

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO CIENTÍFICO DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA



30 AÑOS DIFUNDIENDO CONOCIMIENTO
CIENTÍFICO EN HEMATOLOGÍA

EDITORIAL

- 30 Años de la Revista HEMATOLOGÍA

ARTÍCULO ORIGINAL

- Experiencia de una cohorte de personas con hemofilia severa y sus cuidadores en Argentina
- Alteraciones hematológicas y morfológicas en postulantes a donación de sangre
- ¿Son los anticuerpos biespecíficos la llave para rescatar al linfoma difuso a grandes células recaído/ refractario (RR-DLBCL) en contextos con acceso limitado a CART? Evidencia argentina con epcoritamab en uso compasivo
- Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría: retos diagnósticos y terapéuticos en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador
- Comportamiento de la hemoglobina reticulocitaria y su utilidad para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría
- ¿Es posible disminuir las dosis de inhibidores de tirosina kinasa y mantener la respuesta en la leucemia mieloide crónica Philadelphia positivo en fase crónica? Experiencia en un único centro

ARTÍCULO DE REVISIÓN

- ¿Qué debemos conocer los hematólogos sobre la certificación y revalidación periódica del certificado de especialista en hematología?

CASO CLÍNICO

- Leishmaniasis visceral: rol del hematólogo en el diagnóstico temprano
- Bone marrow changes in a case of Wilson's disease- A Case report
- Síndrome asociado a MECOM: insuficiencia medular grave sin anomalías esqueléticas, como variante clínica distinta. Reporte de caso.

NUEVAS DROGAS

- Terapia celular de avanzada con células CAR-T en Linfomas

COMUNICACIÓN BREVE

- Evaluación de las principales causas de incapacidad clínica para la donación de sangre en Belo Horizonte: análisis retrospectivo

LABORATORIO

- Actividad de ADAMTS13 por método de quimioluminiscencia

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

- Leucemia/linfoma B esplénico con nucléolos prominentes

VOLUMEN 30 N° 1
ENERO - ABRIL 2026



ARGENTINA
C.A.B.A.

HEMATOLOGÍA

ÓRGANO DE DIFUSIÓN DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

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



ISSN: 2250-8309 (versión en línea)



Comisión Directiva

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

Director: Dr. José Ceresetto, Hospital Británico, CABA

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

Comité Editor

Carricondo, Emiliano - Hospital Universitario Austral, Bs. As., Argentina
Deana, Alejandra - Hospital Posadas, El Palomar, Bs. As., Argentina
Fantl, Dorotea - Hospital Italiano de Bs. As., Bs. As., Argentina

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

Producción y Comercialización: Mariela Escalante

Diseño Gráfico: Glicela Díaz

Corrector Gramatical: Dr. Gustavo Chiappe

Consejo Científico Asesor

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

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

Kusminsky, Gustavo
Hospital Austral. Pilar, Bs. As., Argentina
Lazarowski, Alberto
Fac. Farmacia y Bioquímica UBA. CABA, Argentina
Maneyro, Alberto
Complejo Médico Churruca-Visca. CABA, Argentina
Martínez Rolón Juliana
Fundaleu. CABA, Argentina
Mateos, María Victoria
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca/IBSAL. España
Milone, Jorge
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Milovic, Vera
Hospital Alemán. CABA, Argentina
Moiraghi, Beatriz
Hospital Ramos Mejía. CABA, Argentina
Neme, Daniela
Fundación de la Hemofilia. CABA, Argentina
Oleastro, Matías
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. CABA, Argentina
Palmer, Silvina
Hospital Británico. CABA, Argentina
Pavlovsky, Astrid
Centro de Hematología Pavlovsky. CABA, Argentina
Pavlovsky, Miguel
Fundaleu. CABA, Argentina
Ponzinibbio, Carlos
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Prates, Virginia
Hospital Italiano de La Plata. Bs. As., Argentina
Quarichioni, 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
Sciucatti, Gabriela
Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan". CABA, Argentina
Shanley, Claudia
Hospital Británico. CABA, Argentina
Shultz, Natalia
Hospital Italiano. CABA, Argentina
Slavutsky, Irma
Instituto de Medicina Experimental. (CONICET Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires). CABA, Argentina
Stemmelin, Germán
Hospital Británico. CABA, Argentina
Torres, Oscar
Maternidad Sardá. CABA, Argentina
Varela, Ana
Hospital Ramos Mejía CABA, Argentina
VijnovichBaron, Anahí
Centro de Patología y Citología CEPACIT. CABA, Argentina
Wannesson, Bruno
Fundaleu. CABA, Argentina
Zerga, Marta
Hospital Roffo. CABA, Argentina

VOLUMEN 30 Nº 1 • Enero - Abril 2026 • Publicada en Abril de 2026 • Buenos Aires, Argentina

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

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

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

Se publica en abril, agosto y diciembre de cada año

Registro de la Propiedad Intelectual Nº 155751

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



HEMATOLOGÍA

ARGENTINA

VOLUMEN 30 Nº 1 • Abril 2026

CONTENIDO

EDITORIAL

30 AÑOS DE LA REVISTA HEMATOLOGIA

Ceresetto JM 8

ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia de una cohorte de personas con hemofilia severa y sus cuidadores en Argentina

Baques, A; Riccheri, C; Williams, MV; La Mura, C; Perez, I..... 16

Alteraciones hematológicas y morfológicas en postulantes a donación de sangre

Aro P; Alberto; Apaza B Lezama C Arias K; Marcelo G..... 27

¿Son los anticuerpos biespecíficos la llave para rescatar al linfoma difuso a grandes células recaído/ refractario (RR-DLBCL) en contextos con acceso limitado a CART? Evidencia argentina con epcoritamab en uso compasivo

Carolina Mahuad, Mariela Gómez, Laura Korin, Alicia Enrico Mattos, Luciana Guanchiale, Miguel Pavlovsky, Astrid Pavlovsky, José Trucco, Iliana Plaza, María Eugenia Funes, Georgina Bendek, María Orlova, Manuela Clavijo, Gonzalo Garate, Sol Jarchum, Nancy Fiad, Nadia Scebba, María Elvira Giannini, Silvina Golglid, Sofía Rivarola, Marta Zerga..... 38

Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría: retos diagnósticos y terapéuticos en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador.

González AR, Armijos AN, Alvarado DG, Ramírez RR, Campoverde LE..... 47

Comportamiento de la hemoglobina reticulocitaria y su utilidad para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría

Bartolomé K; Sosa G; Moscetta L..... 56

¿Es posible disminuir las dosis de inhibidores de tirosina kinasa y mantener la respuesta en la leucemia mieloide crónica Philadelphia positivo en fase crónica? Experiencia en un único centro

Dantuoni, J; Mazzeo, M; Penalba, R; Ross, J; Freilich, F; Marquez Valdivia, N; Reina, J; Cortez Velasquez, J; Tellas, M; Tito, L; Neselis, M; Peloso, V; Moiraghi, B..... 63

ARTÍCULO DE REVISIÓN

¿Qué debemos conocer los hematólogos sobre la certificación y revalidación periódica del certificado de especialista en hematología?

Zerga M; Tauro N; Neira J 72

CASO CLÍNICO

Leishmaniasis visceral: rol del hematólogo en el diagnóstico temprano.

González Hobecker M; Schweri M; Simon H; Duranona K 77

Bone marrow changes in a case of Wilson's disease- A Case report

Drishti Sachan, Nashwa Kamal Shroff, Komal Yadav, Rajeev Sen 83

Síndrome asociado a MECOM: insuficiencia medular grave sin anomalías esqueléticas, como variante clínica distinta. Reporte de caso.

Arenas Contreras EJ, Bárcenas Narváez WA 87

NUEVAS DROGAS

Terapia celular de avanzada con células CAR-T en Linfomas

Basquiera AL; Odstrcil Bobillo MS; Guanchiale LA; Chiabrando GA; Couriel D 92

COMUNICACIÓN BREVE

Evaluación de las principales causas de incapacidad clínica para la donación de sangre en Belo Horizonte: análisis retrospectivo

Brant Rocha JG; Santos Rainato G; Tolentino Matos C; Gontijo P; Torresan Delamain M 104

LABORATORIO

Actividad de ADAMTS13 por método de quimioluminiscencia

Lopez MS; Berger CS; Martinuzzo ME 110

IMÁGENES EN HEMATOLOGÍA

Leucemia/linfoma B esplénico con nucléolos prominentes

Neselis M, Peloso V, Dantuoni J, Mazzeo M, Rey I, Guevara R, Chamorro G 114

30 AÑOS DE LA REVISTA HEMATOLOGIA

Dr. José M. Ceresetto.

Director HEMATOLOGIA



EDITORIAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 8-15
Enero - Abril 2026

En el año 2026 se cumplen 30 años de la fundación de la revista HEMATOLOGIA, el órgano de difusión oficial de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Un montón. Y parecerá raro a muchos de los jóvenes profesionales que hoy transitan los pasillos de la Sociedad Argentina de Hematología, pero ver cómo ha crecido nuestra revista se asemeja bastante a ver el crecimiento de un hijo.

Esta publicación trimestral, en acceso abierto y versión electrónica, ha evolucionado de su humilde inicio a ser un referente de toda la región, indizado en bases de datos como la biblioteca SCieLO, el Núcleo Básico de revistas científicas de Argentina (coordinado por el CONICET), base de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la salud (LILACS), LATINDEX, Bireme Brasil, la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), la Red Ibero Americana de innovación y conocimiento científico (REDIB) y el Directory of Open Access Journals (DOAJ). Todas estas bibliotecas virtuales están comprometidas en visualizar, indexar y facilitar el acceso a la evidencia científica generada en la región. Tienen un número ISSN (International Standard Serial Number) 2250-8309 (en línea) y 0329-0379 (impresa).

Con más de 6 millones de páginas vistas y colaboraciones inter societarias (Sociedad Argentina de Investigación Clínica, Sociedad de Terapia Intensiva, Sociedad de Infectología y Sociedad Argentina de Cardiología), HEMATOLOGÍA valida y refleja la práctica de los hematólogos de Argentina en Latinoamérica. Nos muestra la realidad propia de países que buscan un crecimiento y los desafíos a los que se enfrenta, por ejemplo, en demoras diagnósticas en la práctica cotidiana, acceso limitado a la medicación de alto costo o falta de acceso a los médicos especialistas. También la posibilidad de relatar las experiencias y registros en Argentina de tratamientos en diferentes enfermedades de la sangre.

El principal objetivo de la revista siempre ha sido democratizar la transmisión del conocimiento en español, formar y educar a hematólogos críticos y dejar "un espejo" de la realidad nacional, como lo soñó en aquel 1997 el fundador de HEMATOLOGIA, doctor Osvaldo Gioseffi.

Fundación y Visión de Osvaldo Gioseffi

El doctor Osvaldo Gioseffi impulsó la creación de HEMATOLOGÍA en 1997 como respuesta a la necesidad de una voz propia para la hematología argentina. Osvaldo fue un hematólogo visionario. Fue presidente de la Sociedad Argentina de Hematología en el período 1994-1995, docente de la facultad de Ciencias Exactas junto

con la Dra Lucía Kordich y jefe del servicio de hematología del Hospital Posadas. Pero fundamentalmente era un médico inquieto, que no se conformaba con poco y que tenía una fe ciega de que somos capaces de generar escritos de calidad internacional con los pocos recursos y mucha imaginación con lo que trabajamos habitualmente los atribulados hematólogos de nuestro suelo.

El doctor Gioseffi era un emprendedor como pocos, le encantaban los desafíos y la revista era un gran desafío. El cuestionaba la desconexión entre los avances moleculares globales, solo a disposición de algunos países del hemisferio norte y la realidad asistencial local. En un mensaje por demás franco relataba en su editorial del primer número de la revista..." *Tomo al azar un volumen reciente de una prestigiosa revista de hematología de un país desarrollado (ya todos sabemos de qué revista se trata, una que empieza con Bloo y que termina con d) y 25 de 39 artículos tratan de precisas alteraciones moleculares... ¿Cuántas alteraciones moleculares manejamos en nuestras alicaídas investigaciones médicas, o nos acompañan en la atribulada práctica asistencial?*". La sinceridad y practicidad del comentario refleja una realidad diferente a la de nuestro país.

Argumentaba que HEMATOLOGÍA tenía como objetivo reconocer "nuestras limitaciones" pero que reflejaría "lo que vemos, hacemos o dejamos de hacer" en el extremo sur del mundo, priorizando el español para expresar ideas científicas. Este pensamiento desafiante podemos aplicarlo todavía hoy en una región con recursos distribuidos en forma muy dispar entre instituciones y centros de investigación, con mayor o menor poder adquisitivo. El doctor Gioseffi además convocaba especialmente a hematólogos e investigadores experimentados a fomentar la escritura en los jóvenes profesionales, sembrando así la semilla de la educación continua.

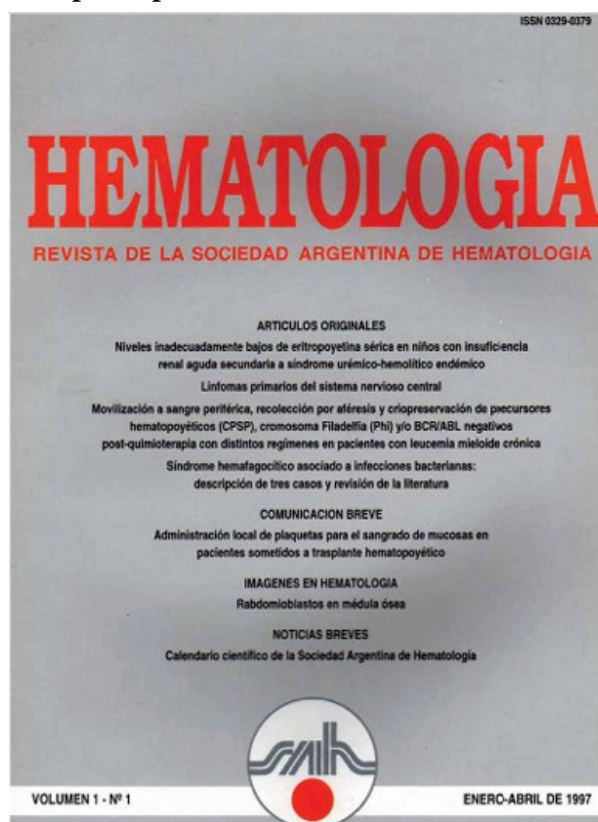
En aquel momento el fundador de la revista, en su estilo plano y confrontador, redacta en el número inaugural una editorial titulada: *Hematología, ¿Por qué?* En esta carta de presentación de la revista, Osvaldo escribió una frase que me quedó grabada para siempre... "*Estoy persuadido que los idiomas de Cervantes y de Shakespeare son igualmente aptos para expresar ideas*". En esa simple idea estaba la esencia de lo que queríamos para nuestra publicación, que nos animemos a escribir en nuestra propia lengua las experiencias e ideas de los hospitales y servicios de hematología de este país.

Dr Osvaldo Gioseffi, fundador de la revista HEMATOLOGIA



Por supuesto que los años iniciales fueron complejos y difíciles, hubo mucho sacrificio personal y buena voluntad, con pruebas y errores frecuentes, como cuando uno tiene a su primer hijo. El entusiasmo de muchos de nosotros se notaba en la impronta local de los primeros artículos originales del número 1 de enero de 1997. Títulos como “Administración local de plaquetas para el sangrado de mucosas en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético” de los doctores Foncuberta, Kusminsky y colaboradores o “Niveles inadecuadamente bajos de eritropoyetina en niños con síndrome urémico hemolítico y falla renal” de los doctores Donato, Rendo y colaboradores. Todos ellos mostrando lo que una visión diferente para resolver los problemas cotidianos podía conseguir, desde un grupo de jóvenes investigadores con pocos recursos y muy buenas ideas.

Imagen de tapa del primer número de HEMATOLOGIA en 1997



Como en un monólogo del genial Tato Bores, que nunca pierde vigencia en este complejo país, Osvaldo escribió en 1997: “Hoy, en tiempos de globalización, reducción de poderes estatales, auge de privatizaciones, políticas de ajuste, poli e hiper información y fuerte individualismo, la aparición de HEMATOLOGIA podría parecer desde un objeto en territorio incierto, hasta una intrusión”. Solo le faltó mencionar a la inteligencia artificial y al famoso Dr Google, con cuya recomendación los pacientes siempre llegan a la consulta hematológica. En esta Argentina circular, donde los escenarios se repiten a pesar de los 30 años de diferencia, HEMATOLOGIA no deja de ser un intruso en el mundo de las publicaciones científicas de Argentina y de Latinoamérica.

Y como intruso me refero a que se distingue por algunas cualidades únicas en la región. Basta solo considerar que se trata de una publicación indizada en el máximo organismo de la red de bibliotecas electrónicas de habla hispana (SciELO) pero que mantiene tres virtudes “extrañas” en este ambiente competitivo de las publicaciones médicas:

- 1) Se trata de una publicación de acceso abierto (open access) para que todos los colegas puedan tener la posibilidad de incorporar los avances del conocimiento en la Hematología.
- 2) No tiene cargos por el envío de artículos, es decir que no se cobra a los autores para la publicación ni un centavo, permitiendo que aún médicos con escasos recursos, pero con ideas originales puedan enviar sus trabajos científicos sin depender de la industria farmacéutica para lograrlo. En este caso la única limitante para una publicación científica es la calidad del trabajo evaluado por pares.
- 3) Está escrita en español y no en inglés, para que todos los médicos y profesionales de la salud de habla hispana tengan un material educativo accesible en su idioma natal.

Estos tres preceptos, respetados desde el inicio de la revista, permite que la democratización del conocimiento sea el único faro que tenemos por delante.

Dr Gioseffi junto con Mariel Culino, productora de la revista.



El doctor Gioseffi, junto con la primera productora de la revista, Mariel Culino, llevaron adelante durante ocho años la enorme tarea de acercar una luz a los atareados especialistas de la región, en un idioma que entendamos todos y poniendo énfasis en que debemos mostrar nuestra realidad, nuestros logros y también nuestras limitaciones, para poder crecer.

En el número inaugural de 1997 se destaca otra editorial, hecha por la Dra Elsa Nucifora, que era, por aquel entonces, la presidenta de la Sociedad Argentina de Hematología y jefa del servicio de Hematología del Hospital Italiano de Buenos Aires. En ella plantea, desde el mismo origen de la revista, que *“HEMATOLOGIA debe ser el centro de unión para compartir sentimientos, experiencias, progresos, discutir hipótesis o plantear problemas médicos, sociales o económicos”*. Y resume en una frase lo que la creación de esta publicación científica significó para los colegas: *“La revista HEMATOLOGIA posee el auspicio de los pioneros, el tesón de los líderes y la fogosidad de los jóvenes. No es ni grande ni pequeña, solamente ES. De todos nosotros depende su futuro y trascendencia”*. Treinta años más tarde te podemos decir, querida Elsa, que HEMATOLOGIA no

solo se mantiene como un ejemplo de lo que una comunidad de profesionales puede conseguir, también nos demuestra que la transmisión del conocimiento debe ser uno de los pilares sobre el que se sustenta el éxito de toda sociedad científica.

Evolución Histórica: De la Infancia a la Madurez

El liderazgo inicial de la revista enfrentó desafíos, los primeros volúmenes (1997-2000) tenían escasos o ningún artículo original y la publicación era complementada con reportes de casos y calendarios de eventos. Durante los primeros 10 años hubo periodos "azarosos", sin artículos originales (por ejemplo, entre 2004-2006) y con una gran dependencia de los resúmenes de congresos. A ello se sumó la pérdida del doctor Gioseffi en 2005, con lo que el Dr. Carlos Ponzinibbio asumió la dirección de HEMATOLOGIA. En aquel momento se propuso como meta conseguir la indización en diferentes bibliotecas virtuales para publicaciones escritas en español como SciELO, un "sueño adolescente" entonces inalcanzable por falta artículos de investigación que apenas sumaba un promedio menor a uno por número hasta el 2011.

Un nuevo impulso se consigue luego de un cambio en la dirección en el año 2012. Se decide optar por un formato más moderno, cambios en las diferentes secciones y un comité editor con el compromiso de buscar mayor participación.

Al mismo tiempo se intenta incentivar a que las nuevas generaciones se animen a publicar desde las mismas bases de la formación en hematología. Había que empezar con la "sangre nueva" a inculcar la semilla de cómo aprender y animarse a escribir artículos científicos como parte de la carrera de especialista. Por eso, con el apoyo de la dirección del Curso Superior de Especialista de la SAH, en ese momento a cargo del doctor Gustavo Kusminsky, se propone desde la revista que todos los alumnos y residentes de hematología deben aprender a escribir para publicar en HEMATOLOGIA. Inicialmente y con la ayuda de sus respectivos hospitales, debían redactar un ateneo anatómo-clínico de un paciente complejo como parte de la actividad curricular de la cursada de primer año de la carrera.

Un paso más adelante, en este mismo sentido, fue cambiar en 2020 a la clásica monografía del final del curso que cada alumno debía presentar, por un trabajo de investigación final (TIF) en el que, con la ayuda de un tutor, el alumno proponía a los directores de la carrera un tema de controversia con una hipótesis para resolver en el formato de un trabajo de investigación original, a modo de un ensayo de tesis doctoral. Se ofrecía entonces a los alumnos la posibilidad de que los mejores trabajos puedan ser publicados en la revista HEMATOLOGIA para incentivarlos a desarrollar el hábito de pensar y hacer un estudio clínico. También se realizó, por primera vez (subvencionado por la misma revista) un Taller Práctico de *¿Cómo escribir un trabajo científico?* en el Congreso Argentino de Hematología para asistir a colegas en una actividad que teníamos abandonada.

Historia de la revista HEMATOLOGIA

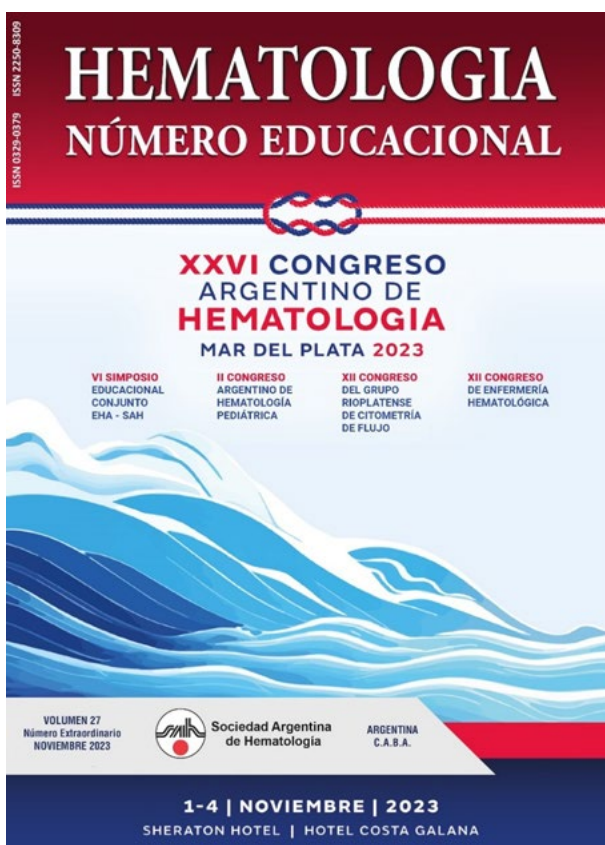
Hito	Año	Detalle clave
Fundación	1997	Primer director Osvaldo Gioseffi; 3 artículos originales en Vol.1 número 1. Editorial HEMATOLOGIA ¿Por qué?
9 años	2005	Director dr Carlos Ponzinibbio; objetivo de indización
16 años	2012	Director dr José Ceresetto. Cambio de formato y nuevas secciones. Taller ¿Cómo escribir un artículo científico? en congreso SAH
20 años	2016	Cuatro artículos originales por número (2012-17); Número educacional del Congreso SAH con >400 páginas. Indización en diferentes bibliotecas virtuales.
26 años	2022	Indización en SciELO; estudios multicéntricos de Argentina
30 años	2026	Diez artículos originales en primer número 2026. >300.000 descargas de la publicación por año. Nuevas secciones. Artículos presentados desde más de 30 países de la región y del mundo

Hubo otros cambios en la revista en 2012. Se profesionalizó la publicación con un corrector gramatical (el dr Gustavo Chiappe), se realizó un nuevo diseño gráfico de la portada y se generaron secciones temáticas tentadoras para el lector como por ejemplo “nuevas drogas en hematología”, un capítulo dedicado a pediatría y una ficha técnica de laboratorio con la interpretación de pruebas de diagnóstico de la especialidad. Se comenzó a concretar el sueño de la inscripción en bibliotecas virtuales con la indización de HEMATOLOGIA en Latindex También se propone otorgar mayor puntaje en la recertificación de la especialidad por artículos originales y se ha incentivado la escritura mediante becas para el congreso de la SAH para primeros autores de una publicación original.

Entre los años 2012 y 2017 comenzaron a verse los frutos de tanto esfuerzo. El promedio de artículos originales subió a casi cuatro por número. Siempre con el objetivo de que nos animemos a escribir más, HEMATOLOGIA ha publicado los mejores trabajos científicos del Congreso Argentino de Hematología e impulsado estudios multicéntricos (ej. GATLA, subcomisiones de la SAH).

Otro de los logros de la revista ha sido generar un número EDUCACIONAL hecho con las conferencias dictadas por los diferentes expertos durante el Congreso Argentino de Hematología y el Congreso de Hemostasia y Trombosis del grupo CAHT (por ejemplo, en el XXIII Congreso de la SAH de 2017 se publicaron 46 conferencias cubriendo a la mayoría de los temas de diferentes áreas de la especialidad).

Imagen número EDUCACIONAL congreso SAH



Con este renovado entusiasmo se incorporan a la publicación regular SUPLEMENTOS ESPECIALES, a modo de números extraordinarios, que logran una amplia difusión entre los hematólogos a nivel local y regional. Números como el dedicado a COVID-19 en 2020 durante la pandemia por Coronavirus, con normas y

recomendaciones para los diferentes escenarios y patologías hematológicas, el número de FISILOGIA de la HEMOSTASIA o las GUÍAS del consenso Argentino de Enfermedad de Gaucher del 2023 y las GUIAS para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa del 2025, consiguen trascender a la especialidad y son motivo de consulta permanente por colegas de toda Latinoamérica.

En el año 2022 finalmente conseguimos el ingreso a la biblioteca virtual SciELO por Scientific Electronic Library Online, la más prestigiosa red iberoamericana de colecciones de revistas científicas. Se sumó un número DOI por cada artículo y la identificación única ORCID para autores y se realizó la preservación digital.

A mí me tocó verla crecer desde muy chico, puesto que terminé mi residencia de hematología en el Hospital Británico de Buenos Aires y el Curso superior de especialista de la SAH en 1994. Seguramente estaría en la descripción original de la Dra Nucifora entre los jóvenes fogosos de aquel entonces. Tuve la gracia de poder participar activamente en la evolución de la revista y, como con los hijos, tener que preocuparnos en algún momento del desarrollo como miembro del comité editor. Siempre recuerdo como a finales de 1999, cuando propuse hacer una sección de *controversias en hemostasia y trombosis*. El Dr Gioseffi me miró y me dijo “Si te animas hazlo, todo depende de hasta donde quieras llegar”.

Años más tarde, cuando en 2012 me llamó el doctor Luis Aversa y convocó a una reunión con la comisión directiva presidida por el doctor Gustavo Kusminsky para proponerme ser el nuevo director de HEMATOLOGIA, acepté de inmediato el desafío. La primera medida fue conseguir dos aliados de fierro para tan difícil tarea y ellas fueron la secretaria de redacción Dra Cristina Duboscq y la encargada de la producción y comercialización de la revista, Mariela Escalante. El comité de redacción estaba conformado por los doctores Andrés Brodsky, Dorotea Fantl, Beatriz Grand, Marcela Gutierrez, Regina Kohan, Marta Martinuzzo, Arturo Musso y Paola Ochoa. Sin el compromiso de todos ellos jamás habríamos conseguido la trascendencia que hoy tiene HEMATOLOGIA

Aportes a la Educación del Hematólogo Argentino

HEMATOLOGÍA ha sido pivotal en la formación de los jóvenes especialistas de nuestro país, adaptando el conocimiento global a la realidad local.

Las diferentes secciones de la revista incluyen:

- **Ateneo Anátomo-Clínico de la Residencia:** Casos complejos discutidos por residentes, supervisados por Jóvenes Hematólogos, fomentando la publicación desde el inicio de la carrera de especialista.
- **Laboratorio en Hematología:** Fichas técnicas para pruebas e interpretación del laboratorio en la especialidad.
- **Historia de la Hematología Argentina:** Ideada por Gioseffi, revisa evolución local desde los diferentes hospitales líderes en diferentes momentos de nuestra historia como la sala 18 del Hospital Ramos Mejía, la Academia Nacional de medicina, el instituto Pombo y la historia del Grupo Argentino de Hemostasia y Trombosis (CAHT).
- **Yo Opino y Correo de Lectores:** Debates controvertidos y un lugar donde expresar diferencias y comentarios para el enriquecimiento de todos.
- **Pediatría:** Sección dedicada a la hematología pediátrica, muchas veces un desafío para el hematólogo generalista.
- **Nuevas Drogas:** Revisiones críticas por expertos en diferentes áreas para definir el rol de los medicamentos de reciente aprobación en nuestro medio.
- **Ateneos Mensuales SAH:** Casos federales resueltos colaborativamente con la participación de diferentes regiones del país.
- **Hematología Narrativa:** Una sección donde se plantea la visión de las multivariadas patologías de la hematología, pero en este caso, desde el punto de vista del paciente.






Al cumplir treinta años del primer volumen podemos decir con orgullo que HEMATOLOGIA ha conseguido su objetivo de ser un referente para toda la región y que se ha convertido en un órgano de difusión independiente y autosuficiente. Cuenta con el reconocimiento de publicaciones y colegas de toda Latinoamérica y del resto del mundo. Clara muestra de ello es la creciente cantidad de artículos originales enviados desde todos los países de habla hispana del continente, la visualización internacional con más de 300.000 consultas por año desde más de 50 países y la posibilidad de incorporarse a otras prestigiosas bibliotecas virtuales como ocurrió con SCiELO en 2022 y el Consorcio de Revistas Electrónicas Argentinas liderado por la Academia Nacional de Medicina. Actualmente el comité editor se ha renovado en la búsqueda incesante de profesionales con ganas de seguir construyendo este proyecto. El actual comité editor está compuesto por los doctores Emiliano Carricondo, Alejandra Deana, Dorotea Fantl, Marta Martinuzzo, Claudio Rosa y David Verón. El nuevo secretario de redacción desde 2025 es el doctor Fernando Chuliber.

Hoy es evidente que, con 30 volúmenes editados, aquél desafío de 1997 se plasmó en una publicación en español con prestigio internacional. Un lugar donde podemos contar nuestra experiencia como sociedad científica y plantearnos problemas que conforman una realidad diferente pero desafiante en la región. Un lugar donde volcar en el “idioma de Cervantes” toda la sabiduría de nuestros prestigiosos investigadores. Eso es HEMATOLOGIA.

Dr José Ceresetto
Director de HEMATOLOGIA

Experiencia de una cohorte de personas con hemofilia severa y sus cuidadores en Argentina.

Experience of people with severe hemophilia and their caregivers in Argentina.

Baques, A¹ ; Riccheri, C² ; Williams, MV³ ; La Mura, C³ ; Perez, I³ .

¹ Departamento de Hematología, Hospital Cesar Milstein, Buenos Aires, Argentina.

² División Hematología y Oncología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Hospital Nacional Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.

³ Pfizer Argentina. Buenos Aires, Argentina.

mccriccheri@gmail.com

Fecha recepción: 6/3/2026
Fecha aprobación: 29/4/2026



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 16-26
Enero - Abril 2026

Palabras claves: resultados informados por los pacientes, adherencia, calidad de vida, hemofilia, datos del mundo real.

Keywords: patient-reported outcomes, adherence, quality of life, hemophilia, real-world data.

Resumen

Introducción. La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario que impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores.

Métodos. Este estudio evaluó la experiencia de personas con hemofilia y sus cuidadores en Argentina mediante una encuesta en línea y un encuentro presencial. Se incluyeron 12 participantes (7 pacientes y 5 cuidadores), abarcando diferentes regiones del país. Se analizaron aspectos como diagnóstico, acceso al tratamiento, adherencia terapéutica, impacto emocional y calidad de vida. **Resultados.** Se identificaron demoras en el diagnóstico, barreras en el acceso a la medicación y dificultades en la adherencia al tratamiento, afectadas por la carga terapéutica y la falta de información sobre nuevas opciones terapéuticas. Un tercio de los participantes reportó dolor frecuente y episodios hemorrágicos recurrentes. A pesar de la aceptación general del tratamiento, se identificaron desafíos en la toma de decisiones compartidas y en el apoyo emocional disponible.

Discusión. Estos hallazgos subrayan la necesidad de

mejorar la educación médica, optimizar el acceso a la medicación y terapias innovadoras y fortalecer el apoyo psicológico y social para las personas con hemofilia en Argentina.

Abstract

Introduction. Hemophilia is a hereditary bleeding disorder that significantly affects the quality of life of patients and their caregivers. **Methods.** This study assessed the experiences of people with hemophilia and their caregivers in Argentina through an online survey and a face-to-face discussion. A total of 12 participants (7 patients and 5 caregivers) from different regions of the country were included. Key aspects such as diagnosis, treatment access, therapy adherence, emotional impact, and quality of life were analyzed. **Results.** Delays in diagnosis were identified, as well as barriers to medication access, and challenges in treatment adherence, influenced by treatment burden and lack of information on new therapies. One-third of participants reported frequent pain and recurrent bleeding episodes. Despite

overall treatment acceptance, issues were identified regarding shared decision-making and the availability of emotional support. **Discussion.** These findings highlight the need to improve medical education, optimize medication access, and strengthen psychological and social support for people with hemophilia in Argentina.

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico caracterizado por la deficiencia de los factores de coagulación VIII (hemofilia A) o IX (hemofilia B), lo que conduce a una incapacidad para realizar una hemostasia adecuada⁽¹⁾. Se trata de dos cuadros de origen genético, recesivo ligado al cromosoma X, en los que existen mutaciones en los genes *F8* y *F9*, respectivamente⁽¹⁾. Estimaciones actuales de la prevalencia de esta condición indican que afectaría (para todos los niveles de gravedad) a aproximadamente 3-4 de cada 10,000 nacidos vivos en todo el mundo; para hemofilia A la prevalencia sería de 2.5 cada 10,000 y para hemofilia B (un 20% de los casos), de 0.5 cada 10,000 nacimientos⁽²⁾. Las manifestaciones clínicas incluyen hemorragias espontáneas o prolongadas, especialmente en articulaciones y músculos, lo que puede resultar en artropatía hemofílica, discapacidad física y hemorragia en el sistema nervioso central⁽¹⁾.

El tratamiento estándar para la hemofilia consiste en la administración intravenosa de concentrados de factor de coagulación, ya sea en respuesta a episodios hemorrágicos (tratamiento a demanda) o de manera regular para prevenir sangrados (profilaxis)⁽³⁾. La profilaxis ha demostrado ser eficaz en la reducción de hemorragias y en la prevención de daños articulares, y significativamente superior al tratamiento a demanda; sin embargo, persiste una necesidad no satisfecha en el control de los sangrados, dado que estas terapias no logran evitarlos en su totalidad⁽⁴⁾. En niños con hemofilia A o B grave, se considera actualmente que la profilaxis representa una recomendación grado 1A, debido a que existe evidencia fuerte de ensayos clínicos controlados y estudios observacionales sobre sus beneficios⁽⁵⁾. Sin embargo, este régimen terapéutico (además de los efectos de la enfermedad en sí misma) impone una carga significativa al paciente y un impacto sobre su calidad de vida, en gran medida debido a la frecuencia de las infusiones; también la aparición de complicaciones, como el desarrollo de inhibidores, que se asocian con mayor morbimortali-

dad, puede afectar significativamente la vida diaria de los pacientes y sus cuidadores^(6,7). Adicionalmente, al aumentar la expectativa de vida de los pacientes, más llegan a la vida adulta y se han comenzado a identificar problemas de salud emergentes posiblemente relacionados con la enfermedad y sus terapias (o alternativamente, por el manejo subóptimo de la patología de manera crónica)⁽⁸⁾.

La adherencia al tratamiento es crucial para garantizar la eficacia de la profilaxis y mejorar la calidad de vida de las personas, y el enfoque a tomar debe ser personalizado para cada caso en particular^(9,10). No obstante, diversos factores pueden influir negativamente en la adherencia, incluyendo la percepción de la enfermedad, la complejidad del régimen terapéutico y el apoyo social y del sistema de salud⁽¹¹⁾. La falta de adherencia puede conducir a un aumento en la frecuencia de hemorragias, mayor riesgo de artropatía y una disminución en la calidad de vida⁽¹²⁾. La tasa de no adherencia terapéutica es probablemente alta, con estudios estadounidenses que indican que puede ser incluso >40%⁽¹³⁾.

En Argentina, la atención de personas con hemofilia se centra en unidades especializadas que brindan un enfoque multidisciplinario para el manejo de la enfermedad⁽¹⁴⁾. Se han publicado diversos estudios nacionales sobre la eficacia de las terapias para hemofilia en el contexto local, y sobre el genotipo de varios pacientes identificados⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

A pesar de los conocimientos que existen sobre la eficacia de estas intervenciones, la evaluación de la experiencia de los pacientes y cuidadores es fundamental para identificar áreas de mejora en la atención y desarrollar estrategias que optimicen los resultados clínicos y la calidad de vida, así como para comprender si la aparición de terapias diferentes pudiera modificar los resultados. El objetivo del presente estudio fue evaluar las opiniones de pacientes con hemofilia o sus cuidadores sobre su experiencia con la enfermedad y los tratamientos actualmente disponibles en el país.

Materiales y métodos

Se realizaron una encuesta en línea y un encuentro presencial de discusión que incluyeron a personas argentinas con hemofilia o sus cuidadores, con el objetivo de evaluar su experiencia con la enfermedad y diversos aspectos del mundo real relacionados con el diagnóstico y el acceso al tratamiento. Se

reclutaron pacientes y familias de distintas partes del país. No se aplicaron criterios de exclusión en cuanto a la edad al momento del diagnóstico ni a la etiología.

Los cuestionarios fueron completados de manera autónoma y las respuestas fueron anónimas. Los procedimientos de diagnóstico, el tratamiento de la enfermedad y el seguimiento reflejaron la práctica clínica actual. Debido a la naturaleza observacional del estudio, no se realizaron cálculos de tamaño muestral; se utilizaron preguntas abiertas, de opción múltiple y escalas tipo Likert, y los datos fueron analizados mediante estadísticas descriptivas.

Los datos recopilados durante la encuesta incluyen: grupo etario del paciente, lugar de origen, tipo de hemofilia, tipo de tratamiento recibido, cobertura de salud, tiempo hasta el diagnóstico, especialistas consultados hasta el diagnóstico, dificultades durante el recorrido de la enfermedad, impacto emocional de la hemofilia, interferencia con la vida, frecuencia de dolor sufrido, selección del tratamiento, participación del paciente en las decisiones, información recibida y buscada por el paciente, conformidad con el tratamiento, lugar y persona de aplicación de la terapia, adherencia terapéutica, dificultades de acceso y apoyo emocional disponible.

Resultados

Encuesta

El cuestionario fue respondido por 12 personas: 5 cuidadores y 7 pacientes. Los pacientes tenían entre 31 y 49 años, mientras que los cuidadores lo eran de pacientes de 11-15 años (3 casos), de 6-10 años (1 caso) y de 16-18 años (1 caso). Dos pacientes eran de la Ciudad de Buenos Aires, 4 eran del Gran Buenos Aires y,

los restantes, de otras provincias del país: 1 de Salta, 1 de Río Negro, 1 de Córdoba, 1 de Tierra del Fuego, 1 de Tucumán y 1 de Formosa. El tipo de patología y las terapias recibidas se describen en la Tabla 1. En la mayoría de los casos el diagnóstico se demoró más de 6 meses desde el primer signo o síntoma, sin diferencias claras entre pacientes habitantes del AMBA (Área Metropolitana de Buenos Aires, abarcando la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y el Gran Buenos Aires) y aquéllos en las provincias (Figura 1). Hasta lograr el diagnóstico, los pacientes consultaron médicos de diversas especialidades, incluidos hematólogos (11 casos), pediatras (6 casos), hemato-oncólogos (1 caso), traumatólogos (2 casos) y clínicos generalistas (1 caso). Algunos pacientes consultaron a diversos especialistas antes del diagnóstico.

Los pacientes fueron consultados sobre las etapas de la enfermedad que consideraron más dificultosas, las respuestas fueron plasmadas en la Figura 2. La mayoría de los consultados informó dificultades intermedias o altas en la derivación al especialista y el diagnóstico, y el acceso al tratamiento y las terapias de sostén, mientras que la toma de decisiones sobre el tratamiento fue en general clasificada como de dificultad baja o muy baja. La mayoría de los participantes informaron que siempre o casi siempre sentían preocupación sobre el tratamiento, sobre la salud en el futuro y sobre la próxima hemorragia (Figura 3). Un tercio o más de los pacientes o cuidadores informaron interferencia frecuente o muy frecuente de la enfermedad y su tratamiento sobre su vida en cuanto a su vida social y actividades diarias, además de la carga mental de la enfermedad, la frustración y el cansancio que provoca por tratarse de una enfermedad crónica (Figura 4).

Tabla 1. Características de los pacientes y cuidadores incluidos.

	Hemofilia A sin inhibidores	Hemofilia A con inhibidores	Hemofilia B sin inhibidores
Número de pacientes	10	1	1
Esquema de tratamiento actual	A demanda* (n=2) Profilaxis regular (n=8)	A demanda* (n=1)	Profilaxis regular (n=1)
Tipo de tratamiento actual	Factor plasmático (n=2) Factor recombinante (n=6) Factor de vida media extendida (n=2)	Factor recombinante (n=1)	Factor recombinante de acción extendida (n=1)
Cobertura	Pública/PAMI (n=4) Obra social Provincial (n=4) Privada (prepaga) (n=2)	Pública/PAMI (n=1)	Obra social provincial (n=1)

*Frente a sangrados o traumatismos.

Figura 1. Tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta establecerse el diagnóstico de hemofilia, por ubicación. AMBA: Área Metropolitana de Buenos Aires.

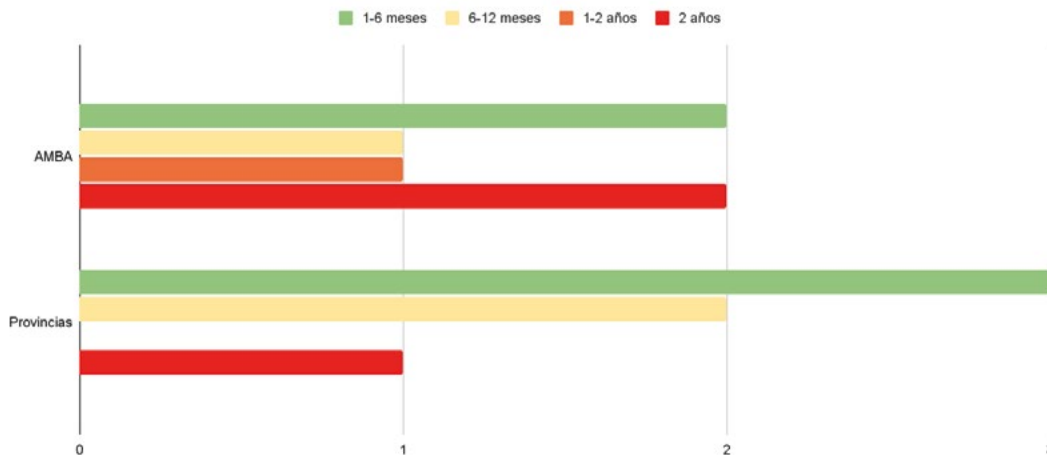


Figura 2. Nivel de dificultades experimentadas durante las distintas etapas de la enfermedad.

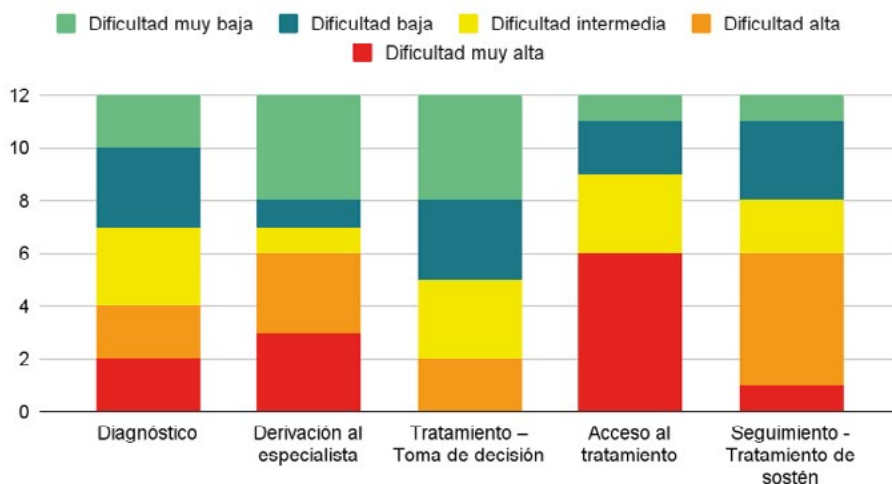


Figura 3. Dominios de impacto emocional de la hemofilia.

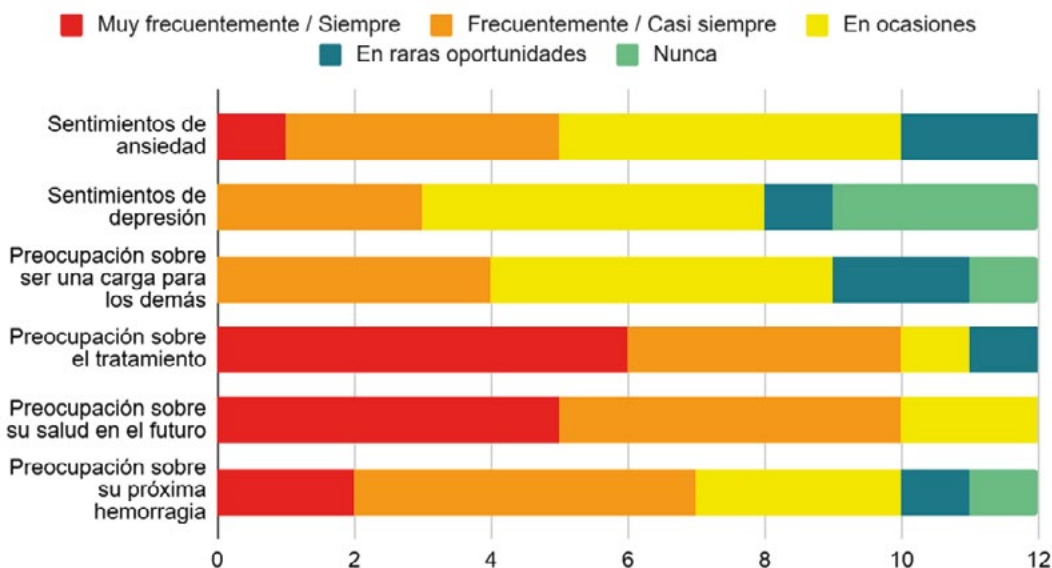
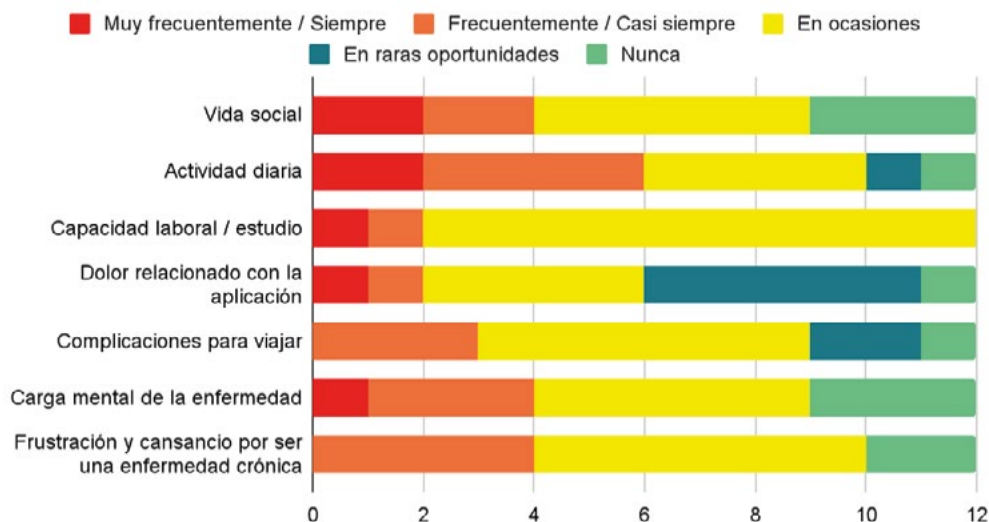


Figura 4. Dominios de interferencia de la hemofilia con la vida de los pacientes o cuidadores.

