófagos, hepatocitos), con el objetivo de escamotear su disponibilidad para bacterias, células tumorales, etc. El hierro sucrosomado oral, al tener el pirofosfato de hierro dentro de ese caballo de Troya que es la envoltura sucréster, parece tener la virtud de puentear la barrera hepcidínica enteral (¿via endosomas, paracelular, células M, etc.?) e ingresar así directamente a la circulación portal. La envoltura sucréster liberaría el hierro a nivel hepático (¿hepatocitos?, ¿células de Kupffer?), donde sí será, al menos en parte, retenido por la hiperhepcidinemia. Evidentemente algo de ese hierro llega a los eritroblastos, porque diversos estudios muestran la mejoría de los valores eritrocíticos tras su administración oral. Dos opiniones: 1) en la anemia de los procesos inflamatorios el hierro sucrosomado aumenta parcialmente los valores de hemoglobina, pero al precio de una posible acumulación de hierro a nivel hepático, 2) en pacientes con ferropenia (e hipohepcidinemia consecuente) su única ventaja respecto a las sales de hierro ferroso, a dosis baja y días alternos, sería una mejor tolerancia digestiva<sup>(1)</sup>.

## Bibliografía

1. Vilaseca AB, Almonacid C, Barbera RF, Rossi A y Puente D. Hierro sucrosomado: tolerancia y efectividad en el tratamiento de la deficiencia de hierro (HS-ETFe). Hematología. 2025; en edición.



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

# “No todo es lo que parece”. Leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica mimetizando una recaída de tumor de Klatskin.



IMÁGENES  
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 29 n° 2: 96-100  
Mayo - Agosto 2025

"Appearances can be deceiving": acute myeloid leukemia with monocytic differentiation mimicking Klatskin tumor relapse

Bolzico Cunha L<sup>1</sup>, Carricondo SE<sup>1</sup>, Colimodio D<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Hematología y Trasplante Hemopoyético. Hospital Universitario Austral. Bs As - Argentina.

<sup>2</sup> Laboratorio Central. Sector Hematología. Hospital Universitario Austral. Bs As - Argentina.

lcunhabo@cas.austral.edu.ar

Fecha recepción: 14/8/2025  
Fecha aprobación: 21/8/2025

**Palabras claves:** Leucemia mieloblastica aguda, Leucemia monocitica, NPM1.

**Keywords:** acute myeloid Leukemia, Monocytic Leukemia, NMP1.

## Introducción

Las leucemias mieloides agudas (LMA) con diferenciación monocítica tienen una marcada tendencia a infiltrar tejidos extramedulares y pueden asociarse a coagulopatías graves y trombosis<sup>(1)</sup>. Este patrón clínico puede imitar neoplasias sólidas, generando un verdadero desafío diagnóstico, sobre todo en pacientes con antecedentes oncológicos, donde la sospecha inicial suele orientarse hacia una recaída o nuevo tumor sólido.

## Caso clínico

Paciente de 68 años de edad, antecedentes de tumor de Klatskin en 2023 que requirió hepatectomía parcial con reconstrucción de vía biliar y vena porta. No recibió radioterapia ni quimioterapia posterior. Dos años después presenta deterioro del estado general, bicitopenia y coagulopatía. Laboratorio: Hb: 8,4 g/dL; plaquetas: 43.000/mm<sup>3</sup>; leucocitos: 6.400/mm<sup>3</sup>. En el frotis de sangre periférica se observa reacción leucoeritroblástica (24% elementos mononucleares