Un tercio de los encuestados (incluyendo al paciente con hemofilia B) informó que, a pesar de la terapia, en el último año habían sufrido dolor relacionado con su enfermedad varias veces por semana, mientras que sólo 1 encuestado refirió que sufría dolor de manera infrecuente (Figura 5). Con respecto a las hemorragias sufridas en los últimos 6 meses, 3 participantes (dos de ellos, quienes realizan tratamiento a demanda) informaron haber sufrido 7 o más eventos (Figura 6).

Con respecto a la toma de decisiones de tratamiento, 3 participantes (el que sufre hemofilia B y recibe factor recombinante de acción extendida, uno en profilaxis con factor recombinante y uno tratado a demanda con factor recombinante) indicaron que el médico les explicó las opciones y ellos pudieron participar en la elección del tratamiento; los restantes, informaron que el médico les había indicado la terapia. Sin embargo, 100% de los encuestados consideraron que el paciente o cuidador debe tener una participación activa al momento de elegir el tratamiento, y sólo 5/12 (41.7%) recibieron información sobre nuevos tratamientos para la enfermedad (Figura 7).

Los encuestados fueron consultados sobre el método de búsqueda de información sobre nuevas terapias para la hemofilia, y los resultados se muestran en la Figura 8 (se permitió completar más de una respuesta; dentro de "Otros" se mencionan congresos y cumbres sobre hemofilia). Se consultó a continuación qué nivel de conformidad presentaban los

pacientes sobre el tratamiento actual, en una escala tipo Likert entre 1 (completamente disconforme) y 5 (completamente conforme), y la mediana fue de 3, con 3 personas completamente conformes (dos de ellas, recibiendo terapia a demanda con factor recombinante, y una, con hemofilia B, con profilaxis con factor recombinante de acción extendida). Sólo una persona respondió un valor de 2 de conformidad y otra un valor de 4, y el resto, valores de 3.

Otra pregunta que se realizó fue si los participantes consideraban que ciertos aspectos del tratamiento representaban un inconveniente o dificultad; la mayoría estuvo de acuerdo en que el transporte del factor, el mantenimiento y las infusiones del fármaco eran efectivamente inconvenientes (Figura 9). El 100% de los pacientes o cuidadores encuestados recibían el tratamiento en su domicilio. Todos los pacientes adultos y el paciente de entre 16 y 18 años se aplicaban el fármaco ellos mismos, mientras que un familiar o amigo era quien se lo aplicaba a los pacientes <16 años.

En lo referente a la adherencia de los últimos 6 meses, 4 pacientes recibieron regularmente su terapia (3 adultos y un joven de 11 a 15 años), 3 saltaron 1 dosis al mes (2 adultos, 1 niño de 6 a 10 años), 2 saltaron dosis 2 veces por mes (1 adulto y 1 joven de 11 a 15 años) y 2 omitieron su terapia más de 4 veces por mes (1 adulto y 1 joven de 16 a 18 años). Al consultarse los motivos informados de omisiones de dosis (con más de una respuesta posible), estos fueron olvidos (2/12, 16.7%), cansancio (2/12,

16.7%), conflictos de agenda con otras actividades diarias (2/12, 16.7%), disponibilidad de la medicación (8/12, 66.7%), la frecuencia de las inyecciones (1/12, 8.3%) y la vía de administración (1/12, 8.3%); ninguno de los encuestados lo atribuyó a problemas con la preparación o el transporte o almacenamiento de la medicación. No se identificó una relación clara entre la adherencia terapéutica y la frecuencia de hemorragias o de dolor (Tabla 2).

Al consultar sobre dificultades en el acceso a la medicación experimentadas (con más de una respuesta posible), 9/12 (75%) informaron haber sufrido dificultades para lograr la autorización, 11/12 (91.7%) informaron demoras en la entrega de la medicación y 7/12 (58.3%) indicaron interrupciones en las entregas; ninguno refirió pérdida de cobertura médica. Sobre el acceso a grupos de apoyo o tratamiento

psicoterapéutico, seis personas (50%) refirieron no haber recibido acompañamiento emocional durante el recorrido de la enfermedad, uno lo recibió, por parte de un programa de soporte a pacientes, dos lo recibieron por vía privada, dos, por parte de un equipo multidisciplinario y uno realizó un proceso de coaching ontológico.

Encuentro presencial

Durante la discusión presencial, varios pacientes y cuidadores expresaron sus opiniones sobre distintos aspectos de la enfermedad y su experiencia con los tratamientos, en un ambiente relajado, abierto y de conversación honesta entre pares, con preguntas disparadoras predefinidas y el apoyo de una coordinadora con experiencia en discusiones de este tipo. Se registraron diversas opiniones relevantes de

Figura 5. Frecuencia de dolor asociado con la hemofilia, según tratamiento, en el último año.

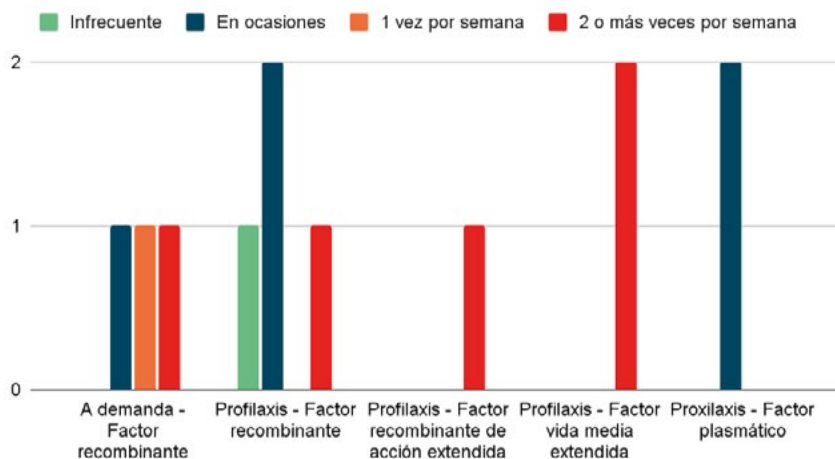


Figura 6. Número de hemorragias sufridas en los últimos 6 meses, según tipo de tratamiento recibido.

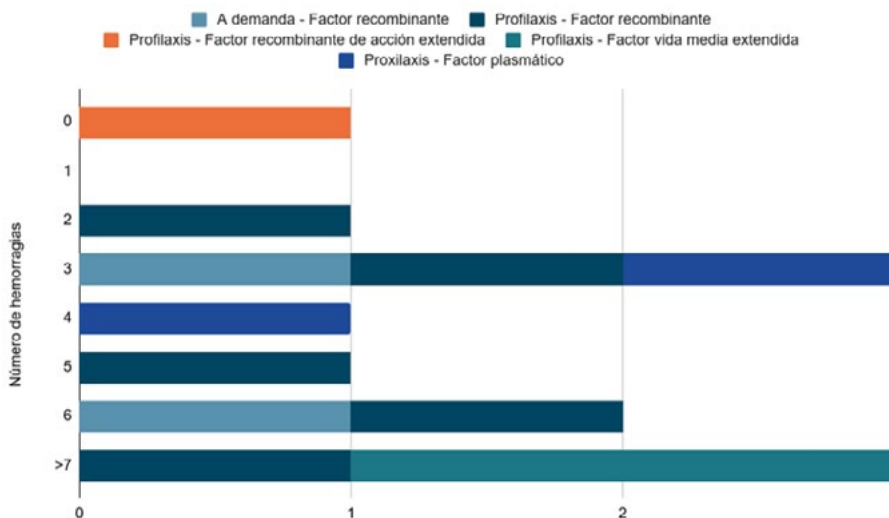


Figura 7. Opiniones de los participantes sobre la toma de decisiones compartidas.

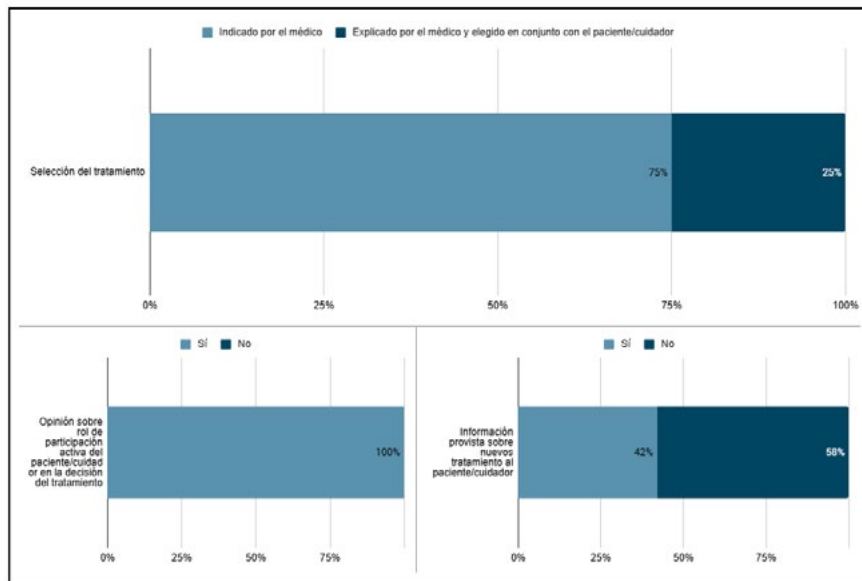


Figura 8. Fuentes de información para los pacientes y cuidadores sobre nuevas terapias.

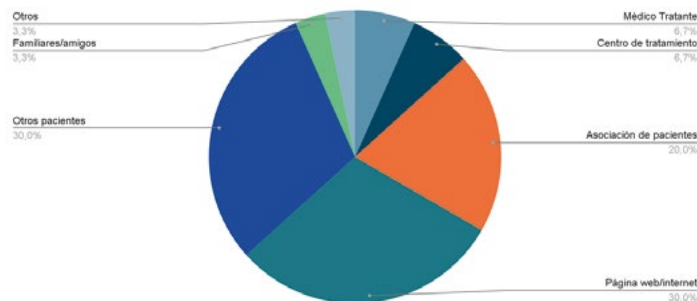


Figura 9. Concordancia con la afirmación de que ciertos aspectos de la terapia para hemofilia presentan inconvenientes o dificultades.

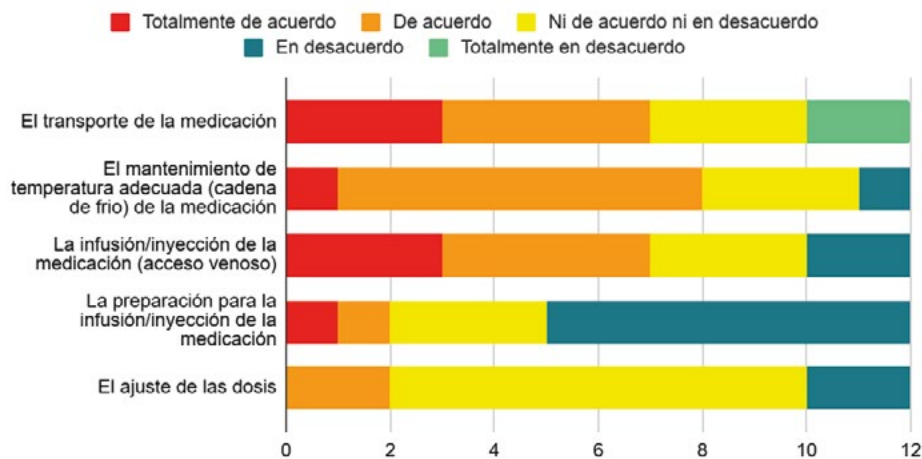


Tabla 2. Frecuencia de complicaciones de la hemofilia en función de la adherencia terapéutica.

Adherencia	n	Sangrados en último año	Dolor en último año
Sin omisión de dosis	4	<ul style="list-style-type: none"> • >7 episodios (n=1) • 6 episodios (n=1) • 5 episodios (n=1) • 3 episodios (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 veces por semana o más (n=1) • 1 vez por semana (n=1) • Ocasional (n=1) • Infrecuente (n=1)
Omisión 1 vez por mes	3	<ul style="list-style-type: none"> • 6 episodios (n=1) • 2 episodios (n=1) • 0 episodios (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 veces por semana o más (n=2) • Ocasional (n=1)
Omisión 2 veces por mes	2	<ul style="list-style-type: none"> • >7 episodios (n=1) • 3 episodios (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 veces por semana o más (n=1) • Ocasional (n=1)
Omisión >4 veces por mes	3	<ul style="list-style-type: none"> • >7 episodios (n=1) • 4 episodios (n=1) • 3 episodios (n=1) 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 veces por semana o más (n=1) • Ocasional (n=2)

pacientes y cuidadores sobre esta enfermedad y su manejo:

- La profilaxis representa un cambio fundamental en la vida de las personas con hemofilia. La implementación de la auto-infusión también es percibida como un hito de independencia: aprender a administrarse la medicación les brinda autonomía, permitiéndoles retomar actividades cotidianas, como viajar y practicar deportes, sin depender del acceso inmediato a servicios médicos. Sin embargo, esta autonomía no se logra fácilmente. Muchos pacientes refieren trayectorias difíciles, marcadas por la necesidad de gestionar el aprendizaje, enfrentar errores en el diagnóstico y superar barreras de acceso a la medicación.
- El diagnóstico temprano continúa siendo un desafío importante. Las familias describen el proceso como odiseas diagnósticas, con manifestaciones hemorrágicas tempranas que fueron subestimadas por los profesionales de la salud, atribuyéndolas erróneamente a hematomas comunes. Este retraso no sólo impacta en el pronóstico clínico, sino también en la dinámica familiar, generando sospechas y angustia ante la falta de respuestas claras. Una vez obtenido el diagnóstico, el acceso desigual a tratamientos adecuados se convierte en un nuevo obstáculo. Relatos de demoras en la administración de factores de coagulación, falta de capacitación del personal médico y dificultades burocráticas para la cobertura de medicación son recurrentes, afectando directamente el bienestar de los pacientes. En particular, mientras en los centros especializados la administración del tratamiento se realiza de manera ágil y adecuada,

en las guardias generales los procedimientos suelen ser ineficaces, con personal no entrenado que enfrenta dificultades técnicas, aumentando así el sufrimiento del paciente y prolongando innecesariamente los episodios hemorrágicos.

- El daño articular y las secuelas por los sangrados repetidos son otra preocupación central. Pacientes adultos describen cómo la artropatía y el dolor crónico terminan impactando más en su calidad de vida que la hemofilia misma. Estas experiencias resaltan la importancia de iniciar tratamientos profilácticos tempranos para prevenir complicaciones a largo plazo. En este sentido, los jóvenes que han recibido profilaxis primaria desde edades tempranas representan un cambio esperanzador, ya que muchos de ellos han podido evitar las secuelas graves asociadas con la enfermedad.
- Un aspecto clave en el recorrido de vivir con hemofilia es la aceptación de la enfermedad, un proceso que resulta difícil para muchas personas. A lo largo de los años, varios pacientes han manifestado cómo, al principio, se resistían a aceptar sus limitaciones físicas. La idea de ser “diferentes” o “discapacitados” es difícil de asumir, especialmente cuando los jóvenes tienen aspiraciones que parecen incompatibles con su condición. Sin embargo, con el tiempo, la aceptación es casi inevitable.
- La vivencia de la hemofilia también atraviesa generaciones. Quienes crecieron con la enfermedad relatan la evolución de los tratamientos, desde el uso de crioprecipitados y plasma —con los riesgos de transmisión de infecciones como hepatitis C— hasta el acceso actual a factores de coagulación seguros y otras alternativas terapéuticas. Al mismo

tiempo, comparten las dificultades emocionales de aceptar la enfermedad y las limitaciones físicas impuestas por ella, luchando contra el estigma y la auto-percepción de discapacidad. La comunidad hemofílica, el acompañamiento emocional y el acceso a la información aparecen como pilares fundamentales para el manejo integral de la enfermedad.

- Finalmente, los pacientes y sus familias insisten en que el acceso a la medicación, aunque esencial, no es suficiente. El tratamiento integral debe considerar también el soporte emocional y social, fomentando un entorno de decisión compartida donde cada familia pueda elegir el abordaje terapéutico que mejor se ajuste a sus necesidades y valores. El apoyo de la comunidad, la ruptura de estigmas y la promoción de la autonomía son claves para mejorar la calidad de vida de las personas con hemofilia a lo largo de todas las etapas de su vida.

Discusión

Los resultados de esta encuesta proporcionan una visión detallada de las experiencias de pacientes argentinos con hemofilia y sus cuidadores, destacando aspectos críticos relacionados con el diagnóstico, el tratamiento y la calidad de vida. La demora en el diagnóstico, observada en la mayoría de los casos con retrasos superiores a seis meses desde la aparición de los primeros síntomas, es consistente con informes previos que señalan dificultades en el reconocimiento temprano de la hemofilia, especialmente en regiones con recursos limitados. La diversidad de especialistas consultados antes de alcanzar el diagnóstico definitivo refleja una falta de conocimiento o sospecha clínica de la hemofilia en el primer nivel de atención. Este hallazgo subraya la necesidad de programas de educación médica continua que capaciten a los profesionales de la salud en la identificación temprana de trastornos de la coagulación.

En cuanto al tratamiento, la mayoría de los pacientes en este estudio recibieron profilaxis regular con concentrados de factor recombinante o de vida media extendida. Esta práctica está alineada con las recomendaciones internacionales que abogan por la profilaxis para prevenir hemorragias y preservar la función articular. Sin embargo, la adherencia al tratamiento profiláctico sigue siendo un desafío significativo. Los motivos de la omisión de dosis, como olvidos, cansancio y conflictos de agenda, son con-

sistentes con estudios previos que identifican factores similares que afectan la adherencia.

La alta prevalencia de dolor frecuente, reportada por un tercio de los encuestados, y la ocurrencia de múltiples hemorragias en pacientes bajo tratamiento a demanda, resaltan la carga continua de la enfermedad. Estos síntomas no sólo afectan la salud física, sino que también tienen un impacto emocional y social significativo. La interferencia de la hemofilia en la vida diaria, incluyendo la vida social y las actividades cotidianas, ha sido documentada en diversos contextos y se asocia con una disminución en la calidad de vida.

El proceso de toma de decisiones compartidas en el tratamiento fue limitado en esta cohorte, ya que la mayoría de los pacientes (75%) informó que el médico seleccionó la terapia sin su participación activa, a pesar de que todos consideraron que el paciente o cuidador debía tener un rol activo en la decisión del tratamiento; incluso menos de la mitad informaron haber recibido información de parte del profesional sobre nuevos tratamientos. Por lo tanto, es esencial fomentar una comunicación efectiva entre médicos y pacientes para involucrar a estos últimos en su plan de manejo. Los resultados relacionados con las dificultades experimentadas en distintas etapas de la enfermedad (Figura 2) indican que para algunos pacientes hubo dificultades para la toma de decisiones sobre el tratamiento, y para más de la mitad, el acceso a éste fue dificultoso; en relación con la toma de decisiones compartidas, la falta de participación activa podría estar vinculada a las barreras de acceso, ya que cuando las decisiones son compartidas de manera efectiva, es probable que se facilite tanto la elección del tratamiento como su acceso, promoviendo una mayor satisfacción, mejor adherencia y resultados más favorables.

Las dificultades en el acceso a la medicación, incluyendo demoras en la entrega y autorizaciones, representan barreras significativas para el manejo efectivo de la hemofilia en Argentina. Estos obstáculos no sólo afectan la adherencia al tratamiento, sino que también contribuyen a peores resultados clínicos a largo plazo. A pesar de los avances en los tratamientos disponibles, las terapias actuales no logran una eficacia completa en todos los casos, lo que resalta la necesidad urgente de terapias innovadoras que ofrezcan un control más preciso y duradero de la enfermedad. La implementación de políticas de salud

que garanticen un suministro constante y oportuno de medicamentos es crucial, pero también es esencial que estas políticas incluyan el acceso a nuevas opciones terapéuticas que mejoren el pronóstico de los pacientes y optimicen su calidad de vida. La satisfacción del paciente es un componente clave en la atención de salud, especialmente en enfermedades crónicas como la hemofilia; cuando la atención se realiza en centros con equipos multidisciplinarios, la satisfacción de los pacientes es alta, lo que evidencia el valor que los pacientes otorgan a estos centros^(19,20). Las dificultades y la satisfacción con el tratamiento varían según la gravedad de la hemofilia; las barreras percibidas, el nivel de habilidades para el autotratamiento, la gravedad de la enfermedad y el estado emocional son predictores clave que deben considerarse para mejorar la adherencia y mantener la calidad de vida⁽²¹⁾.

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben considerarse. El tamaño de la muestra es pequeño, lo que puede limitar la generalización de los hallazgos. Además, la naturaleza autoinformada de las encuestas puede estar sujeta a sesgos de recuerdo. Futuras investigaciones deberían incluir muestras más amplias y métodos de recolección de datos más robustos para validar estos resultados.

Conclusiones

Las personas con hemofilia en Argentina enfrentan múltiples desafíos que afectan su calidad de vida y

adherencia al tratamiento. La demora en el diagnóstico, las dificultades en el acceso a la medicación y la carga emocional de la enfermedad representan barreras significativas para el manejo óptimo de la hemofilia. A pesar de que la profilaxis regular ha demostrado ser el estándar de tratamiento más efectivo, la adherencia sigue siendo un problema debido a factores personales y estructurales. Adicionalmente, persisten necesidades insatisfechas, ya que las terapias actuales no logran una eficacia total en el control de la enfermedad. Es necesario avanzar hacia terapias más innovadoras que ofrezcan soluciones más efectivas y personalizadas, con el fin de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes, así como optimizar la adherencia al tratamiento a largo plazo.

Los hallazgos de este estudio subrayan la necesidad de mejorar la educación médica para un diagnóstico más temprano, optimizar el acceso a la medicación mediante políticas de salud más eficientes y fomentar la toma de decisiones compartida entre médicos y pacientes. Además, es crucial implementar estrategias de apoyo psicológico y social para mitigar el impacto emocional de la enfermedad.

Futuras investigaciones con muestras más amplias y metodologías complementarias permitirán una comprensión más profunda de las necesidades de estos pacientes y contribuirán al desarrollo de intervenciones dirigidas a mejorar su calidad de vida y resultados clínicos.

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

Declaración de conflictos de interés: Alejandra Baques declara haber recibido honorarios por parte de Novonordisk por investigación. Ibsen Pérez declara ser empleado de Pfizer. María Carolina La Mura declara ser empleada y poseer acciones en Pfizer. María Victoria Williams declara ser empleada de Pfizer. Cecilia Riccheri declara no poseer conflictos.

- Financiación. La encuesta sobre experiencia de los pacientes y cuidadores fue financiada por Pfizer. El Dr. Sebastian Menazzi de Content Medicine proveyó de soporte editorial financiado por Pfizer.
- Agradecimientos. Los autores agradecen a todas las familias participantes por su contribución a este proyecto.
- Declaración de conflictos de interés. La Dra. Williams, la Dra. La Mura y el Dr. Perez son empleados de Pfizer. Las Dras. Baques y Riccheri recibieron honorarios de consultoría de Pfizer en relación con la redacción de este manuscrito.
- Consentimiento para publicación. Obtenida.

Bibliografía

1. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45.
2. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C et al. Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*. 2019 Oct 15;171(8):540–6.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013 Jan;19(1):e1–47.
4. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012 Mar;10(3):359–67.
5. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD003429.
6. Chowdary P, Ofori-Asenso R, Nissen F, Grazzi EF, Aizenas M, Moreno K et al. Disease Burden, Clinical Outcomes, and Quality of Life in People with Hemophilia A without Inhibitors in Europe: Analyses from CHES II/CHES PAEDs. *TH Open*. 2024 Apr;8(2):e181–93.
7. Walsh CE, Jiménez-Yuste V, Auerswald G, Grancha S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb Haemost*. 2016 Aug 31;116 Suppl 1:S10–17.
8. Hodroj MH, El Hasbani G, Al-Shamsi HO, Samaha H, Musallam KM, Taher AT. Clinical burden of hemophilia in older adults: Beyond bleeding risk. *Blood Rev*. 2022 May;53:100912.
9. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1677–86.
10. Torres-Ortuño A. Adherence to prophylactic treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2019 Sep;30(1S Suppl 1):S19–21.
11. Sultan S, El-Hourani M, Rondeau É, Garnier N. Categorizing factors of adherence to parenteral treatment in growth hormone deficiencies and hemophilia: What should be the targets for future research? *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:2039–63.
12. Khanji C, Nuabor W, Gould T, Kim HK, Barrows S, Herbel B et al. Systematic Literature Review of Outcomes Associated With Adherence to Haemophilia Drug Therapy. *Haemophilia* [Internet]. (citado en marzo 2025). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hae.15153>
13. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M. Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia*. 2001 Jul;7(4):392–6.
14. Pérez Bianco R, Ozelo MC, Villaça PR, Solano MH, Jimenez Cruze G, Martinez Murillo C et al. Diagnosis and treatment of congenital hemophilia with inhibitors a Latin American perspective. *Medicina (B Aires)*. 2008;68(3):227–42.
15. Neme D, Ramos Mejía I, Elelhou L, Do Nascimento P, Arrieta ME, Cocca A et al. A multicentre real-world data study to assess the bleeding rate and management of patients with haemophilia A and factor VIII inhibitors in Argentina. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021 Dec 1;32(8):564–71.
16. Rossetti LC, Szurkalo I, Radic CP, Abelleyro MM, Primiani L, Neme D et al. Factor VIII genotype characterization of haemophilia A affected patients with transient and permanent inhibitors: a comprehensive Argentine study of inhibitor risks. *Haemophilia*. 2013 Jul;19(4):511–8.
17. Radic CP, Abelleyro MM, Ziegler B, Marchione VD, Nevado J, Lapunzina P et al. Haemophilia B, severe childhood obesity and other extra-haematological features associated with similar 4Mb-deletions on Xq27: Clinical findings, molecular insights and literature update. *Haemophilia*. 2023 May;29(3):844–54.
18. Abelleyro MM, Radic CP, Marchione VD, Waisman K, Tetzlaff T, Neme D et al. Molecular insights into the mechanism of nonrecurrent F8 structural variants: Full breakpoint characterization and bioinformatics of DNA elements implicated in the upmost severe phenotype in hemophilia A. *Hum Mutat*. 2020 Apr;41(4):825–36.
19. Hacker MR, Primeaux J, Manco-Johnson MJ. A patient satisfaction survey for haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2006 Mar;12(2):163–8.
20. Riske B, Shearer R, Baker JR. Patient satisfaction with US Hemophilia Treatment Center Care, Teams and Services: The First National Survey. *Haemophilia*. 2020 Nov;26(6):991–8.
21. Remor E. Predictors of treatment difficulties and satisfaction with haemophilia therapy in adult patients. *Haemophilia*. 2011 Sep;17(5):e901–905.



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.

Alteraciones hematológicas y morfológicas en postulantes a donación de sangre.

Hematological and morphological alterations in blood donation applicants.

Aro P^{1,2}; Alberto V²; Apaza B²; Lezama C²; Arias K²; Marcelo G³.

¹ Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre, Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima-Perú.

³ Universidad Científica del Sur, Lima-Perú.

pedro.aro.g@upch.pe

Fecha recepción: 6/2/2026

Fecha aprobación: 25/3/2026



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 27-37
Enero - Abril 2026

Palabras claves: donantes de sangre, bancos de sangre, recuento de células sanguíneas.

Keywords: blood donors, blood banks, blood cell count.

Resumen

Introducción. El hemograma y el frotis sanguíneo son pruebas complementarias que en conjunto brindan una evaluación sanguínea integral y pueden contribuir de manera significativa a la detección de anomalías en postulantes a donar sangre. El objetivo del estudio fue describir las alteraciones hematológicas y morfológicas en postulantes a donar sangre.

Materiales y métodos. Estudio transversal, realizado en el Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Cayetano Heredia durante el mes de diciembre del 2024. Se examinaron los hemogramas y frotis sanguíneo de 124 postulantes a donar sangre para la determinación del perfil hematológico y morfología respectivamente. Se realizó una estadística descriptiva para la presentación de los resultados.

Resultados. El 77,8% de los postulantes correspon-

dió al sexo masculino. La frecuencia de alteraciones hematológicas identificadas mediante hemograma fue de 33,9%, mientras que mediante frotis sanguíneo fue de 53,2%. Las alteraciones más frecuentes en el hemograma fueron monocitosis (11,6%), macrocitosis (9,7%) y anisocitosis (7,3%). En el frotis sanguíneo, las principales alteraciones observadas fueron anisocitosis (23,4%), hipersegmentación de neutrófilos (21,7%), granulaciones tóxicas (10,8%), macrocitosis (10,5%) y agregados plaquetarios (6,4%).

Conclusiones. Las anomalías hematológicas en postulantes a donar sangre son frecuentes. El frotis sanguíneo, utilizado de manera complementaria al hemograma, podría aportar información adicional en la evaluación del postulante a donar sangre. No obstante, su impacto en la selección de donantes deberá ser evaluado en estudios futuros.

Abstract

Introduction. Complete blood counts and blood smears are complementary tests that together provide a comprehensive blood assessment and can contribute significantly to the detection of abnormalities in blood donation applicants. The objective of the study was to describe hematological and morphological alterations in blood donation applicants.

Materials and methods. Cross-sectional study conducted at the Hemotherapy Service and Blood Bank of the Cayetano Heredia National Hospital during the month of December 2024. Complete blood counts and blood smears were examined in 124 blood donation applicants to determine their hematological profile and morphology, respectively. Descriptive statistics were used to present the results.

Results. 77,8% of applicants were male. The frequency of hematological abnormalities identified by blood count was 33,9%, while by blood smear it was 53,2%. The most frequent abnormalities in the blood count were monocytosis (11,6%), macrocytosis (9,7%), and anisocytosis (7,3%). In the blood smear, the main abnormalities observed were anisocytosis (23,4%), neutrophil hypersegmentation (21,7%), toxic granulations (10,8%), macrocytosis (10,5%), and platelet aggregates (6,4%).

Conclusions. Hematological abnormalities are common among prospective blood donors. A blood smear, used in conjunction with a complete blood count, could provide additional information in the evaluation of prospective blood donors. However, its impact on donor selection should be assessed in future studies.

Introducción

La transfusión sanguínea constituye un pilar fundamental en el manejo terapéutico de diversas patologías a nivel hospitalario, ya que contribuye a la supervivencia de pacientes y a la mejora de su pronóstico⁽¹⁾. La eficacia y la seguridad de la práctica transfusional depende principalmente de la calidad del componente sanguíneo transfundido⁽²⁾. Por ello, la correcta selección del donante representa una de las principales medidas para minimizar el riesgo de complicaciones en el receptor⁽³⁾.

La Asociación para el Avance de la Sangre y Bioterapias (AABB, por sus siglas en inglés), establece dentro de sus estándares que la determinación de la hemoglobina (Hb) y/o el hematocrito debe emplearse

como parámetro hematológico para la selección de donantes de sangre⁽⁴⁾. A nivel nacional, el Programa Nacional de Hemoterapia y Banco de Sangre (PRO-NAHEBAS) define los lineamientos para asegurar la calidad de los hemocomponentes y criterios de selección del donante, estableciendo como requisito mínimo valores de Hb por encima de 12,5 gr/dl en mujeres y 13,5 gr/dl en varones⁽⁵⁾.

La determinación de la Hb permite garantizar la seguridad tanto del donante como del componente sanguíneo. Sin embargo, se ha reportado que hasta el 40% de los donantes de sangre puede experimentar disminución de este parámetro tras la donación⁽⁶⁾. Esta situación plantea la interrogante de si la evaluación aislada de la Hb es suficiente para detectar otras alteraciones hematológicas relevantes para donar sangre. Estudios que han incorporado el hemograma como prueba de cribado han reportado que el 7,2% presenta alguna anomalía hematológica, siendo la anemia la más frecuente (91,8%), seguida de alteraciones en los glóbulos blancos (3,7%) y trombocitopenia (1%)⁽⁷⁾. Además, el hemograma permite caracterizar el tipo de anemia y otras alteraciones hematológicas, lo que podría mejorar la evaluación del donante^(8,9).

Por otro lado la evaluación morfológica de las células sanguíneas mediante el frotis sanguíneo es una herramienta complementaria que permite identificar anomalías que no siempre son evidenciadas por el conteo sanguíneo completo⁽¹⁰⁾. En este contexto, Abbas et al.⁽¹¹⁾ reportaron en postulantes a donar sangre en Sudán la presencia de anisocitosis (3%), eritrocitos microcíticos hipocrómicos (19%), linfocitos reactivos (21%) y formas gigantes de plaquetas (1,4%) mediante el examen morfológico, resaltando su utilidad en el proceso de selección para la donación de sangre.

Dado que la selección del donante de sangre es un proceso crítico para garantizar la seguridad transfusional y calidad del componente sanguíneo, en este sentido estudios señalan que la determinación aislada de la hemoglobina no permite una valoración integral de las características de las células sanguíneas⁽¹²⁾. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar las alteraciones hematológicas y morfológicas a través del hemograma y el frotis sanguíneo con el fin de aportar información vital sobre la frecuencia de alteraciones hematológicas en esta población y fortalecer la evaluación del donante.

Materiales y métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó un estudio observacional de corte transversal en el Servicio de Hemoterapia y Banco de Sangre del Hospital Nacional Cayetano Heredia en Lima, Perú, durante diciembre de 2024. Se incluyeron postulantes aparentemente sanos a donación de sangre de 18 a 60 años a quienes se les realizó una evaluación hematológica a través de un hemograma previo a la donación. Se excluyeron sujetos con enfermedades crónicas, consumo de medicamentos en los 15 días previos, tratamiento por deficiencia de hierro en los últimos 6 meses o antecedentes de transfusión sanguínea en el último año.

Tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó con el programa OpenEpi versión 3.01, considerando una población aproximada de 9000 postulantes a donar sangre al año. Se utilizó una proporción esperada de 7,2% de diferimiento por causas hematológicas⁽⁷⁾, con un nivel de confianza del 95%, obteniéndose un tamaño muestral mínimo de 102 participantes. Se añadió un 20% por posibles pérdidas, obteniéndose un tamaño final de 122 participantes. Finalmente, se incluyeron 124 postulantes a donar sangre, debido a que se consideró la totalidad de los postulantes elegibles que acudieron durante las jornadas de reclutamiento.

Recopilación de datos y variables

Los postulantes a donar sangre son registrados inicialmente, recogiendo datos sociodemográficos básicos (edad y sexo). Posteriormente, se obtiene una muestra de sangre venosa en 2 tubos de 3 ml con ácido etileno diamino tetracético dipotásico (EDTA K2) para la determinación del grupo sanguíneo, hemograma y pruebas infecciosas. El hemograma se realizó en un analizador hematológico automatizado de cinco diferenciales (Beckman Coulter DxH 900), sometido a controles de calidad internos diarios. El equipo proporcionó resultados impresos de hemoglobina (g/dL), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (VCM) (fL), hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL), leucocitos ($10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$), linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$), monocitos ($10^3/\mu\text{L}$), eosinófilos ($10^3/\mu\text{L}$), basófilos ($10^3/\mu\text{L}$) y plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$). Finalmente, el médico efectuó una entrevista y un examen físico

conforme a lo establecido por el Programa Nacional de Hemoterapia y Bancos de Sangre (PRONAHEBAS)⁽⁵⁾, clasificando a los postulantes como aptos y no aptos para la donación. La decisión final de aceptación o diferimiento del postulante se basó en la evaluación clínica y la determinación del hemograma, según las normativas del país.

Realización de lámina periférica

La preparación del frotis, el procedimiento de la tinción y la lectura microscópica se llevaron a cabo por un personal capacitado del área de hematología, utilizando criterios morfológicos estandarizados para la valoración de eritrocitos, leucocitos y plaquetas (CLSI H20-A2)⁽¹³⁾. Las láminas con hallazgos relevantes fueron revisadas nuevamente por un profesional con experiencia en hematología con el fin de confirmar las alteraciones morfológicas observadas. Los resultados de la lámina periférica se obtuvieron exclusivamente con fines de investigación y no influyeron en la decisión final para la donación.

Análisis de datos

Se realizó una estadística descriptiva. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Las variables numéricas se presentaron como mediana y rango intercuartílico (RIC) dado que no presentaron una distribución normal. Se utilizaron rangos referenciales según el sexo para la determinación de las alteraciones hematológicas (Tabla 1). Los datos se analizaron el programa estadístico STATA 16 y los gráficos en el programa Graphpad Prism 10.4.1.

Aspectos éticos

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes del inicio de este estudio. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (código: 5994624) y por el Comité de ética Institucional del HNCH (código: 204-2024). En concordancia con las recomendaciones éticas para la investigación en donantes de sangre, cuando se identificaron alteraciones hematológicas relevantes durante el análisis del hemograma o del frotis de sangre periférica, los participantes fueron informados de estos hallazgos por el personal médico del servicio. Asimismo, se brindó consejería básica y se recomendó acudir a

Tabla 1. Rangos referenciales de parámetros hematológicos

Parámetros hematológicos	Rangos referenciales	Referencias
Hemoglobina	Masculino > 13 gr/dl	Camaschella <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾
	Femenino > 12 gr/dl	
Hematocrito	Masculino: 40-54%	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
	Femenino: 36- 46%	
VCM	80-95 fl	Camaschella <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾
HCM	27-34 pg	Camaschella <i>et al</i> ⁽¹⁴⁾
CHCM	> 30 gr/dl	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Leucocitos	5-10 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Neutrófilos	2,5-8 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Linfocitos	1-4 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Eosinófilos	0,05-0,5 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Monocitos	0,1-0,7 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Basófilos	0,025-0,1 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Plaquetas	150-450x10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Basófilos	0,025-0,1 x 10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾
Plaquetas	150-450x10 ³ /uL	Liess <i>et al</i> ⁽¹⁵⁾

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media;
CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media.

evaluación médica para una valoración clínica más detallada y seguimiento diagnóstico según corresponda. Debido al diseño observacional del estudio, no se realizó seguimiento clínico posterior de los participantes.

Aspectos éticos

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes del inicio de este estudio. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (código: 5994624) y por el Comité de ética Institucional del HNCH (código: 204-2024). En concordancia con las recomendaciones éticas para la investigación en donantes de sangre, cuando se identificaron alteraciones hematológicas relevantes durante el análisis del hemograma o del frotis de sangre periférica, los participantes fueron informados de estos hallazgos por el personal médico del servicio. Asimismo, se brindó consejería básica y se recomendó acudir a evaluación médica para una valoración clínica más detallada y seguimiento diagnóstico según corresponda. Debido al diseño observacional del estudio, no se realizó seguimiento clínico posterior de los participantes.

Resultados

Se incluyeron 124 postulantes a donación de sangre. 64 (51,6% ; IC95%: 42,8%-60,3%) fueron calificados como aptos para donar sangre, en donde el 77,8% correspondieron al sexo masculino. La mediana de la edad fue 34 años (RIC:26-46). La mediana de la hemoglobina fue de 14,8 g/dL (RIC: 13,7-15,5), con valores de 15,2 g/dL (RIC: 14,6-15,7) en varones y 13,2 g/dL (RIC: 12,6-13,7) en mujeres. Los índices eritrocitarios mostraron medianas cercanas entre sexos, sin haberse realizado análisis estadísticos comparativos. El recuento leucocitario total fue de $7,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RIC: 6,2-8,5) y el plaquetario presentó una mediana de $271 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RIC: 239-311).

La frecuencia de alteraciones hematológicas detectadas mediante el hemograma fue de 33,9% (IC95%: 25,7-42,9), mientras que la evaluación mediante lámina de sangre periférica evidenció que el 53,2% (IC95%: 44,2%-61,9%) presentó uno o más cambios morfológicos en las células sanguíneas (Figura 1). En la figura 2, se observan las alteraciones identificadas en el hemograma. En la serie eritrocitaria, la macrocitosis y la anisocitosis se encontraron entre las más frecuentes (9,3% y 7,3% respectivamente). En la serie leucocitaria, la monocitosis fue una de las

Tabla 2. Distribución de las características sociodemográficas, clínicas y hematológicas de postulantes a donar sangre según el sexo.

Característica	Total n (%)	Masculino n (%)	Femenino n (%)
Calificación del postulante			
Apto	64 (51,6)	49 (77,8)	14 (22,2)
No apto	60 (48,4)	41 (68,3)	19 (31,7)
Edad (años)*	34 (26 - 43)	34,5 (27 - 44)	29 (22 - 37)
Hemoglobina (g/dL) *	14,8 (13,7 - 15,5)	15,2 (14,6 - 15,7)	13,2 (12,6 - 13,7)
Hematocrito (%)*	44,3 (41,1 - 46,4)	45,4 (43,5 - 47,1)	39,7 (38,4 - 41,1)
VCM (fL) *	89,3 (87,1 - 91,9)	89,3 (87,1 - 91,8)	89,4 (86,6 - 92,1)
HCM (pg) *	29,9 (29,1 - 30,8)	29,9 (29,1 - 30,8)	29,5 (28,6 - 30,6)
CHCM (g/dL) *	33,4 (33,1 - 33,8)	33,5 (33,1 - 33,9)	33,1 (32,5 - 33,6)
RDW %*	13,6 (13,1 - 14,1)	13,5 (13,1 - 14,0)	13,7 (13,4 - 14,2)
Leucocitos (10 ³ /uL) *	7,3 (6,2 - 8,5)	7,4 (6,3 - 8,7)	6,6 (6,0 - 8,1)
Linfocitos (10 ³ /uL) *	2,4 (2,1 - 2,9)	2,5 (2,1 - 3,0)	2,3 (2,0 - 2,7)
Neutrófilos (10 ³ /uL) *	3,9 (3,1 - 4,9)	4,0 (3,3 - 4,9)	3,6 (3,0 - 4,7)
Basófilos (10 ³ /uL) *	0,03 (0,02 - 0,03)	0,03 (0,01 - 0,03)	0,03 (0,03 - 0,03)
Eosinófilos (10 ³ /uL) *	0,2 (0,1 - 0,3)	0,2 (0,1 - 0,3)	0,1 (0,1 - 0,3)
Monocitos (10 ³ /uL) *	0,5 (0,4 - 0,6)	0,5 (0,4 - 0,6)	0,5 (0,4 - 0,6)
Plaquetas (10 ³ /uL) *	271 (239 - 311)	264 (237 - 309)	289 (253 - 314)

n: número de postulantes. VCM: volumen corpuscular medio. HCM: hemoglobina corpuscular media. CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media. RDW%: amplitud de distribución eritrocitaria.

* Mediana (rango intercuartílico).

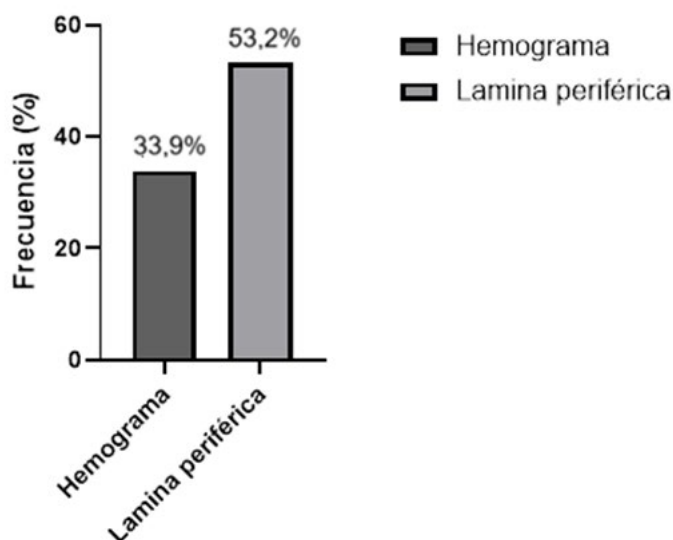
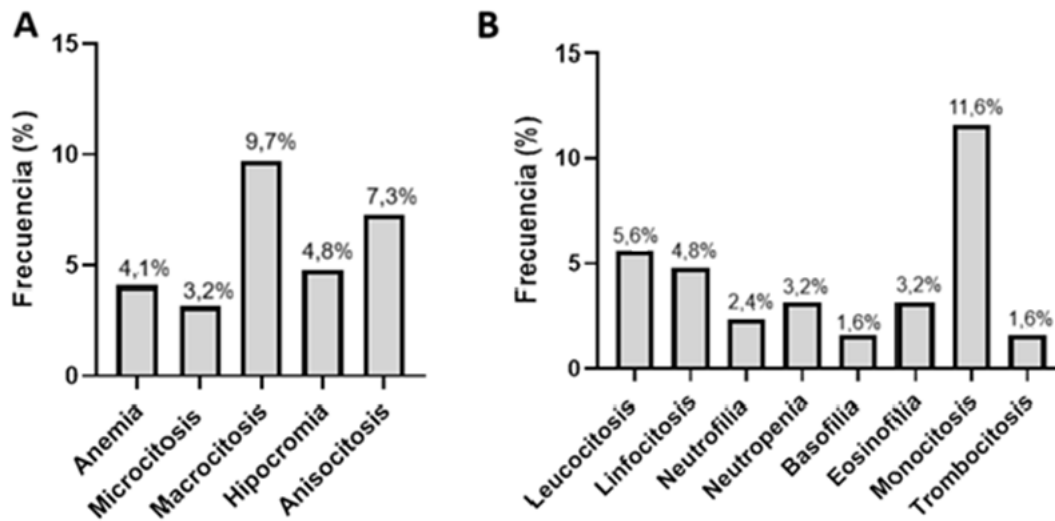
Figura 1. Distribución de alteraciones hematológicas detectadas por hemograma y lámina periférica en postulantes a donación de sangre.

Figura 2. Alteraciones hematológicas detectadas mediante hemograma en postulantes a donación de sangre. A: Serie eritrocitaria. B: Series leucocitaria y plaquetaria.



alteraciones más observada (11,6%). A nivel plaquetario, la trombocitosis fue el único hallazgo anormal registrado (1,6%). Es importante mencionar que un mismo postulante pudo presentar más de una alteración hematológica en el hemograma.

La frecuencia de alteraciones hematológicas detectadas mediante el hemograma fue de 33,9% (IC95%: 25,7-42,9), mientras que la evaluación mediante lámina de sangre periférica evidenció que el 53,2% (IC95%: 44,2%-61,9%) presentó uno o más cambios morfológicos en las células sanguíneas (Figura 1). En la figura 2, se observan las alteraciones identificadas en el hemograma. En la serie eritrocitaria, la macrocitosis y la anisocitosis se encontraron entre las más frecuentes (9,3% y 7,3% respectivamente). En la serie leucocitaria, la monocitosis fue una de las alteraciones más observada (11,6%). A nivel plaquetario, la trombocitosis fue el único hallazgo anormal registrado (1,6%). Es importante mencionar que un mismo postulante pudo presentar más de una alteración hematológica en el hemograma.

La tabla 3 presenta las alteraciones hematológicas identificadas en la lámina de sangre periférica según la calificación del donante como apto o no apto. La anisocitosis se encontró entre los hallazgos más frecuentes en el análisis descriptivo, observándose en el 23,4% (IC95%: 16,6%-31,5%) de los casos, incluyendo postulantes calificados como aptos para la donación (27,6%; n = 8). La macrocitosis se identificó en el 10,5% (IC95%: 5,7%-17,3%) de los

postulantes, de los cuales el 30,8 % se registró en sujetos calificados como aptos. En la serie leucocitaria, la hipersegmentación de neutrófilos se observó en el 21,7% (IC95%: 14,9%-30,0%) de los casos, con una frecuencia de 29,6 % entre los postulantes. A nivel plaquetario, el 6,4 % (IC95%: 2,8% - 12,1%) de las alteraciones correspondió a agregación plaquetaria.

La figura 3 muestra la frecuencia de alteraciones hematológicas detectadas mediante hemograma y lámina de sangre periférica. En la serie eritrocitaria, la anisocitosis se observó en el 23,4% (IC95%: 16,6% - 31,5%) de los casos mediante lámina periférica y en el 7,3 % (IC95%: 3,4% - 13,3%) mediante hemograma. La macrocitosis presentó frecuencias de 10,5% (IC95%: 5,7% - 17,3 %) en la lámina periférica y 9,7% (IC95%: 5,1% - 16,3%) en el hemograma. La microcitosis y la hipocromía se identificaron con baja frecuencia en ambos métodos. En la serie leucocitaria, la neutrofilia se observó en el 25,0% (IC95%: 17,7% - 33,7%) de los casos mediante lámina periférica y en el 2,4% (IC95%: 0,5% - 6,9%) mediante hemograma. La eosinofilia se identificó en el 3,2% (IC95%: 0,9% - 8,0%) mediante hemograma y en el 0,8% (IC95%: 0,02% - 4,4%) mediante lámina periférica.

Discusión

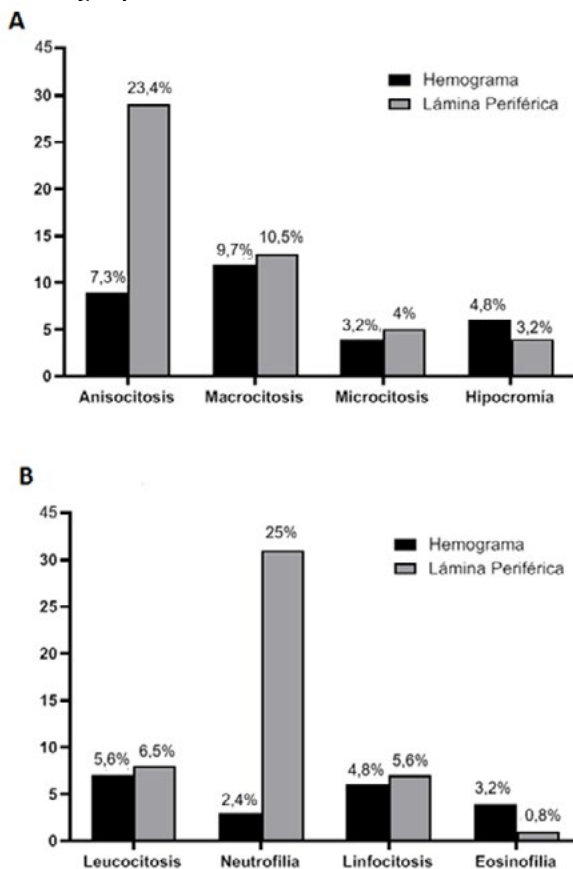
El presente estudio caracteriza las alteraciones hematológicas y morfológicas de las células sanguíneas en postulantes a donar sangre mediante el análisis del he-

Tabla 3. Distribución de las alteraciones hematológicas reportadas en la lámina periférica según la calificación de postulantes a donar sangre

Característica	Total n (%)	Apto n (%)	No apto n (%)
Alteraciones glóbulos rojos			
Microcitosis	5 (4)	0 (0,0)	5 (100,0)
Macrocitosis	13 (10,5)	4 (30,8)	9 (69,2)
Hipocromía	4 (3,2)	0 (0,0)	4 (100,0)
Anisocitosis	29 (23,4)	8 (27,6)	21 (72,4)
Policromatófila	2 (1,6)	1 (50,0)	1 (50,0)
Alteraciones glóbulos blancos			
Granulaciones tóxicas	10 (8)	3 (30,0)	7 (70,0)
Hipersegmentación de neutrófilos	27 (21,7)	8 (29,6)	19 (70,4)
Alteraciones de las plaquetas			
Agregación plaquetaria	8 (6,4)	4 (50,0)	4 (50,0)
Macroplaquetas	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (100,0)
Plaquetas gigantes	1 (0,8)	1 (100,0)	0 (0,0)

n: número de postulantes.

Figura 3. Distribución de las alteraciones hematológicas según el método diagnóstico (hemograma y lamina de sangre periférica). A: Serie eritrocitaria. B: Serie leucocitaria



mograma y la evaluación del frotis de sangre periférica, una práctica que no es rutinaria en los criterios de selección en muchos bancos de sangre. Como hallazgo principal, se evidenció una elevada frecuencia de anomalías hematológicas, siendo la lámina periférica el método en el que se observó una mayor frecuencia de alteraciones en términos descriptivos, incluso en aquéllos catalogados previamente como aptos para la donación, lo que sugiere que la evaluación del extendido de sangre periférica podría aportar información adicional que podría pasar inadvertida en el tamizaje convencional de donantes.

El diferimiento del donante de sangre puede obedecer a múltiples factores, siendo la hemoglobina baja la causa hematológica más frecuente con una prevalencia reportada de 38,3%⁽¹⁶⁾. No obstante, esta cifra podría subestimarse si la evaluación antes de donar incorporara un estudio hematológico más amplio⁽¹⁷⁾. La literatura muestra variabilidad en las alteraciones hematológicas encontradas según los parámetros evaluados en el hemograma. Así, Sultan *et al.*⁽⁷⁾ reportaron un 7,2% de anomalías, centradas principalmente en la serie eritrocitaria. En nuestro medio, Aro *et al.*⁽¹⁸⁾ y Escobar *et al.*⁽¹⁹⁾ describieron frecuencias de 27,2% y 41,3%, respectivamente, siendo este último comparable con nuestros hallazgos debido al uso de una metodología analítica similar. Adicionalmente, la evaluación del frotis sanguíneo evidenció, en términos descriptivos, una mayor frecuencia de alteraciones celulares, lo que puede atribuirse a que el hemograma detecta principalmente alteraciones cuantitativas, mientras que la evaluación morfológica muestra una apreciación cualitativa de las células sanguíneas, lo que podría reflejar diferencias en la capacidad de detección entre ambos métodos.

Habitualmente, la medición de la hemoglobina es la única prueba utilizada para la calificación del donante de sangre, en este contexto, la anemia representa la causa hematológica más frecuente en el diferimiento⁽¹⁶⁾. No obstante, algunos estudios han evidenciado la utilidad del hemograma al identificar alteraciones hematológicas adicionales en esta población. En el presente trabajo, la macrocitosis y anisocitosis fueron alteraciones eritrocitarias frecuentes. La macrocitosis se caracteriza por un tamaño mayor que lo normal y cerca del 60% no está asociada a anemia⁽²⁰⁾. Estudios previos en donantes de sangre reportan frecuencias entre 1,9% y 2,4%^(7,19), estos datos son menores de los reportado

en este estudio, lo que podría explicarse por el uso del punto de corte para su valoración ($VCM > 95$ fL)^(14,21). Aunque suele pasar inadvertida en el tamizaje convencional para la selección para donar, puede ser indicativa de patologías subyacente relevantes como deficiencia de vitamina B12, enfermedad hepática, uso de fármacos o síndromes mielodisplásicos⁽²²⁾. Por otra parte, la anisocitosis, evaluada mediante la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW)⁽²³⁾, se ha asociado a disminución de los niveles de ferritina en donantes, por lo que podría constituir un marcador útil para la sospecha temprana de deficiencia de hierro especialmente en donantes frecuentes⁽²⁴⁾.

En relación con la serie blanca, la monocitosis fue la alteración más observada en el hemograma. Abbas *et al.*⁽¹¹⁾ reportaron una frecuencia de 8% siendo comparable a la encontrada en nuestro estudio, pudiendo estar asociada a diversas condiciones como infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplásicas⁽²⁵⁾, por lo que su detección resalta la importancia del monitoreo de la estirpe leucocitaria como apoyo a la identificación de alteraciones en el sistema inmune y la necesidad de una evaluación más detallada previa a la donación⁽²⁶⁾.

El frotis de sangre periférica es una prueba complementaria fundamental para la evaluación de la morfología de las células hematológicas⁽²⁷⁾. Sin embargo, no se emplea de manera rutinaria en la selección de donantes de sangre, lo que explica la limitada información disponible. Los principales hallazgos reportados en donantes son linfocitos reactivos (21%), microcitosis-hipocromía (18%) y neutrófilos hipersegmentados (3%), dejando evidencia del potencial valor de esta herramienta en los bancos de sangre⁽¹¹⁾. En esta investigación se identificaron diversas alteraciones, destacando su presencia incluso en postulantes calificados como aptos para la donación. La hipersegmentación de neutrófilos fue un hallazgo frecuente, lo cual reviste relevancia, dado que constituye un signo sensible de megaloblastosis secundaria a deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico⁽²⁸⁾ y podría estar relacionado con la elevada frecuencia de macrocitosis observada. De la misma forma se evidenció la presencia de granulaciones tóxicas, las cuales suelen asociarse a procesos infecciosos o inflamatorios⁽²⁹⁾. La agregación plaquetaria se observó con frecuencia en la lámina periférica. Este hallazgo podría atribuirse a factores preanalíticos, como errores en la toma de muestra⁽³⁰⁾ o al uso de EDTA,

que puede generar una pseudotrombocitopenia⁽³¹⁾. No obstante, deben considerarse además otras condiciones subyacentes como infecciones, traumatismos o enfermedades autoinmunes⁽³²⁾.

El hemograma es una prueba ampliamente utilizada en la práctica clínica. Sin embargo, la evaluación morfológica puede revelar anomalías no detectadas por el conteo hematológico aportando información adicional importante⁽³³⁾. La anisocitosis y neutrofilia fueron hallazgos frecuentes con respecto a lo reportado por el hemograma. Aunque la valoración de la anisocitosis en el frotis es semicuantitativa y dependiente del observador, su interpretación conjunta con otros parámetros hematológicos resulta esencial para descartar alteraciones del hierro, deficiencias vitamínicas u otras condiciones subyacentes⁽³⁴⁾. La elevada frecuencia de neutrofilia podría explicarse por la presencia de granulaciones tóxicas o agregados plaquetarios, los cuales pueden generar una neutrofilia facticia, sin excluir la posibilidad de procesos inflamatorios o infecciosos no evaluados⁽³⁵⁾.

La microscopía de sangre periférica continúa siendo considerada un estándar diagnóstico en diversas patologías hematológicas, y estudios previos han demostrado que su uso combinado con el hemograma incrementa la precisión diagnóstica⁽³⁶⁾. Es importante señalar que no todas las alteraciones morfológicas identificadas en el frotis de sangre periférica implican necesariamente el diferimiento del postulante a donar sangre ni representan un riesgo directo para la seguridad transfusional⁽³⁷⁾. Sin embargo, algunas de estas alteraciones podrían sugerir condiciones hematológicas subyacentes que podrían beneficiarse de una evaluación adicional o seguimiento clínico. En este contexto, la evaluación morfológica mediante el frotis podría aportar información complementaria al hemograma en la valoración integral del

postulante a donar sangre.

Nuestro estudio presenta limitaciones. El tamaño de muestra y la inclusión de participantes provenientes de un solo banco de sangre podrían limitar la generalización de los resultados. Por ello, se requieren estudios con un mayor número de participantes y realizados en diferentes centros que permitan evaluar con mayor precisión el potencial papel del frotis de sangre periférica en la evaluación de postulantes a donar sangre. Asimismo, ciertas variaciones observadas en el frotis sanguíneo podrían estar influenciadas por factores no evaluados en este estudio. El uso de puntos de corte específicos podría explicar la diferencia con estudios previos. La evaluación del frotis de sangre periférica es dependiente del observador. Aunque se realizó una segunda revisión, no se evaluó la concordancia interobservador (por ejemplo, coeficiente kappa), lo que constituye una limitación del estudio. No obstante, la principal fortaleza de este trabajo radica en la descripción detallada de alteraciones hematológicas y morfológicas incluso en donantes considerados aptos para la donación. Además, constituye uno de los primeros estudios en nuestro medio en incorporar el frotis de sangre periférica como parte del tamizaje del donante.

Conclusiones

En conclusión, las anomalías hematológicas fueron frecuentes en los postulantes a donar sangre. La evaluación conjunta del hemograma y el frotis de sangre periférica permitió identificar alteraciones no detectadas en el tamizaje convencional, lo que sugiere que el frotis podría constituir una herramienta complementaria en la valoración para donar sangre. No obstante, el impacto de su incorporación en la selección del donante y en la seguridad transfusional deberá ser evaluado en estudios futuros.

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

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

Bibliografía

1. Mohammed S, Essel HB. Motivational factors for blood donation, potential barriers, and knowledge about blood donation in first-time and repeat blood donors. *BMC Haematol.* 2018;18:36. <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0130-3>
2. Okoroiwu HU, Okafor IM. Demographic characteristics of blood and blood components transfusion recipients and patterns of blood utilization in a tertiary health institution in southern Nigeria. *BMC Haematol.* 2018;18:16. <https://doi.org/10.1186/s12878-018-0112-5>
3. Iqbal H, Tameez Ud Din A, Tameez Ud Din A, Chaudhary FMD, Younas M, Jamil A. Frequency and Causes of Deferral among Blood Donors Presenting to Combined Military Hospital Multan. *Cureus.* 2020;12(1):e6657. <https://doi.org/10.7759/cureus.6657>.
4. AABB Members. Association Bulletin #17-02: Updated strategies to limit or prevent iron deficiency in blood donors. Bethesda (MD): AABB; 2016 [citado 10 enero 2026]. Disponible en: <https://www.aabb.org/docs/default-source/default-document-library/resources/association-bulletins/ab17-02.pdf>
5. Ministerio de Salud. Guía Técnica para la Selección del Donante de Sangre Humana y Hemocomponentes. Resolución Ministerial N° 241-2018-MINSA. Lima-Perù [citado el 19 de diciembre 2025]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/187434-241-2018-minsa>
6. Mast A. Low hemoglobin deferral in blood donors. *Transfus Med Rev* 2014;28:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2013.11.001>.
7. Sultan S, Irfan S, Baig M, Usman S, and Shiraz U. Insight into donor deferral pattern based on peripheral blood counts: An experience from South Pakistan. *Asian J Transfus Sci.* 2017; 11(2): 151-155. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.214357>.
8. Bisseye C. Hemogram abnormalities in apparently healthy first-time blood donors in Libreville, Gabon. *Sudan Journal of Medical Sciences* 2019;14(3):103115. <https://doi.org/10.18502/sjms.v14i3.5210>.
9. Bakrim S, Ouarour A, Jaidann K, Benajiba M, Masrar A. Hemogram profile and interest of pre-donation hemoglobin measurement in blood donors in the northwest region of Morocco. *Transfusion Clinique et Biologique.* 2018;25(1): 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.traci.2017.10.006>
10. Bahadur S, Kalonia T, Kamini K, Bhumika G, Kalhan S, Jain M. Changes in peripheral blood in SARS CoV-2 patients and its clinico-pathological correlation: A prospective cross-sectional study. *Int J Lab Hematol.* 2021;43:1334-40. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13720>.
11. Abbas AA, Allah SF, Mustafa AE. The Haematological Abnormalities in apparently healthy Sudanese Blood donors attending central blood Bank in wad Madini, Gezira State, Sudan. *EJPMR.* 2020;7(7):64-73. Disponible en: https://www.ejpmr.com/home/abstract_id/6884.
12. Ogar CO, Okpokam DC, Okoroiwu HU, & Okafor IM. Comparative analysis of hematological parameters of first-time and repeat blood donors: Experience of a blood bank in southern Nigeria. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy.* 2021;3(2):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.06.013>.
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference leukocyte (WBC) differential count (proportional) and evaluation of instrumental methods; approved standard (CLSI H20-A2). 2nd ed. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2007. Disponible en: https://clsi.org/media/2466/h20a2e_sample.pdf
14. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood.* 2019;133(1):30-39. <https://doi.org/10.1182/blood.2022018610>.
15. Liess B, Liess H, Curry C, Hermelin D. Differential Blood Count [Internet]. *Medscape.* 2019 Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/2085133-overview?form=fpf#showall>
16. Zahidin MA, Saidin NIS, Ibrahim NA, Mohd Nasir NNA, Abdul Razak NI, Ramli M et al. The Blood Donor Deferral Rate and the Reasons for Deferral at a Tertiary Care Teaching Institute in Northeastern Malaysia. *Cureus.* 2024;16(2):e54954. <https://doi.org/10.7759/cureus.54954>.
17. da Silva MA, de Souza RA, Carlos AM, Soares S, Moraes-Souza H, Pereira GA. Etiology of anemia of blood donor candidates deferred by hematologic screening. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(5):356-360. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120092>.
18. Aro P, Paredes R, Ramos R, Lugo Katherine D, Lezama C, Martínez K. Alteraciones en los parámetros hematológicos en postulantes a donar sangre en un hospital general de Lima, Perú. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2024; 11(1): e11122418. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2024.e11122418>.
19. Escobar J. Prevalencia de alteraciones en el hemograma automatizado en donantes de un banco de sangre tipo 2 de una clínica de Lima en el periodo comprendido entre setiembre del año 2015 y agosto del

- año 2016. [Tesis de pregrado]. Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima; 2018. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/323350105.pdf>
20. Vega J, Younes M, Kuriakose P. The significance of unexplained macrocytosis. *Blood*. 2008;112(11):3449. <https://doi.org/10.1182/blood.V112.11.3449.3449>.
 21. Veda P. Evaluation of macrocytosis in routine hemograms. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013;29(1):26-30. <https://doi.org/10.1007/s12288-011-0142-7>.
 22. Lippi G, Cervellin G, Sanchis-Gomar F. Red blood cell distribution width: A marker of anisocytosis potentially associated with atrial fibrillation. *World J Cardiol*. 2019;11(12):292-304. <https://doi.org/10.4330/wjcv11.i12.292>.
 23. Anju J, Abhishekh B, Debdatta B, Bobby Z, Sharan M. Assessment of iron status in regular blood donors in a tertiary care hospital in Southern India. *Asian J Transfus Sci*. 2022;16(2):186-193. https://doi.org/10.4103/ajts.ajts_119_21.
 24. Ellefson AM, Locke RG, Zhao Y, Mackley AB, Paul DA. Increased monocytes and bands following a red blood cell transfusion. *J Perinatol*. 2016;36(1):57-60. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.153>.
 25. Viner E, Berger J, Bengualid V. Etiologies of Extreme Leukocytosis. *Cureus*. 2023;15(4):e38062. <https://doi.org/10.7759/cureus.38062>.
 26. Lee AC. Haematologist-reviewed peripheral blood smear in paediatric practice. *Singapore Med J*. 2018;59(2):64-68. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018013>.
 27. Stouten K, Riedl JA, Droogendijk J, Castel R, van Rosmalen J, van Houten RJ, et al. Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):113. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0514-z>.
 28. van de Vyver A, Delpont EF, Esterhuizen M, Pool R. The correlation between C-reactive protein and toxic granulation of neutrophils in the peripheral blood. *S Afr Med J*. 2010;100(7):442-4. <https://doi.org/10.7196/samj.3912>.
 29. Hvas AM, Grove EL. Platelet Function Tests: Preanalytical Variables, Clinical Utility, Advantages, and Disadvantages. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:305-320. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_24.
 30. Carvajal-Vega E, Padilla-Cuadra J, López-Villegas J, Mata-Sánchez M. Pseudotrombocitopenia inducida por EDTA y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica. *Acta Med Costarricense [Internet]*. 2016 [consultado el 4 de enero de 2026]; 58(2): 84-87. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022016000200084&lng=en.
 31. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber F, Díaz-Greene E. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Med Interna Méx*. 2018; 34(2): 244-263. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i2.1908>.
 32. Kumar A, Kushwaha R, Gupta C, Singh US. An analytical study on peripheral blood smears in anemia and correlation with cell counter generated red cell parameters. *J Appl Hematol*. 2013;4:44-8. <https://doi.org/10.4103/1658-5127.127896>.
 33. Jensen AL, Krogh AKH and Nielsen LN. Comparison of visual assessments of anisocytosis in canine blood smears and analyzer-calculated red blood cell distribution width. *Front Vet Sci*. 2023; 10:1258857. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1258857>.
 34. Solanki DL, Blackburn BC. Spurious leukocytosis and thrombocytopenia. A dual phenomenon caused by clumping of platelets in vitro. *JAMA*. 1983;250(18):2514-5. <https://doi.org/10.1001/jama.250.18.2514>.
 35. Goyal S, Shah N, Shah F, Shah J. Comparative study of red blood cell morphology in peripheral smear and automated cell counter. *Tropical Journal of Pathology and Microbiology*. 2019; 5(2):88-9. <https://doi.org/10.17511/jopm.2019.i02.07>.
 36. Kumar S, Kumar A, Singh PA. Comparative Assessment of Peripheral Blood Smears (PBS) and Automated Cell Counter Generated Parameters in Different Types of Anemias. *International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research*. 2023; 15(12): 659-663. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11526908>.
 37. Gulati G, Song J, Florea AD, Gong J. Purpose and criteria for blood smear scan, blood smear examination, and blood smear review. *Ann Lab Med*. 2013;33(1):1-7. <https://doi.org/10.3343/alm.2013.33.1.1>.



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.



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 38-46
Enero - Abril 2026

¿Son los anticuerpos biespecíficos la llave para rescatar al linfoma difuso a grandes células recaído/ refractario (RR-DLBCL) en contextos con acceso limitado a CART? Evidencia argentina con epcoritamab en uso compasivo

Bridging the CART gap: epcoritamab as a feasible option for relapsed/refractory DLBCL in CART-inaccessible regions - "the Argentine experience"

Carolina Mahuad¹, Mariela Gómez², Laura Korin³,
Alicia Enrico Mattos⁴, Luciana Guanchiale⁵, Miguel Pavlovsky⁶,
Astrid Pavlovsky⁶, José Trucco⁷, Iliana Plaza⁸,
María Eugenia Funes⁸, Georgina Bendek⁹, María Orlova⁹,
Manuela Clavijo¹, Gonzalo Garate¹, Sol Jarchum¹⁰, Nancy Fiad⁴,
Nadia Scebba⁴, María Elvira Giannini¹¹, Silvana Golglid¹²,
Sofía Rivarola¹³, Marta Zerga¹.

¹ Hospital Alemán, Hematología, Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

² Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

³ Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

⁴ Hospital Italiano de La Plata, La Plata, Argentina

⁵ Hospital Privado de Córdoba, Córdoba, Argentina

⁶ Fundaleu, Buenos Aires, Argentina

⁷ Hospital Austral, Pilar, Argentina

⁸ Hospital Británico de Rosario, Rosario, Argentina

⁹ Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Hospital Allende, Córdoba, Argentina

¹¹ Hospital Central, Mendoza, Argentina

¹² Sanatorio Anchorena San Martín, San Martín, Argentina

¹³ Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

carolina.mahuad@gmail.com

Fecha recepción: 16/2/2026

Fecha aprobación: 16/5/2026

TRABAJO CON MENCIÓN EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA, PRESENTADO EN SESIÓN ORAL EN MARCO DEL 27° CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Palabras claves: anticuerpos biespecíficos,
linfoma difuso a grandes células B recaído/refractario,
trasplante de médula ósea.

Keywords: bispecific antibodies,
Relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma,
bone marrow transplantation.

Resumen

Introducción. En ausencia de CART, los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) surgieron como una alternativa potencial para los pacientes con DLBCL-RR. Los BsAbs pueden servir de puente hacia estrategias de consolidación (trasplante autólogo/alógeno de células madre [ASCT/Allo-SCT]). Este estudio evaluó el uso de epcoritamab (E) en solicitudes de uso compasivo antes de su aprobación en Argentina; evaluó las tasas de respuesta, SLP y la SG en pacientes tratados con E, y comparó los resultados en aquéllos que recibieron terapias de consolidación.

Objetivos. Evaluar el uso, indicación y características de la población en la que se solicitó E en el marco del uso compasivo, previo a su aprobación por la entidad reguladora argentina. Evaluar la tasa de respuesta en esta población, SLP y SG en pacientes que utilizaron el fármaco en el marco de este programa. Evaluar la SLP y SG en aquellos pacientes que lo utilizaron como puente a consolidación con ASCT/Allo-SCT.

Materiales y métodos. Se incluyeron 40 pacientes con RR-DLBCL que solicitaron E a través del programa de uso compasivo en Argentina. Se analizaron 28 pacientes. 7 pacientes no recibieron tratamiento debido a la progresión de la enfermedad. No se disponía de datos de 5 pacientes.

Resultados. En el presente estudio se muestran los resultados luego de 18 meses de seguimiento. El 89% fue diagnosticado con DLBCL, predominantemente NOS. La edad media fue de 57 ± 11 años. La mayoría de los pacientes presentaban una enfermedad en estadio avanzado (III/IV), muchos de ellos con afectación extranodal. La media de líneas previas fue de 3 (rango 2-5, incluyendo ASCT 29,6%). Los pacientes recibieron entre 1 y 17 ciclos (C) de E (mediana de 4,5), y 26/28 se sometieron a PET-CT después de C2 de E; 19 mostraron respuesta (RC/RP). 26/28 respondieron: 15 alcanzaron RC, 8 antes de C4. El E se utilizó como puente hacia el ASCT o el Allo-SCT en 5 pacientes, con una tasa de SG del 100% entre los que recibieron Allo-SCT. La SG para todos los pacientes fue del 46,2% a los 12,5 meses. La SG aumentó al 66,7% a los 12 meses entre los respondedores, significativamente superior al 20% de SG en los no respondedores. A 18 meses de seguimiento, la SG fue 50% y 0%, respectivamente. La consolidación con Allo-SCT dio lugar a una SG del 100% ($p = 0,01$), aunque el número de pacientes que

recibieron ASCT fue demasiado pequeño para realizar una comparación significativa. La respuesta al E fue independiente del sexo, el número de tratamientos previos o el estado de refractariedad primaria, pero los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron resultados de supervivencia significativamente mejores ($p=0,003$). No se encontró una asociación significativa entre la respuesta y la presencia del CRS o ICANS, aunque el ICANS se relacionó con un mayor riesgo de muerte ($p=0,03$). En cuanto a la seguridad, el 44% de los pacientes presentaron CRS (la mayoría G1) y el 15% presentaron ICANS. 9 pacientes desarrollaron citopenias, en su mayoría leves, y 15 desarrollaron hipogammaglobulinemia (H). La tasa de mortalidad fue del 63% (progresión de la enfermedad [11/28], infecciones [7/28]). La H aumentó significativamente el riesgo de muerte ($p=0,001$)

Conclusiones. Las características de la cohorte del estudio fueron similares a las del estudio EPCORE NHL-1, con la excepción de que no hubo exposición previa a CART. El E demostró una eficacia comparable a la de otros estudios, con resultados de supervivencia alentadores en los pacientes que respondieron al tratamiento. También destacó el potencial de los BsAbs como puente hacia la consolidación con ASCT o Allo-SCT, logrando una tasa de supervivencia del 100% en los que recibieron Allo-SCT. El uso de BsAbs como puente hacia la consolidación (media de 4 ciclos) es una opción viable no estándar para los países en los que su elevado costo los hace inasequibles. El manejo adecuado de los eventos adversos, como las infecciones y la H, es crucial para mejorar la seguridad y los resultados de supervivencia en estos pacientes de alto riesgo.

Summary

Introduction. In the absence of CART, bispecific antibodies (BsAbs) emerged as a potential alternative for RR patients. BsAbs can offer a bridge to consolidation strategies (autologous/allogeneic-stem cell transplant (ASCT/Allo-SCT)). This study evaluated the utilization of epcoritamab in compassionate use requests before its approval in Argentina; assessed response rates, PFS, and overall survival (OS) in patients treated with epcoritamab, and compared outcomes in those who received consolidation therapies.

Methods. 40 patients with RR-DLBCL who

requested epcoritamab through the compassionate use program in Argentina were included. 28 patients were analyzed. 7 patients did not receive treatment due to disease progression. Data for 5 were not available.

Results. 89% was diagnosed with DLBCL, predominantly NOS. Mean age was 57 ± 11 years. Most patients had advanced-stage disease (III/IV), many showing extranodal involvement. The mean of previous lines was 3 (range 2-5, including ASCT 29.6%). Patients received 1-15 cycles (C) of E (median 4.5), and 26/28 underwent PET-CT after C2 of E; 19 showed response (CR/PR). 26/28 responded: 15 achieving CR, 8 before C4. Epcoritamab was used as a bridge to ASCT or Allo-SCT in 5 patients, with an OS rate of 100% among those who received Allo-SCT. The OS for all patients was 46.2% at 12.5 months. The OS increased to 66.7% at 12 months among responders, significantly higher than the 20% OS in non-responders. At 18 months of follow-up, OS was 50% and 0%, respectively. Consolidation with Allo-SCT resulted in an OS of 100% ($p = 0.01$), although the number of patients receiving ASCT was too small to make a meaningful comparison. Response to epcoritamab was independent of sex, number of prior treatments, or primary refractory status, but responders had significantly better survival outcomes ($p = 0.003$). No significant association was found between response and the presence of cytokine release syndrome (CRS) or immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS), though ICANS was linked to an increased risk of death ($p = 0.03$). Regarding safety, 39% of patients had CRS (most G1), and 18% had ICANS. 9 patients developed cytopenias, mostly mild, and 13 developed hypogammaglobulinemia. The mortality rate was 53.6% (disease progression (8/28), infections (6/28)). Hypogammaglobulinemia significantly increased the risk of death ($p = 0.001$), and cytopenias showed near-statistical significance ($p = 0.05$).

Conclusion. The study's cohort characteristics were similar to the EPCORE NHL-1 study, with the notable exception of no prior CART exposure. Epcoritamab demonstrated efficacy comparable to other studies, with encouraging survival outcomes in patients who responded to treatment. It also highlighted the potential of BsAbs as a bridge to consolidation with ASCT or Allo-SCT, achieving a 100% survival rate for those who received Allo-SCT. The

use of BsAbs as a bridge to consolidation (mean 4 cycles) is a viable non-standard option for countries where their high costs make them unaffordable. Proper management of adverse events such as infections and hypogammaglobulinemia is crucial for improving safety and survival outcomes in these high-risk patients.

Introducción

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) recaído o refractario (RR-DLBCL) representa un desafío terapéutico a pesar de los recientes avances en este contexto clínico. Las estrategias de rescate con esquemas basados en platino y el trasplante autólogo de células madre (ASCT) en el caso de pacientes quimiosensibles, han sido el tratamiento de segunda línea estándar durante casi tres décadas, pero sólo son viables en un subgrupo de pacientes^(1,2). Los pacientes con DLBCL con recaída temprana o refractarios primarios presentan una necesidad terapéutica no cubierta, con una supervivencia libre de progresión (SLP) muy limitada. Sólo la mitad de ellos serán candidatos a consolidación con autotrasplante de médula ósea (ASCT) por edad o comorbilidades; de estos, sólo el 25% podrán ser rescatados y, de éstos, sólo el 20% podrán colectar adecuadamente. En este escenario, aproximadamente el 10% se curará con este algoritmo basado en la quimiosensibilidad tumoral⁽³⁾. Las terapias con CART pueden generar remisiones duraderas en pacientes con RR-DLBCL en segunda línea y posteriores⁽⁴⁻⁸⁾. Sin embargo, en países sin acceso a terapias CART, los pacientes refractarios primarios o con recaída temprana prácticamente no tienen opciones terapéuticas eficaces y presentan SLP y supervivencia global (SG) similares a las de los pacientes inelegibles para ASCT: SLP del 12,8% y SG del 13,9%, respectivamente⁽⁹⁾.

Hasta hace poco tiempo, los tratamientos aprobados para el tratamiento de RR-DLBCL en pacientes que no pueden recibir un ASCT o una terapia CART, o que recaen después de estos tratamientos, incluían polatuzumab vedotin con o sin quimioinmunoterapia, loncastuximab tesirine, tafasitamab con lenalidomida, brentuximab vedotin con lenalidomida y rituximab, y selinexor⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Dadas las modestas tasas de respuesta y la duración relativamente corta de las remisiones asociadas al uso de estos agentes, el desarrollo de nuevas terapias es crucial para mejorar los resultados.

En el escenario de ausencia de CART, los anticuerpos biespecíficos (BsAbs) surgieron como una alternativa potencial para los pacientes con DLBCL refractario. Los BsAbs pueden servir de puente hacia estrategias de consolidación (ASCT o alogénico de células madre [ASCT/Allo-SCT]). Este algoritmo terapéutico no se ha explorado en el mundo, ya que la propuesta de uso de BsAbs es para pacientes que han fallado a CART, al menos a dos líneas de tratamiento, o que no son candidatos a CART⁽¹⁵⁾. El presente estudio evaluó el uso de epcoritamab en solicitudes de uso compasivo antes de su aprobación en Argentina, y analizó las tasas de respuesta, SLP y SG de los pacientes tratados con epcoritamab, así como los resultados de aquéllos que recibieron terapias de consolidación.

Objetivos

- Evaluar el uso, indicación y características de la población en la que se solicitó epcoritamab en el marco del uso compasivo, previo a su aprobación por la entidad reguladora argentina.
- Evaluar la tasa de respuesta en esta población, SLP y SG en pacientes que utilizaron el fármaco en el marco de este programa.
- Evaluar la SLP y SG en aquellos pacientes que lo utilizaron como puente a otra estrategia de consolidación (ASCT, Allo-SCT).

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

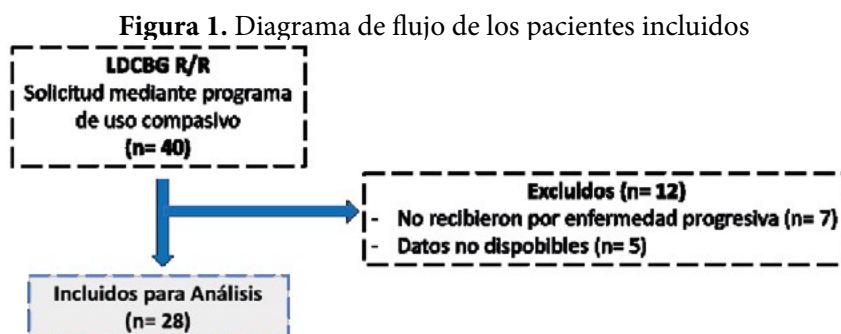
Se incluyeron 40 pacientes con RR-DLBCL que solicitaron epcoritamab a través del programa de uso compasivo en Argentina. Se analizaron 28 pacientes. Siete pacientes no recibieron tratamiento debido a la progresión de la enfermedad. Asimismo, no se disponía de datos de cinco pacientes (Figura 1). El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics (IBM).

Se utilizó estadística descriptiva para analizar las variables clínicas. Se utilizaron pruebas t para comparar medias de variables distribuidas normalmente entre dos grupos. Las proporciones entre categorías se compararon mediante pruebas de chi-cuadrado. La PFS se definió como el tiempo desde el diagnóstico de DLBCL hasta la muerte o la recaída/progresión de la enfermedad, incluida la remisión menor a completa (CR) al final del protocolo de tratamiento. La OS se definió como el tiempo desde el diagnóstico de DLBCL hasta la muerte o la última visita de seguimiento. Asimismo, se calcularon la PFS y la OS después de epcoritamab para la misma población. Las variables cualitativas se expresaron como número total y porcentaje (%) y las variables cuantitativas como mediana y rango intercuartílico (RIC). Las tasas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de rangos logarítmicos. Las variables con valor de $p < 0,05$ en el análisis univariado se ingresaron en el modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox de forma gradual. Se estableció como límite de significación para todos los análisis una $p < 0,05$. La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acordes a las normas reguladoras de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Resultados

Características basales de la población

En el presente estudio se muestran los resultados luego de 18 meses de seguimiento de la población en estudio. El 89% fue diagnosticado con DLBCL,



predominantemente NOS, tratándose de enfermedad de novo en el 96.4% de los pacientes. El 48% se presentó como enfermedad sintomática al diagnóstico. La edad media fue de 57 ± 11 años, con predominio masculino (66.7%) y buen estado funcional (ECOG 0-1 en el 92.8% de los casos). La mayoría de los pacientes presentaban una enfermedad en estadio avanzado (III/IV) (81.5%), en el 74.1% con enfermedad voluminosa y en el 55.6% con afectación extranodal. La media de líneas previas fue de 3 (rango 2-5, incluyendo ASCT 29,6 %) (Figura 2). El 100% de los pacientes fueron refractarios a la línea previa recibida y a rituximab; siendo el 59.3% de los pacientes refractarios primarios.

Resultados de eficacia

El tiempo medio transcurrido desde la indicación de epcoritamab en el marco del programa de uso compasivo y la primera infusión del fármaco fue de 5 semanas. Los pacientes recibieron entre 1 y 17 ciclos (C) de epcoritamab (media 5.12 (1.75-17)). La evaluación con PET TC luego de 2 ciclos de epcoritamab se realizó en 26/28 pacientes; constatando en 19 pacientes respuesta (RC/RP) al tratamiento. El tiempo medio a la respuesta fue de 1.4 meses (1.75-6.5). Dentro de los 26/28 pacientes en los que se documentó respuesta, 15 alcanzaron RC, 8 de ellos antes de C4 de tratamiento (Figura 3). El epcoritamab se utilizó como puente hacia el ASCT o

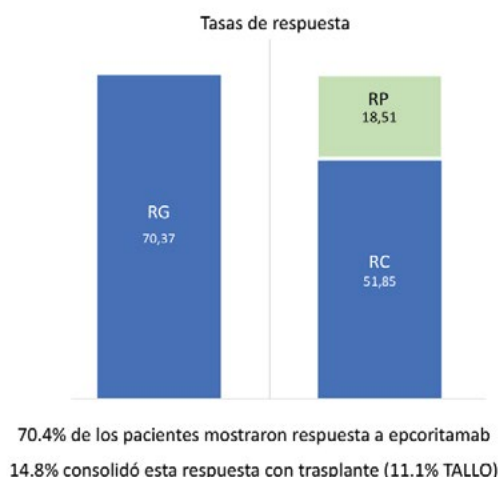
Figura 2. Características basales de la población

Demográficas, mediana (RIC) o %		N= 28
Edad, años		56.78 (48-67)
Sexo	hombres	66.7
ECOG	0-1	26 (92.8)
	2	1 (3.7)

Características de la enfermedad		N= 28 (%)
Tipod de enfermedad	De novo	27 (96.4)
	Transformado	1 (3.6)
DLBCL NOS		16 (57.1)
DH, TH		9 (33.3)
Estadio	II	5 (18.5)
	III-IV	23 (81.5)
Voluminoso		20 (74.1)
Extranodal	SNC	0 (0)
	otros	15 (55.6)
Síntomas constitucionales		13 (48.1)
LDH elevada		17 (63)

Tratamientos previos, mediana (RIC) o %		N= 28
Mediana de líneas previas		3
2 líneas previas		5 (18.5)
3 líneas previas		18 (66.7)
≥ 4 líneas previas		4 (14.8)
Refractario al ultimo tratamiento		28 (100)
Trasplante autólogo previo		8 (29.6)
Tipo de terapias previas		
Enfermedad refractaria primaria		16 (59.3)
Refractario a anti CD20		28 (100)

Figura 3. Resultados de eficacia



Número de ciclos de epco (media):
5.12 (1.75-17)

26/28 pacientes realizaron PET TC
luego de 2 cursos de epcoritamab
19/26 mostraron respuesta (DS 1-3)

Tiempo a la respuesta (mediana):
1.4 meses (rango: 1.75-6.5)

Tiempo a la RC (mediana):
4 meses (rango: 1.75-6.5)

Seguimiento (mediana):
10 meses (rango: 0.3-18)

el Allo-SCT en 5 pacientes, con una tasa de SG del 100% entre los que recibieron Allo-SCT. La mediana de seguimiento de toda la cohorte fue de 10 meses (0.3-18 meses). La SG para todos los pacientes fue del 46,2% a los 12,5 meses. La SG aumentó al 66,7% a los 12 meses entre los pacientes respondedores, significativamente superior al 20% de SG en los no respondedores. A 18 meses de seguimiento, la SG fue 50% y 0%, respectivamente. La consolidación con Allo-SCT dio lugar a una SG del 100% ($p = 0,01$), aunque el número de pacientes que recibieron ASCT fue demasiado pequeño para realizar una

comparación significativa (Figuras 4 y 5). La respuesta al epcoritamab fue independiente del sexo, el número de tratamientos previos o el estado de refractariedad primaria, pero los pacientes que respondieron al tratamiento tuvieron resultados de supervivencia significativamente mejores ($p = 0,003$). No se encontró una asociación significativa entre la respuesta y la presencia del síndrome de liberación de citocinas (CRS) o el síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunitarias (ICANS), aunque el ICANS se relacionó con un mayor riesgo de muerte ($p=0,03$).

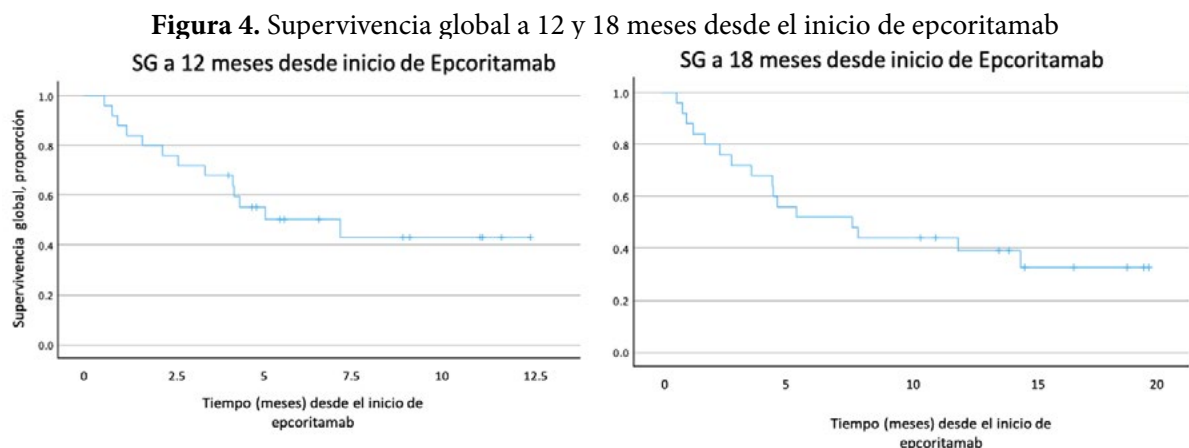
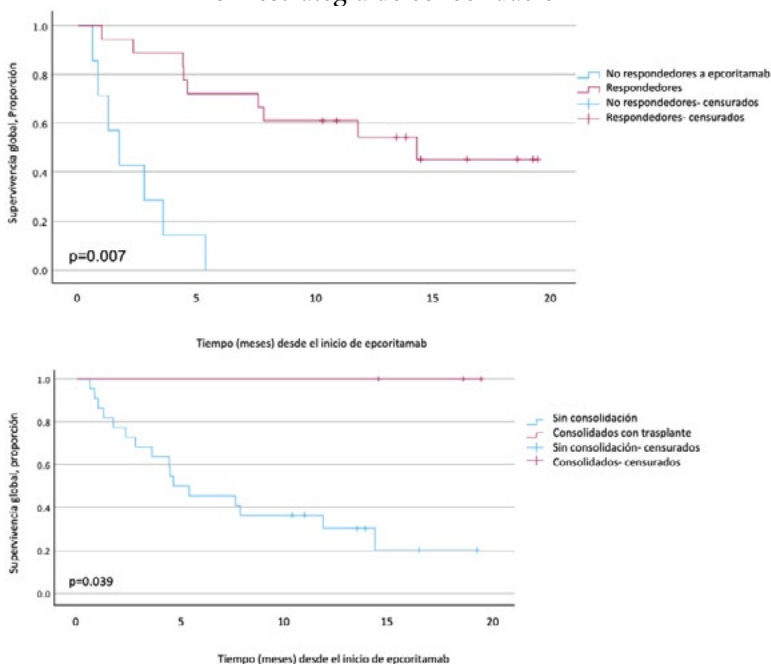


Figura 5. Supervivencia global a 18 meses en función de la respuesta a epcoritamab y en pacientes con y sin estrategia de consolidación



Resultados de seguridad

En cuanto a la seguridad, el 44% de los pacientes presentaron CRS (la mayoría G1) y el 15% presentaron ICANS (Figura 6). El uso de tocilizumab fue necesario en 5 pacientes (18.5%). No fueron reportados eventos infusionales fatales ni eventos adversos infusionales que obligaran a la suspensión del tratamiento con epcoritamab. Nueve pacientes desarrollaron citopenias, en su mayoría leves (G1-2), y 15 desarrollaron hipogammaglobulinemia. Ocho de estos pacientes (53%), requirieron terapia de reposición de gammaglobulinas endovenosas. La tasa de mortalidad fue del 63% (progresión de la enfermedad [11/28], infecciones [7/28]). La hipogammaglobulinemia aumentó asimismo, significativamente el riesgo de muerte ($p = 0,001$), no así la presencia de citopenias ($p=0.34$).

En el análisis multivariado, la respuesta a epcoritamab, la presencia de ICANS e hipogammaglobulinemia se mantuvieron como factores determinantes de la supervivencia.

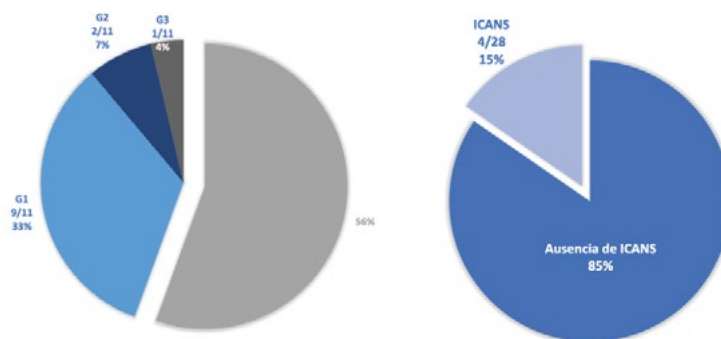
Discusión y conclusiones

Las características de la cohorte del estudio fueron similares a las del estudio EPCORE NHL-1⁽¹⁶⁾, con la notable excepción de que no hubo exposición previa a CART. Recientemente, Brooks et al⁽¹⁷⁾ reportaron los datos de vida real de 245 pacientes con diagnóstico de RR-DLBCL tratados en 21 centros de EE.UU con epcoritamab y glofitamab. El 60% de los pacientes habían recibido CART previo, 52% presentaban una enfermedad primariamente refractaria, el 71% hubieran sido inelegibles para los ensayos pivotaes; presentaban una mediana de 3 líneas previas, estableciendo, del mismo modo que nuestra cohorte, una cohorte claramente más compleja que la que formó parte de los estudios registrales.

El epcoritamab demostró una eficacia comparable a la reportada por Thieblemont et al.⁽¹⁸⁾, con resultados alentadores en términos de supervivencia para los pacientes que respondieron al tratamiento. También se destacó el potencial de los BsAbs como puente hacia la consolidación con ASCT o Allo-SCT, ya que se logró una tasa de supervivencia del 100% en los cinco pacientes que recibieron Allo-SCT. Destacamos el hecho que el número de trasplantes realizados es bajo y no permite establecerse una superioridad entre una u otra estrategia. Este escenario sitúa a los BsAbs en un lugar diferente dentro del algoritmo terapéutico del RR-DLBCL en países sin acceso a CART, ya que pueden ser un puente hacia una estrategia de consolidación (ASCT/Allo-SCT) y ofrecer a estos pacientes supervivencias prolongadas e incluso una estrategia potencialmente curativa. El uso de BsAbs como puente hacia la consolidación (con una media de cuatro ciclos) es una opción de tratamiento no estándar viable para los países en los que su elevado costo los hace inaccesibles. Cabe destacar que, en esta cohorte, 8 de 28 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad, pero 6 de 28 fallecieron por causas infecciosas. En este sentido, el uso de profilaxis antiinfecciosas adecuadas y, eventualmente, la reposición temprana de gammaglobulinas, podría reducir la mortalidad asociada a las infecciones y mejorar la eficacia y la seguridad de estas estrategias terapéuticas. La gestión adecuada de los eventos adversos, como las infecciones y la hipogammaglobulinemia, es crucial para mejorar la seguridad y los resultados de supervivencia de estos pacientes de alto riesgo.