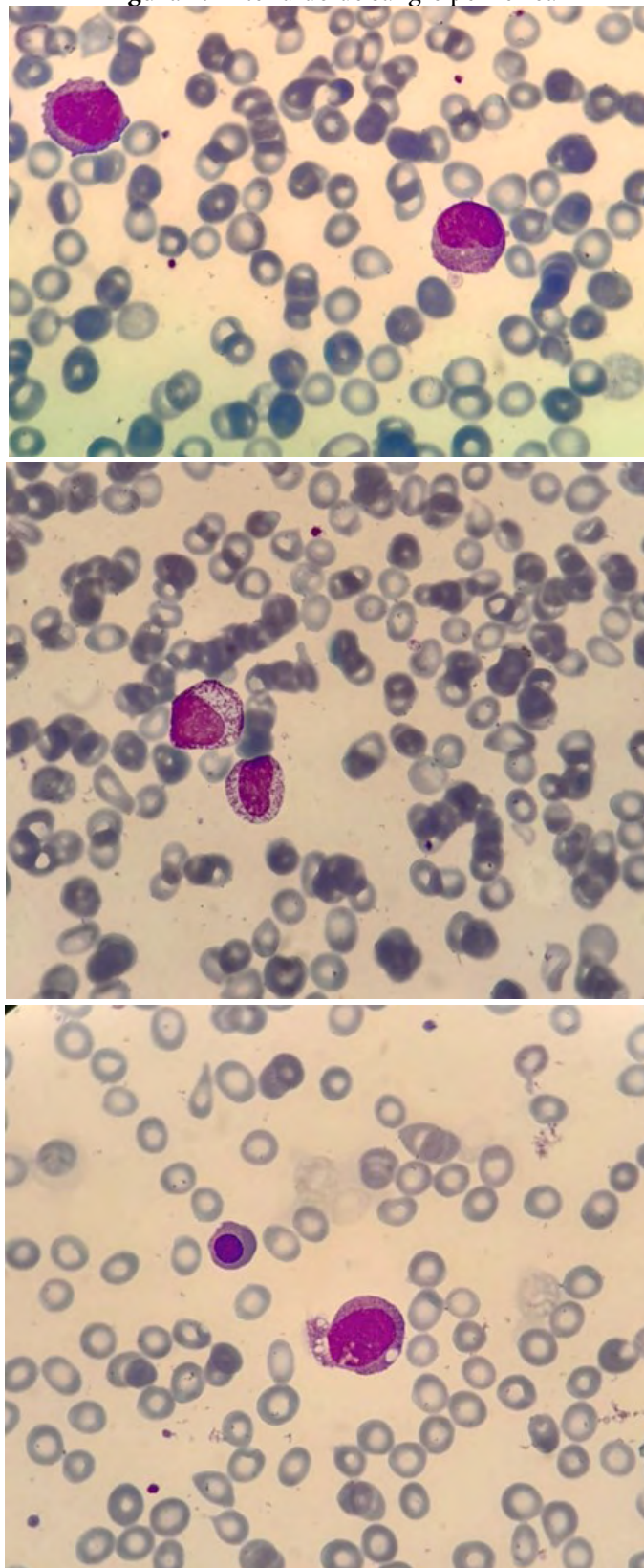
atípicos, mielocitos 8%, metamielocitos 6%, neutrófilos 28%, linfocitos 31%, monocitos 3% y 6 eritroblastos por cada 100 leucocitos) (Figura 1).

LDH: 2893 U/L (V.R.: 125 - 220).

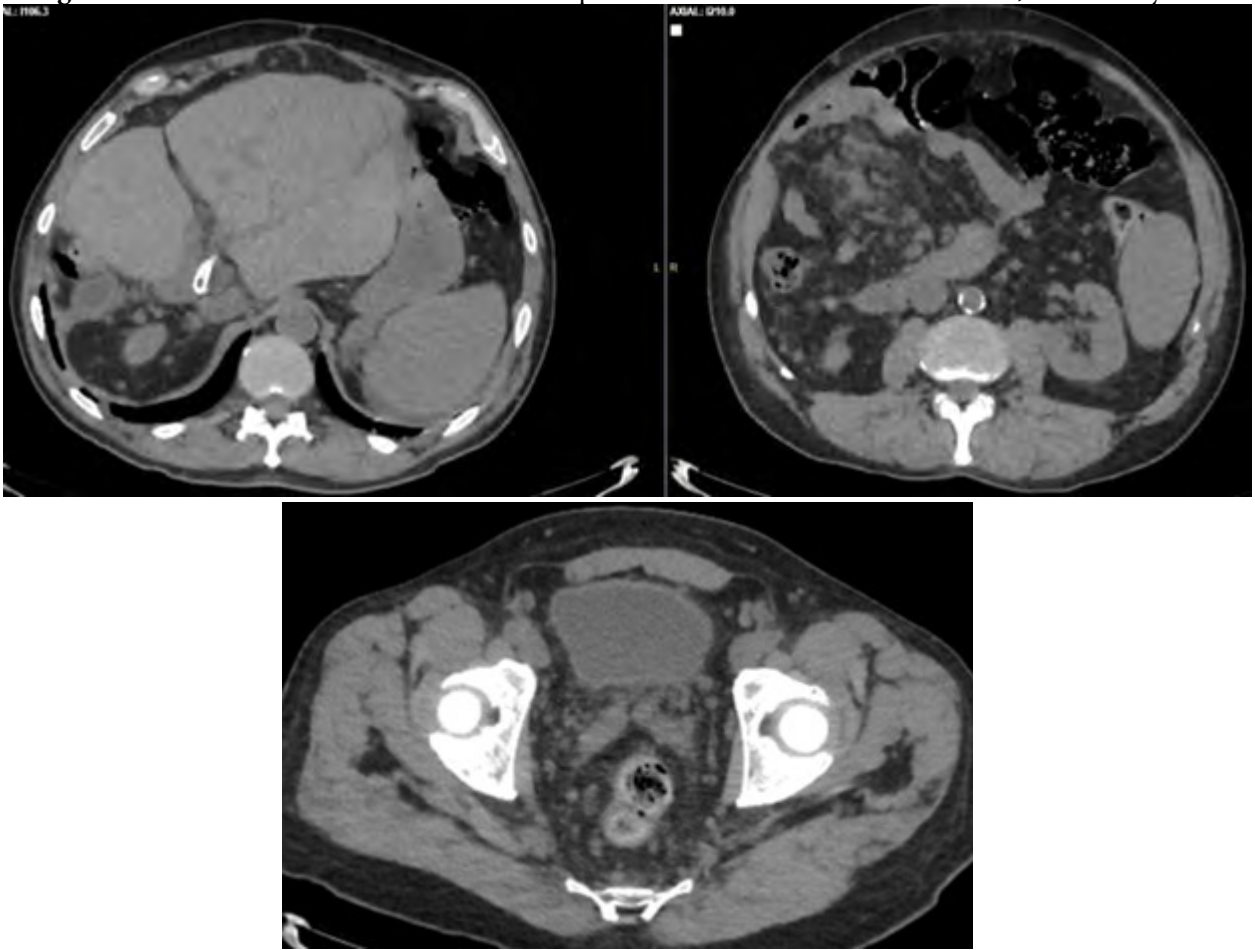
Coagulopatía: tiempo de protrombina: 45% (V.R.: 70-120), RIN: 1.75, APTT: 28 seg (V.R.: 25-37), fibrinógeno 98mg/dL (V.R.: 200-400), factor II 64% (V.R.: 70-120), factor V 50% (V.R.: 70 - 120), factor VII 36% (V.R.: 70 - 120), factor VIII 199% (V.R.: 50 - 150) y sangrado a nivel de sistema nervioso central. Se realiza TAC de tórax y abdomen evidenciando múltiples lesiones nodulares en peritoneo y tejido celular subcutáneo compatibles con secundarismo por enfermedad de base (Figura 2).