Estos resultados muestran un uso diferente de los BsAbs en países sin acceso a CART, lo que supone un desafío para el desarrollo de algoritmos terapéuticos regionales. Este estudio demuestra que en la vida real en medios sin acceso a CART, los BsAbs

Figura 6. Resultados de seguridad: prevalencia de CRS e ICANS



desempeñan un lugar diferente al establecido en algoritmos terapéuticos de países con acceso a CART, y conforman una llave potencial para el rescate y curación de pacientes refractarios primarios.

Entre los puntos fuertes de este estudio se incluye una cohorte multiinstitucional de pacientes. Entre las limitaciones se incluyen su diseño retrospectivo, el número pequeño de pacientes enrolados, aunque representando la totalidad de los pacientes que accedió al programa de uso compasivo del país, la falta de información detallada sobre las comorbilidades de los pacientes y los factores socioeconómicos, la falta de una revisión centralizada de patología y radiología, el seguimiento limitado, la heterogeneidad

en el manejo de la toxicidad entre los diferentes centros, así como la falta de información detallada sobre la relación precisa entre el tratamiento con BsAb, la pérdida de CD20 y los resultados.

Sin duda, el conocimiento y el manejo adecuado del perfil de seguridad en la práctica clínica impactarán en las tasas de supervivencia de los pacientes con RR-DLBCL tratados con BsAbs. Del mismo modo, los esfuerzos centrados en desarrollar protocolos que incluyan BsAbs en combinación con otros agentes y en líneas de terapia más tempranas son prometedores para la utilización óptima de esta nueva clase de terapia anti-linfoma, potencialmente más accesible para los sistemas sin acceso a CART.

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

Declaración de conflictos de interés: Carolina Mahuad declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Abbvie, Be One, Roche, Knight, Janssen por concepto de conderencias, actividades educativas, fondos para un miembro de su equipo de trabajo y asesorías / consultorías. Lorena Fiad declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias y asesorías y por parte de Pint Pharma por concepto de conferencias. María Elvira Giannini declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Takeda y Glaxo por conferencias y actividades educativas. Actualmente se encuentra trabajando para Roche en Oncohematología. Laura Korin declara haber recibido honorarios por parte de Roche por concepto de conferencias, actividades educativas y asesoría. Por parte de Knight, Pint Pharma y Scienza por conferencias. Por parte de Abbvie por concepto de conferencias y asesorías. Por parte de Astra Zeneca Por conferencias ya ctividades educativasy por parte de Takeda por concepto de asesorías. José Trucco declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias, actividad educativa y asesoría. Marta Zerga declara haber recibido honorarios por parte de Takeda, Knight, Abbvie y Bioprofarma por concepto de conferencias. Miguel Pavlovsky declara haber recibido honorarios por parte de Janssen, Abbvie, Astrazeneca, Merck y Raffo por asesoramiento y por parte de Janssen, Abbvie y Astrazeneca por conferencias. El resto de lso autores declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Alencar AJ, Moskowitz CH. Autologous stem cell transplantation in the management of relapsed non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(5):467-475.
2. Morrison VA, Shou Y, Bell JA et al. Evaluation of treatment patterns and survival among patients with diffuse large B-cell lymphoma in the USA. *Future Oncol.* 2019;15(9):1021-1034.
3. Dickinson M. Defining the unmet need in 2L DLBCL. *Hematological Oncology.* 2023;41(S2):858-868.
4. Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI et al. Two-year follow-up of lisocabtagene maraleucel in relapsed or refractory large B-cell lymphoma in TRANSCEND NHL 001. *Blood.* 2024;143(5):404-416.
5. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2023;389(2):148-157.






6. Sehgal A, Hoda D, Riedell PA et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(8):1066-1077.
7. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study *Blood.* 2023;141(14):1675-1684.
8. Jain MD, Spiegel JY, Nastoupil LJ et al. Five-year follow-up of standard-of-care axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma: results from the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2024;42(30):3581-3592.
9. Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II Lymphoma Study Association trial. *Haematologica.* 2013;98(11):1726-1731.
10. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(2):155-165.
11. Caimi PF, Ai W, Alderuccio JP et al. Loncastuximab tesirine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LOTIS-2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):790-800.
12. Salles G, Duell J, González Barca E et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):978-988.
13. Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL): a single-arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7(7):e511-e522.
14. Jacobsen ED, Sharman JP, Oi Y et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood.* 2015;125(9):1394-1402.
15. NCCN Guidelines Version 2.2026.
16. Linton K, Vitolo U, Jurczak W et al. Epcoritamab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma (EPCORE NHL-1): a phase 2 cohort of a single-arm, multicentre study. *Lancet Haematol.* 2024 Aug;11(8):e593-e605.
17. Brooks TR, Zabor EC, Bedelu YB et al. Real-world outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma treated with epcoritamab or glofitamab. *Blood.* 2025 Oct 30;146(18):2177-2188.
18. Thieblemont C, Karimi Y, Ghesquieres H et al. Epcoritamab in relapsed/refractory large B-cell lymphoma: 2-year follow-up from the pivotal EPCORE NHL-1 trial. *Leukemia.* 2024;38:2653-2662.



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.

Linfohistiocitosis hemofagocítica en pediatría: retos diagnósticos y terapéuticos en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador.

Hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatrics: diagnostic and therapeutic challenges in a tertiary hospital in Guayaquil, Ecuador.

González AR¹ , Armijos AN¹ , Alvarado DG² , Ramírez RR³ ,
Campoverde LE³ .

¹ Servicio de Pediatría, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador.

² Servicio de Pediatría, Instituto Oncológico Nacional Dr. Juan Tanca Marengo (SOLCA), Guayaquil, Ecuador.

³ Servicio de Hematología Pediátrica, Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert, Guayaquil, Ecuador.

andres_gonzalezc@hotmail.com

Fecha recepción: 25/1/2026

Fecha aprobación: 17/3/2026



ARTÍCULO
ORIGINAL
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 47-55
Enero - Abril 2026

Palabras claves: linfohistiocitosis hemofagocítica,
ferritina,
dengue,
COVID-19,
síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico.

Keywords: hemophagocytic lymphohistiocytosis,
ferritin,
dengue,
COVID-19,
pediatric multisystem inflammatory disease.

Resumen

Introducción. La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome de hiperinflamación sistémica grave, caracterizado por una activación incontrolada de linfocitos y macrófagos que deriva en daño multiorgánico. En pediatría, la forma secundaria es la más prevalente y suele ser desencadenada por infecciones, malignidades o enfermedades autoinmunes. Debido a su rápida progresión y alta mortalidad, el diagnóstico temprano es determinante para la supervivencia.

Objetivo. Describir las características clínicas, hallazgos de laboratorio, etiología, tratamiento y evolución de pacientes pediátricos con HLH en un hospital de tercer nivel en Guayaquil, Ecuador.

Material y métodos. Estudio descriptivo y retrospectivo de una serie de 22 casos (enero 2019 - septiembre 2025) diagnosticados bajo los criterios HLH-2004. Se analizaron variables demográficas, paraclínicas, estudios de médula ósea, desencadenantes infecciosos y protocolos terapéuticos.

Resultados. La edad media fue de 4.26 años. La fiebre

fue universal (100%) y la esplenomegalia afectó al 86.36% de los pacientes. Se observó hiperferritinemia universal (media: 8,804 ng/mL) e hipofibrinogenemia en el 86.36% de los casos. Las infecciones virales fueron el principal desencadenante (86.36%), destacando dengue y SARS-CoV-2 (40.91% cada uno), junto a una alta concurrencia de síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) en el 54.55%. El tratamiento incluyó dexametasona (90.91%), inmunoglobulina (54.55%) y etopósido (18.18%). La mortalidad fue del 22.73%.

Discusión. La HLH pediátrica presenta una alta morbilidad y se asocia frecuentemente a virus endémicos y emergentes en la región. El diagnóstico basado en biomarcadores como la ferritina es crucial, especialmente ante cuadros graves de dengue o PIMS, para iniciar un manejo inmunosupresor agresivo.

Abstract

Introduction. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a severe systemic hyperinflammatory syndrome characterized by uncontrolled activation of lymphocytes and macrophages, leading to multi-organ damage. In pediatrics, the secondary form is the most prevalent and is usually triggered by infections, malignancies, or autoimmune diseases. Due to its rapid progression and high mortality rate, early diagnosis is crucial for survival.

Objective. To describe the clinical characteristics, laboratory findings, etiology, treatment, and outcomes of pediatric patients with HLH at a tertiary care hospital in Guayaquil, Ecuador.

Materials and methods. A descriptive and retrospective study of a series of 22 cases (January 2019–September 2025) diagnosed according to the HLH-2004 criteria. Demographic variables, paraclinical findings, bone marrow studies, infectious triggers, and treatment protocols were analyzed.

Results. The mean age was 4.26 years. Fever was universal (100%), and splenomegaly affected 86.36% of patients. Universal hyperferritinemia (mean: 8,804 ng/mL) and hypofibrinogenemia were observed in 86.36% of cases. Viral infections were the main trigger (86.36%), with dengue and SARS-CoV-2 being the most prevalent (40.91% each), along with a high incidence of multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in 54.55%. Treatment included dexamethasone (90.91%), immunoglobulin (54.55%), and

etoposide (18.18%). Mortality was 22.73%.

Discussion. Pediatric HLH presents with high morbidity and is frequently associated with endemic and emerging viruses in the region. Diagnosis based on biomarkers such as ferritin is crucial, especially in severe cases of dengue or MIS-C, to initiate aggressive immunosuppressive therapy.

Introducción

La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) es un síndrome de hiperinflamación sistémica poco común, pero potencialmente mortal, caracterizado por una activación incontrolada y proliferación de linfocitos y macrófagos, que resulta en una respuesta inmunitaria desregulada y eventualmente daño multiorgánico⁽¹⁾. Este síndrome representa un espectro de trastornos que, aunque raros, son devastadores si no se diagnostican y tratan a tiempo. Se clasifica principalmente en dos formas: la HLH primaria, de origen genético, y la HLH secundaria, que es más común en la población pediátrica y puede ser desencadenada por una variedad de condiciones subyacentes⁽²⁾.

Entre los desencadenantes más frecuentes de la HLH secundaria se encuentran las infecciones (especialmente virales), malignidades, enfermedades autoinmunes (como la artritis idiopática juvenil sistémica) e inmunodeficiencias⁽³⁾. En la población pediátrica la forma secundaria es más común, a menudo desencadenada por virus como el Epstein-Barr y citomegalovirus⁽⁴⁾. Dada su rápida progresión y la alta mortalidad asociada si no se instaura un tratamiento oportuno, el reconocimiento temprano de sus manifestaciones clínicas y de laboratorio es de vital importancia para iniciar una terapia inmunosupresora y de soporte agresiva⁽⁵⁾. La naturaleza inespecífica y heterogénea de su presentación pueden dificultar el diagnóstico, ya que a menudo es similar a otras condiciones de alta prevalencia en pediatría, como sepsis, choque séptico o enfermedades reumatológicas sistémicas⁽⁶⁾.

La fisiopatología de la HLH implica una "tormenta de citoquinas" debida a la activación y proliferación descontrolada de linfocitos T y macrófagos, que no logran eliminar el estímulo desencadenante. Esta desregulación inmunológica conduce a una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ), lo que

resulta en daño tisular generalizado y, eventualmente, falla multiorgánica⁽⁷⁾. La HLH primaria se debe a mutaciones en genes que afectan la función de las células T citotóxicas y las células natural killer (NK)⁽⁸⁾.

Los criterios diagnósticos establecidos por la Histocyte Society (HLH-2004) constituyen el estándar internacional para la identificación de esta patología, representan una revisión y actualización de los criterios HLH-1994, incorporando nuevos biomarcadores y una comprensión más profunda de la fisiopatología de la enfermedad, fueron desarrollados porque, debido a la rareza y heterogeneidad clínica, a menudo la misma era subdiagnosticada o diagnosticada tardíamente. Su implementación es crucial debido a la ausencia de un signo patognomónico único; incluso la hemofagocitosis en médula ósea puede no estar presente en estadios iniciales, y permiten un diagnóstico temprano, lo cual es determinante para instaurar terapias de rescate que mejoren la supervivencia de los pacientes^(2,9). La hiperferritinemia es, en particular, un biomarcador crucial, con valores que superan lo que se observan en otras condiciones inflamatorias, sirviendo como una señal de alerta temprana⁽¹⁰⁾. Estudios adicionales sobre las características clínicas y pronósticas de la HLH secundaria en niños son importantes para optimizar el diagnóstico^(11,12). La elevación de lactato deshidrogenasa (LDH) y dímero D, junto con la hipofibrinogenemia, refuerzan el diagnóstico al reflejar la citólisis y la coagulopatía de consumo, también características de este síndrome⁽¹³⁾.

El tratamiento se basa en frenar la respuesta inmune y eliminar el desencadenante, y se adaptan a la condición particular de cada paciente. Los protocolos actuales se basan predominantemente en el esquema HLH-94/2004, que utiliza una combinación de corticoesteroides (como dexametasona), quimioterápicos citotóxicos como el etopósido (para inducir la apoptosis de linfocitos T activados) e inmunosupresores como la ciclosporina. En casos de HLH secundaria, este manejo suele complementarse con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) y, más recientemente, con terapias biológicas dirigidas contra citoquinas específicas (como el tocilizumab para la IL-6), adaptando la intensidad del tratamiento a la gravedad y respuesta clínica de cada paciente⁽¹⁴⁾. La asociación con COVID-19 y el síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS) es un hallazgo

relevante y emergente, que destaca la capacidad del SARS-CoV-2 para desencadenar respuestas hiperinflamatorias graves en la población pediátrica⁽¹⁵⁾. Un análisis exhaustivo de la enfermedad y su manejo es crucial para mejorar los resultados clínicos⁽¹⁶⁾.

El presente estudio tiene como objetivo principal describir en detalle las características clínicas, los hallazgos paraclínicos, el abordaje terapéutico implementado y la evolución de una serie de casos de HLH en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil, Ecuador, que funciona como un centro de referencia nacional de tercer nivel de complejidad. A través de este análisis buscamos contribuir al conocimiento y optimización del manejo de esta patología compleja y desafiante, proporcionando una visión más clara de su comportamiento en la población pediátrica de nuestra región.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis descriptivo y retrospectivo de 22 pacientes pediátricos atendidos en el Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert de Guayaquil, Ecuador. Se realizó una revisión de los registros electrónicos de pacientes que presentaban diagnósticos relacionados con HLH (específicamente los códigos D76.1 y D76.2 de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión - CIE-10), durante el período comprendido entre enero de 2019 y septiembre de 2025.

Para cada paciente se recolectaron datos demográficos, manifestaciones clínicas (fiebre, hepatoesplenomegalia, exantema) y parámetros de laboratorio, incluyendo hemograma, función hepática, renal y marcadores de hiperinflamación (ferritina, LDH, dímero D y perfil de coagulación). La búsqueda etiológica se realizó mediante cultivos convencionales, detección molecular por reacción en cadena de la polimerasa y serología viral, mientras que el compromiso orgánico se evaluó con radiografía de tórax, ecografía abdominal, tomografía y ecocardiograma.

El diagnóstico se fundamentó en los criterios de la *Histocyte Society* (HLH-2004), requiriendo la identificación de una mutación genética patogénica o la presencia de al menos cinco de los ocho criterios estándar: 1) fiebre persistente mayor o igual a 38.5 grados; 2) esplenomegalia mayor o igual a 3 cm bajo el reborde costal o por imagen; 3) citopenias en al

menos dos líneas celulares (hemoglobina menor a 9 g/dL o menor a 12 g/dL en neonatos, plaquetas menores a 100,000/uL y neutrófilos menores a 1,000/uL); 4) hipertrigliceridemia mayor o igual a 265 mg/dL y/o hipofibrinogenemia menor o igual a 150 mg/dL; 5) hemofagocitosis en médula ósea, bazo o ganglios; 6) actividad de células NK reducida o ausente; 7) ferritina mayor o igual a 500 ng/mL (valores superiores a 3,000-10,000 ng/mL considerados más específicos en pediatría) y 8) niveles de CD25 soluble (receptor de IL-2 alfa) elevado. Cabe destacar que, debido a la falta de disponibilidad técnica en nuestro medio local, no se realizaron estudios funcionales de degranulación celular (CD107a), expresión de perforinas ni estudios genéticos moleculares para mutaciones específicas (como *STX11*, *UNC13D*, entre otros).

Se registraron los tratamientos administrados (corticosteroides, inmunoglobulina IV, etopósido, ciclosporina, tocilizumab) y el desenlace clínico. El análisis estadístico fue descriptivo, empleando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas, junto con frecuencias y porcentajes para las cualitativas.

Resultados

Un total de 22 pacientes con diagnóstico de HLH fueron incluidos en el presente estudio. La edad al momento del diagnóstico mostró un rango amplio, desde los 2 meses hasta los 13 años y 9 meses, con una media de 4,26 +/- 2,98 años y una mediana de 2,62 años, lo que sugiere una mayor prevalencia en las etapas pediátricas tempranas. En cuanto a la distribución por sexo, se observó una predominancia masculina con 13 casos (59,09%) frente a 9 casos femeninos (40,91%). Respecto a las comorbilidades, la gran mayoría de los casos (90,91%) no presentaba patologías autoinmunes previas; únicamente se documentaron un caso de artritis idiopática juvenil sistémica y uno de púrpura trombocitopénica inmune.

En el perfil clínico, la fiebre fue un hallazgo universal presente en el 100% de los pacientes, mientras que la esplenomegalia se detectó en 19 casos (86,36%). Las alteraciones hematológicas fueron consistentes con el síndrome de activación macrofágica: la concentración media de hemoglobina fue de 7,98 +/- 2,16 g/dL, el recuento promedio de plaquetas se situó en 84.955 +/- 61.727 por mm³ y la media de neutró-

filos fue de 1.970 ± 2.460 por mm³, evidenciando citopenias graves en múltiples líneas. Los marcadores de hiperinflamación mostraron elevaciones extremas: la ferritina sérica alcanzó una media de 8.804 +/- 12.710 ng/mL, destacando que un 68,18% de los pacientes superó el umbral de 3.000 ng/mL y un 27,27% sobrepasó los 10.000 ng/mL, con un valor máximo de 50,283 ng/mL (Tabla 1).

La coagulopatía y el compromiso metabólico fueron significativos. El fibrinógeno promedio fue de 145,45 +/- 109,11 mg/dL, presentándose hipofibrinogenemia en el 86,36% de los casos. Es notable que en dos pacientes la coagulopatía fue tan severa que la muestra no fue coagulable. La hipertrigliceridemia afectó al 50% de la cohorte con una media de 290,05 mg/dL. Los indicadores de daño orgánico revelaron una alta carga de enfermedad, con una LDH promedio de 1.570,68 U/L y una elevación marcada de transaminasas con una aspartato aminotransferasa (AST) media de 1,100.82 U/L y una y alanina aminotransferasa (ALT) media de 495,73 U/L. La hipoalbuminemia fue casi constante (media 2,86 g/dL) y se observó una tendencia a la hiponatremia. En el estudio de extensión, la hemofagocitosis fue confirmada mediante punción aspiración de médula ósea (PAMO) en el 81,25% de los 16 pacientes en quienes se realizó el procedimiento (Figura 1).

Cabe señalar que la determinación de la actividad de las células *natural killer* (NK) y los niveles de CD25 soluble (receptor de IL-2 alfa) no se realizaron, debido a la falta de disponibilidad técnica de estas pruebas en nuestro centro durante el período de estudio (Tabla 2).

Desde el punto de vista etiológico, se identificó un desencadenante viral en el 86,36% de los casos, destacando el dengue y el SARS-CoV-2 (40,91% cada uno) y el virus de Epstein-Barr (31,82%). Las infecciones bacterianas también fueron significativas, identificándose al menos una etiología bacteriana en 13 de los 22 pacientes (59,09%). Los patógenos bacterianos más frecuentes fueron *Salmonella enterica* y *Escherichia coli* betalactamasas de espectro extendido (BLEE) con un 13,64% cada uno, seguidos por *Staphylococcus aureus* en un 9,09% (Tabla 3).

Las complicaciones sistémicas fueron frecuentes y graves: neumonía (63,64%), fallo hepático (54,55%), hemorragias (63,64%) falla multiorgánica (36,36%), y síndrome de distrés respiratorio agudo (27,27%). También se registraron derrames en cavidades sero-

sas, con derrame pleural bilateral (54,55%), pericárdico (40,91%) y ascitis (36,36%). Es de notar que el dengue grave fue identificado como una condición asociada en 5 pacientes (22,73%), sugiriendo un posible factor desencadenante o una superposición de síndromes en algunos casos. Se resalta que el 54,55% de los pacientes presentó criterios concurrentes para síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico (PIMS).

El manejo terapéutico incluyó dexametasona en el

90,91% de los pacientes, inmunoglobulina intravenosa en el 54,55% y ciclosporina en el 27,27%. El etopósido fue administrado en el 18,18% de los casos y sólo un paciente recibió tocilizumab. La estancia hospitalaria promedio fue de 22 días (rango 6 a 61 días). La mortalidad global fue del 22,73% (5 pacientes). De estos fallecimientos, el 60% se atribuyó directamente a complicaciones de la HLH y el 40% restante a sepsis secundaria grave por gérmenes como *Staphylococcus aureus* (Tabla 4).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas, hallazgos de laboratorio y de aspirado de médula ósea (PAMO) al diagnóstico.

Variable	n (%) o Valor	Media ± DE	Mediana (rango)
Características demográficas			
Edad (años)	22 (100%)	4,26±2,98	2,62 (0,17 - 13,75)
Sexo (masculino)	13 (59,09%)	-	-
Manifestaciones clínicas			
Fiebre	22 (100%)	-	-
Esplenomegalia	19 (86,36%)	-	-
Parámetros hematológicos			
Hemoglobina (g/dL)	22 (100%)	7,98±2,16	8,50 (3,60 - 13,20)
Plaquetas (×103/mm3)	22 (100%)	84,96±61,73	76,00 (6,00 - 220,00)
Neutrófilos (×103/mm3)	22 (100%)	1,97±2,46	1,09 (0,03 - 7,96)
Biomarcadores de inflamación			
Ferritina (ng/mL)	22 (100%)	8.804,8±12.710	4.842 (849 - 50.283)
Ferritina ≥3.000 ng/mL	15 (68,18%)	-	-
Ferritina ≥10.000 ng/mL	6 (27,27%)	-	-
Triglicéridos (mg/dL)	22 (100%)	290,0±164,7	271 (72 - 698)
Fibrinógeno (mg/dL)*	20 (90,91%)	145,4±109,1	117 (50 - 506)
Dímero D (mcg/mL)	21 (95,45%)	5,79±3,74	5,70 (0,77 - 12,50)
Disfunción de órgano / citólisis			
LDH (U/L)	22 (100%)	1.570,6±1.164	1.365 (344 - 4.522)
AST (U/L)	22 (100%)	1.100,8±2.629	390,5 (21 - 11.902)
ALT (U/L)	22 (100%)	495,7±808,7	228 (28 - 3.155)
Bilirrubina total (mg/dL)	20 (90,91%)	1,77±2,16	0,80 (0,27 - 8,45)
Albúmina (g/dL)	22 (100%)	2,86±0,57	2,70 (2,15 - 4,40)
Estudios de médula ósea			
PAMO realizada	16 (72,73%)	-	-
Hemofagocitosis confirmada**	13 (81,25%)	-	-

Nota: DE: desviación estándar; PAMO: punción aspiración de médula ósea. *En 2 casos (9,09%) no se obtuvo valor numérico de fibrinógeno por ausencia de coagulación de la muestra (consumo severo). **Porcentaje calculado sobre el total de PAMO realizadas (n=16).

Figura 1. PAMO con hemofagocitosis, se observa un macrófago que ha fagocitado varios eritrocitos y plaquetas. Tinción de Wright-Giemsa, micrografía tomada a 1000x. Imagen cortesía del Dr. Robinson Ramírez Ruiz.

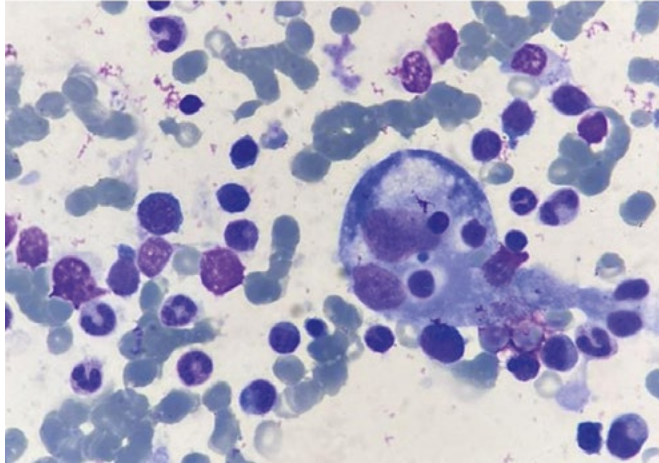


Tabla 2. Cumplimiento de los criterios diagnósticos HLH-2004.

Criterio diagnóstico (HLH-2004)	Definición	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Fiebre	$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	22	100%
Esplenomegalia	Hallazgo clínico o por imagen	19	86,36%
Citopenias (≥ 2 líneas)	Hb < 9 g/dL, Plt $< 100.000/\text{mm}^3$, Neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$	13	59,09%
Hipertrigliceridemia y/o hipofibrinogenemia	Trig. ≥ 265 mg/dL y/o fibrinógeno ≤ 150 mg/dL	20	90,91%
Hemofagocitosis	Evidencia en médula ósea, bazo o ganglio	13	59,09%*
Hiperferritinemia	≥ 500 ng/mL	22	100%
Actividad NK baja/ausente	Mediante ensayo de lisis celular	N/A	0%
CD25 soluble elevado	≥ 2.400 U/mL	N/A	0%

Nota: Hb: hemoglobina; Plt: plaquetas; Neut: neutrófilos; Trig: triglicéridos; NK: células natural killer; CD25: receptor de interleucina-2 alfa soluble. N/A: No disponible en el centro. *Porcentaje calculado sobre el total de la cohorte (n=22).

Discusión

La HLH en la población pediátrica representa un síndrome de hiperinflamación severa con una presentación clínica heterogénea y un pronóstico sombrío si no se diagnostica y trata apropiadamente. Nuestra serie de 22 casos de HLH pediátrica en un centro de atención terciaria refleja esta complejidad, destacando hallazgos consistentes con la literatura internacional, pero también particularidades relevantes para nuestra población.

La distribución de edad en nuestra cohorte, con una edad media de 4,26 años, sugiere que la HLH se presenta con mayor frecuencia en la primera infancia,

un patrón observado en otros estudios pediátricos^(1,6). La predominancia masculina, con un 59,09% de los casos, también está en línea con las tendencias reportadas para esta enfermedad. La presentación clínica inicial fue clásica, con fiebre persistente como un hallazgo universal y esplenomegalia en la gran mayoría (86,36%) de los pacientes, signos que deben levantar una alta sospecha clínica^(2,6).

Los parámetros de laboratorio de nuestra cohorte reflejaron el estado hiperinflamatorio y el síndrome de consumo característicos de la enfermedad. La hiperferritinemia, con una media elevada, se destacó como un marcador clave y un signo de alerta crítico,

Tabla 3. Etiologías infecciosas identificadas

Paciente	Etiología viral principal	Otras etiologías virales	Etiología bacteriana principal	Otras etiologías bacterianas
1	Epstein Barr	No	No	No
2	No	No	<i>Stenotrophomona maltophila</i>	No
3	Dengue	SARS-CoV-2, hepatitis A	No	No
4	Parvovirus B19	CMV, VSR	<i>Klebsiella ozaenae BLEE</i>	No
5	Epstein Barr	SARS-CoV-2, dengue	<i>Salmonella enterica</i>	No
6	Dengue	No	No	No
7	Epstein Barr	Parvovirus B19	<i>Escherichia coli BLEE</i>	No
8	SARS-CoV-2	No	No	No
9	SARS-CoV-2	Epstein Barr, CMV	<i>Escherichia coli BLEE</i>	<i>Streptococcus viridans</i>
10	SARS-CoV-2	No	<i>Salmonella Spp.</i>	<i>Escherichia coli</i>
11	No	No	<i>Salmonella Spp.</i>	<i>Serratia marcescens,</i> <i>Leptospira</i>
12	CMV	SARS-CoV-2	<i>Staphylococcus aureus</i>	No
13	CMV	SARS-CoV-2	No	No
14	Dengue	SARS-CoV-2	No	No
15	Dengue	CMV	No	No
16	Epstein Barr	No	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No
17	Dengue	SARS-CoV-2	<i>Escherichia coli BLEE</i>	No
18	Dengue	Epstein Barr, rotavirus	<i>Salmonella enterica</i>	No
19	Dengue	Epstein Barr, VSR	<i>Staphylococcus aureus</i>	No
20	No	No	<i>Salmonella enterica</i>	No
21	Dengue	No	No	No
22	Dengue	No	No	No

Nota: VSR: virus sincitial respiratorio. CMV: citomegalovirus.

superando ampliamente lo reportado en otras condiciones inflamatorias⁽¹⁰⁾. Las citopenias, incluida la anemia y la trombocitopenia, fueron hallazgos constantes. Además, los marcadores de disfunción hepática (elevación de AST/ALT, hiperbilirrubinemia), citólisis (elevación de LDH) y coagulopatía (hipofibrinogenemia, elevación de dímero D) fueron notablemente prevalentes y severos, en concordancia con la fisiopatología de la HLH⁽¹³⁾.

La hemofagocitosis en la médula ósea se identificó en un alto porcentaje de pacientes a quienes se les realizó una PAMO (81,25%), sin embargo, no fue un hallazgo universal. En un 27,3% de los pacientes (n=6), la inestabilidad clínica impidió realizar la PAMO, priorizándose la estabilización ante niveles críticos de ferritina e infecciones confirmadas. Aunque el inicio de esteroides sin descartar procesos

linfoproliferativos es una debilidad diagnóstica por el riesgo de enmascararlos, la evolución favorable y la ausencia de estos en el seguimiento validan retrospectivamente este abordaje clínico. Este hallazgo reitera que su ausencia no excluye el diagnóstico de HLH, como ha sido ampliamente reconocido⁽²⁾. Una limitante importante fue no contar con otros métodos diagnósticos o criterios, como medición de actividad NK o de CD 25, una realidad compartida con muchos otros centros de la región.

Un hallazgo particularmente relevante de nuestra serie es la alta frecuencia de agentes infecciosos como desencadenantes. Se identificó una etiología viral en el 86,36% de los pacientes, con el dengue y el SARS-CoV-2 siendo los virus más prevalentes⁽¹³⁾. La coexistencia de HLH y dengue representa un desafío diagnóstico, debido al mimetismo clínico y analítico

Tabla 4. Complicaciones, co-morbilidades y mortalidad

Variable	n (%) o valor	Media \pm DE / mediana (rango)
Complicaciones clínicas		
Neumonía	14 (63,64%)	-
Manifestaciones de sangrado	14 (63,64%)	-
Fallo hepático	12 (54,55%)	-
Derrame pleural bilateral	12 (54,55%)	-
Choque séptico	9 (40,91%)	-
Derrame pericárdico	9 (40,91%)	-
Falla multiorgánica	8 (36,36%)	-
Ascitis	8 (36,36%)	-
Sepsis	7 (31,82%)	-
CID	6 (27,27%)	-
SDRA	6 (27,27%)	-
Factores asociados / co-morbilidades		
PIMS concurrente	12 (54,55%)	-
Dengue grave	5 (22,73%)	-
Evolución y desenlace		
Estancia hospitalaria (días), media \pm DE	-	22,09 \pm 11,75
Mediana (rango) de estancia	-	18,5 (6 - 61)
Mortalidad global	5 (22,73%)	-
Causas de fallecimiento (n=5)		
Complicaciones directas de HLH	3 (60,00%)	-
Septicemia*	2 (40,00%)	-

Nota: CID: coagulación intravascular diseminada; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; PIMS: síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico. *Incluye un caso de septicemia no especificada y un caso por *Staphylococcus aureus*.

entre ambas entidades (fiebre, citopenias, falla hepática). Es importante mantener un alto índice de sospecha en áreas endémicas para evitar el subdiagnóstico de HLH en pacientes con dengue grave que presenta una evolución tórpida. La presencia significativa de SARS-CoV-2 y la concurrencia de síndrome inflamatorio multisistémico (PIMS) en más de la mitad de los pacientes (54,55%), resaltan la capacidad del virus para provocar una respuesta hiperinflamatoria extrema, un área de investigación emergente, luego de la pandemia^(6,15). Las infecciones bacterianas también jugaron un rol importante, identificándose ampliamente y subrayando la necesidad de un enfoque diagnóstico microbiológico exhaustivo. Si bien la mayoría de los casos se presentaron en un contexto epidemiológico de arbovirosis y pandemia por SARS-CoV-2, la imposibilidad de

realizar un tamizaje genético exhaustivo impide descartar de forma absoluta la presencia de formas primarias desencadenadas por estos virus. Por tanto, el carácter secundario de la cohorte se asume basándose en la asociación temporal y clínica, reconociendo esta limitación en el estudio de los pacientes.

La variabilidad en el manejo terapéutico de nuestra cohorte refleja la necesidad de adaptar el tratamiento. Si bien la dexametasona fue el pilar del tratamiento inicial, el uso de etopósido se limitó sólo a un grupo de los pacientes. Esta subutilización refleja la tendencia a reservar agentes quimioterapéuticos para casos refractarios o de mayor gravedad en contextos de HLH secundaria a virus^(2,14). El uso excepcional de tocilizumab nos señala que su administración se reserva para escenarios refractarios, o bien como una estrategia de rescate terapéutico. A pesar

de estas variaciones terapéuticas y las limitaciones diagnósticas, la mortalidad del 22,73% en nuestra serie es comparable a lo reportado en la literatura internacional, subrayando la eficacia del manejo inmunosupresor instaurado basado en la sospecha clínica temprana^(9,11).

Conclusiones

La linfocitosis hemofagocítica en la población pediátrica ecuatoriana está íntimamente ligada a etiologías virales endémicas y emergentes. Ante la ausencia de pruebas diagnósticas avanzadas como la

actividad NK, el uso riguroso de criterios clínicos y biomarcadores accesibles, particularmente la ferritina superior a 3,000 ng/mL, es determinante para la supervivencia. Es imperativo mantener un alto índice de sospecha en pacientes con dengue grave o PIMS que presenten una evolución tórpida, para garantizar un enfoque terapéutico agresivo y multidisciplinario.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su más sincero agradecimiento al personal médico, de enfermería y de apoyo del Hospital de Niños Dr. Roberto Gilbert.

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

Bibliografía

1. Jordan MB, Allen CE, Weitzman S, Filipovich AH, McClain KL. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2011; 118(15):4041-52
2. Henter JI, Horne A, Aricó M y col. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(2):124-31.
3. Toumeh N, Abu-Zeinah K, Godby R. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a narrative review of the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment, and prognosis. *Ann Blood*. 2025; 10.
4. Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis and other hemophagocytic disorders. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008; 28(2):293-viii.
5. Wang Y, Wang Z. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Curr Opin Hematol*. 2017; 24(1):54-8.
6. Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood*. 2020; 135(16):1332-43.
7. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine-directed therapies. *Annu Rev Med*. 2015; 66:145-59.
8. Zhao C, Zhang Q, Zhang R y col. Genetic and clinical characteristics of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in children. *Ann Hematol*. 2024; 103(1):17-28.
9. Terán-Ibarra FS y col. Características clínicas de la linfocitosis hemofagocítica en un hospital universitario de tercer nivel en Bogotá, Colombia. *Infectio*. 2024;28(3):139-44.
10. Al-Samkari H, Berliner N. Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Pathol*. 2018; 13:27-49.
11. Abbasi AM, Shaikh MU, Shariq M y col. Outcome of patients with primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: A retrospective analysis from a tertiary care center. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(43):e34898.
12. Bergsten E, Horne A, Aricó M y col. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: long-term results of the cooperative HLH-2004 study. *Blood*. 2017; 130(25):2728-38.
13. Rosado FG, Kim AS. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on diagnosis and pathogenesis. *Am J Clin Pathol*. 2013; 139(6):713-27.
14. Ehl S, Astigarraga I, von Bahr Greenwood T y col. Recommendations for the use of etoposide-based therapy and bone marrow transplantation for the treatment of HLH: consensus statements by the HLH Steering Committee of the Histiocyte Society. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018; 6(5):1508-17.
15. Ombrello MJ, Schulert GS. COVID-19 and cytokine storm syndrome: are there lessons from macrophage activation syndrome? *Transl Res*. 2021;232:1-12.
16. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med*. 2014; 5:69-86



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.

Comportamiento de la hemoglobina reticulocitaria y su utilidad para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría

Reticulocytic hemoglobin behavior and its usefulness in differentiating thalassemia syndromes from iron deficiency in pediatrics.

Bartolomé K^{ORCID}; Sosa G^{ORCID}; Moscetta L^{ORCID}.

¹ Servicio Hematología, Dpto. de Bioquímica, Hospital Notti. Mendoza, Argentina.

karinabartolome90@gmail.com

Fecha recepción: 27/2/2026

Fecha aprobación: 18/3/2026



ARTÍCULO
ORIGINAL
PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 56-62
Enero - Abril 2026

Palabras claves: hemoglobina, reticulocitos, ferropenia, talasemia, pediatría.

Keywords: hemoglobin, reticulocytes, iron deficiency, thalassemia, pediatrics.

Resumen

Introducción. La anemia ferropénica y los síndromes talasémicos representan las principales causas de anemia microcítica hipocrómica en pediatría y comparten características hematimétricas que dificultan su diferenciación diagnóstica inicial. La hemoglobina reticulocitaria (RET-He) permite evaluar la hemoglobinización de la eritropoyesis reciente. Este estudio tiene como objetivo evaluar la utilidad de la RET-He para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría y establecer un punto de corte óptimo.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional retrospectivo, transversal y analítico en pacientes de 1 a 15 años entre 2019 y 2024. Se analizaron parámetros hematológicos, estudios del metabolismo del hierro, electroforesis de hemoglobina

y estudios moleculares para alfa talasemia. Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos: anemia ferropénica, ferropenia sin anemia, beta talasemia y alfa talasemia. Se aplicaron pruebas no paramétricas y análisis de curvas ROC.

Resultados. La RET-He mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con beta talasemia y los demás grupos ($p < 0,05$). El análisis ROC identificó un punto de corte $\leq 22,8$ pg con sensibilidad del 100% y especificidad del 100% para discriminar beta talasemia de alfa talasemia y ferropenia sin anemia, y una especificidad del 61% frente a anemia ferropénica.

Discusión. La RET-He es un parámetro útil para diferenciar beta talasemia de otros cuadros microcíticos, especialmente con un alto valor predictivo negativo.

Abstract

Introduction. Iron deficiency anemia and thalassemic syndromes represent the main causes of microcytic hypochromic anemia in pediatrics and share hematimetric features that make their initial diagnostic differentiation difficult. Reticulocyte hemoglobin content (RET-He) allows evaluation of hemoglobinization in recent erythropoiesis. This study has as its objective to assess the usefulness of RET-He in differentiating thalassemic syndromes from iron deficiency in pediatrics and to establish an optimal cutoff value.

Materials and methods. A retrospective, cross-sectional, analytical observational study was conducted in patients aged 1 to 15 years between 2019 and 2024. Hematological parameters, iron metabolism studies, hemoglobin electrophoresis, and molecular studies for alpha thalassemia were analyzed. Patients were classified into four groups: iron deficiency anemia, iron deficiency without anemia, beta thalassemia and alpha thalassemia. Non-parametric tests and ROC curve analysis were performed.

Results. RET-He showed statistically significant differences between the beta thalassemia group and the other groups ($p < 0.05$). ROC analysis identified a cutoff value of ≤ 22.8 pg, with 100% sensitivity and 100% specificity for discriminating beta thalassemia from alpha thalassemia and iron deficiency without anemia, and a specificity of 61% when compared with iron deficiency anemia.

Discussion. RET-He is a useful parameter for differentiating beta thalassemia from other microcytic conditions, particularly with a high negative predictive value.

Introducción

La anemia constituye el trastorno hematológico más frecuente en pediatría, siendo la anemia ferropénica responsable de aproximadamente el 50% de los casos⁽¹⁾. Desde el punto de vista morfológico, se caracteriza por la disminución del volumen corpuscular medio (VCM) y de la hemoglobina corpuscular media (HCM), es decir microcítica hipocrómica⁽²⁾. Su elevada prevalencia se asocia a deficiencias nutricionales, condiciones socioeconómicas desfavorables y a las mayores demandas de hierro durante el crecimiento^(1,2).

Las talasemias son trastornos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina y, al igual que la anemia

ferropénica, cursan con microcitosis e hipocromía. Según la cadena afectada, se clasifican en α , β , γ o δ -talasemia, siendo las α y β talasemias las de mayor relevancia clínica⁽²⁾. En la beta talasemia, los genotipos heterocigota, homocigota o doble heterocigota determinan manifestaciones clínicas que van desde formas leves hasta cuadros severos⁽³⁾. En la alfa talasemia, la expresión clínica depende del número de genes afectados, pudiendo variar desde portadores asintomáticos hasta formas incompatibles con la vida⁽³⁾. La similitud de los índices hematimétricos clásicos dificulta la diferenciación inicial entre anemia ferropénica y talasemias. Los algoritmos diagnósticos actuales incorporan parámetros como el RBC (recuento eritrocitario) y el RDW (amplitud de distribución eritrocitaria). Sin embargo, el diagnóstico definitivo suele requerir estudios del metabolismo del hierro, electroforesis de hemoglobina y estudios moleculares, los cuales no siempre se encuentran disponibles en la práctica cotidiana⁽²⁾.

El contenido de hemoglobina de los reticulocitos (CHr) o su equivalente (Ret-He) surge como un parámetro adicional medido por los nuevos analizadores hematológicos. Permite evaluar de forma directa la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis reciente y detectar deficiencia de hierro en estadios tempranos^(4,5). No obstante, en los síndromes talasémicos también se observa una hemoglobinización deficiente de los reticulocitos, lo que podría influir en los valores de este parámetro⁽⁶⁾. En este contexto, resulta de interés evaluar el comportamiento de la RET-He en diferentes entidades microcíticas en población pediátrica.

El objetivo principal es valorar la utilidad de la hemoglobina reticulocitaria (RET-He) como marcador hematológico para diferenciar síndromes talasémicos de ferropenia en pediatría. Como objetivos secundarios se destacan: comparar los valores de RET-He y otros índices hematimétricos entre los distintos grupos diagnósticos y determinar un punto de corte óptimo de RET-He para discriminar beta talasemia de ferropenia y alfa talasemia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, transversal y analítico. Se incluyeron pacientes de 1 a 15 años atendidos en el Hospital Pediátrico Humberto Notti entre 2019 y 2024, con solicitud de estudios del metabolismo del hierro y electroforesis

de hemoglobina y, en algunos casos, estudio molecular para alfa talasemia.

Se excluyeron pacientes con estudios normales para metabolismo del hierro, electroforesis de hemoglobina y estudio molecular para alfa talasemia en el caso de contar con el mismo, coexistencia de ferropenia y talasemia, o anemia por otras causas. Las variables analizadas incluyeron: recuento de eritrocitos (RBC), hematocrito (HTO), hemoglobina (HB), volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), amplitud de distribución (RDW), % reticulocitos, RET-HE, ferremia, TIBC, % saturación de transferrina, transferrinemia, ferritinemia, % HbA2 y resultado de estudio molecular para alfa talasemias. Las técnicas utilizadas fueron: contador hematológico Sysmex XN 1000, cobas c501, cobas e411, equipo de electroforesis capilar Sebia, protocolos para el estudio molecular de alfa talasemias (α 3.7; α -4.2; α -20,5; α MED; α Hph; α Nco).

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos diagnósticos: anemia ferropénica, ferropenia sin anemia, beta talasemia y alfa talasemia, según criterios bioquímicos, hematológicos y genéticos definidos: 1) Anemia ferropénica (AF): pacientes que presentaban Hb menor a 11.5 g/dl, % de saturación de transferrina menos del 16% y electroforesis de Hb normal; 2) Ferropenia sin anemia (FSA): los que presentaron Hb mayor o igual a 11.5g/dl, % de saturación de transferrina menor de 16% y electroforesis de Hb normal; 3) Beta talasemia (BT) los que presentaron % de saturación de transferrina mayor a 16% y una electroforesis de Hb con % HbA2 > 3.5% y 4) Alfa talasemia (AT) los que presentaron % de saturación de transferrina mayor a 16%, electroforesis de Hb normal y con estudios moleculares de alfa talasemia positivos.

El análisis estadístico incluyó pruebas de normalidad, prueba de Kruskal-Wallis con comparaciones por pares ajustadas por Bonferroni y análisis de curvas ROC. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética institucional y no requirió consentimiento informado por su carácter retrospectivo.

Resultados

Se incluyeron 107 pacientes: 28 con anemia ferropénica (AF), 28 con ferropenia sin anemia (FSA), 42 con beta talasemia (BT) y 9 con alfa talasemia (AT).

Todos los pacientes con alfa talasemia presentaron mutación de un solo gen alfa.

En la tabla 1 se pueden observar la media, mediana y DE de todos los índices hematimétricos estudiados según cada uno de los grupos.

Según la prueba de Kolmogorov Smirnov la variable RET-HE no presentó una distribución normal (p 0.007), por lo cual se aplicó la Prueba de Kruskal-Wallis (figura 2) para muestras independientes. La misma demostró que había diferencia de medianas entre al menos 2 grupos (p 0.000) con una comparación por pareja ajustada por Bonferroni estableciendo las diferencias entre: BT y AF (p 0.047), BT y FSA (p 0.000), BT y AT (p 0.003), AF y FSA (0.000), no se observó diferencia significativa entre AF y AT (p 0.601), AT y FSA (p 0.907) (Tabla 2).

Se realizó análisis de curva ROC para evaluar la capacidad de discriminación de RET-HE entre BT vs FSA, BT vs. AT, y BT vs. AF.

La curva ROC de RET-HE para discriminar BT de AF presentó un AUC 0.677 (0.512-0.842) con un rendimiento que no es constante a lo largo del rango de valores, pero con una sensibilidad de 100% y especificidad 61% para el punto de corte de 22.8 pg. (Figura 3 y Tabla 3).

La curva ROC de RET-HE para discriminar BT de AT presentó un AUC 1,00 (1.00-1.00) con una sensibilidad de 100% y especificidad 100% para el punto de corte de 22.8 pg (Figura 4 y Tabla 4)

La curva ROC de RE-HE para discriminar BT de FSA presentó un AUC 1,00 (1.00-1.00) con una sensibilidad de 100% y especificidad 100% para el punto de corte de 22.8 pg (Figura 5 y Tabla 5).

El análisis de curvas ROC identificó un punto de corte de RET-He \leq 22,8 pg con excelente capacidad discriminativa para beta talasemia frente a alfa talasemia y ferropenia sin anemia (AUC 1,00), y un rendimiento moderado frente a anemia ferropénica (AUC 0,677). El mismo punto de corte presentó un VPP de 100% frente a pacientes con AT, 100% frente a FSA y del 79% frente a AF, y un VPN de 100% frente a AT, 100% frente a FSA y 100% frente a AF.

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que la RET-He es significativamente menor en pacientes con beta talasemia en comparación con otros cuadros microcíticos, en concordancia con estudios previos que describen una hemoglobinización re-

Figura 1. Distribución por grupos

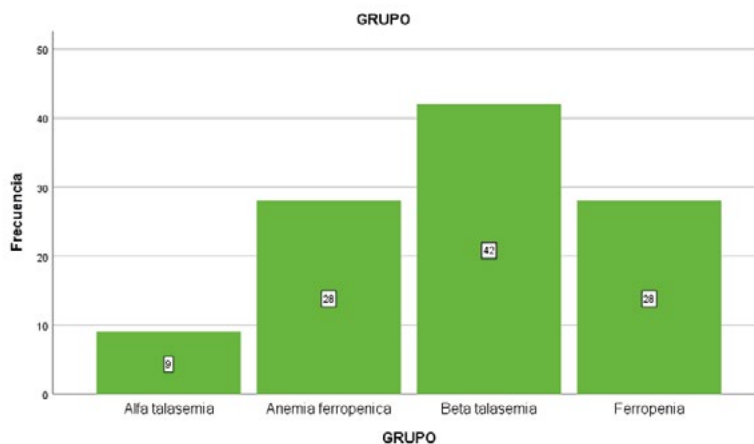


Tabla 1. Estadísticos de las variables por grupo

Variable	Alfa talasemia			Anemia ferropénica			Beta talasemia			FSA		
	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana	Media	D.E.	Mediana
RBC	5,5	0,37	5,48	4,74	0,6	4,64	5,81	0,5	5,84	4,89	0,4	4,93
HTO	41,02	4	40	33,3	2,8	33,5	35,7	2,8	36	38,12	2,3	38
HB	12,84	1,43	12,9	10,1	1,2	10,5	10,9	0,9	11,05	12,43	0,7	12,35
VCM	72,81	4,99	73,7	70,7	7,9	69,8	60,2	2,7	59,8	77,2	5	76,65
HCM	23,34	2,19	24,3	21,7	3,9	21,75	18,7	1,1	18,6	25,56	2	25,5
CHCM	32,03	1,4	31,5	30,5	2,5	30,9	31,2	0,9	31,3	33,1	0,9	33,1
RDW	14,23	1,6	13,9	16,7	2,9	16,05	17,8	1,9	17,55	14,43	2,6	13,4
RET	1,03	0,17	1,04	1,24	0,5	1,17	1,72	0,6	1,58	1,31	0,5	1,4
RETHE	26,36	2,04	26,4	23,5	5,2	25,35	20,5	1,5	20,75	29,01	2,3	29,55

Figura 2. Prueba de Kruskal-Wallis para RET-HE

Resumen de prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes

N total	107
Estadístico de prueba	58,998 ^a
Grado de libertad	3
Sig. asintótica (prueba bilateral)	,000

a. Las estadísticas de prueba se ajustan para empates.

Prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes

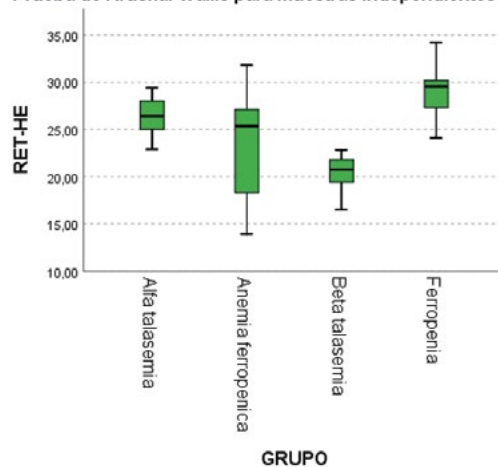


Tabla 2. Comparación por parejas de GRUPO

Sample 1-Sample 2	Estadístico de prueba	Desv. Error	Desv. estadístico de prueba	Sig.	Sig. ajustada ^a
Beta talasemia-Anemia ferropénica	20,131	7,570	2,659	,008	,047
Beta talasemia-Alfa talasemia	39,675	11,397	3,481	,000	,003
Beta talasemia-Ferropenia	-56,738	7,570	-7,495	,000	,000
Anemia ferropénica-Alfa talasemia	19,544	11,889	1,644	,100	,601
Anemia ferropénica-Ferropenia	-36,607	8,293	-4,414	,000	,000
Alfa talasemia-Ferropenia	-17,063	11,889	-1,435	,151	,907

Figura 3. Curva ROC BT vs. AF

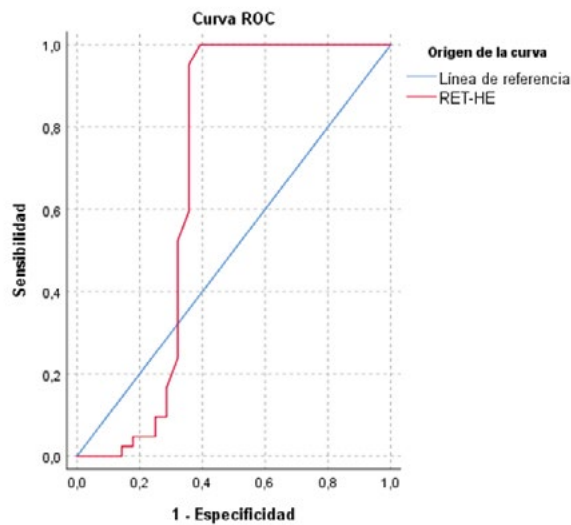


Tabla 3. Análisis ROC BT vs. AF

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Sig. ajustada ^a Límite superior
RET-HE	,677	,084	,036	,512	,842

a. Bajo el supuesto no paramétrico
 b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 4. Curva ROC BT vs. AT

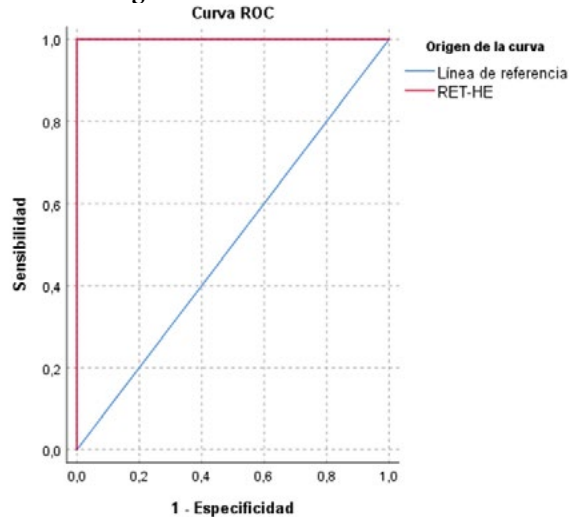


Tabla 4. Análisis ROC BT vs. AT

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Sig. ajustada ^a Límite superior
RET-HE	1,000	,000	,000	1,000	1,000

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 5. Curva ROC BT vs. FSA

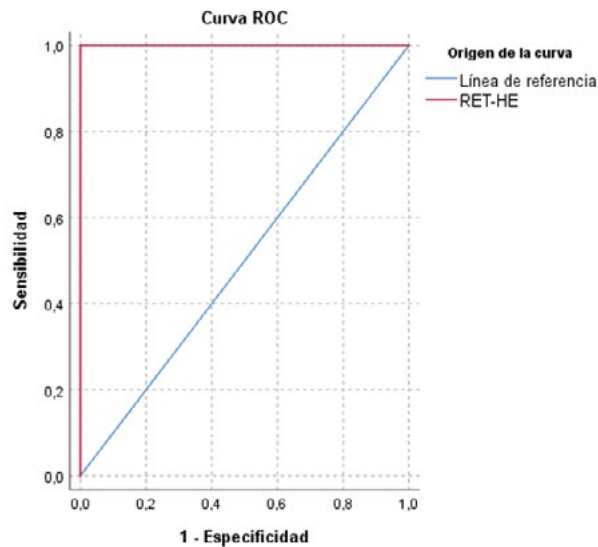


Tabla 5. Análisis ROC BT vs. FSA

Variables de resultado de prueba	Área	Desv. Error ^a	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico Límite inferior	Sig. ajustada ^a Límite superior
RET-HE	1,000	,000	,000	1,000	1,000

- a. Bajo el supuesto no paramétrico
b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

ticulocitaria deficiente en esta entidad. La elevada sensibilidad y el alto valor predictivo negativo observados respaldan su utilidad como herramienta de descarte en el abordaje diagnóstico inicial.

La ausencia de diferencias significativas entre anemia ferropénica y alfa talasemia podría explicarse por el hecho de que todos los casos de alfa talasemia incluidos correspondieron a mutaciones de un solo gen. Entre las principales limitaciones del estudio se destacan el tamaño muestral reducido del grupo de alfa talasemia y su diseño retrospectivo.

Como conclusión final podemos decir que la hemoglobina reticulocitaria es un parámetro útil para diferenciar beta talasemia de alfa talasemia y ferropenia sin anemia en pediatría. Un valor de RET-He > 22,8 pg permite descartar beta talasemia con alto valor predictivo negativo. La RET-He no debe emplearse de forma aislada, sino integrada con otros índices hematimétricos y la evaluación morfológica del frotis sanguíneo. Se requieren estudios futuros que incluyan otras variantes genéticas de alfa talasemia y poblaciones más amplias.

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

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

Bibliografía

1. Donato H, Piazza N, Rapetti MC, De Grandis S, Bacciedoni V, Fabero M et al. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia. Guideline for Prevention, Diagnosis and Treatment. Arch Argent Pediatr. 2017 Aug 1;115(4):s68-82.
2. Eandi Eberle S, Tisi Baña F, Ávalos M, Basack N, Chiappe G et al. Eritropatías. In: Guías de Diagnóstico y Tratamiento-Sociedad Argentina de Hematología. 2023.
3. Donato H, Rapetti MC, Feliu Torres A, Bacciedoni V, Eandi Eberle S, Cedola A et al. Hypochromic microcytic anemias: Guideline for diagnosis. Arch Argent Pediatr. 2017 Oct 1;115(5):S83-90.
4. Auerbach M, Staffa SJ, Brugnara C. Using Reticulocyte Hemoglobin Equivalent as a Marker for Iron Deficiency and Responsiveness to Iron Therapy. Mayo Clin Proc. 2021;96(6):1510-9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.10.042>
5. Di Pinto D, Paz M, Adragna M, López L. Clinical usefulness of the reticulocyte hemoglobin equivalent in children on hemodialysis. Arch Argent Pediatr. 2020;118(6):411-7.
6. Sudmann ÅA, Piehler A, Urdal P. Reticulocyte hemoglobin equivalent to detect thalassemia and thalassaemic hemoglobin variants. Int J Lab Hematol. 2012;34(6):605-13.



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

¿Es posible disminuir las dosis de inhibidores de tirosina kinasa y mantener la respuesta en la leucemia mieloide crónica Philadelphia positivo en fase crónica? Experiencia en un único centro.

Is it possible to reduce the dose of tyrosine kinase inhibitors and maintain response in chronic-phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia? A single-center experience.

Dantuoni, J^{ORCID}; Mazzeo, M^{ORCID}; Penalba, R^{ORCID}; Ross, J^{ORCID}; Freilich, F^{ORCID}; Marquez Valdivia, N^{ORCID}; Reina, J^{ORCID}; Cortez Velasquez, J^{ORCID}; Tellas, M^{ORCID}; Tito, L^{ORCID}; Neselis, M^{ORCID}; Peloso, V^{ORCID}; Moiraghi, B^{ORCID}.

¹Servicio de Hematología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.

julietadantuoni@gmail.com

Fecha recepción: 31/3/2026
Fecha aprobación: 19/5/2026

TRABAJO INTEGRADOR FINAL DESTACADO EN EL MARCO DEL CURSO DE LA CARRERA DE MÉDICO ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA 2025.



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 63-71
Enero - Abril 2026

Palabras claves: Leucemia mieloide crónica, Reducción de dosis, Inhibidores de tirosina quinasa.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Dose reduction, Tyrosine kinase inhibitors.

Resumen

Introducción. Desde la introducción de los Inhibidores de Tirosina Kinasa (ITK) en 2001, la LMC se ha convertido en una enfermedad crónica con una sobrevida similar a la de la población general, lo que implica un tratamiento de por vida y la exposición a su toxicidad a largo plazo. Aunque actualmente el objetivo es la suspensión del tratamiento tras alcanzar respuestas profundas durante un tiempo determinado, menos del 50% de los pacientes podrá lograrlo, mientras que el resto deberá afrontar un tratamiento prolongado. Por ello, es clave implementar estrategias como la reducción de dosis (RD) para mitigar los eventos adversos (EA). La evidencia prospectiva disponible aún es limitada.

Materiales y métodos: Estudio analítico, retrospectivo de cohorte. Se incluyeron pacientes mayores

de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide crónica en fase crónica (LMC-FC), que requirieron RD de ITK debido a EA, intolerancia u otras causas, durante el período de 2001 a 2024, en un único centro de la Ciudad de Bs As.

Resultados: De 329 pacientes con LMC- FC, se incluyeron 25 pacientes que requirieron una RD de ITK durante el tratamiento. El 80% (20/25) de los pacientes redujo la dosis debido a toxicidad. En el resto de los casos, la reducción se realizó en el contexto de una respuesta molecular mayor (RMM) o más profunda, según criterio médico. En los 21 pacientes que iniciaron la reducción de dosis (RD) con respuesta molecular mayor (RMM), o que la alcanzaron durante el proceso, la supervivencia libre de pérdida de RMM (SLP-RMM) a los 24 meses fue del 85%, ascendiendo al 94% en el subgrupo de 16

pacientes que ya presentaban RMM al inicio de la RD. En términos de seguridad, los eventos adversos (EA) que motivaron el ajuste de dosis se resolvieron por completo en 17 pacientes (68%).

Discusión: En este estudio se pudo observar que la RD de ITK podría ser una estrategia segura que mantiene la respuesta en la mayoría de los pacientes, especialmente en quienes presentan RMM previa, y reduce la toxicidad en la mayor parte de los casos. Esto mejora la calidad de vida y la adherencia, sin comprometer la eficacia. En caso de pérdida de respuesta, la reinstauración de la DE suele permitir recuperar la RMM.

Abstract

Introduction. Since the introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in 2001, chronic myeloid leukemia (CML) has become a chronic disease, with survival comparable to that of the general population. This entails lifelong treatment and prolonged exposure to long-term toxicities. Although the current goal is treatment discontinuation after achieving sustained deep responses over a defined period, fewer than 50% of patients achieve this outcome, while the remainder require long-term therapy. Therefore, strategies such as dose reduction (DR) are essential to mitigate adverse events (AEs). Prospective evidence remains limited.

Materials and Methods: An analytical, retrospective cohort study was conducted. Patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of chronic-phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) who required tyrosine kinase inhibitor (TKI) dose reduction (DR) due to adverse events (AEs), intolerance, or other causes were included between 2001 and 2024 at a single center in the City of Buenos Aires.

Results: Out of 329 patients with CP-CML, 25 who required TKI dose reduction during treatment were included. Eighty percent (20/25) reduced the dose due to toxicity. In the remaining cases, dose reduction was performed in the context of achieving a major molecular response (MMR) or deeper responses, according to physician judgment. Among the 21 patients who initiated DR with MMR or achieved it during the process, MMR loss-free survival (MMR-LFS) at 24 months was 85%, increasing to 94% in the subgroup of 16 patients who had already achieved MMR at the time of DR initiation. In terms of safety, the AEs leading to dose adjustment completely

resolved in 17 patients (68%).

Discussion: In this study, TKI dose reduction appears to be a safe strategy that maintains response in most patients—particularly in those with prior MMR—and reduces toxicity in the majority of cases. This approach improves quality of life and adherence without compromising efficacy. In cases of response loss, re-escalation to the standard dose generally allows recovery of MMR.

Introducción

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que representa el 15% de las leucemias en adultos. Se puede presentar en cualquier grupo etario, con una mediana de edad de 67 años. Se encuentra definida por la presencia del cromosoma Ph, resultado de la translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 [t (9;22) (q34; q11)] que lleva a la expresión del gen de fusión BCR::ABL1 y a su producto una oncoproteína con actividad de tirosina quinasa constitutiva, lo que conduce a la desregulación del ciclo celular y la proliferación de la serie mieloide^(1,2,3).

La introducción de los inhibidores de tirosina quinasa (ITK) revolucionó el manejo de la enfermedad, permitiendo que la supervivencia de los pacientes sea comparable a la de individuos sanos de la misma edad. El objetivo histórico del tratamiento ha sido prevenir la progresión de la enfermedad; sin embargo, con la disponibilidad de nuevas opciones terapéuticas, han surgido objetivos adicionales en el manejo de la LMC. En particular, en aquellos pacientes que alcanzan respuestas moleculares profundas y sostenidas (RMM, IS $< 0,1\%$), el foco se centra en mejorar la calidad de vida, así como en optimizar la eficacia y la tolerabilidad, y en reducir la toxicidad a largo plazo de los ITK^(4,5).

Los EA y el costo de la terapia con ITK han llevado tanto a especialistas como a pacientes a considerar si la enfermedad podría estar lo suficientemente controlada tras varios años de tratamiento como para permitir su discontinuación.

Con el objetivo de mitigar los EA y los riesgos, paneles de expertos de la ELN⁽⁶⁾, NCCN⁽⁷⁾, LALNET⁽⁸⁾, ahora contemplan la posibilidad de la sobrevida libre de tratamiento (SLT). Dado que muchos pacientes no logran ser elegibles para la discontinuación de los ITK o fallan en el intento, la RD puede ser una estrategia clave para optimizar la calidad de vida en pacientes con LMC.

1. Objetivos:

Objetivo Primario:

1. Describir una cohorte de pacientes con LMC en FC en tratamiento con ITK que, por EA, intolerancia al tratamiento con dosis estándar (DE) u otras causas, debieron disminuir la dosis de estos.
2. Analizar la SLP- RMM.

Objetivo secundario:

1. Evaluar la continuidad de los EA presentados a DE en los pacientes que redujeron dosis por toxicidad (comparar el grado de toxicidad).

2. Materiales y métodos:

Diseño del estudio: Se realizó un estudio analítico retrospectivo de cohorte que incluyó pacientes mayores de 18 años con LMC-FC, que requirieron RD de ITK debido a EA u otras causas, entre 2001 y 2024, en el Servicio de Hematología del Hospital J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina. Los datos fueron recolectados a partir de las historias clínicas de los pacientes.

La respuesta molecular se realiza mediante q-PCR (IS).

Se define SLP-RMM al tiempo transcurrido desde el inicio del periodo de reducción de dosis hasta la pérdida de la RMM o fecha de último control en caso de mantener respuesta.

Se clasifican las toxicidades de acuerdo a Toxicity grading CTC AE versión 5 Grado 1 a Grado 5⁽⁹⁾.

Criterios de inclusion:

- Edad \geq 18 años.
- Diagnóstico de LMC- FC.
- Tratamiento con al menos un ITK.
- Haber requerido reducción de dosis del ITK por:
 - Eventos adversos o intolerancia.
 - Criterio médico (RMM o profunda sostenida en el tiempo)

Criterios de exclusion:

- Pacientes en crisis blástica al momento de la RD.

Análisis estadístico:

Las variables categóricas se describieron como frecuencias y porcentajes. Las variables numéricas se describieron como media y desvío estándar o como mediana e intervalo intercuartíl, según su distribución. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan–Meier. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R Studio.

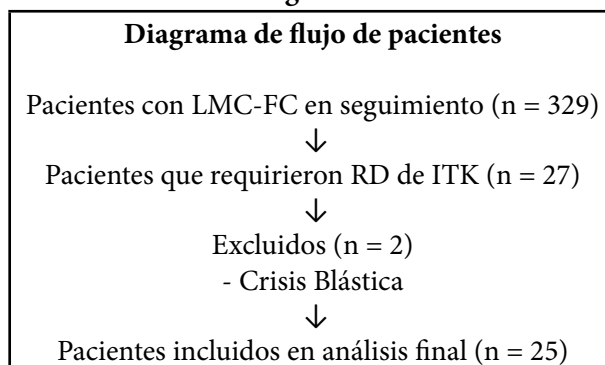
Consideraciones Éticas:

La investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acordes a las normas regulatorias de la investigación en salud humana nacional e internacional, según la Resolución del Ministerio de La Nación Número 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6. Los datos del estudio se trataron con máxima confidencialidad de forma anónima, con acceso restringido solo para el personal autorizado, según la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09.

Resultados:

De 329 pacientes con diagnóstico de LMC en FC durante el periodo comprendido entre los años 2001 y 2024, se incluyeron 25 pacientes (figura n°1) que requirieron una RD de ITK durante el tratamiento (tabla n°1).

Figura 1.



La mediana de edad al diagnóstico fue de 52 años (RIQ 40.2-58.7) y 13 pacientes (52%) eran de sexo femenino. Las características de la población se pueden observar en la tabla n°2.

Al momento de la RD se encontraban en RM 4.0, 4.5 o 5 un total de 10 pacientes, en RMM 6, en RMMenor 4, en RMMínima 1 y en RMNula 4.

La mediana de tiempo en RMM antes de la reducción de la dosis fue de 12 meses (RIQ 2.5-51.5).

La RD fue por toxicidad en 20 pacientes y por criterio médico (RMM o profunda sostenida en el tiempo) en 5 pacientes. Entre los 20 pacientes que redujeron dosis por toxicidad, 2 presentaron EA de grado 4, 11 de grado 3, 5 de grado 2 y 2 de grado 1. (Tabla n°3).

Tabla 1. Dosis de descenso de ITK.

ITK	Dosis descenso	N (%)
Imatinib	400 mg/día por 5 días	2 (8)
Dasatinib	100 mg/día por 5 días 5-10 x 10 ³ /uL	1 (4) 12 (48)
Nilotinib	300 mg/día 400 mg/día	4 (16) 5 (20)
Ponatinib	15 mg/ 30 mg días alternos	1 (4)

ITK: Inhibidor de Tirosina Kinasa

Tabla 2. Características de la población

Característica	Mediana [RIC]
Edad al diagnóstico	52 [40.25,58.75]
Característica	n (%)
Sexo	
- Femenino	13 (52)
- Masculino	12 (48)
SOKAL	
- RB	4 (16)
- RI	9 (36)
- RA	10 (40)
- Sin datos	2 (8)
ITK al momento de la RD	
- Imatinib	2 (8)
- Dasatinib	13 (52)
- Nilotinib	9 (36)
- Ponatinib	1 (4)
Nº de línea al momento de la RD	
- 1era	16 (64)
- 2da	7 (28)
- 3era	1 (4)
- 4ta	1 (4)
Motivo de RD	
- Toxicidad	20 (80)
- Decisión del médico tratante	5 (20)

RB: Riesgo Bajo RI: Riesgo Intermedio. RA: Riesgo Alto.

ITK: Inhibidor de Tirosina Kinasa. RD: Reducción de dosis.

De los 16 pacientes que redujeron la dosis con al menos RMM, solo 4 perdieron la RMM. En 2 de ellos se aumentó la dosis de ITK, logrando uno recuperarla a los 7 meses, mientras que el otro no la recuperó. En los otros 2 pacientes no fue posible aumentar la dosis debido a EA.

Entre los 9 pacientes que redujeron la dosis sin haber alcanzado previamente la RMM (5 lograron RMM con la RD, 3 la mantuvieron hasta la fecha y 2 la perdieron a los 3 y 9 meses). En los 4 pacientes restantes, no fue posible aumentar la dosis debido

a la recurrencia de EA y requirieron un cambio de ITK (Tabla n°4)

En cuanto a los EA, en 17 pacientes se resolvieron completamente con la RD, en 1 paciente quedó en Grado 1 y en 2 pacientes en Grado 2. (Tabla n°5).

En los 21 pacientes que iniciaron la RD con RMM, o que la alcanzaron durante el proceso, la supervivencia libre de pérdida de RMM (SLP-RMM) a los 24 meses fue del 85% (Figura 2), ascendiendo al 94% en el subgrupo de 16 pacientes que ya presentaban RMM al inicio de la RD (Figura 3).

Tabla 3. Descripción de toxicidad

Descripción de toxicidad	N (%)
Anemia	1 (4)
Neutropenia	3 (12)
Trombocitopenia	3 (12)
Artralgias	1 (4)
Aumento transaminasas	1 (4)
Derrame pleural	4 (16)
Diarrea	2 (8)
Gastritis/proctorragia	1 (4)
IAM	2 (8)
Mialgias	2 (8)

IAM: infarto agudo de miocardio.

Tabla 4. Mantenimiento y Pérdida RMM luego de RD

Pacientes	Mantuvieron/ alcanzaron RMM o mejor	PRMM
RMM o mejor previo a RD: - 16	12	4 2 aumentaron dosis (1pte recuperó la RMM) 2 no pudieron aumentar por persistencia EA
Sin RMM previo a RD: - 9	5	4 Debieron rotar ITK por persistencia EA

RMM: Respuesta Molecular mayor. ITK: inhibidor de tirosina kinasa. RD: reducción de dosis. EA: eventos adversos. PRMM: Pérdida de la respuesta molecular mayor.

Tabla 5. Grados de toxicidad pre y post RD

Grado de toxicidad al momento de la RD:	n (%)
- Grado 1	2 (8)
- Grado 2	5 (20)
- Grado 3	11 (44)
- Grado 4	2 (8)
- Sin EA	5 (20)
Mejor grado de toxicidad con la RD:	n (%)
- Grado 0	17 (68)
- Grado 1	1 (4)
- Grado 2	2 (8)
- Sin EA	5 (20)

EA: Eventos adversos RD: reducción de dosis.

Figura 2.

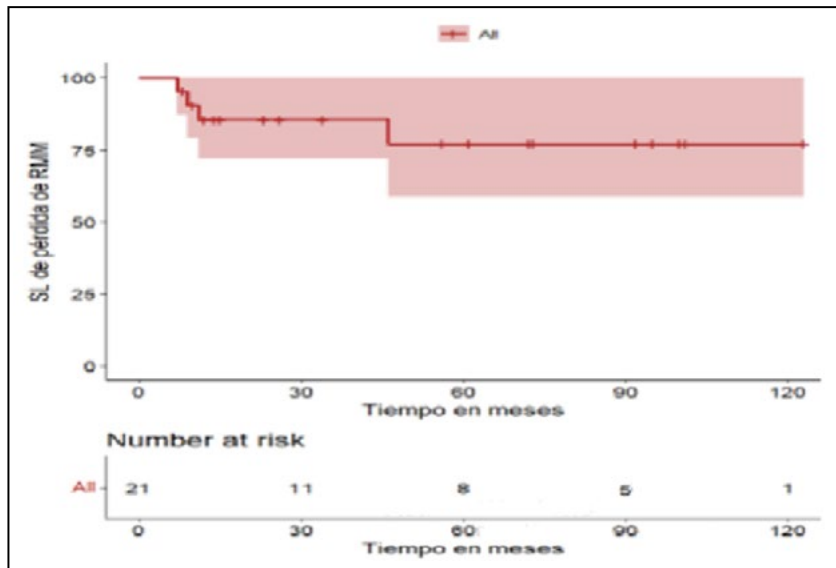
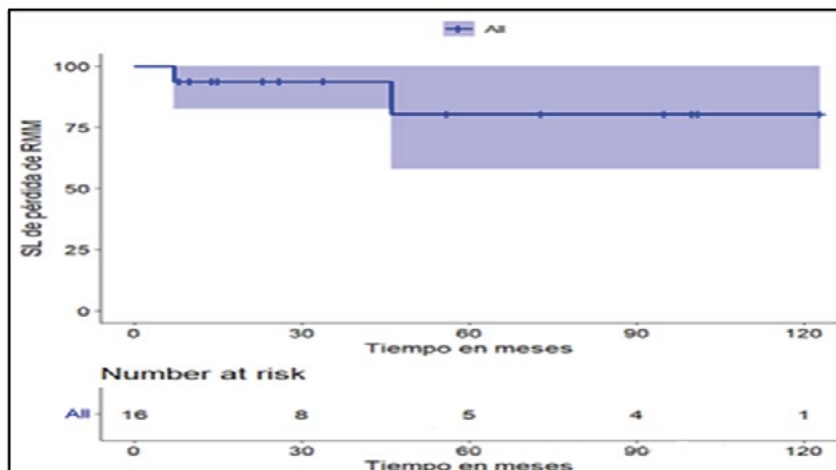


Figura 3.



No se registraron eventos de progresión a fase acelerada, crisis blástica ni muertes en esta cohorte.

Discusión

Desde la introducción de los ITK, la supervivencia de los pacientes con LMC se ha equiparado a la de la población general del mismo grupo etario. En consecuencia, la exposición prolongada a estos fármacos ha aumentado, junto con la preocupación por los EA a largo plazo. En este contexto, la SLT en pacientes que alcanzan respuestas moleculares profundas y sostenidas se ha convertido en un hito terapéutico. Sin embargo, solo entre el 20% y el 40% de los pacientes cumplen criterios para suspender los

ITK, con una tasa de éxito cercana al 50%^(10,11). Frente a esta limitación, la reducción de dosis de los ITK, preservando la eficacia del tratamiento y mejorando la tolerancia y la adherencia, surge como una estrategia potencialmente aplicable a un mayor número de pacientes.

Si bien todos los ITK presentan perfiles de toxicidad conocidos, algunos se asocian a EA específicos. Los EA de bajo grado pueden presentarse con cualquier ITK a lo largo del tratamiento; no obstante, su persistencia puede afectar la calidad de vida, disminuir la adherencia o requerir el cambio a otro ITK. Muchos de estos EA aparecen principalmente al inicio del tratamiento y son dependientes de la dosis, por

lo que su ajuste podría reducir la toxicidad y mejorar la tolerancia⁽¹²⁾.

La dosis aprobada de cada ITK es fija y proviene de estudios de fase I diseñados para determinar la dosis máxima tolerada (DMT), seguidos de ensayos de fase II y III. Generalmente, la DMT se aproxima a la dosis máxima efectiva (DME), definida en la LMC como aquella que logra la mayor inhibición de BCR::ABL1 con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, dado que la DMT y la DME pueden no coincidir en todos los ITK, es razonable considerar que dosis reducidas podrían preservar la eficacia terapéutica⁽¹³⁾.

Estudios como NILO-RED⁽¹⁴⁾, DAVLEC⁽¹⁵⁾ e INTERIM⁽¹⁶⁾, entre otros, evalúan la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con LMC que no son candidatos a SLT o que requieren disminuir la toxicidad inducida por los ITK, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y la adherencia al tratamiento⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Sin embargo, la evidencia disponible sobre esta estrategia sigue siendo limitada debido a que hay pocos estudios prospectivos que la respalden.

En relación con los EA, la bibliografía internacional reporta una mejoría tras la RD⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Aunque esta estrategia se implementa con frecuencia, suele aplicarse de forma transitoria y, ante la mejoría clínica, se restituye la DE. No obstante, dado que los EA pueden reaparecer, actualmente se evalúa la posibilidad de mantener dosis reducidas de manera sostenida para favorecer la continuidad del tratamiento. En nuestra cohorte se evidenció una mejoría de los EA tras la RD. Dado que esta estrategia se implementó principalmente por toxicidad, la mayoría de los pacientes presentó una resolución completa o una disminución significativa de los síntomas.

La literatura científica busca determinar si la RD orientada a mejorar la tolerancia puede implementarse sin comprometer la eficacia terapéutica. En la mayoría de los estudios, se observó que los pacientes con respuestas profundas (RM 4.0 o superiores) presentaron una menor tasa de pérdida de respuesta tras la RD^(21,22). Este hallazgo también se evidenció

en nuestro estudio, donde los pacientes con RMM o mejor alcanzaron una SLP-RMM más prolongada. En caso de pérdida de respuesta, la reinstauración de la DE permite recuperar, en la mayoría de los casos, una RMM, lo que respalda la seguridad de esta estrategia⁽²³⁾.

Si bien la SLT no constituye el objetivo principal de este trabajo, la revisión de la literatura muestra que varios estudios han utilizado la RD como estrategia previa para alcanzarla, con resultados favorables^(20,23-25).

Conclusión

La RD de los ITK constituye una estrategia terapéutica implementada habitualmente para el manejo de la toxicidad en pacientes con LMC en fase crónica. Nuestros resultados demuestran que la RD permite una resolución significativa de los eventos adversos, mejorando la tolerancia y favoreciendo la continuidad del tratamiento.

Tanto la evidencia publicada como nuestros resultados sugieren que es posible mantener la respuesta con dosis reducidas de ITK, lo que permite mejorar los EA y la calidad de vida sin comprometer la eficacia, favoreciendo así la adherencia al tratamiento. Se observó que los pacientes con respuestas profundas (RM 4.0 o superiores) presentaron una menor tasa de pérdida de respuesta tras la RD.

En caso de pérdida de respuesta, el restablecimiento de la DE permite recuperar, en la mayoría de los casos, la RMM, lo que respalda la seguridad de esta estrategia.

Entre las limitaciones de este trabajo se destacan el pequeño tamaño de la muestra y el posible sesgo de selección.

Es fundamental que estos pacientes reciban un seguimiento estricto de la respuesta molecular y la evolución de la toxicidad, además de contar con una comunicación efectiva entre médico y paciente para lograr el objetivo de reducir la dosis sin comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento.

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

Declaración de conflictos de interés: Beatriz Moiraghi declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Takeda y Pint Pharma por concepto de conferencias y actividades educativas. El resto de los autores declara no poseer conflictos.

Bibliografía

- Iezza M, Cortesi S, Ottaviani E, et al. Prognosis in Chronic Myeloid Leukemia: Baseline Factors, Dynamic Risk Assessment and Novel Insights. *Cells*. 2023;12(13): 1703.
- Jain P, Kantarjian H, Patel KP, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016;127(10): 1269–1275.
- Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2020;95(6): 691–709.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2017;376(10): 917–927.
- Abruzzese E, Bosi A, Breccia M, et al. Treatment Patterns in Patients with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukaemia in Routine Clinical Practice: the SIMPLICITY Italian Population. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2019;11(1): e2019025.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4): 966–984.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2025,-August 8, 2024.
- Pavlovsky C, Abello Polo V, Pagnano K, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia: recommendations of the LALNET expert panel. *Blood advances*. 2021;5(23): 4855–4863.
- National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Bethesda (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2017. Published November 27, 2017.
- Mahon FX, Réa D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The lancet oncology*. 2010;11(11): 1029–1035.
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The lancet oncology*. 2018;19(6): 747–757.
- Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passeri C, Garcia-Gutiérrez V, Deininger MW, Cortes JE. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia - What to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Rev*. 2022 Nov;56:100968.
- Iurlo A, Cattaneo D, Bucelli C, Breccia M. Dose Optimization of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A New Therapeutic Challenge. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(3): 515.
- Rea D, Cayuela J, Dulucq S, Etienne G; Molecular Responses after Switching from a Standard-Dose Twice-Daily Nilotinib Regimen to a Reduced-Dose Once-Daily Schedule in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Real Life Observational Study (NILO-RED). *Blood* 2017; 130 (Supplement 1): 318
- Murai K, Ureshino H, Kumagai T, et al. Low-dose dasatinib in older patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase (DAVLEC): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet. Haematology*. 2021;8(12): e902–e911.
- Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26): 5138–5144.
- Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(13): 2740–2747.
- Iurlo A, Cattaneo D, Malato A, Accurso V, Annunziata M, Gozzini A, et al. Low-dose ponatinib is a good option in chronic myeloid leukemia patients intolerant to previous TKIs. *American journal of hematology*. 2020;95(10): E260–E263.
- Russo D, Martinelli G, Malagola M, et al. Effects and outcome of a policy of intermittent imatinib treatment in elderly patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(26): 5138–5144.

20. Latagliata R, Attolico I, Trawinska MM, et al. Bosutinib in the real-life treatment of chronic phase Chronic Myeloid Leukemia (CML) patients aged > 65 years resistant/intolerant to frontline tyrosine-kinase inhibitors. *Blood*. 2019;134(Supplement_1): 1649–1649.
21. Cervantes F, Correa JG, Pérez I, et al. Imatinib dose reduction in patients with chronic myeloid leukemia in sustained deep molecular response. *Annals of Hematology*. 2016;96(1): 81–85.
22. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, Milojkovic D, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor dose in patients with chronic myeloid leukaemia with stable major molecular response (DESTINY): an interim analysis of a non-randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Haematology*. 2017;4(7): e310–e316.
23. Li Y, Kuang P, Zhu H, et al. Successful maintenance of a sustained molecular response in CML patients receiving low-dose tyrosine kinase inhibitors. *Therapeutic Advances in Hematology*. 2024;14;15:20406207241259678
24. Clark RE, Polydoros F, Apperley JF, et al. De-escalation of tyrosine kinase inhibitor therapy before complete treatment discontinuation in patients with chronic myeloid leukaemia (DESTINY): a non-randomised, phase 2 trial. *The Lancet. Haematology*. 2019;6(7): e375–e383.
25. Chen Y, Zhao H, Guo J, et al. Successful treatment discontinuation in CML patients with full-dose and low-dose TKI: Results from real-world practice. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14: 1101743.



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

¿Qué debemos conocer los hematólogos sobre la certificación y revalidación periódica del certificado de especialista en hematología?



ARTÍCULO DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 72-76
Enero - Abril 2026

What should hematologists know about the certification and periodic revalidation of the hematology specialist certificate?

Zerga M¹ ; Tauro N² ; Neira J³ .

¹ Médica Hematóloga. Médica de Staff del Servicio de Hematología del Hospital Alemán. Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina; CABA, Argentina.

² Asesora Pedagógica. Dra. en Humanidades. Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM), Academia Nacional de Medicina; CABA, Argentina.

³ Presidente del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos. Miembro de Número de la Academia Nacional de Medicina; CABA, Argentina.

melizerga@hotmail.com

Fecha recepción: 13/2/2026
Fecha aprobación: 17/3/2026

Palabras claves: certificación
revalidación
Consejo de Certificación de Profesionales de la Medicina.

Keywords: certification
revalidation
Medical Professional Certification Board.

Resumen

La certificación inicial en Hematología avala que el médico ha adquirido los conocimientos prácticos y teóricos suficientes que le permiten ser reconocido como médico especialista en Hematología. La certificación inicial tiene una vigencia de 5 años, pasados los cuales debe realizarse el mantenimiento de la certificación, que consiste en mantener y acrecentar las competencias profesionales. La revalidación de la certificación (antiguamente llamada recertificación) es el procedimiento mediante el cual los hematólogos presentan, cada 5 años y bajo el formato de declaración jurada, las actividades desarrolladas, vinculadas tanto a los ámbitos asistenciales como a los ámbitos académicos, discriminadas anualmente. La certificación de los médicos hematólogos y su revalidación periódica constituyen los procesos que

aseguran la calidad de la atención médica y, por lo tanto, la seguridad del paciente. El Consejo de Certificación de los Profesionales Médicos (CCPM) de la Academia Nacional de Medicina fue creado con el objetivo primordial de crear una estructura autónoma que fuera responsable de la certificación voluntaria de los profesionales y de su revalidación, a fin de garantizar la calidad de la atención médica de la población a través de médicos certificados y revalidados. En 1994 la Sociedad Argentina de Hematología (SAH) se incorporó al CCPM como sociedad científica acreditada. Tanto la SAH como el CCPM proponen a los profesionales en ejercicio someterse voluntariamente a ser evaluados periódicamente a través de sus antecedentes y su actuación profesional y académica, demostrando su propio deseo de perfeccionamiento y elevación personal.

Summary

Initial certification in Hematology confirms that the physician has acquired sufficient practical and theoretical knowledge to be recognized as a specialist in Hematology. This initial certification is valid for five years, after which it must be maintained. This maintenance process involves upholding and enhancing professional competencies. Certification renewal (formerly called recertification) is the procedure by which hematologists submit, every five years, a detailed account of their activities in both clinical and academic settings, broken down annually.

The certification and the periodic revalidation renewal of hematologists are the processes that ensure the quality of medical care and, therefore, patient safety. The Council for the Certification of Medical Professionals (CCPM) of the National Academy of Medicine was created with the primary objective of establishing an autonomous structure responsible for the voluntary certification of professionals and its revalidation, thereby guaranteeing the quality of medical care for the population through certified and revalidated physicians. In 1994, the Argentine Society of Hematology (SAH) joined the CCPM as an accredited scientific society. Both the SAH and the CCPM encourage practicing professionals to voluntarily undergo periodic evaluation based on their background and professional and academic performance, demonstrating their commitment to continuous improvement and professional development.

Introducción

La Sociedad Argentina de Hematología (SAH) convoca anualmente a todos sus socios a presentar la documentación para acceder a la revalidación periódica del certificado de especialista, la que debe realizarse cada 5 años.

Sin embargo, en los últimos años se ha registrado una reducción en el número de colegas que responden a esta convocatoria de la SAH y que, de esta manera, puedan transitar por el proceso de revalidación.

A continuación, intentaremos definir los términos involucrados en este proceso y aclarar ciertos aspectos de los procedimientos de certificación y revalidación. Asimismo, analizaremos las posibles causas que expliquen la merma en el número de especialistas que participan en la instancia de revalidación periódica.

1. ¿A qué llamamos Certificación de Especialista en Hematología?

La certificación inicial en Hematología avala que el médico ha adquirido los conocimientos prácticos y teóricos suficientes que le permiten ser reconocido como médico especialista en Hematología, lo que puede ser alcanzado a través de diferentes mecanismos:

- Mediante el título de especialista en Hematología obtenido por el cumplimiento y aprobación de la Carrera Universitaria de Médico Hematólogo UBA.
- Mediante la Certificación de la Sociedad Argentina de Hematología otorgada a aquellos profesionales que cumplimentan la Carrera de la SAH y aprueban el examen final, pero lo hacen fuera del ámbito de la UBA.
- A través de los Colegios o Consejos Médicos por delegación del Ministerio de Salud jurisdiccional que habilitan para anunciarse como especialista en cada provincia.

En los escenarios antes descriptos, con esta formación y capacitación inicial, el profesional obtiene la autorización para anunciarse como especialista.

En este proceso de certificación, resulta fundamental definir las incumbencias (actividades reservadas de la especialidad) y las competencias necesarias a alcanzar, definiendo cuáles son las actividades que el profesional debe ser capaz de realizar en su actividad profesional, como lo explicita el Documento Marco de las Residencias de Hematología elaborado por el Consejo Educativo de la SAH junto con los responsables de las Residencias de Hematología que presentado en el Ministerio de Salud de la Nación.

En el ámbito de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, el título otorgado por la carrera universitaria o la certificación de la SAH debe ser presentado en el Ministerio de Salud de la Nación a fin de ser autorizado a anunciarse como Médico Especialista en Hematología (según la ley 17132 de 1967 de ejercicio profesional y su modificación ley N° 23873 de 1990).

2. ¿Qué es la Revalidación de la Certificación de la especialidad?

La certificación inicial tiene una vigencia de 5 años, pasados los cuales debe realizarse el mantenimiento de la certificación, que consiste en mantener y acrecentar las competencias profesionales. La revalidación de la certificación (antiguamente llamada

recertificación) es el procedimiento mediante el cual los hematólogos presentan, cada 5 años y bajo el formato de declaración jurada, las actividades desarrolladas, vinculadas tanto a los ámbitos asistenciales como a los ámbitos académicos, discriminadas anualmente.

El puntaje requerido para la revalidación es de 100 créditos por año (500 créditos en 5 años). En el último período, se tuvo en cuenta la contingencia de la emergencia COVID, por lo que se redujo el puntaje necesario en los años 2020 y 2021 a 70 créditos en cada uno de esos años por las restricciones en las actividades presenciales por la pandemia.

3. ¿Por qué es importante la revalidación periódica?

La certificación de los médicos hematólogos y su revalidación periódica constituyen los procesos que aseguran la calidad de la atención médica y, por lo tanto, la seguridad del paciente.

4. ¿Qué es el Consejo de Certificación de Profesionales de la Medicina (CCPM) de la Academia Nacional de Medicina?

Por iniciativa del Académico Carlos Gianantonio, el 20 de septiembre de 1991 en un Seminario realizado en el Aula Magna de la Academia Nacional de Medicina con la participación de 100 profesionales médicos destacados, fue creado el CCPM. En dicha oportunidad le dieron su auspicio la Academia Nacional de Medicina, la Asociación Argentina de Cirugía, la Facultad de Medicina de la UBA, la Sociedad Ar-

gentina de Pediatría y el Colegio Argentino de Neurocirujanos, entre otras instituciones, alcanzando la Personería Jurídica en noviembre de 1994.

El CCPM fue creado con el objetivo primordial de generar una estructura autónoma que fuera responsable de la certificación voluntaria de los profesionales y de su revalidación, a fin de garantizar la calidad de la atención médica de la población de través de médicos certificados y revalidados.

Para ello el CCPM avala el **Proceso de Certificación** llevado a cabo por las Sociedades Científicas Miembros, homologando los procedimientos por medio de la valoración de los antecedentes formativos en la especialidad además de una evaluación a través de un examen de los conocimientos en la especialidad. A partir del año 2002, el CCPM inicia el proceso de **Mantenimiento de la Certificación**, para lo cual el CCPM acuerda con las entidades adheridas los mecanismos de revalidación periódica, avalando la calidad de los mismos, con el fin de estimular la educación médica continua para mantener la actualización y perfeccionamiento médico en forma permanente.

5. ¿Cuál es la relación entre la Sociedad Argentina de Hematología y el CCPM?

Hace más de 30 años, durante la presidencia del Dr. Osvaldo Gioseffi en 1994, la SAH se incorporó al CCPM como sociedad científica acreditada. De esta manera, la SAH tiene la potestad de enviar los listados de hematólogos que han alcanzado los puntajes

Tabla 1. El puntaje para la revalidación establecido por la SAH contempla diversos ítems:

Actividades asistenciales (categoriza según jerarquía del cargo, nombramiento por concurso o designación, características del ámbito: hospital público, clínica privada o actividad asistencial en consultorio).	Máximo 50 créditos
Actividades docentes (incluye las diversas categorías de cargos docentes, distingue pregrado y postgrado, dirección, subdirección, coordinador de módulo y docente de la Carrera de Médico Hematólogo, etc.)	Máximo 50 créditos
Actividades académicas tipo I (como emisor). Incluye disertaciones, conferencias en ámbito nacional y/o internacional, publicaciones en revistas extranjeras y nacionales.	Máximo 30 créditos
Actividades académicas tipo II (como receptor). Incluye asistencia a jornadas científicas, congresos, cursos de la especialidad con exclusión del Curso a Distancia.	Máximo 40 créditos
Actividades de investigación (discrimina entre investigación independiente vs solventada por la industria, distingue entre investigador principal y co-investigadores).	Máximo 50 créditos
Actividades de gestión en Sociedad Científica (discrimina puntaje en función de la responsabilidad del cargo).	Máximo 30 créditos
Curso a distancia (su aprobación puede llegar a aportar el 50 % de los puntos del año)	Máximo 50 créditos
Otras actividades (auditoría a tiempo completo, médico legista, etc.)	

suficientes para la revalidación periódica y que de-
seen acreditar el mantenimiento de la certificación a
través del CCPM.

6. ¿Qué ventajas tiene el mantenimiento de la certificación? ¿Es voluntario u obligatorio?

El objetivo primordial del mantenimiento de la certificación es garantizar la calidad de la atención médica y la seguridad del paciente.

Hasta ahora el mantenimiento de la certificación constituye un hecho voluntario, en el cual el hematólogo obtiene el reconocimiento de sus pares. Lamentablemente gran parte de las instituciones, obras sociales y prepagas no distinguen en sus honorarios entre los hematólogos revalidados y no revalidados. Ello ha contribuido en parte a una pérdida de interés de los colegas en el proceso de revalidación, como lo evidencia la reducción del número de hematólogos que presentan la documentación para acceder a ello. A modo de ejemplo, las cifras de colegas revalidados por la SAH fue de 104 en el 2019, 15 en el 2020, 28 en el 2022, 25 en el 2023, 56 en el 2024 y sólo 19 en el 2025. Es decir que en los últimos cinco años han revalidado su certificación un total de 143 hematólogos lo cual representa sólo el 10 % de los socios de la SAH.

No obstante, más recientemente este escenario ha cambiado, a partir de la sanción de la Ley Nicolás (ley 27797 del 2025) o Ley de Calidad y Seguridad Sanitaria, ley que crea un marco legal que busca reducir daños evitables, mejorar protocolos, integrar tecnología y cuidar al personal de salud. La ley está inspirada en el caso de Nicolás Deanna (un joven fallecido a causa de un error en el diagnóstico) promueve un enfoque preventivo y centrado en el paciente.

Dicha ley tiene por finalidad asegurar el derecho a una asistencia sanitaria de calidad y segura, centrada en las personas y en las comunidades, a través de la definición de un marco jurídico e institucional que promueva la transformación de las pautas culturales, la mejora de las condiciones de la práctica sanitaria, la protocolización y jerarquización de los procesos de atención, la incorporación de herramientas tecnológicas adecuadas, la disminución de daños evitables, y el cuidado del marco de trabajo del equipo de salud.

Su Capítulo V se titula “Verificación de la aptitud profesional del equipo de salud”, y en su articulado

menciona la obligatoriedad de la verificación periódica de la aptitud profesional del equipo de salud, en los plazos determinados por la vía reglamentaria. Dicha verificación estaría vinculada a las competencias o requerimientos específicos para las habilidades o prácticas de acuerdo a cada tarea, aclarando que, para aquellas especialidades que requieran la valoración de una destreza técnica, se deberán incorporar los mecanismos de simulación.