Por los hallazgos del frotis y por sospecha clínica se decide realizar punción biopsia/aspirado de médula ósea. Se observa 80% de elementos mononucleares con relación núcleo/citoplasmática aumentada, cromatina laxa, nucleolos evidentes y presencia de gránulos citoplasmáticos en algunos de los elementos inmaduros, además de citoplasma con vacuolas (Figura 3).

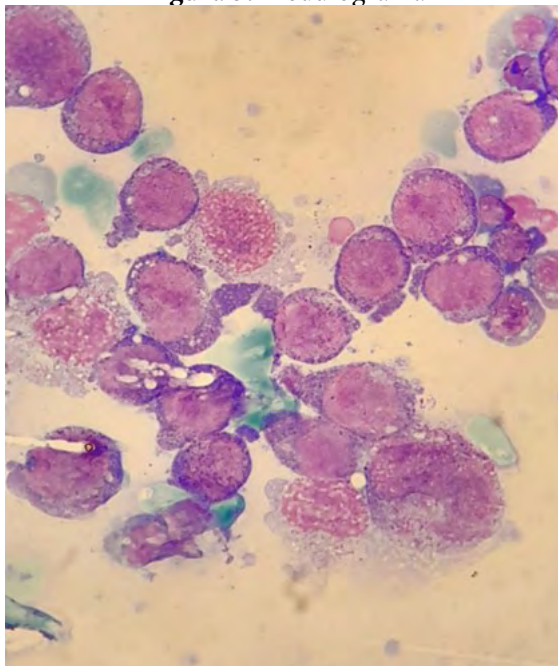
**Figura 1.** Extendido de sangre periférica