La ley establece que la mencionada verificación deberá ser comunicada a la Red Federal de Registros de Profesionales de la Salud (REFEPS) por las autoridades a cargo, para su registro, estableciéndose que esa información, por su especial relevancia para garantizar el bienestar general, sea de acceso público. De esta manera, las instituciones que brinden servicios de salud deben ofrecerlos a través de equipos de salud que cuenten con la verificación para desarrollar la tarea correspondiente al servicio ofrecido, y que hayan dado cumplimiento a lo previsto en lo expresado precedentemente.

De este modo, una vez que dicha ley sea reglamentada, el mantenimiento de la certificación a través de la revalidación pasará a convertirse en una instancia de cumplimiento efectivo y obligatorio.

7. ¿Qué herramientas ofrece la SAH para permitir el mantenimiento de la certificación?

El puntaje otorgado para la revalidación se encuentra en revisión continua por parte Consejo de Certificación de la SAH, e intenta tomar en cuenta la gran diversidad de las actividades que desarrolla el médico hematólogo (ver Tabla 1).

Asimismo, la SAH con el objetivo de garantizar que los médicos hematólogos cuenten con diversas oportunidades para acceder a los puntajes necesarios para la revalidación, ofrece diversas instancias formativas, tales como el Curso a Distancia con temas generales de la especialidad, además de Reuniones Científicas, Jornadas, Congresos (propuestas de formación y actualización que suelen presentarse con evaluaciones), además de la participación en publicaciones como los Consensos de diagnóstico y tratamiento de elaboración bianual.

Conclusión y comentario final

Al margen de la obligación emanada de la sanción de la mencionada Ley 27795, y de la falta del reconocimiento del mérito del esfuerzo de la revalidación

de la certificación por parte de los financiadores del Sistema de Salud, tanto la SAH como el CCPM proponen a los profesionales en ejercicio someterse voluntariamente a ser evaluados periódicamente a

través de sus antecedentes y su actuación profesional y académica, demostrando su propio deseo de perfeccionamiento y elevación personal.

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

Bibliografía

1. Documento "Revalidación de la certificación profesional". CCPM-Ministerio de Salud 2023.
2. Zerga M. Residencias Médicas. ¿Una especie en peligro de extinción?. Hematología. Número extraordinario. Sociedad Argentina de Hematología. Noviembre 2023.
3. Documento Marco de las Residencias de Hematología. Sociedad Argentina de Hematología. 2023.
4. Neira J, Tauro N. Mecanismos de certificación, mantenimiento y revalidación de la profesión médica. Revista ISALUD 2025; 96: 48-63.



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.

Leishmaniasis visceral: rol del hematólogo en el diagnóstico temprano.

Visceral leishmaniasis: role of the hematologist in the early diagnosis.

González Hobecker M¹ ; Schweri M.¹ ; Simon H.² ; Duranona K.¹ .

¹ Servicio de Hematología, Hospital SAMIC Eldorado, Misiones, Argentina.

² Servicio de Hematología, Hospital Ricardo Gutiérrez, Puerto Rico, Misiones, Argentina.

fernandagonzalezhobecker@gmail.com

Fecha recepción: 5/8/2025

Fecha aprobación: 2/4/2026



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 1: 77-82

Enero - Abril 2026

Palabras claves: leishmaniasis, esplenomegalia, anemia.

Keywords: leishmaniasis, splenomegaly, anemia.

Resumen

Se presentan tres casos clínicos de leishmaniasis visceral diagnosticados en la provincia de Misiones, Argentina. Los pacientes consultaron por síndrome febril, citopenias y hepatoesplenomegalia. Se especifica la evolución clínica de los mismos, los estudios diagnósticos realizados, teniendo en cuenta métodos serológicos y parasitológicos, el medulograma y la terapia instaurada.

Se destaca la importancia de considerar esta enfermedad dentro del diagnóstico diferencial de síndromes febriles con compromiso hematológico y organomegalias en zonas endémicas, y se enfatiza el rol del equipo hematológico en su sospecha y confirmación.

Abstract

Three clinical cases of visceral leishmaniasis diagnosed in the province of Misiones, Argentina, are presented. The patients presented with febrile syndrome, cytopenias and hepatosplenomegaly. Their clinical evolution, diagnostic workup, including serological and parasitological methods, bone marrow examination and treatment are specified.

The importance of considering this disease in the differential diagnosis of febrile syndromes with hematological abnormalities and organomegaly in endemic areas is highlighted, and the role of the hematology team in its suspicion and confirmation is emphasized.

Introducción

La leishmaniasis es una infección causada por un protozoo flagelado del género *Leishmania* y transmitida desde el reservorio (vertebrado) a través de la picadura de un flebótomo hembra infectada (*Lutzomyia longipalpis*)^(1,2).

El ciclo se detalla de la siguiente manera: en el vertebrado, la *Leishmania* se encuentra como amastigote, (parásito intracelular dentro de los macrófagos). Al producirse la picadura, el flebótomo ingiere los amastigotes, que en su intestino se transforman en promastigotes, éstos se multiplican y migran a las glándulas salivales, desde donde se inoculan en una nueva picadura. En el reservorio, los promastigotes son fagocitados por las células del sistema mononuclear-macrofágico, donde se transforman nuevamente en amastigotes⁽³⁾ (Figura 1).

Figura 1. Ciclo de vida de la *Leishmania sp.*

La enfermedad se clasifica clínicamente en leishmaniasis visceral (LV), leishmaniasis cutánea (LC) y leishmaniasis mucocutánea (LMC)⁽¹⁾. Las especies causantes de LV son *Leishmania donovani*, *infantum* y *chagasi*, siendo esta última la más prevalente en América Latina^(1,2).

Con respecto a la estadística, en Latinoamérica, se reportan 3.500 casos al año de LV. Los países afectados son desde México hasta Argentina y el 94% de los casos pertenecen a Brasil⁽⁴⁾.

En nuestro país, los casos acumulados entre los años 2012 y 2021 fueron de 168 pacientes⁽⁵⁾.

La distribución geográfica de la leishmaniasis está definida por la ubicación del vector. En la Argentina la transmisión de LV se sitúa en Misiones, Corrientes y Santiago del Estero⁽⁵⁾.

En América, los reservorios urbanos y rurales son los perros, roedores, marsupiales y el ser humano⁽⁵⁾. Los pacientes más vulnerables a desarrollar la enfermedad se caracterizan por presentar desnutrición, estados de inmunosupresión como HIV, menores de 10 años y ser trabajadores rurales⁽²⁾.

A continuación, presentamos tres casos clínicos de pacientes con diagnóstico de LV en la provincia de Misiones. En todos los casos se plantearon en primera instancia diagnósticos diferenciales oncohematológicos, enfermedades lisosomales (como enfermedad de Gaucher) y autoinmunes. El objetivo del trabajo es realizar una breve síntesis bibliográfica acerca de la enfermedad y de su valor diagnóstico en el medulograma.

Casos clínicos

Caso 1

Paciente masculino de 35 años de edad, oriundo de Eldorado, Misiones, con antecedentes de condiciones habitacionales y de higiene precarias. Consulta por un cuadro de seis meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia, sensación de cuerpo caliente (vespertina) y pérdida de peso, automedicándose con AINES. Tres días previos a la consulta agrega proctorragia y epistaxis.

Al examen físico presentaba petequias en paladar y piernas, edema bilateral de miembros inferiores hasta rodillas y hepato-esplenomegalia. No se palpaban adenopatías.

Laboratorio inicial: hematocrito 18%, hemoglobina 6.3 g/dl, leucocitos 1900/mm³, fórmula (neutrófilos cayados (C) 0%, neutrófilos segmentados (N) 30%, eosinófilos (E) 0%, basófilos (B) 0%, linfocitos (L) 70%, monocitos (M) 0%), recuento de plaquetas 20.000/mm³. Serología HIV negativa. Hepatograma GOT 111 UI/l, GPT 39 UI/l, FAL 405 UI/l, bilirrubina total 0.94 mg/dl, proteínas totales 5.2 g/dl, albúmina 2.1 g/dl.

Estudios por imágenes: ecografía abdominal: esplenomegalia.

Se realizó punción aspirativa de médula ósea (PAMO) evidenciando presencia de amastigotes libres e intra-macrofágicos (Figura 2).

Serología anti rK39 reactivo. Biología molecular para *Leishmania* negativa.

Inicia tratamiento con anfotericina B liposomal,

soporte transfusional, y antibióticos de amplio espectro. Evolucionó favorablemente, completando el tratamiento.

Caso 2

Paciente masculino de 22 años de edad, oriundo de la ciudad de Iguazú. Como antecedentes presentaba consumo de drogas ilícitas (Crack). Refiere 3 meses de evolución de síntomas B.

Al examen físico se evidenciaban adenopatías cervicales y hepatoesplenomegalia.

Laboratorio al ingreso: hematocrito 27%, hemoglobina 9 g/dl, leucocitos 1900 /mm³, fórmula (C0%, S28%, E0%, B0%, L72%, M0%), recuento de plaquetas 180.000 /mm³, además de serología hepatitis B positiva.

Estudio por imágenes: tomografía computada (TC) informaba hepatoesplenomegalia.

Recibió tratamiento empírico por neutropenia febril

con antibióticos.

Se realizó PAMO donde se evidenciaron múltiples células macrofágicas con presencia de inclusiones citoplasmáticas (compatible con amastigotes de *Leishmania*) (Figura 3).

Se enviaron muestras serológicas para rK39 y PCR de *Leishmania sp.* dando resultados positivos.

El paciente inició tratamiento con anfotericina B liposomal, evolucionó favorablemente, no continuando los controles.

Caso 3

Paciente masculino de 48 años de edad, oriundo de zona rural de la localidad de Montecarlo, Misiones, que consulta por pérdida de peso, fiebre intermitente y sudoración vespertina, de un año de evolución.

Al examen físico presentaba palidez mucocutánea, prominencias óseas marcadas y hepatoesplenomegalia.

Figura 2. Medulograma mostrando amastigotes de *Leishmania*. Tinción May-Grünwald-Giemsa.

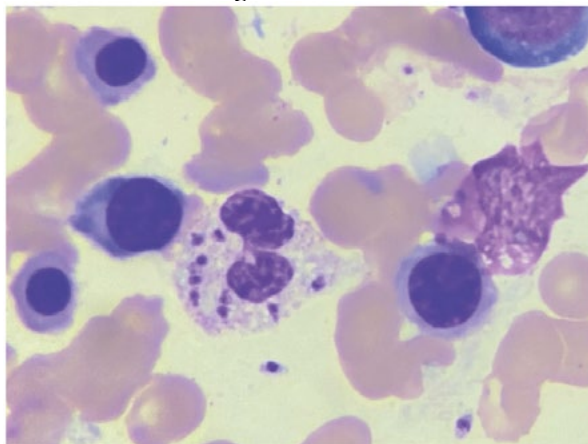
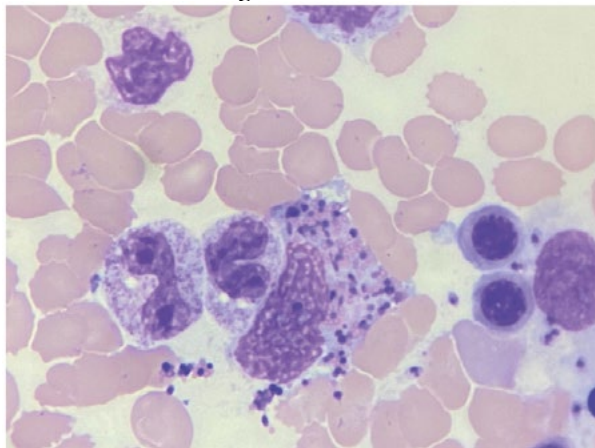


Figura 3. Medulograma mostrando amastigotes de *Leishmania*. Tinción May-Grünwald-Giemsa.



El laboratorio del ingreso reveló: hematocrito 35%, hemoglobina 11.7g/d, leucocitos 3000/mm³, fórmula (C0%, S78%, E0%, B0%, L22%, M0%), recuento de plaquetas 65.000/mm³, GOT 136 UI/l, GPT 73 UI/l, FAL 1060 UI/l. Serologías virales negativas, LDH 545 UI/l.

Dentro de los estudios por imágenes (TC) informaba hepatoesplenomegalia homogénea.

Se realizó PAMO donde se evidenciaron imágenes compatibles con amastigotes dispersos en el espacio extracitoplasmático (Figura 4).

La serología mostró anticuerpos anti *Leishmania* positivos (1/30). Se inició tratamiento con anfotericina B liposomal, presentando evolución clínica favorable.

Discusión

Se presenta el caso de tres pacientes jóvenes con síntomas B, citopenias y hepato-esplenomegalia.

Se considera que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de esta enfermedad son la desnutrición, estado de inmunosupresión y la presencia de animales infectados en las zonas rurales⁽²⁾. Estudios revelan que el género *Leishmania* ha desarrollado mecanismos para eludir al sistema inmune del huésped y así evolucionar el desarrollo de la enfermedad. Utiliza proteínas como ATPasa transportadora de protones (que impiden la acidificación lisosomal y así su destrucción), Gp63 (proteasa que escinde el complemento y algunas enzimas antimicrobianas de los lisosomas) y lipofosfoglicano (el parásito queda cubierto por C3b, permitiendo la adhesión a la membrana de los macrófagos sin ser fagocitados). Esta invasión del sistema macrofágico lleva a la activación inmune prolongada con aumen-

to del tamaño de los órganos comprometidos, debido a la proliferación de parásitos intracelulares y la respuesta linfocitaria acompañante⁽⁶⁾.

El período de incubación puede presentarse entre las 3 semanas y hasta 2 años. Clásicamente se presenta con fiebre, esplenomegalia, anemia y sangrados. No obstante, en regiones endémicas, se puede desarrollar una forma oligosintomática donde presentan tos, diarrea y ausencia de visceromegalias. La hepatomegalia es leve y puede cursar con ictericia, adenopatías y edemas en miembros inferiores. A medida que progresa la enfermedad se agregan síntomas digestivos, pérdida de peso, nódulos subcutáneos, infecciones oportunistas, cambios en la coloración de la piel y síndrome hemofagocítico⁽²⁾.

El diagnóstico parasitológico puede realizarse mediante punciones de médula ósea (de elección), ganglio linfático o hígado, donde se identifican los amastigotes de *Leishmania*⁽⁷⁾.

Mediante la técnica de tinción de May-Grünwald-Giemsa, el medulograma revela la presencia de amastigotes, la forma intracelular del parásito. Se trata de estructuras pequeñas, redondeadas u ovoides, carentes de flagelo externo. Se identifican por un núcleo redondeado prominente y un cinetoplasto basófilo en forma de bastón, correspondiente a fragmentos de ADN, vinculado al cuerpo basal del flagelo⁽⁶⁾ (Figura 5).

Además, es factible cultivar el parásito en medios como el agar sangre NNN (Novy-Nicolle-McNeal) o inocular en animales susceptibles (el ratón, la rata y el hámster).

Para el diagnóstico inmunológico se utilizan las pruebas serológicas, como la aglutinación directa e

Figura 4. Medulograma mostrando amastigotes de *Leishmania*. Tinción May-Grünwald-Giemsa.

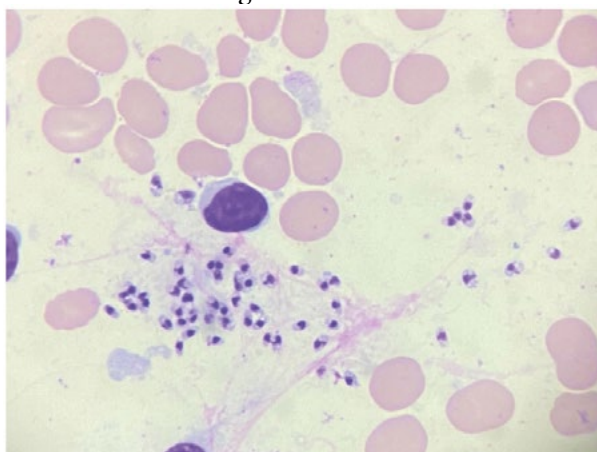
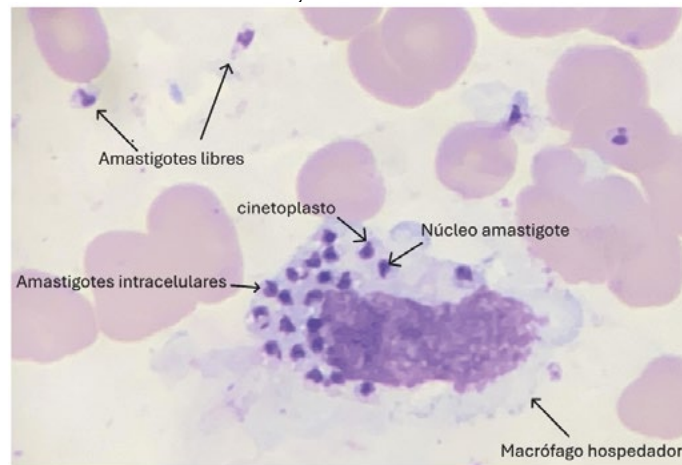


Figura 5. Medulograma: imágenes de medulograma con múltiples amastigotes de *Leishmania*. Técnica de tinción May-Grünwald Giemsa.



indirecta, que tienen una sensibilidad del 97-100% y especificidad del 70%; la inmunofluorescencia indirecta y la prueba ELISA, presentan una sensibilidad del 95-100% y especificidad del 99% respectivamente^(2,7).

El Programa Nacional de Leishmaniasis en Argentina aconseja utilizar la inmunocromatografía con el antígeno rK39. No obstante, esta prueba no es capaz de diferenciar entre enfermedad activa e infección asintomática⁽²⁾.

El diagnóstico de certeza se puede confirmar mediante la detección de ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)⁽⁸⁾.

Con respecto al tratamiento, según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), recomiendan en primera línea la anfotericina B liposomal en dosis de 3-5 mg/kg/día hasta una dosis total de 20 mg/kg. En pacientes con VIH, la tasa de respuesta descende, sin embargo, se han utilizado regímenes combinados con miltefosina que aun así muestran mejores resultados.

La LV, sin tratamiento, presenta una mortalidad extremadamente elevada, mayor al 95%^(1,7).

Conclusión

La LV es una enfermedad que amerita que se profundice en los estudios locales para diseñar estrategias

efectivas de control.

Es muy importante un diagnóstico oportuno para acceder a un tratamiento adecuado, dado que esta enfermedad sin tratamiento presenta una mortalidad elevada.

La prevención básicamente consiste en el control de vectores, uso de repelentes y educación para la salud a la población.

La LV debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de síndromes febriles prolongados con citopenias y organomegalias en zonas endémicas. El hematólogo juega un rol fundamental en la sospecha y confirmación diagnóstica a través del medulograma.

El personal de salud debe encontrarse entrenado, haciendo hincapié en la presunción diagnóstica al localizar un paciente con estas características y con factores de riesgo socio ambientales relacionados a la patología. La detección oportuna permite instaurar un tratamiento adecuado y evitar complicaciones graves. Teniendo en cuenta que la punción aspirativa y biopsia de médula ósea son procedimientos factibles de realizar en los centros asistenciales, el hecho de la búsqueda diligente de estos parásitos en el extendido de médula ósea por parte del hematólogo, facilita y agiliza el diagnóstico, sirviendo también como estudio epidemiológico para evitar futuras infecciones.

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

Bibliografía

1. Monge B, Lopez R. Anfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral. *Revista Iberoamericana de Micología*. 2021; 38:101-104. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.002>
2. Fleta J, Rodríguez G, Clavel A. Formación continuada del médico práctico. Leishmaniasis visceral y cutáneo-mucosa: aspectos epidemiológicos y clínicos. *Medicina Integral*. 2001; 38: 264-269.
3. Perea E. Leishmaniasis. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 1.^a ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1992. p. 975-980.
4. Leishmaniasis: informe epidemiológico de las Américas. Organización Panamericana de la Salud. Washington, D.C.: OPS; 2024; 13: 1-11.
5. Leishmaniasis. Argentina.gob.ar. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Buenos Aires: Instituto Nacional de Parasitología “Dr. Mario Fatała Chaben”.
6. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Leishmaniasis*. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10 edición. Philadelphia: Elsevier; 2020; 8: 391-393.
7. Aronson N, Herwaldt BL, Libman M y col. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis*. 2016; 63:202-264. doi:10.1093/cid/ciw670.
8. Saggion J, Parra C, Risso M y col. Algoritmo diagnóstico de Leishmaniasis ampliado a la especie infectante. INFIBIOC 2023.



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.

Bone marrow changes in a case of Wilson's disease- A Case report

Drishti Sachan¹, Nashwa Kamal Shroff¹, Komal Yadav¹, Rajeev Sen¹.

¹ Hematology department, SGT Medical college and research institute, Gurugram, India.

nashwakamal40@gmail.com

Fecha recepción: 5/10/2025

Fecha aprobación: 20/5/2026



CASO CLÍNICO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 83-86
Enero - Abril 2026

Keywords: Wilson's disease,
bicytopenia,
perinuclear vacuolization.

Abstract

Background: Wilson's disease is a rare autosomal recessive disorder of copper metabolism caused by mutation of ATP7B gene on chromosome 13 resulting in excess accumulation of free copper in the liver, brain and eyes.

Case presentation: We describe the case of a twelve year old boy with Wilson's disease who developed bicytopenia. Bone marrow aspirate and biopsy was subsequently performed and the findings were observed. Informed consent was taken from the patient before the procedure.

Conclusion: Bone marrow aspirate and biopsy revealed drug induced suppression of bone marrow. Myeloid, erythroid and megakaryocyte series showed perinuclear vacuolization along with abnormal pigment deposition in myeloid precursors. Close monitoring of hematological parameters is required while the patient is on treatment.

INTRODUCTION

Wilson's disease is a rare autosomal recessive disorder of copper metabolism caused by mutation of ATP7B gene on chromosome 13 resulting in a systemic overload of copper. It is also known as hepatolenticular degeneration (hepato- liver, lenticular-brain), where the copper is deposited in brain, liver, kidney, eyes etc⁽¹⁾. 1 in 50,000 are diagnosed with Wilson's disease⁽²⁾.

The main complications of Wilson's disease include brain damage and liver cirrhosis, psychiatric disturbances, i.e., depression, suicidal tendencies, aggressive behaviour motor dysfunction and corneal opacities⁽³⁾.

Pancytopenia is an unusual initial presentation of this disease and when present, it diverts the usual diagnostic algorithm, thus delaying the treatment.⁴ Here we describe case of a 12 year old boy with Wilson's Disease who initially presented with neuropsychiatric symptoms and bicytopenia.

CASE PRESENTATION

A 12 year old boy was presented to the paediatric department with major complaint of difficulty in movements of all 4 limbs since last 5-6 months.

The child was apparently well about 5-6 months back when parents suddenly noted that he started developing weakness in both hands, more prominently noticed while writing in school, which gradually progressed to difficulty in walking, weakness of lower limbs, abnormal smiling at inappropriate times, irritable behaviour, difficulty in swallowing as they noticed that the child has started to eat very slowly associated with decreased performance in school.

They took the child to multiple practitioners, but there was no relief of any symptoms. His psychological evaluation report showed his total score on VSMS (SQ=77%) which indicated age-inappropriate social maturity, self- management and independence in adaptive skills/ activities of daily living.

Investigations such as MRI brain was suggestive of abnormal signal alteration in bilateral basal ganglia, thalami, mid-brain and pons with small patchy signal alteration in bilateral middle frontal cortical regions, favouring Wilson's disease. The boy had past history of dengue fever about 4 months before the onset of present condition. One of his elder siblings died 2.5 years back, at 13 years of age with jaundice but the cause was unknown.

Clinical examination revealed conscious and alert child with abnormal smiling, ataxia, dysarthria, dysphagia, intentional tremors and Kayser- Fleischer rings.

The child underwent certain investigations result of which revealed (hemoglobin 11 gm/dl), leucopenia (TLC 3030/cumm), thrombocytopenia (platelet count $-1 \times 10^9/L$). RBC count and hematocrit (31.3%) was also reduced. RBC indices and RDW was within normal limits (MCV- 86.0, MCH-28.2, MCHC- 32.9, RDW- 14.4). Peripheral blood smear examination revealed normocytic normochromic RBCs, leucopenia and thrombocytopenia (bicytopenia). Prothrombin time was 13.60 sec and activated partial thromboplastin time was raised (37.10 sec). Serum iron profile was normal. Liver function tests showed normal bilirubin with marked increase in alkaline phosphatase (311 U/l) and other relevant parameters were within normal range. Serum lipase 451 U/L and serum amylase 127 U/L were elevated. Serum ceruloplasmin was <9.58 mg/dl (normal

18-50 mg/dl) and 24 hr urinary copper report was 107.91 microgram/day (normal 3-50 ug/day).

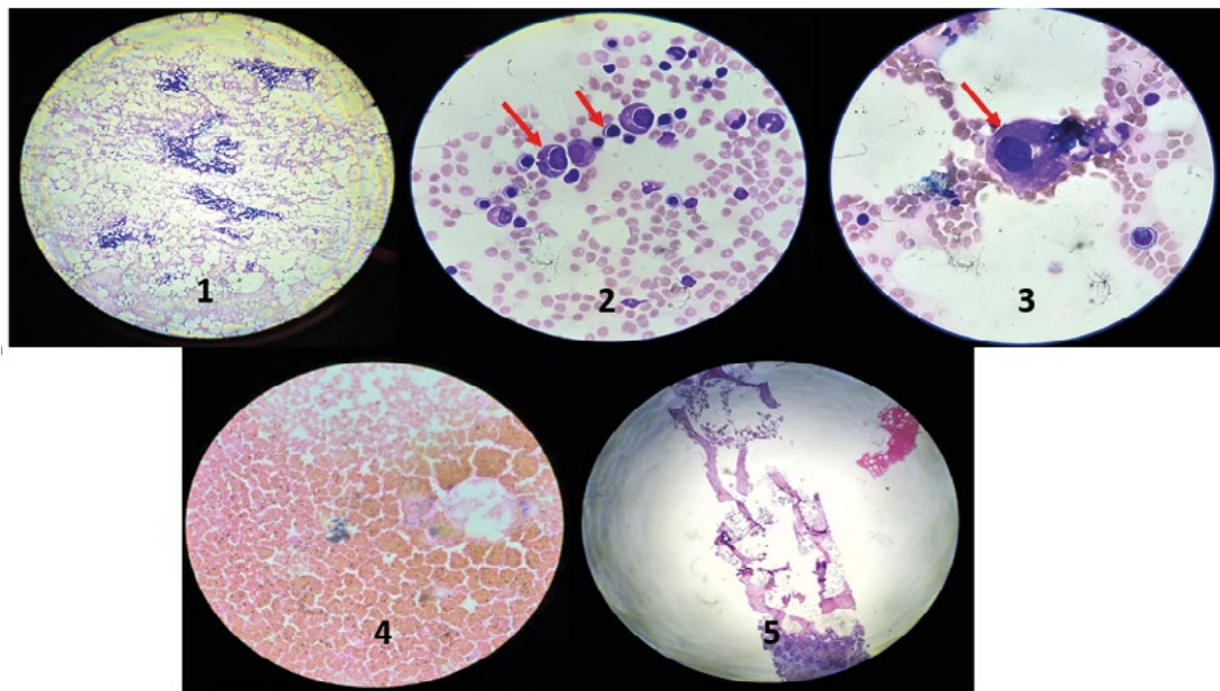
Ultrasound of the abdomen showed heterogeneously hypoechoic echotexture of liver with raised periportal echogenicity and splenomegaly. Patient was diagnosed as Wilsons disease and started on penicillamine therapy. Even after this therapy, the condition did not improve. Post therapy investigations revealed further leucopenia $-2580/cumm$ (earlier 3030/cumm) and thrombocytopenia, $75,000/\mu L$ (earlier $1 \times 10^9/L$). The child underwent bone marrow aspiration and bone marrow biopsy for a detailed examination.

Bone marrow aspirate showed 30 % cellularity, which was hypocellular for this age. M:E ratio was 1.5:1 and myelogram revealed 30 % erythroid series, 45 % myeloid cells, normal number of lymphocytes and other cells. Erythroid and myeloid series revealed chromatin clumping, pyknotic nuclei and perinuclear vacuolization. Abnormal granule deposition is also noted in some cells of myeloid series. Megakaryocytes were normal in number and perinuclear vacuolization was noted. Iron stain was grade-4 with presence of large granules of iron in small clumps within the bone marrow particles. Bone marrow biopsy showed similar findings and reticulin was grade-2. Both aspirate and biopsy revealed drug induced toxic suppression of bone marrow. (Figures -1-5)

DISCUSSION

In Wilson's disease, serum copper and serum ceruloplasmin are less than normal and in response to penicillamine treatment, urinary copper excretion is initially markedly increased. Copper deficiency plays a significant role in the development of bone marrow cytopenias in patients with Wilson's disease, especially as a consequence of overtreatment with copper chelation therapy or excessive zinc supplementation. In Wilson's disease, the standard treatment involves copper chelators (such as penicillamine) and/or zinc, which reduce copper accumulation. However, excessive chelation or high-dose zinc can cause copper deficiency (hypocupremia)^(5,6). Copper is a crucial cofactor for enzymes involved in hematopoiesis, including cytochrome oxidase and ceruloplasmin ferroxidase, which are essential for iron metabolism and erythropoiesis⁽⁷⁾. Due to copper deficiency in Wilson's disease patients, bone

Figure 1. Bone marrow aspirate (scanner view-4x). **Figure 2.** Bone marrow aspirate showing perinuclear vacuolization in myeloid and erythroid series, 40x [red arrow]. **Figure 3.** Bone marrow aspirate showing perinuclear vacuolization in megakaryocyte,40x [red arrow]. **Figure 4.** Iron stain- Grade 4. **Figure 5.** Bone marrow biopsy showing hypocellular marrow for age.



Factor	Impact on Bone Marrow	Clinical Manifestation	Reversibility
Copper deficiency	Trilineage dysplasia, vacuolization	Anemia, neutropenia, ± thrombocytopenia	Yes, with copper repletion
Copper overload	Hemolysis, membrane damage	Hemolytic anemia, thrombocytopenia	No (toxicity)

marrow changes such as vacuolization of erythroid and myeloid precursors and sometimes ringed sideroblasts is observed⁵. Patients on chelation therapy who develop unexplained cytopenias often show bone marrow dysplasia due to copper deficiency. Hematological abnormalities (anemia, neutropenia) improve with copper supplementation and/or cessation of excessive zinc or chelation therapy. In Wilson's disease, serum copper and ceruloplasmin are low, so diagnosing copper deficiency relies on clinical context, bone marrow findings, and response to copper supplementation rather than serum copper

levels alone. Repeated checking of blood counts in WD patients on chelation or zinc therapy is recommended to detect early signs of cytopenias, which may indicate impending copper deficiency. In conclusion, copper deficiency is a recognized, reversible cause of bone marrow cytopenias in wilsons disease, particularly in the context of overtreatment. Regular monitoring of hematological parameters is crucial in patients undergoing chelation therapy to prevent and promptly address drug induced complications.

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

Bibliografía

1. Shanmugam S, Kennady JA, Ahamed J. A case study on wilson's disease. *Int J Med Rev Case Rep.* 2019; 3(3): 120-122. doi:10.5455/IJMRCR.wilson-disease
2. Chanpong A, Dhawan A. Wilson disease in children and young adults - State of the art. *Saudi J Gastroenterol.* 2022; 28(1):21-31. doi: 10.4103/sjg.sjg_501_21.
3. Bini V, Aloysius J, Syama Prasad TV, Reshma R, Remya R. A case report on wilson's disease-induced liver cirrhosis. *Asian J Pharm Clin Res.* 2017;10:113-4. doi:10.22159/ajpcr.2017.v10i4.16239
4. Kaetz HW, Brodoff SS, Robbins AW. Wilson's Disease presenting as pancytopenia: splenectomy in management. *Connecticut Medicine.* 1966; 30(5):338-40.
5. Rau AR, Usha M, Mallya P, Rau AT. Cytopenia and Bone Marrow Dysplasia in a Case of Wilson's Disease. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2014; 1:433-6. doi: 10.1007/s12288-014-0456-3.
6. Sharma S, Singh A, Sing P et al. Aplastic anemia in a patient with Wilson's disease. *Journal of hematology, North America,* 2012; 1: 4-5. doi: <https://doi.org/10.4021/jh39e>
7. Litwin T, Antos A, Bembenek J, et al. Copper Deficiency as Wilson's Disease Overtreatment: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(14):2424. doi: : <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142424>.



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

Síndrome asociado a *MECOM*: insuficiencia medular grave sin anomalías esqueléticas, como variante clínica distinta. Reporte de caso.



CASO CLÍNICO

MECOM-associated syndrome presenting as severe bone marrow failure without skeletal abnormalities: a distinct clinical variant. Case report.

Arenas Contreras EJ¹ , Bárcenas Narvárez WA² .

¹ Residente de Pediatría, Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

² Especialista en Hemato Oncología pediátrica. Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

erikaarenas@uninorte.edu.co

Fecha recepción: 28/10/2025

Fecha aprobación: 2/4/2026

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 87-91
Enero - Abril 2026

Palabras claves: *MECOM*,
insuficiencia medular,
pancitopenia,
fallo medular.

Keywords: *MECOM*,
bone marrow failure,
pancytopenia.

Resumen

El síndrome asociado a *MECOM* abarca un espectro de alteraciones hematológicas y esqueléticas, siendo la insuficiencia medular grave una de sus principales manifestaciones. Se presenta el caso de un lactante masculino de siete meses que debutó a los dos meses de vida con pancitopenia severa hasta insuficiencia medular. Los estudios de médula ósea evidenciaron hipocelularidad con escasa hematopoyesis y megacariocitos hipolobulados, con cariotipo normal (46, XY). El exoma clínico identificó una nueva variante heterocigótica en el gen *MECOM*, clasificada como probablemente patogénica. Las radiografías descartaron sinostosis radiocubital u otras alteraciones óseas, ampliando el espectro geno-fenotípico de las variantes del *MECOM*.

Abstract

The *MECOM*-associated syndrome encompasses a spectrum of hematologic and skeletal abnormalities, with severe bone marrow failure being one of its

main manifestations. The case of a seven-month-old male infant, presenting at two months of age with severe pancytopenia, is described. Bone marrow studies revealed hypocellularity with poor hematopoietic representation and hypolobulated megakaryocytes, with a normal karyotype (46, XY). Clinical exome sequencing identified a novel heterozygous variant in the *MECOM* gene, classified as likely pathogenic. Radiographs ruled out radioulnar synostosis or other skeletal abnormalities, thereby expanding the geno-phenotypic spectrum of *MECOM* variants.

Introducción

El síndrome asociado a *MECOM* hace parte de los diagnósticos diferenciales de fallos medulares congénitos. Se caracteriza por aparición en edades tempranas, como neonatos y lactantes, con compromiso principalmente hematológico y óseo. No obstante, se han reportado compromisos extramedulares, entre los que se encuentran: malformaciones renales, cardíacas, craneofaciales, hasta compromiso auditivo y

retraso en el desarrollo⁽¹⁾.

El gen *MECOM* (*MDS1 and EVI1 Complex Locus*) se ubica en el cromosoma 3q26.2, codificando factores de transcripción MDS1, MDS1-EVI1 y EVI1 (*ecotropic viral integration site 1*), que regulan el desarrollo embrionario y la renovación de células madre hematopoyéticas, así como la diferenciación megacariocítica y el desarrollo de hueso y cartílago⁽²⁾. Estas proteínas contienen dedos de zinc, que median la unión a ADN y reclutamiento de cofactores críticos del ciclo celular, proliferación y mantenimiento, necesarios para la autorenovación de células madre hematopoyéticas y su diferenciación^(3,4). La pérdida de función conduce a la represión de estos genes, generando un espectro de compromiso hematológico que varía desde pancitopenia severa de inicio temprano, hasta formas asociadas a haploinsuficiencia, caracterizadas por trombocitopenia inicial que puede progresar en semanas o meses a pancitopenia, en el contexto de disfunción celular subyacente⁽⁵⁾. De esta manera, en la actualización de 2022 del Comité de Expertos de la Unión Internacional de Sociedades Inmunológicas, la deficiencia de *MECOM* se incluyó como un error innato de la inmunidad en la categoría de falla de médula ósea⁽⁵⁾. Por otro lado, en mutaciones con ganancia de función como inv⁽³⁾ (q21q26) o t(3;3) (q21;126) puede actuar como oncogén, con proliferación aberrante de los factores, progresando a leucemia mieloi-de aguda (LMA) de mal pronóstico^(4,5).

Como se mencionó anteriormente, el espectro clínico es amplio, dado por las múltiples mutaciones heterocigóticas de *MECOM*, generando una enfermedad sindrómica con un patrón fenotípico variable. De esta manera, aunque el compromiso hematológico y óseo son las manifestaciones más comunes, ninguna de estas manifestaciones clínicas son obligatorias para el diagnóstico⁽¹⁾.

En este informe se presenta un caso de síndrome asociado a *MECOM* con insuficiencia medular grave sin compromiso óseo, con mutación única, no descrita previamente en la literatura.

Caso clínico

Lactante masculino de 7 meses de edad, natural del corregimiento de Caracolí (Atlántico, Colombia), nacido de término con peso y talla adecuados para la edad gestacional, sin antecedentes perinatales. Entre los antecedentes familiares se destaca que la madre y la abuela materna son portadoras del rasgo

de anemia de células falciformes. No hay antecedentes de consanguinidad ni de enfermedades hematológicas malignas conocidas.

A los dos meses de vida, el paciente inicia cuadro de hematoquecia, motivo por el cual se realizan estudios de laboratorio que evidencian pancitopenia severa (hemoglobina 5 g/dL, hematocrito 16.2%, glóbulos rojos $1.67 \times 10^6/\mu\text{L}$, volumen corpuscular medio 97 fL, hematocrito corpuscular medio 34 pg, amplitud de distribución eritrocitaria 15.8%, leucocitos $4.870/\mu\text{L}$, neutrófilos 13%, linfocitos 80.1%, monocitos 6.9% y plaquetas $17.000/\mu\text{L}$), con indicación de transfusión de glóbulos rojos. Por la gravedad del compromiso hematológico, es remitido a un centro de mayor complejidad para valoración y manejo integral, siendo hospitalizado en Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos.

Durante su estancia hospitalaria, se plantearon impresiones diagnósticas entre las que se encontraban: trombocitopenia inmune, síndrome de Evans, anemia de Fanconi y síndrome mielodisplásico. Se descartaron infecciones congénitas del grupo TORCH, y tanto la ecografía abdominal como el ecocardiograma Doppler color fueron reportados dentro de límites normales.

A los tres meses de edad, se realizó aspirado y biopsia de médula ósea con citometría de flujo hipocelular, que mostró una población de linfocitos B inmaduros aberrantes (0,08%). No obstante, la biopsia inicial no evidenció hallazgos patológicos significativos, no se identificaron poblaciones celulares que expresaran inmunofenotipo sospechoso de neoplasia, motivo por el cual se repitió el estudio al mes, encontrando tanto en citometría de flujo como biopsia, reporte de médula ósea hipocelular con celularidad del 10%, escasa representación de las líneas hematopoyéticas y megacariocitos hipobulados. El cariotipo en médula ósea (46, XY [20]), fue normal, sin alteraciones numéricas ni estructurales.

Durante su evolución presentó infecciones recurrentes, incluyendo infecciones urinarias (*Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecium*), bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*, neumonías e infecciones de piel y tejidos blandos, que requirieron manejo antimicrobiano prolongado. Debido a la refractariedad del compromiso hematológico (Figura 1), pese al tratamiento con corticoides, inmunoglobulina intravenosa, ácido fólico, vitamina B12, ácido ascórbico y eltrombopag,

se amplió el estudio etiológico para descartar fallo medular, por lo que se solicitó exoma clínico, que identificó una nueva mutación heterocigótica en el gen *MECOM* (NM_004991.4: c.2242 C>T; p. Arg 748** ubicada en el exón 8/17, generando un codón de parada prematuro. Esta variante no estaba reportada en bases de datos internacionales (dbSNP, ClinVar) ni en la literatura médica, y fue clasificada como probablemente patogénica según los criterios del Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (ACMG) (Tabla 1).

Posteriormente, ante la descripción de síndrome asociado al gen *MECOM*, se evaluó la posible asociación con sinostosis radiocubital y compromiso óseo. Con un examen físico sin anormalidades, incluyendo pronosupinación conservada. Se realizaron radiografías de miembros superiores y estudios óseos complementarios, sin identificarse alteraciones estructurales.

Finalmente, tras confirmar el diagnóstico de síndrome asociado a *MECOM* con insuficiencia medular severa, el paciente fue remitido al equipo de trasplante de médula ósea para evaluación y estudio como única opción terapéutica curativa.

Discusión

Los fallos medulares congénitos constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por insuficiencia medular en etapas tempranas de la vida, que conduce a citopenias de una o varias líneas celulares. En los últimos años, esto ha impulsado el estudio de variantes genéticas en diferentes genes, entre los cuales se ha identificado una amplia gama de alteraciones en las secuencias del locus *MECOM*⁽⁶⁾.

El locus *MECOM* es un sitio genético complejo que codifica múltiples transcritos, implicados en la regulación hematopoyética y en procesos de oncogénesis. Se reconoce además como una región de alta inestabilidad, en la que diversas alteraciones genéticas pueden dar lugar a un síndrome heterogéneo y poco frecuente⁽⁶⁾. La mayoría de las mutaciones descritas se localizan en la región que codifica los diez dominios de dedos de zinc del locus, considerados puntos de alta frecuencia mutacional⁽⁷⁾.

Las características de las proteínas EVI1 y la isoforma MDS1-EVI1 fueron descritas por primera vez en 1991. Estas poseen dos grupos de dominios de dedos de zinc que les permite unirse al ADN: un grupo N-terminal, que abarca los exones 3 al 8 y contiene

Figura 1. Evolución seriada de parámetros hematológicos del paciente.

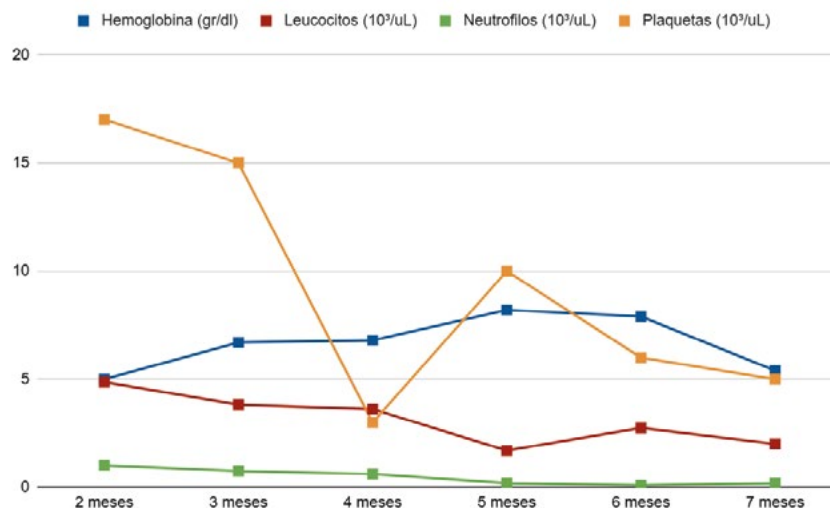


Tabla 1. Se detectó una variante de nucleótido único (SNP) en el gen *MECOM* (NM_004991.4), indicando cigosidad, clasificación de patogénicidad y el fenotipo asociado según OMIM.

Gen	Variante	Cigosidad	Clasificación	Fenotipo
<i>MECOM</i> NM_004991.4	c.2242C>T p.Arg748*	Heterocigoto	Probablemente Patogénica	Sinostosis radiocubital con trombocitopenia amegacariocítica 2 (MIM 616738 AD)

siete dedos de zinc con afinidad por secuencias específicas de ADN, y un grupo C-terminal, formado por los exones 9 al 13, con tres dedos de zinc que modulan la actividad transcripcional^(7,8). En el caso descrito se identificó una variante en el exón 8, ubicada al final del grupo N-terminal, lo que interrumpe la síntesis proteica antes de completar los siete primeros dedos de zinc y elimina los tres del extremo C-terminal, resultando en pérdida total de la capacidad de unión al ADN y disfunción del factor de transcripción EVI1, lo que explica el fenotipo y compromiso hematológico grave observado.

En modelos animales, como ratones, se ha encontrado expresión de este gen en tejido pulmonar, urinario, cardiovascular y el esbozo de las extremidades durante la embriogénesis, lo que explica las diferentes presentaciones clínicas que este síndrome puede presentar y refleja la fisiopatología observada en humanos⁽⁹⁾. En la literatura se han reportado múltiples variantes asociadas a fenotipos distintos, en las que se incluye mutaciones sin sentido (*nonsense*), deleciones, mutaciones en sitios de empalme o de sentido erróneo (*missense*)⁽¹⁰⁾. El fenotipo mayormente asociado a variante sin sentido ha sido la insuficiencia medular congénita asociada a sinostosis radiocubital. Así mismo, se han documentado casos de malformaciones cardíacas como: defecto del tabique auricular, cardiopatías cianosantes y foramen oval permeable asociado a deleciones o mutaciones en el sitio de empalme⁽¹⁰⁾. La principal alteración esquelética descrita es la sinostosis radiocubital, que puede presentarse con o sin trombocitopenia amegacariocítica (RUSAT). Este último se caracteriza por la fusión congénita proximal del radio y el cúbito, con limitación de la pronosupinación del antebrazo y trombocitopenia progresiva hacia pancitopenia⁽⁹⁾. Estas manifestaciones se han asociado con mayor frecuencia a variantes sin sentido.

En 2023 se publicó un estudio que incluyó ocho pacientes no relacionados portadores de variantes en *MECOM*, entre las cuales se identificaron deleciones completas o parciales, mutaciones con sentido erróneo y alteraciones que afectaban los sitios de empalme. Además de las manifestaciones hematológicas, los pacientes presentaron compromiso óseo, incluyendo sinostosis radiocubital, clinodactilia e hipoplasia radial; anomalías cardíacas como ductus arterioso persistente y comunicaciones interauricular o interventricular; y alteraciones renales como hipoplasia y malrotación.

También se observaron rasgos craneofaciales caracterizados por micrognatia y macro o microcefalia, así como retraso del desarrollo, hipoacusia, hipotonía y fallo del medro. Estos hallazgos evidencian la amplia variabilidad fenotípica asociada a las diferentes variantes patogénicas descritas en *MECOM*⁽¹¹⁾.

El primer caso reportado de síndrome asociado a *MECOM* con un fenotipo caracterizado por fallo medular, publicado en 2012, correspondiente a una paciente que debutó a los dos días de vida con petequias faciales y trombocitopenia grave, que progresó a pancitopenia a los dos meses. El análisis mediante microarreglo de SNP identificó una deleción de novo en 3q26.2, que abarcaba los genes *EVI1*, *MDS1* y *C3orf50*, recibiendo trasplante alogénico de médula ósea a los 4 meses⁽¹²⁾.

Posteriormente en 2018, se publicaron dos estudios que ampliaron la caracterización molecular de este síndrome. En el primero, se analizaron nueve pacientes con trombocitopenia congénita e insuficiencia medular sin causa aparente, identificando deleciones y mutaciones heterocigotas en *MECOM*. Se determinó que las mutaciones sin sentido y los cambios de marco de lectura provocaban terminación prematura de la traducción proteica, mientras que las mutaciones con sentido erróneo alteraban el dominio de unión al ADN de *EVI1*, afectando su función; las deleciones, por su parte, causaban haploinsuficiencia⁽¹³⁾. El mismo año, se reportaron 12 pacientes con mutación en locus *MECOM*: siete debutaron con insuficiencia medular, dos con pancitopenia severa, detectando la mutación c.2248C>T (p.Arg750Trp), los 5 restantes, presentaron como manifestación inicial pancitopenia grave desde el nacimiento o trombocitopenia aislada con progresión a fallo medular durante las primeras semanas de vida⁽¹⁾.