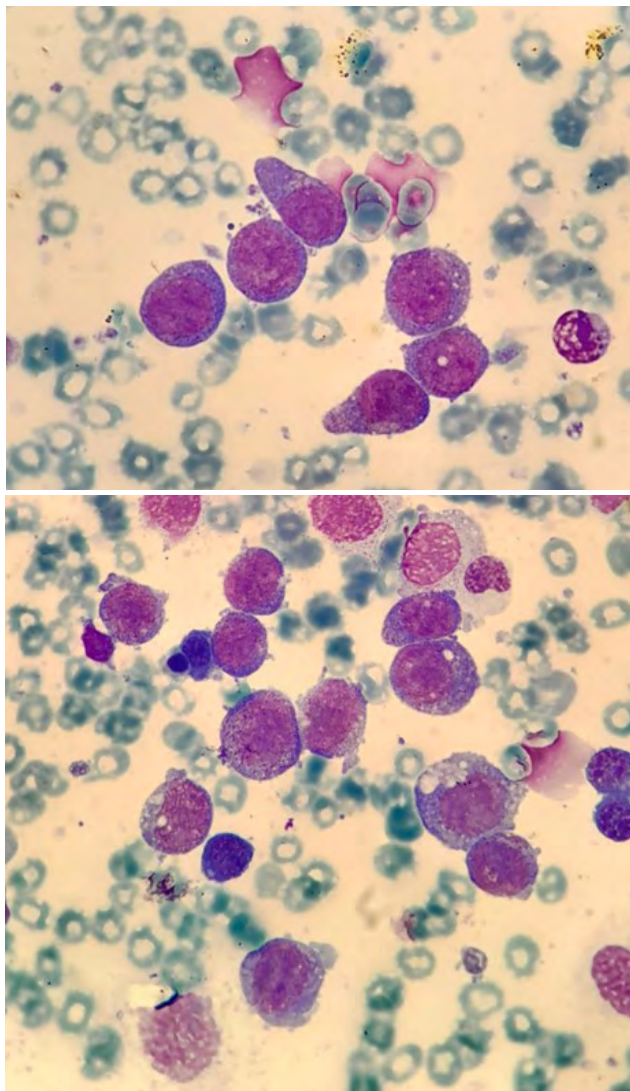


**Figura 2.** TAC de abdomen. Se observan múltiples lesiones nodulares en mesenterio, fosa renal y TCS



**Figura 3.** Medulograma





Citometría de flujo: células de gran tamaño CD45+/+++, cyMPO-/++d, cyCD79a(-), cyCD3(-), CD34(-), HLADR++, CD117-/+, CD123+, CD38++, CD13-/+++, CD33++, CD15-/++(90%), CD16(-), CD11b+, CD64++, CD35-/+++, CD300e-/+, CD14-/+(12%), CD36+/++v, CD105(-), CD71(-), CD56(-), CD7(-) compatible con leucemia monoblástica aguda. Se realiza biopsia de lesión cutánea, compatible con infiltración de células de estirpe monocítica.

Con posterioridad se recibe informes de NPM1(+) FLT3 TKD (+). Citogenético y NGS pendientes al momento de esta presentación.

Con estos hallazgos se re-interpreta cuadro clínico como LMA con NPM1 mutado (según clasificación OMS 2022)(2) con diferenciación monocítica y afectación extramedular (peritoneo, piel y tejido celular

subcutáneo). Se inicia tratamiento con cladribine/citarabina y venetoclax, que está recibiendo al momento de esta presentación.

### Conclusión

La capacidad de la LMA con diferenciación monocítica para mimetizar otras neoplasias convierte a cada caso en un reto clínico. En este caso, el antecedente de un tumor de Klatskin condicionó la interpretación inicial del cuadro. La revisión minuciosa del frotis de sangre periférica, sumada a una sospecha clínica elevada, permitió indicar rápidamente el estudio de médula ósea, clave para un diagnóstico precoz que transformó de manera radical el pronóstico y la estrategia terapéutica del paciente.

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

### Bibliografía

1. Bruserud Ø, Selheim F, Hernandez-Valladares M, Reikvam H. Monocytic Differentiation in Acute Myeloid Leukemia Cells: Diagnostic Criteria, Biological Heterogeneity, Mitochondrial Metabolism, Resistance to and Induction by Targeted Therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jun 8;25(12):6356.
2. Khoury JD, Solary E, Abla O y col. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia.* 2022 Jul;36(7):1703-1719.



**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 Anatómo-clínicos de la residencia
4. Editorial
5. Actualizaciones y/o revisiones
6. Hematología Pediátrica
7. Drogas Nuevas en Hematología
8. Comunicaciones breves
9. Laboratorio
10. Historia de la Hematología
11. Caso clínico
12. Imágenes en Hematología
13. Correo de lectores



## REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

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

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

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

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

- Autores/as:

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

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

b) **Resumen y palabras clave**

- Resumen:

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

- Palabras clave:

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

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

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

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

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

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

g) **Referencias bibliográficas:**

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

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

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

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

#### **Datos respaldatorios**

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

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

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

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato gráfico 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 gráfico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato gráfico 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 gráfico de los artículos originales

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

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

**Conflicto de Interés:**

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

**Imágenes:**

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

**Aviso de derechos de autor/a**

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



## HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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

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

The articles arrangement should be as follows:

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

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

- Authors:

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

### Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

### 1. b) Summary and keywords

- Summary:

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

- Keywords:

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

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

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

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

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

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

g) **Bibliographic references:**

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

**Include the DOI, if applicable.**

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

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

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

**Supporting data**

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

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

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