De acuerdo con la evidencia disponible, los pacientes con insuficiencia medular congénita sin anomalías esqueléticas suelen presentar variantes sin sentido, de inserción/deleción o de empalme que generan un codón de terminación prematura en *MECOM*^(10,11). En este contexto, el caso descrito representa la primera asociación clínica documentada con la variante *MECOM* c.2242 C>T (p.Arg 748*), la cual se relaciona con un fenotipo hematológico severo.

El reporte de exoma señalaba que las variantes patogénicas en heterocigosis en *MECOM* están asociadas con sinostosis radiocubital con trombocitopenia amegacariocítica 2. Sin embargo, en este paciente no se eviden-

ció compromiso óseo, lo que refleja la heterogeneidad fenotípica de las alteraciones en este locus.

Este reporte, por tanto, amplía el espectro genotípico y fenotípico conocido de esta entidad, contribuyendo a una mejor comprensión de las correlaciones entre el tipo de alteración molecular y la variabilidad de la presentación clínica observada.

Conclusión

El conocimiento de este caso permite enfatizar que

las mutaciones asociadas a *MECOM* deben considerarse dentro del diagnóstico diferencial de la pancitopenia severa del recién nacido y del lactante, representando una de las posibles causas genéticas de insuficiencia medular, incluso en ausencia de malformaciones esqueléticas asociadas. La identificación genética temprana permite definir la necesidad de trasplante de médula ósea precoz como única medida curativa y orientar el seguimiento multidisciplinario del paciente y su familia.

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

Bibliografía

1. Germeshausen M, Ancliff P, Estrada J y col. *MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia*. Blood Adv. 2018;2:586-596. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016501>
2. Ammeti D, Marzollo A, Gabelli M y col. *A novel mutation in MECOM affects MPL regulation in vitro and results in thrombocytopenia and bone marrow failure*. Br J Haematol. 2023;203:852-859. <https://doi.org/10.1111/bjh.19023>
3. Steinleitner K, Rampetsreiter P, Köffel R y col. *EVI1 and MDS1/EVI1 expression during primary human hematopoietic progenitor cell differentiation into various myeloid lineages*. Anticancer Res. 2012;32:4883-4889.
4. Weizmann D, Pincez T, Roussy M y col. *New MECOM variant in a child with severe neonatal cytopenias spontaneously resolving*. Pediatr Blood Cancer. 2020;67:e28215. <https://doi.org/10.1002/pbc.28215>
5. Voit RA, Sankaran VG. *MECOM Deficiency: from Bone Marrow Failure to Impaired B-Cell Development*. J Clin Immunol. 2023;43:1052-1066. <https://doi.org/10.1007/s10875-023-01545-0>
6. Feurstein S. *Emerging bone marrow failure syndromes- new pieces to an unsolved puzzle*. Front Oncol. 2023;13:1128533. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1128533>
7. Huang D, Jiang M, Zhu Y y col. *A novel missense mutation in the MECOM gene in a Chinese boy with radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia*. BMC Pediatr. 2024;24:62. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04552-1>
8. Perkins AS, Fishel R, Jenkins NA, Copeland NG. *Evi-1, a murine zinc finger proto-oncogene, encodes a sequence-specific DNA-binding protein*. Mol Cell Biol. 1991;11:2665-2674. <https://doi.org/10.1128/mcb.11.5.2665-2674.1991>
9. Nagai K, Niihori T, Muto A y col. *Mecom mutation related to radioulnar synostosis with amegakaryocytic thrombocytopenia reduces HSPCs in mice*. Blood Adv. 2023;7:5409-5420. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022008462>
10. Li J, Peng T, Cheng G y col. *A novel MECOM gene variant causes severe thrombocytopenia in a neonate: a case report and review of the literature*. J Med Case Rep. 2025;19:147. <https://doi.org/10.1186/s13256-025-05194-2>
11. Lozano Chinga MM, Bertuch AA, Afify Z y col. *Expanded phenotypic and hematologic abnormalities beyond bone marrow failure in MECOM-associated syndromes*. Am J Med Genet A. 2023;191:1826-1835. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63208>
12. Nielsen M, Vermont CL, Aten E y col. *Deletion of the 3q26 region including the EVI1 and MDS1 genes in a neonate with congenital thrombocytopenia and subsequent aplastic anaemia*. J Med Genet. 2012;49:598-600. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2012-100990>
13. Kjeldsen E, Veigaard C, Aggerholm A, Hasle H. *Congenital hypoplastic bone marrow failure associated with a de novo partial deletion of the MECOM gene at 3q26.2*. Gene. 2018;656:86-94. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.061>



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

Terapia celular de avanzada con células CAR-T en Linfomas.

CAR-T cell therapy in lymphomas.

Basquiera AL¹ ; Odstrcil Bobillo MS² ; Guanchiale LA¹ ;
Chiabrando GA³ ; Couriel D² .

¹Servicio de Hematología y Oncología, Hospital Privado Universitario de Córdoba. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Argentina.

²Division of Hematology and Hematologic Malignancies, University of Utah Health Huntsman Cancer Institute, Salt Lake City, Utah, USA

³Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Centro de Investigación en Medicina Traslacional Dr. Severo Amuchástegui (CIMETSA), U.A. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).
Argentina

ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar
ana.basquiera@iucbc.edu.ar

Fecha recepción: 19/5/2026
Fecha aprobación: 19/5/2026



NUEVAS DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 92-103
Enero - Abril 2026

Palabras claves: Terapia con linfocitos T con receptor de antígeno quimérico, Linfoma No Hodgkin, antígeno CD19, síndrome de liberación de citoquina, infecciones.

Keywords: Chimeric antigen receptor T-cell therapy, Lymphoma Non-Hodgkin, CD19 antigen, cytokine release syndrome, infections.

Introducción

La terapia con Linfocitos T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) ha transformado de manera sustancial el abordaje terapéutico de los linfomas de células B, especialmente en escenarios de enfermedad recaída y refractaria. Basada en avances progresivos de la inmunología, la biología molecular y la terapia génica, esta estrategia permite el reconocimiento tumoral independiente del complejo mayor de histocompatibilidad y una potente actividad neoplásica.

Esta revisión aborda el desarrollo histórico de la terapia CAR-T, los principios de manufactura y control de calidad, las indicaciones actualmente aprobadas, los resultados clínicos, los eventos adversos característicos y las principales líneas de innovación. Los productos CAR-T de segunda generación dirigidos contra CD19 han demostrado tasas de respuesta sin precedentes y remisiones duraderas en distintos subtipos de linfoma no Hodgkin de células B, incluyendo linfoma difuso de células grandes B, linfoma folicular y linfoma del manto, lo que ha impulsado su

aprobación regulatoria y su incorporación en líneas terapéuticas cada vez más tempranas. No obstante, su uso se asocia a toxicidades específicas, como el síndrome de liberación de citoquinas, la neurotoxicidad asociada a células efectoras inmunes, citopenias prolongadas e infecciones, que requieren manejo especializado.

Los desarrollos recientes en ingeniería celular y procesos de manufactura buscan superar limitaciones biológicas y logísticas mediante plataformas de producción ultrarrápida, CAR-T de doble diana y estrategias alogénicas. A medida que la terapia CAR-T se expande hacia nuevas indicaciones y contextos sanitarios, será fundamental avanzar en regulación, infraestructura, capacitación clínica y modelos de financiamiento sostenibles para optimizar su impacto clínico.

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has profoundly transformed the therapeutic landscape of B cell lymphomas, particularly in relapsed and refractory settings. Built upon decades of advances in immunology, molecular biology, and gene therapy, CAR T cells enable major histocompatibility complex-independent tumor recognition and potent antitumor immune responses. This review summarizes the historical development of CAR-T therapy, key aspects of manufacturing and quality control, approved indications, clinical outcomes, treatment related toxicities, and emerging innovations in the field.

Second generation anti CD19 CAR T products have demonstrated unprecedented response rates and durable remissions across multiple subtypes of B cell non Hodgkin lymphomas, including diffuse large B cell lymphoma, follicular lymphoma, and mantle cell lymphoma, leading to regulatory approvals in several disease settings and earlier lines of therapy. Despite these successes, CAR T therapy remains associated with unique toxicities such as cytokine release syndrome, immune effector cell-associated neurotoxicity, prolonged cytopenias, and infectious complications, requiring specialized multidisciplinary management.

Rapid advances in CAR T engineering and manufacturing are now addressing key biological and logistical limitations. Innovations such as ultra rapid manufacturing platforms, dual targeted CAR con-

structs, and allogeneic “off the shelf” products aim to improve cellular fitness, reduce antigen escape, enhance accessibility, and shorten vein to vein time. As CAR T therapy continues to evolve toward earlier disease settings and broader global implementation, coordinated efforts in regulatory frameworks, infrastructure development, toxicity management, and sustainable financing will be essential to maximize its impact on patient outcomes.

LA TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T

Historia

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer en los últimos años. Es esta evolución en los campos de la inmunología, la biología molecular y la terapia génica lo que contribuye a la aparición de terapias avanzadas como las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T; del inglés *chimeric antigen receptor T*)^[1].

El concepto del receptor quimérico de células T se debe a que combina regiones variables derivadas de anticuerpos con regiones constantes derivadas del receptor de células T (TCR) y fue descrito en el año 1987 por el inmunólogo japonés Dr. Yoshikazu Kurosawa^[2]. En el año 1989, el inmunólogo israelí Dr. Zelig Eshhar describió un abordaje para redirigir las células T de manera que reconozcan antígenos de una forma no restringida por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)^[3]. La CAR-T de primera generación consistió en un receptor quimérico en el cual el fragmento variable de simple cadena (scFv) se fusionó a un dominio de señalización intracelular del linfocito (CD3ζ o FcεRI)^[4, 5].

Típicamente la activación de las células T requiere dos señales: la primera gatillada por la unión del TCR con el péptido presentado por el CMH, y la segunda provista por una molécula co-estimuladora como CD28^[6]. Las CAR-T de segunda generación surgen entonces con el agregado de un dominio co-estimulador para aumentar su proliferación y persistencia^[7, 8]. A principios del 2000, Dr Darío Campana y Dr. Chihaya Imai, en St. Jude, desarrollaron un CAR que podía ser expresado en un linfocito T y que reconocía CD19, un antígeno prevalente en leucemia linfoblástica aguda B y linfomas no Hodgkin (LNH). El CAR estaba compuesto por un dominio extracelular de fragmento variable de cadena simple anti-CD19, un dominio transmembrana CD8α, y un dominio citoplasmático que contenía dominios

de señalización 4-1BB y CD3 ζ . La incorporación del dominio de señalización 4-1BB/CD137 en el diseño CAR mejoró significativamente la persistencia y la actividad antitumoral de las CAR-T^[9,10]. Las CAR-T de segunda generación fueron testeadas en exitosos ensayos clínicos en seres humanos constituyendo el mayor hito en la historia del desarrollo de la terapia CAR^[11].

El esquema general del tratamiento con CAR-T se muestra en la figura 1.

Proceso de Manufactura

La manufactura de las células CAR-T sigue un proceso biotecnológico complejo que transforma los linfocitos T del propio paciente en una "droga viva" capaz de reconocer y eliminar tumores^[11]. El proceso de manufactura puede ser realizado bajo un modelo centralizado, en grandes plantas industriales farmacéuticas, o descentralizado en centros académicos-hospitalarios o "point-of-care", utilizando plataformas semi-automatizadas o completamente automatizadas como CliniMACS Prodigy o Lonza Cocoon^[11]. En general, el flujo de trabajo de manufactura sigue criterios críticos de calidad (SQUIPP, por sus siglas en inglés *Safety, Quality/Quantity, Identity, Potency and Purity*), debiendo la manufactura ser realizada en salas "blancas" de producción bajo regulaciones GMP (por *Good Manufacturing Practice*) y clasificadas según normas de calidad ISO (por *International Organization for Standardization*) como clase ISO 5 a clase ISO 7, de manera de garantizar la eficacia y seguridad de las células CAR-T producidas^[12].

El proceso de manufactura puede ser dividido en diferentes fases críticas que requieren estrictos controles de validación/verificación de ensayos y de equipamientos acompañado con la documentación que garantiza la calidad total o TQM (por *Total Quality*

Managment) de dicho proceso con cumplimiento de requisitos técnicos y de gestión, los cuales son de aplicación global, así como la homologación regulatoria local dependiente de cada país o región para la manufactura de terapias celulares, por ejemplo: FDA (Estados Unidos de América), EMA (Comunidad Europea) y ANVISA (Brasil)^[11]. En el caso de Argentina aún no se disponen de regulaciones específicas para manufactura de células CAR, aunque se encuentran en camino de creación a través de gestiones conjuntas propiciadas por ANMAT e INCUCAL. En la Figura 2 se representa el flujo general de manufactura de células CAR-T destacando aquellas fases consideradas críticas del proceso.

Parámetros Críticos de Calidad de las células CAR

Para que un lote de CAR-T sea liberado para su uso clínico, debe cumplir con especificaciones estrictas de seguridad, calidad/cantidad, identidad, potencia y pureza o criterios SQUIPP (Revisión recomendada^[11]). El proceso de validación analítica de los métodos de medición garantiza la seguridad biológica del producto mediante rigurosos controles que descartan la presencia de patógenos y limitan las alteraciones genéticas. Asimismo, se evalúa la viabilidad y dosificación adecuada de las células vivas para asegurar que el tratamiento sea físicamente apto. El criterio también exige confirmar la identidad y pureza del producto, verificando que los linfocitos estén correctamente modificados y libres de elementos contaminantes. Finalmente, se mide la capacidad terapéutica o potencia del fármaco mediante su respuesta ante células tumorales específicas. Esta supervisión técnica es indispensable para transformar la ingeniería celular en una terapia oncológica efectiva y segura. En la Tabla 1 se destacan los criterios SQUIPP para la manufactura de células CAR-T.

Figura 1. Esquema general del tratamiento con CAR-T desde la colecta de los linfocitos al manejo pos infusión.

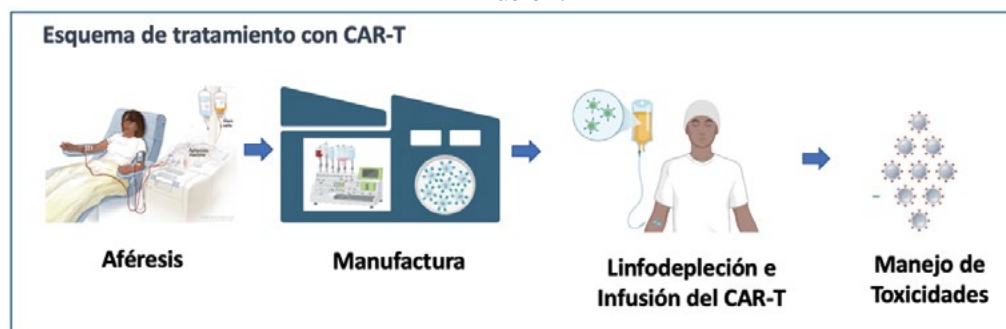
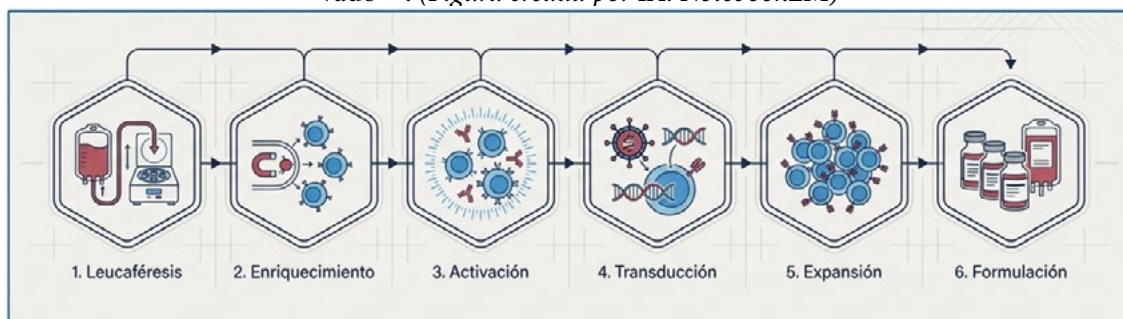


Figura 2. Flujo de manufactura de células CAR-T. 1: Leucaféresis: se recolectan células mononucleares de sangre periférica del paciente. Este sistema de colección permite alcanzar altos niveles de Linfocitos T para su posterior manufactura en un número que puede exceder el billón de células aún en pacientes con bajo contejo leucocitario en sangre periférica^[13]. 2.- Enriquecimiento: se aíslan poblaciones específicas, generalmente linfocitos T CD4+ y CD8+, utilizando perlas inmunomagnéticas. De esta manera se pueden separar eficientemente las células T de monocitos y macrófagos que provienen de la leucaféresis, los cuales pueden actuar como factores de inhibición de la expansión celular durante la manufactura^[14]. 3: Activación: Las células T se estimulan para su proliferación, comúnmente utilizando perlas recubiertas con anti-CD3/CD28. Este paso imita las señales naturales necesarias para la activación inmunitaria. Por el contrario, la utilización de las formas solubles de estos anticuerpos produce activación de células T de corta duración a diferencia de lo que ocurre con los anticuerpos inmovilizados, resultando en una sostenible activación de linfocitos T mediado por TCR^[15]. 4: Transducción: se introduce el gen del receptor quimérico (CAR) en el genoma de la célula T. En linfomas, se utilizan mayoritariamente vectores lentivirales (76%) o retrovirales (33%), siendo la eficiencia de transducción típica entre el 44 al 80%. La introducción de herramientas de edición molecular del tipo CRISPR-Cas9 (por *clustered regularly interspaced short palindromic repeats-Cas9*) o TALENs (por *transcription activator-like effector nucleases*) ofrece una poderosa estrategia no viral para la producción de productos CAR-T inclusive en estrategias alogénicas^[16,17]. 5: Expansión: las células modificadas se cultivan en biorreactores con presencia de diversas citoquinas, entre otras IL-7, IL-15 o IL-2, las cuales son fuertes inductores de proliferación de células T. La duración convencional es de 7 a 10 días, aunque existen protocolos rápidos de menos de 3 días^[11]. 6: Formulación: el producto final se lava y se formula para su infusión, ya sea como producto fresco (con una vida útil de 48-72h) o criopreservado^[12]. (Figura creada por IA: NotebookLM)



TERAPIA CON CÉLULAS CAR-T EN LINFOMAS

Aprobaciones y Resultados

Las CAR-T en linfomas de tipo B se han diseñado dirigidas al antígeno CD19 (Tabla 2). Los productos aprobados por FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) son tisagenlecleucel (tisa-cel; anti-CD19 4-1BB), axicabtagene ciloleucel (axi-cel; anti-CD19 CD28), brexucabtagene autoleucel (brexu-cel; anti-CD19 CD28) y lisocabtagene maraleucel (liso-cel; anti-CD19 4-1BB), en el contexto del LNH-B recaído/refractario^[18-26]. Los productos difieren en el dominio coestimulador, el vector viral empleado, la incidencia del síndrome de liberación de citocinas (SLC), la incidencia del síndrome de neurotoxicidad asociado a células efectoras inmunes (ICANS), y el diseño de los ensayos clínicos (Figura 3, Tabla 2 y 3).

Eventos Adversos

Los eventos adversos asociados específicamente a esta terapia están dados por la linfo-depleción que los pacientes deben recibir previo a la infusión y las reacciones inmunológicas derivadas de la expansión del CAR-T pos infusión.

La linfo-depleción se administra previo a la infusión de la células CAR-T y consiste en fludarabina y ciclofosfamida con distintas dosis de acuerdo al ensayo clínico. La linfo-depleción tiene como objetivo favorecer la expansión del CAR-T en términos del nivel pico y la persistencia, impactando la cinética en forma positiva en la eficacia del producto^[33]. Los eventos adversos más frecuentes asociados a la linfo-depleción consisten en citopenias y infecciones. Debido a la toxicidad hematológica los pacientes

Tabla 1. Criterios de seguridad, calidad/cantidad, identidad, potencia y pureza (SQUIPP) en la formulación de Células CAR-T

Criterio SQUIPP	Parámetro Específico	Descripción del Criterio	Valor de Referencia o Límite	Método de Evaluación (Inferido)
Seguridad	Esterilidad / Microbiología	Ausencia de crecimiento de bacterias u hongos en el producto final.	Ausencia tras al menos 7 días de incubación	Cultivo microbiológico (incubación)
	Endotoxinas	Control de pirógenos para productos parenterales inyectables.	< 5 EU/kg de peso del paciente.	Ensayo LAL (Lisado de Amebocitos de Limulus)
	Micoplasma	Detección de contaminantes bacterianos que carecen de pared celular.	Ausencia	Métodos de amplificación de ácidos nucleicos (PCR: reacción en cadena de la polimerasa)
	Número de Copias del Vector (VCN)	Evaluación del riesgo de mutagénesis insercional por la integración del vector.	Máximo 5 copias del vector por célula transducida	qPCR (PCR en tiempo real)
	Ausencia de RCL	Verificación de la ausencia de lentivirus con capacidad de replicación.	Ausencia	Ensayo de cultivo celular o PCR para virus replicantes
Cantidad	Número de células viables / Dosis	Determinación del número total de células para el cumplimiento de la dosis terapéutica.	Un ciclo de manufactura típico produce aproximadamente 1×10^9 de células CAR-T.	Contador celular automatizado o citometría de flujo
Viabilidad	Porcentaje de células vivas	Medición del estado vital y salud de las células al momento de la liberación.	> 70%	Exclusión por azul de tripano o citometría de flujo
Identidad	Expresión de proteína CAR / Trazabilidad	Confirmación de que el producto contiene linfocitos T modificados del paciente correcto.	Confirmación de expresión específica y cadena de identidad	Citometría de flujo y verificación de etiquetado
Pureza	Composición celular (CD3+)	Asegurar un alto porcentaje de células T y mínima presencia de impurezas celulares.	Alto porcentaje de células T (CD3+)	Citometría de flujo
Potencia	Liberación de IFN-gamma / Citotoxicidad	Capacidad biológica del producto para ejercer su función antitumoral específica.	Cuantificación de liberación de IFN-gamma tras estimulación	ELISA o ensayos de lisis tumoral dirigida

Figura 3. Esquema del diseño de constructos CAR de segunda generación probados en ensayos clínicos.

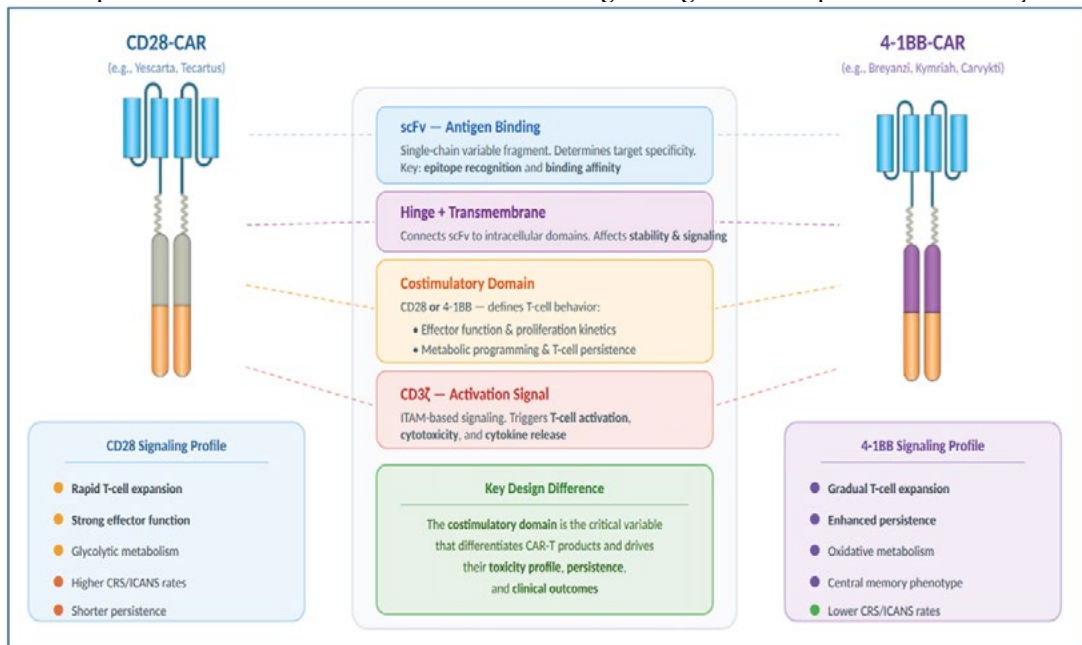


Tabla 2. CAR-T anti-CD19 aprobadas por FDA para linfomas de células B recaídos/refractarios, incluyendo ensayo clínico y año de aprobación. *

Indicación	Tisa-cel Kymriah®	Brexu-cel Yescarta®	Axi-cel Tecartus®	Liso-cel Breyanzi®
Linfomas B R/R (Difuso, Alto grado, Folicular transformado, Primario mediastinal, Folicular 3B)	≥ 2 líneas de terapia sistémica	-	Refractario a Primera línea o recaída ≤12 meses	R/R luego de Primera línea y no elegibles a trasplante Refractario a Primera línea o recaída ≤12 meses
	Ensayo JULIET ^[27]	-	Ensayo ZUMA-7 ^[18]	Ensayo TRANSFORM NHL-001 ^[19, 28]
	Año 2018	-	Año 2022	Años 2021 y 2022
Linfoma Folicular R/R	≥ 2 líneas de terapia sistémica	-	≥ 2 líneas de terapia sistémica	≥ 2 líneas de terapia sistémica
	Ensayo ELARA ^[20]	-	Ensayo ZUMA-5 ^[21]	Ensayo TRANSCEND FL ^[22]
	Año 2022	-	Año 2021	Año 2024
Linfoma del Manto R/R	-	R/R	-	≥ 1 líneas de terapia sistémica (incluyendo iTKB no expuestos)
	-	Ensayo ZUMA-2 ^[23]	-	Ensayo TRANSCEND MCL ^[24]
	-	Años 2020 y 2026	-	Año 2024
Linfoma Zona Marginal R/R	-	-	-	≥ 2 líneas de terapia sistémica
	-	-	-	Ensayo TRANSCEND FL ^[25]
	-	-	-	Año 2025
LLC/LLCP R/R	-	-	-	≥ 2 líneas de terapia sistémica (expuestos a iTKB/iBLC-2)
	-	-	-	Ensayo TRANSCEND CLL 004 ^[26]
	-	-	-	Año 2024

*R/R= recaídos/refractarios. iTKB=inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton. iBCL-2=inhibidores del BCL-2. LLC= leucemia linfocítica crónica. LLCP= linfoma linfocítico de células pequeñas.

podrían requerir transfusiones de rojos o plaquetas, y factores estimulantes de colonias de granulocitos. La caída del recuento de glóbulos blancos ocurre dentro de las primeras dos semanas y la neutropenia es la citopenia más frecuente, asociada a la linfo-depleción en los primeros 28 días y al constructo CAR-T u otras complicaciones inmunológicas posterior a los 28 días pos infusión^[34]. Las infecciones son más frecuentes en los tres primeros meses pos infusión del CAR-T^[35].

Respecto a los eventos adversos derivados de la expansión del CAR-T, el SLC, y los eventos neurológicos constituyen los principales (Tabla 4). SLC y eventos neurológicos ocurren principalmente en las primeras dos semanas de tratamiento: SLC mediana de inicio 2-5 días y ICANS mediana de inicio 3-8 días^[36]. Una toxicidad particular de la terapia CAR-T derivada de un efecto “*on-target/off-tumor*” sobre las células B normales que expresan CD19, es la hipogamaglobulinemia. Los niveles de IgG bajos aumentan el riesgo de infecciones y la mortalidad pos-CAR-T, mientras que el reemplazo con gamaglobulinas se asoció con reducción de la mortalidad^[37].

NUEVOS DESARROLLOS

Nuevas indicaciones: Expansión a Primera Línea en LDCGB de Alto Riesgo

El ensayo de fase 2 ZUMA-12 representó el primer estudio prospectivo de CAR-T en primera línea. Incluyó pacientes con linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) de alto riesgo, con IPI alto o linfoma de doble/triple hit (reordenamientos de MYC/BCL2/BCL6), que no lograban respuesta comple-

ta (RC) tras dos ciclos de R-CHOP, capturando la subpoblación con enfermedad quimio refractaria temprana y pronóstico especialmente adverso con los esquemas convencionales, que típicamente no alcanza el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) por progresión durante el rescate. Con seguimiento mediano de 47 meses (N=37), la tasa de RC fue del 86% (IC95%: 71-95%), la respuesta global (RG) del 92%, la duración de respuesta global (DRG) a 36 meses del 81,8%, la supervivencia libre de eventos (SLE) del 73%, la sobrevida libre de progresión (SLP) del 75,1% y la sobrevida global (SG) del 81,1% a 36 meses. La estabilización de las curvas de sobrevida más allá de los 36 meses es consistente con curación en una fracción significativa de pacientes. Se documentaron cuatro segundas neoplasias, ninguna atribuible causalmente a axi-cel^[40].

Sobre esta base, el ensayo aleatorizado de fase 3 ZUMA-23 (NCT05605899) evalúa axi-cel como tratamiento de primera línea en LDCGB de alto riesgo: IPI 4-5, estadio III-IV, incluyendo LDCGB no especificado y linfoma de alto grado con reordenamientos MYC/BCL2/BCL6, versus R-CHOP o DA-EPOCH-R estándar, con diseño 1:1. Los pacientes reciben un único ciclo de R-quimio inmunoterapia antes de la aleatorización, suficiente para estadificación, biopsia confirmatoria y aféresis para la producción de células T, y son aleatorizados hacia axi-cel o continuación de quimio inmunoterapia. El endpoint primario es la SLE. De resultar positivo, este ensayo redefiniría el algoritmo de primera línea para DLBCL de alto riesgo a nivel global^[41].

Tabla 4. Eventos adversos en ensayos clínicos de CAR-T en Linfomas.*

Ensayo Clínico	SLC	SLC G3-4	EN	EN G3-4	Infección G3-4	Muertes relacionadas al tratamiento
JULIET ^[27]	58%	22%	21%	12%	20%	0%
BELINDA ^[29]	61%	5%	10%	2%	-	6%
ELARA ^[20]	49%	0%	37%	3%	-	0%
ZUMA-1 ^[38]	93%	13%	64%	28%	8%	3%
ZUMA-7 ^[18]	92%	6%	60%	21%	14%	<1%
ZUMA-5 ^[21]	82%	7%	59%	19%	18%	3%
ZUMA-2 ^[24]	91%	15%	63%	31%	32%	3%
TRANSCEND NHL001 ^[39]	42%	2%	30%	10%	12%	<1%
TRANSFORM ^[19]	49%	1%	12%	4%	15%	0%

*SLC=síndrome de liberación de citoquinas. EN=eventos neurológicos.

Nuevos Productos: Manufactura Ultrarrápida, Doble Diana y Plataformas Alogénicas

El proceso de manufactura de los productos CAR-T autólogos de primera generación, que incluye activación policlonal de células T, transducción con vector lentiviral o retroviral y expansión *ex vivo* en biorreactores cerrados durante 7-14 días, permite alcanzar un tiempo de manufactura de aproximadamente 12 días con las plataformas más ágiles (CliniMACS Prodigy), aunque el tiempo *vein-to-vein total*, incluyendo transporte, liberación de lote y logística institucional, es de 3 a 4 semanas. Este intervalo tiene consecuencias biológicas directas: la expansión *ex vivo* prolongada induce un desplazamiento fenotípico progresivo de las células T hacia estadios de mayor diferenciación, con disminución de las fracciones de células T *naive* y de memoria de célula madre (Tscm), menor capacidad proliferativa *in vivo*, mayor agotamiento funcional por sobreexpresión de PD-1, LAG-3, TIM-3 y TIGIT, y persistencia reducida tras la infusión^[42, 43].

El concepto de *stemness* del producto celular, definido como la capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación *in vivo* análogamente a las propiedades de las células madre, es central para comprender las diferencias en eficacia entre plataformas^[44, 45]. Las células T de memoria de célula madre (Tscm, CD45RA+/CCR7+/CD95+) y las células T de memoria central (Tcm, CD45RO+/CCR7+) representan los fenotipos con mayor *fitness* para la terapia CAR-T: alta expresión de genes anti apoptóticos (BCL-2, MCL-1) y receptores de citocinas de homeostasis (IL-7R, IL-15R), baja expresión de marcadores de agotamiento y elevado potencial proliferativo. En contraste, las células T efectoras (Teff) y Temra exhiben alta capacidad citotóxica inmediata pero escasa persistencia *in vivo*. Los productos con mayor proporción de Tscm y Tcm en el inóculo se asocian consistentemente con mayor expansión *in vivo*, persistencia prolongada y mayores tasas de RC y SLP, constituyendo el fundamento biológico de las estrategias de manufactura acelerada que minimizan la expansión *ex vivo*^[44, 45].

Los productos de manufactura ultrarrápida surgen como respuesta directa a las limitaciones biológicas del proceso convencional: al comprimir drásticamente el tiempo de expansión *ex vivo*, preservan en el inóculo una proporción sustancialmente mayor de células Tscm y Tcm, generando un producto con

mayor *stemness* basal y menor agotamiento funcional previo a la infusión. Estudios comparativos de plataformas de manufactura rápida (48-72 horas) han demostrado mayores proporciones de células *naive* y de memoria, superior capacidad de expansión *in vivo* y mayor actividad antitumoral respecto a productos convencionales^[46, 47].

Rapcabtagene autoleucel (rapcab; Novartis) es un CAR-T anti-CD19 autólogo fabricado mediante la plataforma T-Charge, que comprime el proceso a menos de 48 horas desde la aféresis, evitando la fase de expansión *ex vivo* prolongada y preservando proporciones de Tscm y Tcm sustancialmente mayores que los productos de primera generación^[48]. En la cohorte de LDCGB recaído/refractario (N=63), rapcab demostró RG del 83% y RC del 65%, con SLP a un año en pacientes con RC mantenida a 3 meses o más del 80% y perfil de toxicidad favorable^[49]. En primera línea (N=53; IPI 3-5 y/o doble hit, Deauville 4-5 o RP/enfermedad estable tras 2 ciclos de quimioinmunoterapia), la RG fue del 89% (IC95%: 77-96%) con RC del 74% (IC95%: 60-85%), SLP a 6 meses del 76% en todos los pacientes y del 96% en quienes alcanzaron RC a los 3 meses, sin SLC grado mayor o igual a 3 e ICANS en solo el 8% de los casos (grado 1-2, todos resolvieron)^[50, 51].

El concepto de CAR-T de fabricación rápida lleva este principio a su límite extremo: transducción viral ultrarrápida del producto leucoaféretico mínimamente procesado, sin activación ni expansión *ex vivo*, con infusión del producto antes de completar la diferenciación celular *in vitro*. La expansión, diferenciación y adquisición del fenotipo efector ocurren íntegramente *in vivo* en el contexto del microentorno tumoral y de los ligandos estimuladores endógenos. Datos preliminares de fase 1 del producto UF-Kure19 (un CAR anti-CD19 de segunda generación con 4-1BB) presentados en ASH 2024 evaluaron 10 pacientes con LNH R/R, demostrando preservación del fenotipo *naive*, *central memory* y *efector memory* en el producto infundido, consistente con los niveles preaféresis, lo que valida la hipótesis de que la ausencia de expansión *ex vivo* preserva íntegramente el *fitness* celular^[52]. La *stemness* del inóculo es máxima por definición, con potencial para eliminar el agotamiento basal y maximizar la persistencia *in vivo*. Las ventajas adicionales incluyen reducción drástica de costos de manufactura, eliminación del riesgo de fallo de manufactura por

progresión de enfermedad durante la espera, y posibilidad de descentralización productiva hacia centros de menor escala. Los datos clínicos son aún muy preliminares y su implementación a escala requiere validación prospectiva rigurosa.

Doble Diana: Específicos Tándem y Bicistrónicos

La pérdida o regulación negativa del antígeno di-ana CD19 ocurre en aproximadamente el 30-40% de las recaídas post-CAR-T en LDCGB y constituye el principal mecanismo de resistencia adaptativa a los productos monodirigidos actuales. El antígeno CD20 mantiene su expresión en la mayoría de estas recaídas, lo que lo convierte en el blanco complementario preferido. Dos arquitecturas moleculares distintas abordan este problema. Los *tándem* CAR específicos integran dos dominios de reconocimiento antigénico (scFv) en una única proteína quimérica con señalización compartida. Los productos Bicistrónicos codifican dos receptores CAR independientes en la misma célula T mediante un vector con sitio IRES o péptido de autoescisión P2A, con dominios coestimuladores diferenciados, combinando la activación intensa de CD28 con la persistencia favorecida por 4-1BB, aunque con mayor complejidad de manufactura. Ambas estrategias requieren la pérdida simultánea de CD19 y CD20 para el escape tumoral, un evento considerablemente menos probable que la pérdida aislada de CD19^[53, 54].

Zamtocabtagene autoleucel (zamto-cel) es un tándem CAR específico CD20/CD19 (scFv Leu16 y FMC63) con coestimulación 4-1BB, fabricado en plataforma CliniMACS Prodigy en formulación fresca con tiempo *vein-to-vein* de 13-15 días. El ensayo aleatorizado DALY 2-EU (NCT04844866) comparó zamto-cel frente a quimioterapia (R-GemOx o POLA-BR) en LDCGB R/R no elegibles para TACPH con recaída o progresión dentro de los 24 meses: la SLE mediana fue de 6,21 meses (IC95%: 3,84-13,77) para zamto-cel versus 2,53 meses (IC95%: 1,97-3,35) para R-GemOx (HR 0,39; IC95%: 0,27-0,58; $p < 0,0001$), con SLP mediana de 8,5 versus 3,3 meses (HR 0,43) y SLC grado mayor o igual a 3 en solo el 5% de los pacientes^[55, 56]. La reducción del 61% en el riesgo de evento en un ensayo aleatorizado representa la primera demostración de beneficio clínico significativo de un CAR-T específico tándem en linfoma.

KITE-363 y KITE-753 (Kite/Gilead) son productos

Bicistrónicos anti-CD19/CD20 en desarrollo clínico de fase inicial que utilizan la plataforma DuoCore: un CAR anti-CD19 con coestimulación CD28 y un CAR anti-CD20 con coestimulación 4-1BB, independientes pero coexpresados en la misma célula T. KITE-753 incorpora además manufactura rápida que preserva Tscm para combinar la ventaja de la doble diana con el *fitness* del producto de nueva generación^[56].

Plataformas Alogénicas

Las terapias CAR-T alogénicas, derivadas de donantes sanos, permiten producción en lotes estandarizados con disponibilidad inmediata, eliminando los fallos de manufactura, el tiempo de espera y la variabilidad del producto autólogo. Los obstáculos fundamentales son la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) mediada por el TCR del donante y el rechazo mediado por el sistema inmune del receptor, por células T citotóxicas mediante reconocimiento alogénico directo y células NK mediante reconocimiento *missing self* ante la ausencia de CMH-I en el producto editado. La edición genómica mediante CRISPR-Cas9 para suprimir el TCR del donante y el CMH-I del producto es el enfoque predominante, aunque la eliminación del CMH-I expone el producto al reconocimiento por células NK del receptor, lo que requiere estrategias adicionales de evasión inmune^[57].

Vispa-cel (CB-010; Caribou Biosciences) es un CAR-T alogénico anti-CD19 con tres ediciones CRISPR-Cas9: eliminación del TCR para prevención de EICH, expresión del CAR anti-CD19, y eliminación de PD-1 para reducir el agotamiento funcional; la primera plataforma alogénica en incorporar la disrupción de un punto de control inmunológico como estrategia de mejora de la persistencia^[58]. El ensayo ANTLER (NCT04637763) evalúa vispa-cel en LNH-B R/R precedida de linfodepleción con ciclofosfamida y fludarabina. En la cohorte confirmatoria (n=22, seguimiento 6 meses), la ORR fue del 82% con RC del 64% y SLP a 12 meses del 51% (IC95%: 28-70%); en el perfil optimizado (n=35, seguimiento 11,8 meses), ORR del 86%, RC del 63% y SLP a 12 meses del 53% (IC95%: 34-69%). No se observó EICH clínicamente significativa en ninguna cohorte, validando la estrategia de eliminación del TCR^[59]. La actividad antitumoral comparable con productos autólogos de referencia es un hallazgo de alta relevancia, dado que los productos

allogénicos han mostrado históricamente respuestas menos duraderas por el rechazo progresivo del producto. Otras plataformas en evaluación activa incluyen ALLO-501/501A^[60]. El campo evoluciona hacia estrategias de edición multiplex, con eliminación combinada de TCR, CMH-I, CD52, PD-1 y TET2, con inserción simultánea de moléculas de evasión de células NK, para maximizar tanto la persistencia como la tolerancia inmunológica bidireccional.

CONCLUSIONES

La terapia con células CAR-T ha revolucionado el tratamiento de las malignidades hematológicas B, particularmente el LNH-B. Esta terapia ha demostrado efectividad en pacientes con varias líneas de tratamiento y se está moviendo a líneas más tempranas, constituyendo una nueva opción para pacientes con LNH-B.

La revolución no sólo abarca las indicaciones sino también un constante cambio en el proceso de

manufactura que busca productos disponibles más rápidamente, más efectivos y menos tóxicos. Por otro lado, la manufactura automatizada y descentralizada reducirá la dependencia de instalaciones GMP de alta complejidad, ampliando el alcance geográfico de estas terapias.

La resistencia antigénica seguirá siendo el principal obstáculo para la durabilidad de las respuestas. Aún con doble diana CD19/CD20, pueden emerger resistencias por pérdida simultánea de ambos antígenos o por mecanismos no antigénicos. El diseño de construcciones CAR dirigidas a antígenos alternativos (CD22, ROR1, FcRH5) y los enfoques combinados con moduladores del microentorno constituirán el núcleo de la investigación de la próxima década.

La incorporación de estas terapias en nuestro país requerirá aprobación regulatoria, desarrollo de infraestructura certificada, protocolos de manejo de toxicidades con recursos apropiados y mecanismos de financiamiento sostenibles.

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

Bibliografía

1. Fujiwara, Y., et al., The Past, Present, and Future of Clinically Applied Chimeric Antigen Receptor-T-Cell Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022. 15(2).
2. Kuwana, Y., et al., Expression of chimeric receptor composed of immunoglobulin-derived V regions and T-cell receptor-derived C regions. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987. 149(3): p. 960–8.
3. Gross, G., T. Waks, and Z. Eshhar, Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1989. 86(24): p. 10024–8.
4. Eshhar, Z., et al., Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993. 90(2): p. 720–4.
5. Bird, R.E., et al., Single-chain antigen-binding proteins. *Science*, 1988. 242(4877): p. 423–6.
6. Lenschow, D.J., T.L. Walunas, and J.A. Bluestone, CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol*, 1996. 14: p. 233–58.
7. Krause, A., et al., Antigen-dependent CD28 signaling selectively enhances survival and proliferation in genetically modified activated human primary T lymphocytes. *J Exp Med*, 1998. 188(4): p. 619–26.
8. Savoldo, B., et al., CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest*, 2011. 121(5): p. 1822–6.
9. Imai, C., et al., Chimeric receptors with 4-1BB signaling capacity provoke potent cytotoxicity against acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2004. 18(4): p. 676–84.
10. Campana, D., H. Schwarz, and C. Imai, 4-1BB chimeric antigen receptors. *Cancer J*, 2014. 20(2): p. 134–40.
11. Dias, J., et al., CAR-T cell manufacturing landscape-Lessons from the past decade and considerations for early clinical development. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2024. 32(2): p. 101250.
12. Urbano-Ispizua, A., N.N. Shah, and N. Kekre, Point-of-care CAR T manufacturing solutions: can 1 model fit all? *Blood Adv*, 2024. 8(23): p. 6133–6136.
13. O'Reilly, M.A., et al., A novel predictive algorithm to personalize autologous T-cell harvest for chimeric antigen receptor T-cell manufacture. *Cytotherapy*, 2023. 25(3): p. 323–329.
14. Wang, X., et al., Depletion of high-content CD14(+) cells from apheresis products is critical for successful transduction and expansion of CAR T cells during large-scale cGMP manufacturing. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2021. 22: p. 377–387.
15. Arndt, B., et al., Analysis of TCR activation kinetics in

- primary human T cells upon focal or soluble stimulation. *J Immunol Methods*, 2013. 387(1-2): p. 276–83.
16. Qasim, W., et al., Molecular remission of infant B-ALL after infusion of universal TALEN gene-edited CAR T cells. *Sci Transl Med*, 2017. 9(374).
 17. Hu, Y., et al., Safety and efficacy of CRISPR-based non-viral PD1 locus specifically integrated anti-CD19 CAR-T cells in patients with relapsed or refractory Non-Hodgkin's lymphoma: a first-in-human phase I study. *EClinicalMedicine*, 2023. 60: p. 102010.
 18. Locke, F.L., et al., Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2022. 386(7): p. 640–654.
 19. Kamdar, M., et al., Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet*, 2022. 399(10343): p. 2294–2308.
 20. Fowler, N.H., et al., Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med*, 2022. 28(2): p. 325–332.
 21. Jacobson, C.A., et al., Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2022. 23(1): p. 91–103.
 22. Morschhauser, F., et al., Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study. *Nat Med*, 2024. 30(8): p. 2199–2207.
 23. Wang, M., et al., KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2020. 382(14): p. 1331–1342.
 24. Wang, M., et al., Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *J Clin Oncol*, 2024. 42(10): p. 1146–1157.
 25. Palomba, M.L., et al., Lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma (TRANSCEND FL): primary analysis results from the global, multicohort, single-arm, phase 2 study. *Lancet*, 2026. 407(10532): p. 963–975.
 26. Siddiqi, T., et al., Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 study. *Lancet*, 2023. 402(10402): p. 641–654.
 27. Schuster, S.J., et al., Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2019. 380(1): p. 45–56.
 28. Kamdar, M., et al., Lisocabtagene Maraleucel Versus Standard of Care for Second-Line Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: 3-Year Follow-Up From the Randomized, Phase III TRANSFORM Study. *J Clin Oncol*, 2025. 43(24): p. 2671–2678.
 29. Bishop, M.R., et al., Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2022. 386(7): p. 629–639.
 30. Westin, J.R., et al., Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2023. 389(2): p. 148–157.
 31. Thieblemont, C., et al., Efficacy of Tisagenlecleucel in Adult Patients (Pts) with High-Risk Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (r/r FL): Subgroup Analysis of the Phase II Elara Study. *Blood*, 2021. 138: p. 131.
 32. Neelapu, S.S., et al., Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucel in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood*, 2024. 143(6): p. 496–506.
 33. Canelo-Vilaseca, M., et al., Lymphodepletion chemotherapy in chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) cell therapy in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 2025. 60(5): p. 559–567.
 34. Gea-Banacloche, J.C., Infectious complications of chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies. *Semin Hematol*, 2023. 60(1): p. 52–58.
 35. Wesson, W., et al., Timing of Toxicities and Non-Relapse Mortality Following CAR T Therapy in Myeloma. *Transplant Cell Ther*, 2024. 30(9): p. 876–884.
 36. Ahmed, N., et al., Optimizing the post-CAR T monitoring period in recipients of axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, and lisocabtagene maraleucel. *Blood Adv*, 2024. 8(20): p. 5346–5354.
 37. Sutherland, N.M., et al., Association of CD19(+)-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality. *J Allergy Clin Immunol*, 2025. 155(2): p. 605–615.
 38. Neelapu, S.S., et al., Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*, 2017. 377(26): p. 2531–2544.
 39. Abramson, J.S., et al., Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*, 2020. 396(10254): p. 839–852.

40. Chavez, J.C., et al., Three-year follow-up analysis of first-line axicabtagene ciloleucel for high-risk large B-cell lymphoma: the ZUMA-12 study. *Blood*, 2025. 145(20): p. 2303–2311.
41. Available from: ClinicalTrials.gov. A study of axicabtagene ciloleucel as first-line therapy for high-risk large B-cell lymphoma (ZUMA-23). Identifier: NCT05605899.
42. Song, H.W., et al., CAR-T cell expansion platforms yield distinct T cell differentiation states. *Cytotherapy*, 2024. 26(7): p. 757–768.
43. Cadinanos-Garai, A., et al., High-dimensional temporal mapping of CAR T cells reveals phenotypic and functional remodeling during manufacturing. *Mol Ther*, 2025. 33(5): p. 2291–2309.
44. Filosto, S., et al., Product Attributes of CAR T-cell Therapy Differentially Associate with Efficacy and Toxicity in Second-line Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7). *Blood Cancer Discov*, 2024. 5(1): p. 21–33.
45. Chan, J.D., et al., FOXO1 enhances CAR T cell stemness, metabolic fitness and efficacy. *Nature*, 2024. 629(8010): p. 201–210.
46. Tsao, S.T., et al., Rapidly Manufactured CAR-T with Conserved Cell Stemness and Distinctive Cytokine-Secreting Profile Shows Improved Anti-Tumor Efficacy. *Vaccines (Basel)*, 2024. 12(12).
47. Chen, S. and D. Liu, Rapid manufacturing of CAR-T therapy: strategies and impact. *Trends Biotechnol*, 2025. 43(4): p. 745–748.
48. Dickinson, M.J., et al., A Novel Autologous CAR-T Therapy, YTB323, with Preserved T-cell Stemness Shows Enhanced CAR T-cell Efficacy in Preclinical and Early Clinical Development. *Cancer Discov*, 2023. 13(9): p. 1982–1997.
49. Riedell, P.A., et al., Rapcabtagene Autoleucel (YTB323) in Patients (Pts) with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R/R DLBCL): Phase II Trial Clinical Update. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 67–67.
50. Westin, J., et al., Rapcabtagene autoleucel (YTB323) for patients with first line high-risk large B-cell lymphoma: Phase II interim results. *Blood*, 2025. 146(Supplement 1): p. 670–670.
51. Westin, J., et al., Phase II Interim Results for Rapcabtagene Autoleucel (YTB323) in Patients with First-Line, High-Risk Large B-cell Lymphoma. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2026. 32(2, Supplement): p. S48–S49.
52. Deng, C., et al., Phase I Study Results of UF-Kure19, a CAR-T Product Manufactured in Less Than 1 Day, in Patients with Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 94–94.
53. de Oliveira Canedo, G., C. Roddie, and P.J. Amrolia, Dual-targeting CAR T cells for B-cell acute lymphoblastic leukemia and B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv*, 2025. 9(4): p. 704–721.
54. Luond, F., et al., DLBCL Cells Emerge after CD19 CAR T Cells with Cross-Antigen Resistance and a Gene Signature Predictive of Clinical CAR T-cell Response. *Blood Cancer Discov*, 2025. 6(6): p. 580–601.
55. Borchmann, P., et al., Zamtocabtagene autoleucel, a tandem CD20-CD19 directed CAR-T cell therapy as second-line treatment for Relapsed/Refractory large B-cell lymphoma: primary analysis of the randomized, pivotal DALY 2-EU study. *Blood*, 2025. 146(Supplement 1): p. 669–669.
56. Balke-Want, H., et al., Zamtocabtagene autoleucel in relapsed/refractory B-NHL: 5-year follow-up of a CD20/19 tandem CAR T-cell phase 1 trial. *Blood Adv*, 2026. 10(7): p. 2395–2405.
57. Shokati, A., et al., Allogeneic CART progress: platforms, current progress and limitations. *Front Immunol*, 2025. 16: p. 1557157.
58. Hu, B., et al., A CRISPR-edited allogeneic anti-CD19 CAR-T cell therapy with a PD-1 knockout (CB-010) in patients with relapsed/refractory B cell non-Hodgkin lymphoma (r/r B-NHL): Updated phase 1 results from the ANTLER trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2024. 42(16_suppl): p. 7025–7025.
59. Hamadani, M., et al., Vispa-Cel, an Allogeneic Anti-CD19 CAR-T cell Therapy with a PD-1 Knockout, In Patients with relapsed/refractory B cell Non-Hodgkin Lymphoma (r/r B-NHL): Updated Results from the Antler Phase 1 Clinical Trial. *Transplantation and Cellular Therapy*, Official Publication of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy, 2026. 32(3): p. S1.
60. Locke, F.L., et al., Allogeneic Chimeric Antigen Receptor T-Cell Products Cemacabtagene Ansedgileucel/ALLO-501 in Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Phase I Experience From the ALPHA2/ALPHA Clinical Studies. *J Clin Oncol*, 2025. 43(14): p. 1695–1705.



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.

Evaluación de las principales causas de incapacidad clínica para la donación de sangre en Belo Horizonte: análisis retrospectivo

Evaluation of the main causes of clinical ineligibility for blood donation in Belo Horizonte: a retrospective analysis

Brant Rocha JG¹ ; Santos Rainato G¹ ; Tolentino Matos C² 
Gontijo P^{1,2} ; Torresan Delamain M^{1,2} 

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

² Vita Hemoterapia, Belo Horizonte, Brazil.

gustavosrainato@gmail.com
jgbrantr@gmail.com

Fecha recepción: 30/5/2025

Fecha aprobación: 4/3/2026



COMUNICACIÓN
BREVE

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 104-109
Enero - Abril 2026

Palabras claves: transfusión sanguínea, donantes de sangre, selección de donante.

Keywords: blood transfusion, blood donors, donor selection.

Abstract

Background. Although rigorous donor selection is essential to blood safety, the deferral process can have negative impacts on the blood supply. Many deferred donors do not return, often due to negative feelings associated with being deferred. Deferral rates and the reasons for deferral vary across different blood centers. An understanding of these deferral rates and underlying reasons can help in designing more effective recruitment strategies and alleviate blood shortages, which are critical for the treatment of many patients.

Objective. This study aimed to investigate the rates and reasons for donor deferral.

Methods. A retrospective study (2019-2022) was conducted at a homonucleus. Donor deferrals were analyzed based on demographic characteristics.

Results. Among 98827 candidates, 18974 (19,16%) were deferred. Temporary deferrals accounted for (88,8%), permanent for 8,20%, and withdrawals for

2,74%. The most prevalent causes were divided into the following groups: HIV/hepatitis-related risk factors (38,9%), general ineligibility (22,1%), medical conditions (14,6%), medication use (12,9%), and other infection risks (11,3%). An association was identified between an unfit donor and his origin ($P < 0.001$). **Conclusion.** Temporary deferral is the primary cause preventing donation, highlighting the need for strategies to encourage return visits. Disseminating information about deferral causes is essential for increasing donor return rates and ensuring a stable blood supply.

Background

Blood donation in Brazil is regulated by the decree of the Ministry of Health No. 158, dated February 4, 2016. It is a voluntary, anonymous, and unpaid act of citizenship. Donor disqualification, either temporary or permanent, ensures transfusion safety, with criteria established by legislation but subject to

stricter local regulations. Those rules in the screening of blood are important to prevent diseases or harms to the patient and to the donor too. Conditions like inadequate food consumption prior to the donation, inadequate weight or rest can affect the safety of those as well. Despite the social recognition of blood donation, public awareness of deferral reasons remains limited, potentially reducing return rates among temporarily deferred individuals⁽¹⁾. Despite Brazil being one of the countries where blood donation is highly valued socially, the population has limited knowledge about the main reasons for disqualification, further complicating the evaluation process for potential donors.

Although rigorous donor selection is essential to blood safety, the deferral process can have negative impacts on the blood supply. Many deferred donors do not return, often due to negative feelings associated with being deferred. Deferral rates and the reasons for deferral vary across different blood collection centers. A better understanding of these deferral rates and underlying reasons can help in designing more effective recruitment strategies and alleviate blood shortages, which are critical for the treatment of many patients. For those reasons, the current study investigated donor deferral rates and the reasons in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, according to demographic characteristics to better understand and identify factors that influence the blood donation process.

Methods

Data collection and classification

This retrospective cross-sectional study was conducted from January 2019 to December 2022 - Blood Transfusion Center in Belo Horizonte, Minas Gerais. The Institutional Ethics Committee approved the study protocol CAAE 71110923.9.0000.5134. Donors between 16 and 69 years of age were eligible for donation. All donor candidates underwent registration and clinical screening, assessing medical history and risk factors. Deferral reasons were classified into five categories:

- 1. HIV/hepatitis-related risk factors:** high-risk sexual behavior, intravenous drug use, history of hepatitis or transfusions, tattoos, sexually transmitted infections (STIs), and recent incarceration.
- 2. Medical conditions:** chronic diseases (e.g., anemia, cardiovascular disease, autoimmune disorders), epilepsy, malignancies, and surgery history.

3. **Medication use:** drug treatments, vaccinations, or hormone therapies.

4. **General ineligibility:** weight, age restrictions, pregnancy, lactation, and unsuitable phlebotomy conditions.

5. **Other infection risks:** recent infections, travel to malaria-endemic areas, or recent dental procedures.

After clinical screening, the candidate is referred to blood donation. Blood screening included tests for hepatitis B and C, syphilis, HTLV-1/2, HIV-1/2, and Chagas disease. The records of individuals who had come for blood donation were analyzed to estimate the types of deferral (permanent or temporary). The most common reasons for deferral were determined according to the demographic characteristics (sex, age and city of origin).

Statistical analysis

Data was compiled in Microsoft Excel and analyzed using R software. Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies, while numerical variables were expressed as mean \pm standard deviation or median (1st-3rd quartile). Associations were evaluated using the Chi-square test, and numerical variables were compared with the Kruskal-Wallis test and Nemenyi post-hoc analysis. The significance level was set at 5%.

Results

Between January 2019 to December 2022 the Vita Hemoterapia - Blood Transfusion Center, of the current study received 98827 candidates for blood donation. Of those, 18974 were considered incapable of donating blood, which consists of a 19,16% rate of the total attendances. Temporary deferral with 16850 (88,8%), definitive deferral with 1592 (8,20%) and withdrawals being 532 (2,74%). The deferral rates and characteristics of the donors are summarized in Table 1. The deferral rate was similar between men and women (17,3% versus 19,0%) The age groups of the individuals who came for blood donation with most attendees were from 31 to 50 (62,9 - 58,2%), 30 or less (20,740 - 19,4%) and followed by 51 or over (15,833 - 14,8%). However, the total number of deferrals was different, attendances made by people from 21-30 followed by people from 31-40 years old were the ones with most deferrals (36,5%).

Considering the group of causes of blood deferral, the current study divided the causes in 5 main categories (Table 2). Being the most prevalent in a crescent order approximately: HIV/Hepatitis-related risk factors (38,9%; 95% CI 38,2% – 39,6%), medical conditions (14,6%; 95% CI 14,2% – 15,2%), medical use (12,9%; 95% CI 12,4% – 13,4%), general ineligibility (22,1%; 95% CI 21,5% – 22,7%), other infections risk (11,3%; 95% CI 10,9% – 11,8%).The most prevalent causes without groups by total number of deferrals were: sexual contact (2687); risky behavior (2379); medical drugs use (1987); acupuncture, piercing or tattoo (1494); safety exclusion (1175) (Table 2).

bility (22,1%; 95% CI 21,5% – 22,7%), other infections risk (11,3%; 95% CI 10,9% – 11,8%).The most prevalent causes without groups by total number of deferrals were: sexual contact (2687); risky behavior (2379); medical drugs use (1987); acupuncture, piercing or tattoo (1494); safety exclusion (1175) (Table 2).

Table 1. Characteristics of the individuals who came for blood donation

Total number of potential donors	Total Number : 98827
Men	52478 (53.1%)
Women	46349 (46.9%)
Age groups	
16-30	20.740 (19.4%)
31-50	62.254 (58,2%)
51 or over	15.833 (14,8%)
Total number of deferrals	18974
30 years or less	7575 (39,9%)
31 to 50 years	8327 (43,8%)
51 years or more	3072 (16,2%)

Table 2. Main causes of blood deferral

Categories	Causes	Total
HIV/hepatitis-related risk factors	Sexual contact, Steady partner for less than 6 months, STIs, Transfusion STIs, Acupuncture, Piercing or Tattoo, Previous Blood transfusion, Illicit drugs use	7386 (38,9%; CI 38,2% – 39,6%)
Medical conditions	Recent surgery, Low hemoglobin or hematocrit , Injury, Arterial Hypotension, Flu-like symptoms, High body temperature, Headache, Tachy or Bradycardia,Anemia, Hematologic diseases, Dermatologic diseases, Cardiovascular diseases, Autoimmune diseases, Hypertension, Hyper or Hypothyroidism, Cancer, Gastrointestinal diseases, Epilepsy, Lung diseases, Neurologic diseases, Arrhythmia, Human spongiform encephalopathy, Endocrinologic diseases, Nephrologic diseases, Gout, Stroke, Psychiatric diseases, Superficial thrombophlebitis, Alcohol use, Chronic Alcoholism, Severe allergy, active allergy manifestation, Allergy desensitization,	2785 (14,6%; CI 14,2% – 15,2%)
Medical use	Vaccination, medical drugs use	2450 (12,9%; CI 12,4% – 13,4%)
General Ineligibility	Endoscopic procedure, dental treatment, Dermatologic procedure, Safety exclusion, Withdrawal, Inadequate food consumption prior to the donation, Inadequate weight, inadequate rest, Gap between donations, detention or prison, birth or abortion, pregnancy, Breastfeeding, Others.	4196(22,1%; CI 21,5% – 22,7%)
Other Infection Risks	Infectious diseases, Malaria epidemiology concerns, Human spongiform encephalopathy epidemiology concerns, West Nile Virus epidemiology concerns, Chagas disease epidemiology concerns	2157 (11,3%; CI 10,9% – 11,8%)

Table 1. Characteristics of the individuals who came for blood donation

Referring to the regions, the potential donors were divided by those from the capital city, Belo Horizonte, the other cities considered metropolitan and the countryside cities. Those characteristics were analyzed with the year of attendance and with the five main causes of blood deferral. The order of main causes of deferral in the blood donors from the capital city were: sexual contact; risky behavior; medical drugs use; acupuncture, piercing or tattoo; safety exclusion. People of the metropolitan region were: sexual contact and risky behavior with the same number; medical drugs use; acupuncture, piercing or tattoo; safety exclusion. Whereas the order of the main causes from the countryside cities blood donors deferrals were: sexual contact; risky behavior; acupuncture, piercing or tattoo; medical drugs use; safety exclusion. When associating the donor's city of origin and the unfit donor, the analysis suggests that donors from the capital had a higher rate of unfitness to donate blood ($P < 0.001$). (Table 3)

Discussion

The eligibility criteria for blood donors are to

strengthen the safety of both donor and recipient; however, failure to meet this criterion leads to negative effects for donors as well as blood bank centers⁽²⁾.

Therefore, it is crucial to reduce the rejection rate as much as possible. For this, the etiological distribution of donor rejection has to be studied and analyzed carefully so that appropriate measures can be taken to reduce it. The eligibility criteria for blood donors are defined by the institutional agencies, with the aim of protecting the donors as well as the patient⁽³⁾.

Our study demonstrated the unfitness for blood donation between January 2019 and December 2022 at the Blood transfusion center was 18,974 (19.2%) out of a total of 98,827 total attendances. This percentage is also observed in other analyses, such as the study by Roque⁽⁴⁾, which reported an unfit rate of 15.38% among candidates, and the study by Rohr⁽⁵⁾, which indicates a Brazilian average of 20% unfitness between 2005 and 2010.

The unfitness cases described in this study were

Table 3. Characteristics of deferral patents by city of origin

Characteristics	Total N N = 19,423 ¹	Capital N = 10,964 ¹	Country- side N = 2,607 ¹	Metropo- litan N = 5,852 ¹	p ² value
Year					<0.001
2019	5,124 (26%)	2,800 (26%)	845 (32%)	1,479 (25%)	
2020	4,928 (25%)	2,949 (27%)	563 (22%)	1,416 (24%)	
2021	4,981 (26%)	2,750 (25%)	671 (26%)	1,560 (27%)	
2022	4,390 (23%)	2,465 (22%)	528 (20%)	1,397 (24%)	
Cause of deferral					<0.001
Acupuncture, piercing or tattoo	1,494 (15%)	770 (14%)	170 (13%)	554 (19%)	
Risky behavior	2,379 (24%)	1,270 (24%)	402 (30%)	707 (24%)	
Safety exclusion	1,175 (12%)	681 (13%)	139 (10%)	355 (12%)	
Sexual contact	2,687 (28%)	1,452 (27%)	402 (30%)	833 (28%)	
Medical drugs use	1,987 (20%)	1,229 (23%)	232 (17%)	526 (18%)	

¹n (%); Median (Q1, Q3)

²Chi-square test; Kruskal-Wallis Test

mainly identified as temporary deferrals, with 16850 cases (88.8%). This is corroborated by the study by Mingrone⁽⁶⁾, in which the author states that these participants do not return to donate once they become eligible again. Thus, a large percentage of people are motivated to donate blood, but due to a lack of information during their first attempt, they do not return to complete the process.

The main clinical reason for unfitness among blood donors at the Hemonucleos center was HIV/ hepatitis-related risk factors, with 7,386 unfit individuals (38,9%) out of the entire population studied. This data showed that those behavioral reasons to blood deferral were more relevant than in Roque's study⁽⁴⁾, which indicates the significant representation of inappropriate sexual contact for donation, accounting for 15.98% of all unfit individuals, suggesting an important factor that should be investigated at all stages of donation, from the clinical interview to serological markers that may change due to sexual behavior.

The study had some limitations. Usually, the first cause of deferral identified in a potential donor is credited as the sole reason for ineligibility for blood donation. For this reason, rarer causes of blood deferral, which are asked about later, could be underestimated. Since this is an observational study using regional data, the article can be considered to have low external validity. However, it describes important epidemiological data from one of the most economically significant regions of Brazil and contains relevant information that can contribute to the literature and influence new studies.

In addition, the findings of the study are consistent with other published studies. For this reason, the data analyzed in the current article are important

for further consolidating findings in the field of hemotherapy.

Conclusion

By analyzing the data from the Vita Hemotherapy Blood Center, it was possible to conclude that temporary deferral constitutes the majority of cases that prevent blood donation. This fact indicates the need to create strategies to encourage temporarily unfit individuals to return to the service once they become eligible again, and to engage this group in order to establish regular donations.

The most prevalent causes, when not grouped by the total number of deferrals, can only be addressed by providing individuals with information about what qualifies them for donation. Therefore, it is vital to increase the dissemination of information about blood donation in Brazil by healthcare professionals, who often perform actions that result in individuals becoming unfit, such as administering vaccines, prescribing medications, and other procedures, as well as by knowledge dissemination institutions, educational centers and media outlets, for example.

Furthermore, the clinical and laboratory screening of donors is an extremely important process for ensuring safe blood transfusions. In order to improve this process, it is necessary for blood centers to conduct a thorough analysis of their donor data to more specifically identify the profile of this group, increasing the number of donations from those who are eligible and excluding those who are unfit.

Funding

The article received a PROBIC fund (Scholarship) from the Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

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

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

Bibliografía

1. Ministério Da Saúde [Internet]. bvsms.saude.gov.br. 2016 [cited 2024 Nov 18]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2016/prt0158_04_02_2016.html
2. Agnihotri N. Whole Blood Donor Deferral Analysis at a Center in Western India. Asian Journal of Transfusion Science [Internet]. 2010 [cited 2020 Feb 10];4(2):116. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2937288/>
3. Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (Brasil) MDS. Triagem Clínica De Doadores De Sangue. 2001.
4. Ribeiro Roque D, Furtado de Amorim Nahmias N, Alves da Fonseca R, Christian Almeida de Carvalho F. Prevalência De Inaptidão Em Doadores De Sangue Por Insuficiência De hemoglobina/hematócrito Em Um Hemocentro Do Extremo Norte Do Brasil. *Revista De Saúde Coletiva Da UEFS* [Internet]. 2022 Jul 31 [cited 2023 May 11];12(2):e7751. Available from: <https://periodicos.uefs.br/index.php/saudecoletiva/article/view/7751>
5. Rohr JI, Boff D, Lunkes DS. PERFIL DOS CANDIDATOS INAPTOS PARA DOAÇÃO DE SANGUE NO SERVIÇO DE HEMOTERAPIA DO HOSPITAL SANTO ÂNGELO, RS, BRASIL. *Revista De Patologia Tropical* [Internet]. 2012 Mar 30 [cited 2023 May 9];41(1). Available from: <https://revistas.ufg.br/iptsp/article/view/17750>
6. Mingrone C, Gabriela M, Carlos, Eduarda Penhalber, Raquel Barutti Basilio, Cortez. CAUSAS MAIS COMUNS DE INAPTIDÃO PARA DOADORES DE SANGUE E HEMODERIVADOS DE ACORDO COM SEXO. *Brazilian Journal of Global Health*. 2022 Jul 22;2(6):17–21.



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.

Actividad de ADAMTS13 por método de quimioluminiscencia

ADAMTS13 activity measurement
by chemiluminescence method

Lopez MS^{1,2} ; Berger CS^{1,2} ; Martinuzzo ME^{1,2} .

¹ Sector Hematología, Área Hemostasia del Laboratorio Central
del Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

² Universidad del Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

lopezmarinasol@gmail.com

Fecha recepción: 8/4/2026
Fecha aprobación: 17/4/2026



LABORATORIO

HEMATOLOGÍA
Volumen 30 n° 1: 110-113
Enero - Abril 2026

Palabras claves: ADAMTS13,
púrpura trombocitopénica trombótica.

Keywords: ADAMTS13,
thrombotic thrombocytopenic purpura.

Introducción

ADAMTS13 es una metaloproteinasas, específicamente una desintegrina, que presenta un motivo trombospondina tipo 1 miembro 13. Es la proteasa del factor de von Willebrand (VWF), ya que es responsable de clivar al factor en multímeros de menor tamaño y de intervenir en la regulación de su actividad⁽¹⁾.

La deficiencia de ADAMTS13 lleva al aumento de multímeros ultra grandes del factor de von Willebrand, causa de la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)⁽²⁾, debido a que estos multímeros son altamente trombogénicos.

La PTT es una microangiopatía trombótica rara caracterizada por anemia hemolítica mecánica, trombocitopenia por consumo y otros síntomas generados por el daño isquémico de órganos terminales causado por trombosis microvascular, presentando una actividad de ADAMTS13 menor al 10%⁽³⁾, por lo que la medición de la actividad de esta proteasa es de suma importancia para el diagnóstico de esta enfermedad.

Fundamento del inmunoensayo quimioluminiscente (CLIA)

El HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity es un CLIA, cuantitativo y totalmente automatizado para medir la actividad de ADAMTS13 en plasma citratado mediante la incorporación en el equipo de un cartucho que contiene partículas magnéticas liofilizadas recubiertas de un sustrato peptídico como fase sólida y un sistema de detección quimioluminiscente.

El ensayo consta de 2 pasos:

1°. Se mezcla la muestra con el tampón de ensayo y las partículas magnéticas que se encuentran recubiertas, a través de un anticuerpo monoclonal anti Glutación S Transferasa específico, con un sustrato peptídico GST-VWF73 recombinante que contiene un sitio de escisión para la ADAMTS13 en el VWF. La cantidad de sustrato escindido es proporcional a la actividad de la proteasa. Luego de la separación magnética de las partículas y un posterior lavado, se procede al paso 2°.

2°. Se agrega un anticuerpo monoclonal marcado

con isoluminol, que reacciona específicamente con el péptido escindido, seguido de una incubación. Posteriormente, se lleva a cabo una segunda separación magnética y lavado. Por último, se añaden dos reactivos desencadenantes y se procede a medir la reacción quimioluminiscente en unidades relativas de luz (RLUs) con el sistema óptico ACL AcuStar. Los RLUs son directamente proporcionales a la actividad de ADAMTS13 en la muestra (Figura 1).

Materiales

ADAMTS13 Activity Cartridge: cartucho con una capacidad de 25 determinaciones. Cada cartucho contiene:

- 1 vial de partículas magnéticas liofilizadas recubiertas con un sustrato peptídico GST-VWF73 recombinante.
- 1 vial de trazador que consiste en un anticuerpo monoclonal marcado con isoluminol.
- Los reactivos están en un tampón MES o HEPES que contiene albúmina de suero bovino, trehalosa, hidrolizado de gelatina, IgG de ratón, estabilizadores y conservantes.

El kit para realizar el ensayo provee los siguientes materiales:

- buffer de resuspensión,
- calibradores 0, 1 y 2 con concentraciones que va-

rían en cada lote, presentando valores aproximados de 0%, 8% y 98%, respectivamente.

Características preanalíticas y analíticas

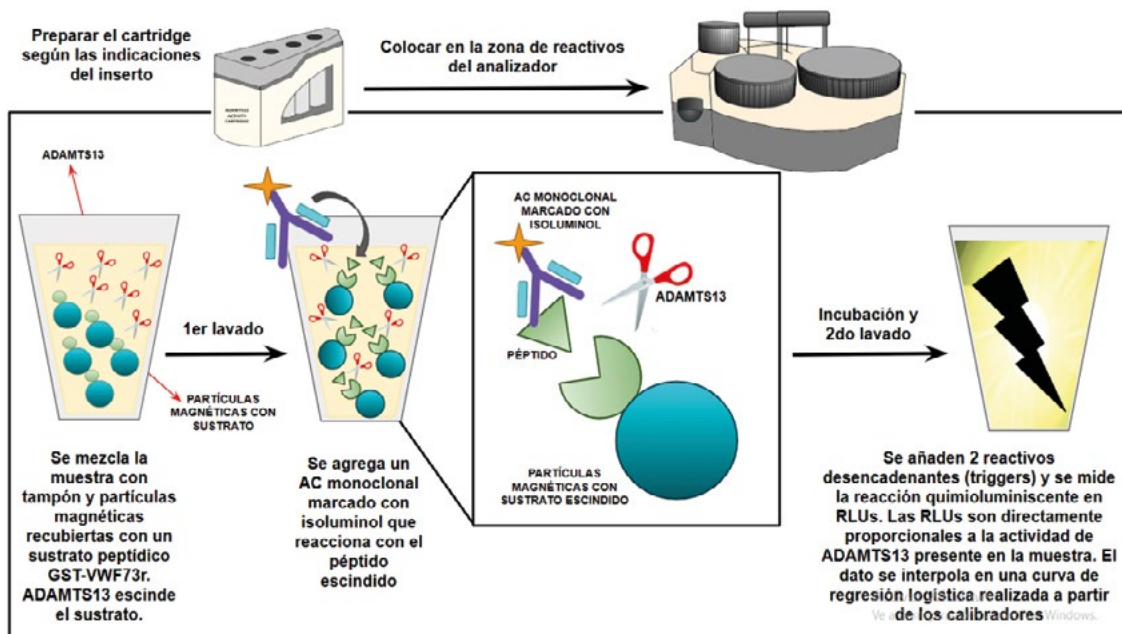
La recolección de la muestra debe realizarse en tubo de citrato de sodio 3.2% y centrifugar posteriormente a 3000 rpm para obtener plasma citratado y proceder a su análisis. **Las muestras conteniendo ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) no deben ser utilizadas** en los ensayos de actividad de ADAMTS13, debido a que este importante quelante de cationes divalentes inhibe la actividad de esta metaloproteinasa Ca²⁺ y Mg²⁺ dependiente.

En el caso de tener que almacenar la muestra y no analizarla en el momento, se debe separar el plasma del tubo primario y almacenar a -70°C y, cuando se deba realizar la corrida analítica, dicho plasma congelado debe ser descongelado en baño termostático a 37°C (la muestra ya descongelada no debe congelarse nuevamente).

- **Calibración.** Antes de realizar la calibración del ensayo se deben seguir correctamente las instrucciones para la preparación del *ADAMTS13 Activity Cartridge* que aparecen en el inserto del kit de reactivos.

El proceso de calibración se lleva a cabo de manera automática en el equipo AcuStar a través de la colocación de los 3 calibradores en el equipo (0, 1 y

Figura 1. Fundamento de la técnica *Adamts13 Activity*.



AC: Anticuerpo, RLUs: Unidades relativas de luz.

2) que cubren un rango entre 0% y 90% de actividad aproximadamente. La curva obtenida es comparada con una curva preestablecida para el lote a calibrar, comprendiendo desde valores bajos hasta 150% de actividad, aproximadamente.

La calibración debe realizarse de forma obligatoria al poner en uso el lote del reactivo. Es importante destacar que, ante la utilización de un nuevo cartucho que presenta el mismo número de lote que el previo ya calibrado, no es necesario recalibrar, sólo hay que procesar los controles de calidad y, si los mismos no arrojan resultados satisfactorios, se deberá repetir la calibración.

Nota. Basándose en la experiencia de los autores se recomienda que, previo a una nueva jornada, y con el cartucho que ya está en el equipo, se extraiga dicho cartucho del equipo y se homogenice manualmente con movimientos circulares apoyado sobre la mesada de trabajo (no invertir para evitar volcar su contenido). Este procedimiento se considera necesario, ya que las partículas suelen precipitar ligeramente cuando el cartucho se encuentra estático durante mucho tiempo. Si bien el equipo mueve los cartuchos cuando se realiza el análisis de muestras, en ciertas ocasiones dicho movimiento puede no ser suficiente.

- **Control de calidad.** *von Willebrand Factor Controls* son los controles de calidad comerciales diseñados para esta prueba. El kit de controles provee tres viales de control normal y tres de low o patológico. Los valores asignados de los controles varían con cada lote, teniendo una media aproximada de 95% y 39%, respectivamente.

Nota. La *performance* analítica de precisión en condiciones de repetibilidad (<5% para ambos niveles de control) y de precisión intermedia (9.2% para control normal y 6.6% para control *low*) informadas por el fabricante deben ser verificadas por cada laboratorio.

- **Estabilidad.** El fabricante postula que, si no fueron abiertos, los mismos son estables hasta la fecha de caducidad si se mantienen a una temperatura entre 2 a 8 °C. Una vez abiertos, la estabilidad es la siguiente:
 - ADAMTS13 Activity Cartridge: 56 días *on board*.
 - Calibradores: 5 horas *on board*. Se recomienda, una vez que el instrumento permita extraerlos, mantenerlos fuera del equipo y a una temperatura entre 2-8°C.

Nota. Los calibradores, así como los controles, podrían ser freezados a -70°C para prolongar su estabilidad y poder reutilizarlos, sólo si el usuario lo verifica, ya que este procedimiento no está contemplado en las recomendaciones del fabricante.

- **Limitaciones.** EL fabricante informa en el inserto que los resultados no se ven afectados con valores de hemoglobina hasta 500 mg/dL, bilirrubina hasta 18 mg/dL, triglicéridos hasta 1250 mg/dL, VWF hasta 200 UI/dL, heparina de bajo peso molecular y no fraccionada hasta 2 UI/mL, entre otros. La presencia del factor reumatoide puede producir una subestimación de los resultados de actividad de ADAMTS13, por lo que se debe tener precaución en esta situación.

Rango de referencia

En el inserto del kit se detalla que se realizó un estudio de rango normal con 129 donantes sanos en el equipo ACL AcuStar según la guía de la CLSI obteniéndose un rango de actividad de 60.6-130.6 % con un límite de detección de 0.1% y un rango de linealidad de 0.2-150%.

Nota. Se recomienda verificar dichos rangos y límites en cada laboratorio.

Utilidad clínica

La medición de la actividad de ADAMTS13 es indispensable para el diagnóstico de PTT, diferenciándose de otro tipo de microangiopatías trombóticas, así como el seguimiento de pacientes con esta enfermedad durante su tratamiento. El método presenta alta sensibilidad y especificidad, como ha sido publicado en un metanálisis reciente⁽⁴⁾.

No obstante, pueden presentarse de manera eventual valores menores a 10% en muestras en que, por otros métodos, arrojan resultados cercanos pero superiores a 10%. Es por ello que los resultados siempre deben ser analizados en conjunto con los hallazgos clínicos. Para esto existen índices como el índice PLASMIC, herramientas de ayuda diagnóstica⁽⁵⁾.

Al tratarse de una técnica automatizada, el método CLIA se presenta como una herramienta más rápida cuando se la compara con técnicas como el ensayo inmunoenzimático manual, permitiendo procesar muestras de forma individual, siendo totalmente aplicable a la jornada diaria del laboratorio de Hemostasia en una institución hospitalaria y de ayuda en la toma de decisiones terapéuticas apropiadas en tiempo real.

Conflictos de interés: Marta Martinuzzo ha recibido honorarios de Werfen Latinoamérica por conferencias de laboratorio (no específicas del tema a tratar en la presente ficha técnica) en el IX Curso internacional de avances en trombosis y hemostasia 2024 de la Red de Salud UC-Christus, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Además, ha recibido la inscripción para el congreso ISTH 2025. El resto de los autores declara no poseer conflictos.

Bibliografía

1. Favaloro EJ, Pasalic L, Henry B, Lippi G. Laboratory testing for ADAMTS13: Utility for TTP diagnosis/exclusion and beyond. *Am J Hematol.* 2021;96:1049-1055. <https://doi.org/10.1002/ajh.26241>
2. South K, Lane DA. ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *J Thromb Haemost.* 2018; 16:6-18.
3. Valsecchi et al. Evaluation of a New, Rapid, Fully Automated Assay for the Measurement of ADAMTS13 Activity. *Thromb Haemost.* 2019;119:1767-1772.
4. Deshpande SR, Tarawneh H, Deitzelweig C, Tong J, Zhou T, Chen Y, Cuker A. Rapid ADAMTS13 activity assays for thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2025 Jul 10;146(2):233-246. doi: 10.1182/blood.2025028416.
5. Upadhyay VA, Geisler BP, Sun L, Uhl L, Kaufman RM, Stowell C, Makar RS, Bendapudi PK. Utilizing a PLAS-MIC score-based approach in the management of suspected immune thrombotic thrombocytopenic purpura: a cost minimization analysis within the Harvard TMA Research Collaborative. *Br J Haematol.* 2019 May 26;186:490-498. doi: 10.1111/bjh.15932.
6. Inserto del kit HemosIL AcuStar ADAMTS13 Activity. Instrumentation Laboratory, Werfen.



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/linfoma B esplénico con nucléolos prominentes.

Splenic B-cell leukemia/lymphoma with prominent nucleoli.

Neselis M¹ , Peloso V¹ , Dantuoni J¹ , Mazzeo M¹ , Rey I¹ , Guevara R², Chamorro G³.

¹Servicio de Hematología, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía.

²Laboratorio de Inmunología, Hospital General de Agudos Dr. Carlos G. Durand.

³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital General de Agudos J.M. Ramos Mejía.

msolneselis@gmail.com

Fecha recepción: 25/3/2026

Fecha aprobación: 27/4/2026



IMÁGENES
EN HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

Volumen 30 n° 1: 114-115

Enero - Abril 2026

Palabras claves: Linfoma B esplénico,
Nucléolos prominentes,
Citometría de flujo.

Keywords: Splenic B-cell lymphoma,
Prominent nucleoli,
Flow cytometry.

Introducción

La leucemia/linfoma B esplénico con nucléolos prominentes es una neoplasia de células B maduras recientemente definida en la clasificación de la OMS 2022 (WHO-HAEM5), dentro del grupo de linfomas/leucemias B con compromiso esplénico. Esta entidad surge como respuesta a las limitaciones de la clasificación previa, en la cual diagnósticos como la leucemia prolinfocítica B (B-PLL) y la variante de leucemia de células vellosas (HCL-v) mostraban un importante solapamiento clínico, morfológico e inmunofenotípico⁽¹⁾.

Caso clínico

Paciente de 57 años de edad con cuadro de tres meses de evolución caracterizado por astenia, adinamia y dolor abdominal difuso. Se evidencia leucocitosis y marcada esplenomegalia. Laboratorio: Hto 20.5%; Hb: 4.5 g/dL; leucocitos: 496.000/mm³; plaquetas: 52.000/mm³. LDH 595 UI/L.

Frotis de sangre periférica (SP): leucocitosis a predominio de células de mediano-grande tamaño, relación núcleo/citoplasma elevada, cromatina laxa y nucléolo central. Citoplasma escaso-moderado, débilmente basófilo sin gránulos evidentes. Sombras celulares (tipo Gumprecht), no predominantes. Anisocitosis leve-moderada. Plaquetopenia. (Figura 1). En TC se evidencia hepatomegalia - esplenomegalia de 245x122 mm, adenomegalias (8mm) a nivel axilar izquierdo e inguinal. Citometría de flujo (CMF) SP: 85.7 % Linfocitos B clonales: Células de mediano tamaño, CD45⁺⁺, CD19⁺⁺, CD34⁽⁻⁾, CD20⁺⁺, CD38⁽⁻⁾, CD5⁽⁻⁾, CD10⁽⁻⁾, CD23⁽⁻⁾, CD79b⁺, CD200⁽⁻⁾, CD43⁽⁻⁾, CD31⁺, CD305⁺⁺, CD11c⁽⁻⁾, IgM⁽⁻⁾, CD81⁺⁺, CD62L⁺, CD95⁽⁻⁾ y restricción inmunoglobulina de superficie cadena liviana Kappa. Biopsia de médula ósea: infiltración de MO (85%) por Linfoma B de células pequeñas, CD20 positivo. CD3: negativo. CD10: negativo. CD15: negativo. CD30: negativo. CD34: negativo. CD45: positivo.

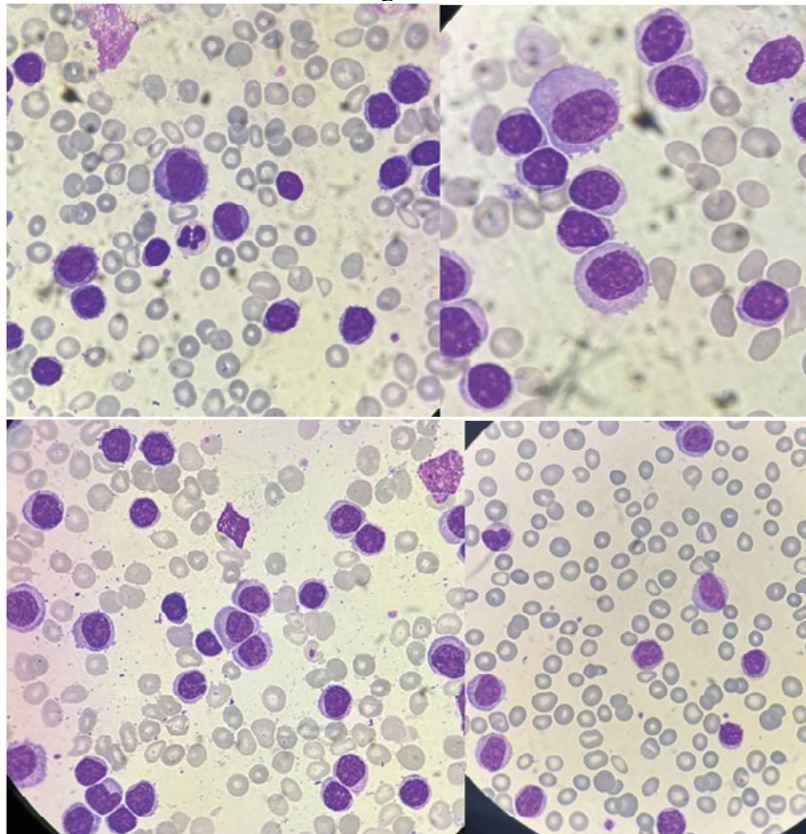
BCL6: negativo. BCL2: positivo. MUM1: negativo. Ki67: positivo 10%. Biología Molecular: TP53 mutado. Evaluación de SNC por CMF: 53% linfocitos B clonales de igual fenotipo. Inicia tratamiento con Ibrutinib actualmente en remisión completa.

Conclusión

Las neoplasias B esplénicas con nucléolos pro-

minentes representan un desafío diagnóstico. En este caso, la sospecha diagnóstica se sustentó en la concordancia entre clínica, citomorfología y CMF (con ausencia de marcadores característicos: CD5-, CD10-, CD23-) permitiendo orientar el caso hacia dicha entidad a pesar de la falta de un marcador definitivo, lo cual resalta la importancia del enfoque integrador para un diagnóstico preciso.

Figura 1.



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

Bibliografía

1. Naresh KN. Understanding splenic B-cell lymphoma/leukaemia with prominent nucleoli: diagnosis, underpinnings for disease classification and future directions. *Br J Haematol.* 2024.
2. World Health Organization. *WHO Classification of Tumours of Haematolymphoid Tumours.* 5th ed. Lyon: IARC; 2022.



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

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

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

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

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

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

Los trabajos se desarrollarán según el siguiente ordenamiento:

1. a) Portada: incluirá los siguientes elementos:

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

- Autores/as:

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

Ejemplo:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

- si los hubiera, se colocarán debajo de la declaración de autoría las personas o instituciones que hayan participado en el estudio que no cumplen los cuatro criterios mencionados precedentemente pero que contribuyeron a su desarrollo podrán 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.



REGLAMENTO DE LA REVISTA HEMATOLOGÍA

HEMATOLOGÍA

- Palabras clave:

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

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

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

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

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

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

g) **Referencias bibliográficas:**

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

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

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

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

Datos respaldatorios

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7) La sección **Drogas nuevas en Hematología** será una actualización acerca de las nuevas drogas utilizadas por la especialidad. Serán solicitadas por el comité editor. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

8) La sección **Comunicaciones breves** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. La longitud no deberá superar las 2.000 palabras y su resumen no debe ser más extenso de las 200 palabras.

9) El **Laboratorio en Hematología** estará dedicada a realizar una ficha técnica de un ensayo utilizado en los laboratorios de Hematología. Será solicitado por el comité editor. Deberá expresar introducción fundamento del ensayo, Características pre analíticas y analíticas del mismo, valores de referencia y su utilidad clínica y hasta 4 citas bibliográficas. La longitud no deberá superar las 3.000 palabras. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

10) La sección **Historia de la Hematología** deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales. Está destinada a divulgar la evolución de la Hematología en Argentina. La longitud no deberá superar las 4.000 palabras.

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

12) **Las Imágenes en Hematología:** estará constituido por material fotográfico en colores de excelente calidad destinado a exponer temas de diversa índole. La longitud no deberá superar las 1000 palabras y se desarrollarán según el orden siguiente: Título, texto conciso, imagen, nombre del autor/es. Podrá agregarse hasta 4 citas bibliográficas. Deberán ser escritas con el formato grafico de los artículos originales.

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

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

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

Conflicto de Interés:

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

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

Se reconocen diferentes categorías de conflicto que detallamos:

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

Imágenes:

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

Aviso de derechos de autor/a

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

Declaración de privacidad

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

Código de ética

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

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

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

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

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

Modelos animales

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

Sociedad Argentina de Hematología, Comité Editor de HEMATOLOGÍA

Julián Álvarez 146 - 1414 - C. A. de Bs. As. - Argentina

E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

The reception of articles will take place through the OJS system on the official website of Revista Hematología: www.revistahematologia.com.ar. You can access the instructions and ask for assistance with the indicated mail. Articles sent outside the system will not be accepted. There are no fees for submitting or processing articles (APC). **Every author must generate a persistent digital identifier (ORCID).**

We will accept the publication of articles from non-Spanish-speaking authors written in English. The current sections of Revista Hematología are:

1. Original articles
2. My opinion
3. Anatomico-clinic discussion of the hematology fellowships
4. Editorial
5. Updates and/or reviews
6. Pediatric hematology
7. New drugs in hematology
8. Brief communications
9. Laboratory
10. History of hematology
11. Case reports
12. Images in hematology
13. Letters to the Editor
14. Narrative Hematology



HEMATOLOGY JOURNAL REGULATIONS

HEMATOLOGÍA

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

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

The articles arrangement should be as follows:

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

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

- Authors:

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

Example:

Pérez V1; González C2

1 Servicio Hematología, Hospital Milstein. Buenos Aires, Argentina

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

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

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

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

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

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

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

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

1. b) **Summary and keywords**

- Summary:

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

- Keywords:

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

- Use terms from the Index Medicus Medical Subjects Headings.

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

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

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

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

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

g) **Bibliographic references:**

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

Include the DOI, if applicable.

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

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

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

Supporting data

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

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

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

2) **My opinion** section is destined to express an expert opinion about a controversial topic commissioned by the Editorial Committee.

Disagreement with this opinion can be expressed through the Letters to the Editor section. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

3) **Anatomo-clinic studies** should be written with the same graphic format and follow the same guidelines as the original articles.

4) **Editorials** will be commissioned by the Editorial Committee. They will have a title and text with monograph characteristics, if possible, with a maximum length of 2,000 words, up to 5 bibliographic references, name of the author, address, zip code, and e-mail address.

5) **Updates and/or revisions** should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 5,000 words.

6) **Pediatric Hematology** section: It will be intended for reviews of hematological topics and clinical cases in children. They should follow the graphic format of original articles.

7) **New drugs in Hematology** section will be an update on new drugs used by this specialty. They will be commissioned by the Editorial Committee. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

8) **Brief communications** section should follow the graphic format of the original articles. The length should not exceed 2,000 words, and the abstract should not exceed 200 words.

9) **Laboratory in Hematology** is intended to perform a datasheet of a trial used in Hematology laboratories. It will be commissioned by the Editorial Committee. It should include an introduction, rationale for the trial, pre-analytical and analytical characteristics, reference values and their clinical benefit, and up to 4 bibliographic references. The length should not exceed 3,000 words. They should follow the graphic format of original articles.

10) The **History of Hematology** section should follow the graphic format of original articles and it is intended to disseminate the evolution of Hematology in Argentina. The length should not exceed 4,000 words.

11) **Case report.** In this section, there is a maximum of 8 bibliographic references allowed. They should follow the graphic format of original articles.

12) **Images in Hematology:** will consist of high-quality colored photographic material, intended to expose topics of diverse nature.

It should not exceed 1,000 words and should be developed in the following order: Title, concise text, image, and name of the authors. Up to four bibliographic references can be added. They should follow the graphic format of the original articles.

13) In the **Letters to the Editor** section, opinions on clinical situations and experiences that can be related or not with the articles published in Revista will be published, with a critical, objective, and/or educational criterion, accepting the right to reply in case of an opinion about any published article. The length should not exceed 1,000 words (up to 4 bibliographic references).

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

Conflicts of interest:

Authors are solely responsible for the content, statements, and authorship of the published articles, and they must clarify in writing if there is any conflict of interest. All participants must include their disclosure in a footnote. From the first edition in 2013, all presentations in Revista Hematología must include a final paragraph in the manuscript that specifies the conflict of interest statement following the attached model.

It is NOT allowed to send to another journal the work submitted to Hematologia. The adapted model of conflict of interest proposed by

the SAH Board of Directors is based on that of the American Society of Hematology and bears the same format as many prestigious journals of our specialty. We refer to all current activities and those carried out in the last year.

Different categories of conflicts of interest are recognized and detailed below:

- 1) Employee
- 2) Consultant
- 3) Share Ownership
- 4) Research funds for own studies (The standard does NOT include multicenter, national, or international Phase II to IV research protocols)
- 5) Conference fees (Speaker)
- 6) Advisory Board Member

Images:

Images must be submitted in jpg format, 300 dpi resolution, they can be sent in color.

Copyright Notice

All the material published in **Revista Hematología** will be transferred to the **Argentine Society of Hematology**. Under the Copyright Act (Act 11723), authors of each accepted work will receive a transfer of copyright form, which must be signed before publication. The authors should keep a copy of the original since the journal is not responsible for damages or loss of the submitted material. The authors should send an electronic version to the email: revista@sah.org.ar

Privacy Statement

The names and email addresses entered in this journal will be used exclusively for the stated purposes and will not be shared with other parties nor used for other purposes.

Code of Ethics

Hematología applies its publishing policy on ethical aspects of scientific publications following the [Committee on Publication Ethics](#) (COPE).

In the event of clinical studies performed on human subjects, the procedures carried out must follow the Ethics standard explicitly from the responsible committee in human experimentation, institutional or regional, and with the 1975 Declaration of Helsinki, amended in 1983 and revised in 1989, which should be explicitly stated in the methodology of the work.

Do not use the names of patients, their initials, or hospital number, especially in the illustrative material.

All research that includes experimental animals must follow the indications in the 'Guide for the care and use of laboratory animals' (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats/>) from the US National Academy of Sciences and the American Physiological Society (APS) (<http://www.the-aps.org/committees/animal/index.htm>).

Articles that do not comply with the Code of Ethics will not be considered for publication.

Animal models

If works in animal models are accepted, the authors should send the appropriate certificate of approval from the project issued by CICUAL (Institutional Committee for the Care and Use of Laboratory Animals).

Argentinean Society of Hematology, Editorial Board of *HEMATOLOGÍA*
Julián Álvarez 146 - 1414 - CABA - Argentina
E-mail: sah@sah.org.ar /// revista@sah.org.ar

REVISTA HEMATOLOGÍA

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

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